

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
LICENCIATURA EN BIOINGENIERÍA MÉDICA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



ANÁLISIS DEL DAÑO RENAL INDUCIDO POR
METOTREXATO Y ASTAXANTINA POR
RADIÓMICA DE IMÁGENES DE RADIOGRAFÍA
SIMPLE E ISOTÓPICA CON ^{99m}TC -BZMAG(III)

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LICENCIADO EN
BIOINGENIERÍA MÉDICA
PRESENTA:

Gael García Serrano

DIRECTORAS

Dra. en C.S Liliana Aranda Lara

Dra. en C.S Nallely Jiménez Mancilla

Toluca, Estado de México, 2025

ANÁLISIS DEL DAÑO RENAL INDUCIDO POR
METOTREXATO Y ASTAXANTINA POR
RADIOMICA DE IMAGENES DE RADIOGRAFIA
SIMPLE E ISOTÓPICA CON $^{99\text{M}}\text{TC}$ -BZMAG(III).



Este trabajo se desarrolló en el Laboratorio Nacional de Investigación y Desarrollo de Radiofármacos (LANIDER), adscrito a la Gerencia de Aplicaciones Nucleares en Salud en el Departamento de Materiales Radiactivos del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ) bajo la dirección académica de la Dra. en C. Nallely Patricia Jiménez Mancilla, con apoyo de la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación SECIHTI. Proyecto 337 Investigadores por México.

Índice general

Resumen.....	1
Abstract.....	2
1. Antecedentes.....	3
1.1. Metotrexato como tratamiento.....	3
1.1.1. Mecanismo de acción	
1.1.2. Absorción, distribución, metabolismo y excreción	
1.1.3. Daño renal como efecto del metotrexato	
1.2. Uso de Astaxantina para mitigar los efectos del metotrexato.....	7
1.3. ^{99m} Tc-BZMAG(III) y su uso en estudios renales.....	9
2. Marco teórico.....	12
2.1. Introducción a la radiómica.....	12
2.1.1. Definición y evolución del concepto	
2.1.2. Importancia de la cuantificación en imágenes médicas	
2.2. Fundamentos de adquisición de imágenes médicas.....	14
2.2.1. Modalidades más utilizadas	
2.2.1.1. Rayos X	
2.2.1.2. Resonancia magnética	
2.2.1.3. Gammagrafia	
2.3. Estándares de adquisición y su impacto en la radiómica.....	16
2.4. Preprocesamiento de imágenes.....	16
2.4.1. Segmentación (manual, semiautomática, automática)	
2.4.2. Normalización y discretización	
2.5. Extracción de características radiómicas	19
2.5.1. Morfológicas (forma, tamaño, volumen)	
2.5.2. Estadísticas de primer orden (media, varianza, simetría, etc.)	
2.5.3. Textura (GLCM, GLRLM, GLSZM, NGTDM, GLDM)	
2.5.4. Softwares más empleados (PyBadiomics, LIFEX)	
2.6. Iniciativas de estandarización.....	31
2.7. Limitaciones y desafíos de la radiómica.....	32
3. Planteamiento del Problema.....	34
4. Justificación.....	35
5. Hipótesis y Objetivos.....	36
5.1. Hipótesis	
5.2. Objetivo General	
5.3. Objetivos Específicos	
6. Metodología	37
6.1. Selección de población	37
6.1.1. Criterios de inclusión	

6.1.2.	Criterios de exclusión	
6.1.3.	Tamaño de muestra y justificación estadística	
6.1.4.	Detalles del modelo murino y dosis administradas	
6.2.	Adquisición de la imagen	41
6.3.	Análisis Radiómico.....	43
6.3.1.	Software empleado	
6.3.2.	Preprocesamiento	
6.3.2.1.	Conversión de volumen vectorial a volumen escalar	
6.3.2.2.	Selección de ROI	
6.3.3.	Segmentación	
6.3.3.1.	Método Otsu	
6.3.4.	Extracción de características	
6.3.4.1.	Criterios de selección	
6.3.5.	Implicaciones Éticas	
7.	Resultados y discusión	51
7.1.	Resultados del análisis Radiómico de imágenes Radiográficas.....	51
7.1.1.	Complejidad/ Desorden de la textura en imágenes Radiográficas	
7.1.2.	Dispersión y forma de la distribución en imágenes Radiográficas	
7.1.3.	Contraste y Homogeneidad en Imágenes Radiográficas	
7.1.4.	Características de Tamaño/Patrones de estructuras en Imágenes Radiográficas	
7.2.	Resultados del análisis Radiómico de imágenes Radioisotópicas.....	57
7.2.1.	Complejidad/ Desorden de la textura en imágenes Radioisotópicas	
7.2.2.	Dispersión y forma de la distribución en imágenes Radioisotópicas	
7.2.3.	Contraste y Homogeneidad en Imágenes Radioisotópicas	
7.2.4.	Características de Tamaño/Patrones de estructuras en Imágenes Radioisotópicas	
7.3.	Discusión.....	63
8.	Conclusiones.....	65
9.	Bibliografía.....	66

Índice de Figuras

- 1.1. Mecanismos antiinflamatorios de la Astaxantina.
- 1.2. Renograma normal, con sus fases. Fase I: Vascular o de aparición del radiotrazador. Fase II: De tránsito cortical y perfusión. Fase III: De Eliminación.
- 1.3. Gammagrafía renal con división de paneles. 1. Perfusión. 2. Excreción 3. Análisis.
- 6.1. Esquema de la metodología general empleada en el estudio.
- 6.2. Sistema de imagen preclínica multimodal XTREME II de Bruker Biospin Corp.
- 6.3. Interfaz inicial de 3D Slicer.
- 6.4. Comparación entre formatos.
- 6.5. Selección de ROI.
- 6.6. Imagen Segmentada mediante Método Otsu.
- 8.1. Complejidad y desorden de la textura en imágenes Radiográficas. Variables: entropía, entropía de corridas, complejidad y no uniformidad del nivel de gris.
- 8.2. Dispersión y forma de la distribución en imágenes Radiográficas. Variables: varianza, varianza de niveles de gris, kurtosis y asimetría.
- 8.3. Contraste y homogeneidad en imágenes Radiográficas. Variables: Contraste, Uniformidad, Energía y Rugosidad.
- 8.4. Características de tamaño/ patrones de estructuras en imágenes Radiográficas. Variables: énfasis en corridas cortas, énfasis en niveles bajos de gris, y énfasis en áreas pequeñas.
- 8.5. Complejidad y desorden de la textura en imágenes Radioisotópicas. Variables: entropía, entropía de corridas, complejidad y no uniformidad del nivel de gris.
- 8.6. Dispersión y forma de la distribución en imágenes Radioisotópicas. Variables: varianza, varianza de niveles de gris, kurtosis y asimetría.
- 8.7. Contraste y homogeneidad en imágenes Radioisotópicas. Variables: Contraste, Uniformidad, Energía y Rugosidad.
- 8.8. Características de tamaño/ patrones de estructuras en imágenes Radioisotópicas. Variables: énfasis en corridas cortas, énfasis en niveles bajos de gris, y énfasis en áreas pequeñas.

Índice de Tablas

- 2.1. Características radiómicas basadas en formas 2D.
- 2.2. Características radiómicas de Primer Orden.
- 2.3. Características radiómicas de la Matriz de Coocurrencia de Niveles de Gris(GLCM).
- 2.4. Características radiómicas de la Matriz de Longitud de Corrida de Niveles de Gris. (GLRLM).
- 2.5. Características Radiómicas de la Matriz de Zonas de Tamaño de Nivel de Gris (GLSZM).
- 2.6. Características Radiómicas de la Matriz de Diferencia de Tonos de Gris Vecinos (NGTDM).
- 2.7. Características Radiómicas de la matriz de dependencia de niveles de gris (GLDM).
- 6.1. Parámetros de adquisición de imagen de rayos x y radioisotópica.
- 6.2. Características Radiómicas Seleccionadas.

RESÚMEN

La radiómica es una disciplina emergente que combina la imagen médica, la estadística y la informática para extraer información cuantitativa de imágenes clínicas, como tomografías, resonancias magnéticas o gammagrafías. A través de algoritmos avanzados de reconocimiento de patrones, permite identificar características texturales y morfológicas imperceptibles al ojo humano, conocidas como “características radiómicas”. En este estudio, se aplicó esta metodología sobre imágenes radiográficas y Radioisotópicas del sistema renal para evaluar el impacto del Metotrexato (MTX), un agente quimioterapéutico ampliamente utilizado cuyo uso prolongado puede inducir nefrotoxicidad, comprometiendo la función renal. Asimismo, se analizó el efecto protector de la Astaxantina (AXT), un carotenoide con propiedades antioxidantes que ha demostrado potencial en la mitigación del daño renal.

Así bien, el objetivo de este proyecto fue: Evaluar el daño renal inducido por Metotrexato (MTX) y el efecto protector de la Astaxantina (AXT) mediante el análisis radiómico de imágenes radiográficas y radioisotópicas en un modelo murino. Para ello, se emplearon 20 ratones CD1 distribuidos en cuatro grupos experimentales (Control, AXT, MTX y AXT+MTX), sometidos a un protocolo de tratamiento durante seis semanas.

Las imágenes fueron adquiridas con el sistema de imagen óptica preclínica BRUKER, in-vivo XTREME II y procesadas en 3D Slicer, utilizando segmentación semiautomática (método de Otsu) y extracción de características radiómicas estandarizadas conforme a la iniciativa IBSI. Se analizaron 15 variables texturales en cada imagen, morfológicas y estadísticas de primer y segundo orden, agrupadas funcionalmente en dominios de Complejidad/desorden de la textura (Entropía, Entropía de corridas, Complejidad, No uniformidad del nivel de gris), Dispersión y forma de la distribución (Varianza, Varianza de niveles de gris, Kurtosis, Simetría), Contraste y homogeneidad (Contraste, Uniformidad, Energía, Rugosidad) y Características de tamaño/patrones de estructuras (Énfasis en corridas cortas, Énfasis en niveles bajos de gris, Énfasis en áreas pequeñas). Para evaluar las diferencias entre los grupos experimentales, se aplicaron dos enfoques estadísticos complementarios. En primer lugar, un análisis de varianza de una vía (ANOVA) seguido de la prueba de Tukey y en segundo lugar, se implementó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, acompañada del método de comparaciones múltiples de Dunn.

El análisis estadístico, mostro que el grupo MTX presentó alteraciones significativas en múltiples variables, como disminución de entropía, complejidad y varianza, y aumento de uniformidad y énfasis en corridas cortas, lo que sugiere daño estructural compatible con fibrosis o necrosis. En contraste, el grupo AXT mostró un perfil más cercano al control, preservando la organización tisular en varias métricas, mientras que el grupo combinado (AXT+MTX) no logró revertir completamente los efectos del MTX, ubicándose en posiciones intermedias. Las imágenes radioisotópicas demostraron mayor sensibilidad para detectar alteraciones funcionales, mientras que las radiográficas ofrecieron mayor resolución estructural.

ABSTRACT

Radiomics is an emerging discipline that integrates medical imaging, statistics, and computer science to extract quantitative information from clinical images. Through advanced algorithms, it enables the identification of textural and morphological features not perceptible to the human eye, known as “radiomic features.” In this study, radiomic analysis was applied to radiographic and radioisotopic images of the renal system to evaluate the nephrotoxic effects of Methotrexate (MTX), a chemotherapeutic agent, and the potential protective role of Astaxanthin (AXT), a carotenoid with antioxidant properties.

A total of 20 CD1 mice were distributed into four experimental groups (Control, AXT, MTX, and AXT+MTX) and subjected to a six-week treatment protocol. Images were acquired with the BRUKER in-vivo XTREME II system and processed in 3D Slicer, applying semi-automatic segmentation (Otsu’s method) and extraction of standardized features following IBSI guidelines. Fifteen radiomic variables were analyzed across domains of texture, shape, distribution, contrast, and structural patterns.

Statistical analysis (ANOVA/Tukey and Kruskal-Wallis/Dunn tests) revealed that MTX induced significant alterations, such as decreased entropy and variance with increased uniformity, suggesting tissue damage. AXT preserved structural integrity in several metrics, while the combination group showed intermediate results. Radioisotopic imaging proved more sensitive for functional assessment, whereas radiography provided superior structural resolution.

CAPÍTULO 1

ANTECEDENTES

Sección 1.1

Metotrexato como tratamiento

El desarrollo de la quimioterapia tradicional encuentra uno de sus hitos fundamentales en la década de 1940, cuando se descubrió la acción terapéutica de los antagonistas del folato en el tratamiento del cáncer. Este hallazgo marcó un punto de inflexión en la medicina oncológica, pues permitió por primera vez concebir una estrategia farmacológica dirigida a interferir en procesos bioquímicos esenciales para la proliferación celular maligna(1). Entre los compuestos pioneros se cuentan la aminopterina de elevada toxicidad y su derivado, el Metotrexato (MTX), cuyas aplicaciones tempranas no se limitaron al cáncer hematológico, sino que incluyeron ensayos en el tratamiento del cáncer de próstata dentro del marco de la terapia hormonal, específicamente a través de enfoques antiandrogénicos (2). Cabe recordar que, incluso antes del estallido de la Segunda Guerra Mundial, ya se habían realizado intentos terapéuticos con sustancias de carácter citotóxico, tales como compuestos arsenicales o gas mostaza. No obstante, estos primeros tratamientos estaban marcados por una toxicidad tan elevada que sus beneficios clínicos eran, en muchos casos, superados por los efectos adversos (3).

Fue sólo a partir de la introducción sistemática del MTX en las prácticas clínicas de los años cuarenta que comenzaron a registrarse avances significativos en términos de eficacia terapéutica. Sin embargo, su uso no está exento de complicaciones farmacológicas relevantes, que deben ser tenidas en cuenta en todo esquema terapéutico.

Por ejemplo, su acción inmunomoduladora contraindica la administración de vacunas durante el tratamiento, y la coadministración de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) puede interferir con su excreción renal, incrementando así el riesgo de nefrotoxicidad, especialmente en casos en los que se emplean altas dosis del fármaco. A su vez, antibacterianos como la combinación trimetoprima/sulfametoxazol que inciden directamente en el metabolismo del ácido fólico pueden potenciar su toxicidad y comprometer la seguridad del tratamiento.

En este contexto, el Metotrexato continúa siendo un agente terapéutico de amplio uso y relevancia clínica, aunque su administración requiere un control riguroso de posibles interacciones farmacológicas que puedan comprometer su eficacia o seguridad (4).

1.1.1 Mecanismo de acción

Desde su introducción en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, el MTX ha sido objeto de constante investigación para esclarecer sus mecanismos de acción. Aunque

inicialmente se destacó como antimetabolito en oncología, estudios recientes han revelado otros efectos, particularmente su capacidad para estimular la liberación de adenosina, un nucleósido con potentes propiedades antiinflamatorias(5).

El MTX inhibe de forma irreversible la dihidrofolato reductasa, bloqueando la síntesis de purinas y pirimidinas necesarias para la proliferación celular. Esta acción, esencial en cáncer, no es la principal en contextos inflamatorios, donde predomina su efecto inmunomodulador. Aunque el ácido fólico puede reducir parcialmente su interferencia en la síntesis de nucleótidos, no previene completamente la toxicidad, lo que ha motivado su suplementación rutinaria(6).

Uno de los hallazgos más relevantes ha sido la implicación de la adenosina extracelular en los efectos antiinflamatorios del MTX(7). El fármaco, en su forma poliglutamada, inhibe la enzima AICAR transformilasa (AICAR-TF), lo que provoca acumulación intracelular de AICAR. Esta inhibe la adenosín monofosfato desaminasa, favoreciendo su liberación y conversión en adenosina por la ecto-5'-nucleotidasa (CD73)(8-10).

La adenosina generada activa receptores A₂, vinculados a efectos antiinflamatorios sistémicos, aunque también a fenómenos patológicos como la fibrosis hepática. Debido a su corta vida media, su medición directa es difícil; por ello, la mayoría de las evidencias provienen de modelos con inhibidores enzimáticos, antagonistas específicos o ratones deficientes en CD73(8).

Compuestos como la cafeína, antagonista inespecífico de los receptores de adenosina, han demostrado interferir con los efectos del MTX en modelos animales e in vitro. Esto ha llevado a sugerir que el consumo habitual de cafeína podría reducir su eficacia(9). Sin embargo, los estudios en humanos han arrojado resultados mixtos, sin evidencia concluyente en enfermedades como la psoriasis(10).

La acción antiproliferativa del MTX también se relaciona con efectos adversos como estomatitis, anemia o alopecia. Algunos pacientes experimentan fatiga postdosis, atribuida a una posible liberación de adenosina en el sistema nervioso central, efecto que podría mitigarse con aminofilina, un antagonista adenosinérgico(11).

Además, el MTX inhibe la expansión de linfocitos T activados por antígenos, efecto observado tanto in vitro como en estudios clínicos, lo que amplía su potencial terapéutico en enfermedades autoinmunes(12).

1.1.2 Absorción, distribución, metabolismo y excreción

El comportamiento farmacocinético del MTX depende de la dosis, vía de administración y funcionalidad de los sistemas de absorción y eliminación. A dosis menores de 30 mg/m², su absorción gastrointestinal es casi completa, permitiendo su uso oral en ciertos contextos clínicos. Sin embargo, dosis superiores a 80 mg/m² presentan una absorción intestinal limitada y cinética incompleta, lo que reduce su biodisponibilidad y sugiere un mecanismo de absorción saturable, posiblemente mediado por transporte activo(13).

Estudios han demostrado que dosis orales bajas de MTX pueden ser tan eficaces como las parenterales si se mantienen equivalencias molares. En esquemas orales bisemanales se han observado respuestas clínicas y perfiles de toxicidad comparables, consolidando esta vía como opción viable en enfermedades inflamatorias crónicas.

La administración intratecal permite una liberación lenta desde el sistema nervioso central al plasma, manteniendo niveles citotóxicos por más tiempo que la vía intravenosa. Dosis de entre 10–15 mg/m² intratecales pueden triplicar el tiempo de exposición plasmática respecto a la vía sistémica(14).

Tras la administración intravenosa, el MTX se distribuye inicialmente en el espacio extracelular (18% del peso corporal), y luego se redistribuye en el agua corporal total (76%)(15). Su eliminación sigue una cinética trifásica: una fase inicial de 0.75 ± 0.11 h, una de redistribución de 2.06 ± 0.16 h, y una fase terminal de 10.4 ± 1.8 h, esta última vinculada a toxicidad en tejidos de alta proliferación, como la médula ósea y mucosa gastrointestinal, que puede manifestarse entre 6 y 48 horas tras la administración(16).

Aunque se creía que el MTX no sufría metabolización significativa, estudios recientes han detectado metabolitos en orina y plasma, así como formas poliglutamadas en el hígado y un derivado ptericoico en plasma, lo que sugiere metabolismo hepático e intestinal más complejo(17).

La eliminación es predominantemente renal, con una depuración de 110 cc/min/m², de los cuales 103 cc/min/m² corresponden a excreción renal. Un 90% de la dosis intravenosa se elimina por orina en 24 horas. A bajas concentraciones, se produce reabsorción tubular; a concentraciones altas, predomina la secreción activa(18).

En menor medida, también se elimina por vía fecal. Entre 1–2% de la dosis intravenosa y hasta 28.6% de la oral (a 80 mg/m²) se excreta sin cambios o como metabolitos, reflejando saturación del transporte intestinal(18).

1.1.3 Daño renal por efecto del Metotrexato

Uno de los efectos adversos más relevantes asociados al uso de MTX, especialmente en regímenes de dosis intermedias o elevadas, es la toxicidad renal. Esta puede manifestarse clínicamente a través de parámetros como azoemia, hematuria, cistitis e incluso insuficiencia renal aguda. La principal causa subyacente de dicha nefrotoxicidad radica en la cristalización intratubular de MTX o de su metabolito 7-hidroximetotrexato, lo cual conduce a la obstrucción del sistema tubular renal y, por ende, a un deterioro progresivo de la función excretora del riñón.

Ante este riesgo, las guías terapéuticas recomiendan medidas profilácticas estrictas durante la administración de MTX en dosis moderadas o altas. Entre estas, se encuentra la alcalinización de la orina lograda mediante la administración oral o intravenosa de bicarbonato de sodio y una hidratación intensiva que asegure una diuresis superior a los 100

mL por hora(19). Estas estrategias buscan mantener al MTX en una forma más soluble dentro del túbulo renal, evitando su precipitación y posterior daño estructural.

Cabe destacar que la prolongación del tiempo de eliminación plasmática del MTX secundaria a la disfunción renal contribuye significativamente a la intensificación de otros efectos tóxicos, como estomatitis, mucositis y mielosupresión. Por tal motivo, resulta fundamental implementar un monitoreo constante de la función renal durante la terapia, el cual debe incluir la evaluación de la creatinina sérica, el estado de hidratación del paciente, el pH urinario y la concentración sérica de MTX en distintos intervalos post-administración.

Dado que más del 90% del MTX se elimina de forma inalterada por vía renal, cualquier alteración en la función excretora renal compromete directamente la farmacocinética del fármaco. La retención plasmática sostenida que resulta de esta disfunción genera un aumento acumulativo de sus efectos adversos sistémicos, por lo que identificar estrategias de nefroprotección efectivas se ha convertido en un objetivo prioritario para optimizar el uso clínico de este antifolato(20).

Aunque tradicionalmente se asumía que las dosis bajas de MTX no implicaban riesgos relevantes para la función renal, estudios recientes en pacientes con artritis reumatoide han desmentido esta noción. Evidencias actuales han demostrado que incluso en dosis consideradas seguras, pueden observarse alteraciones tanto en la función glomerular como en la función tubular. Esta susceptibilidad puede deberse a factores inherentes a la inflamación crónica, la comorbilidad renal previa o interacciones farmacológicas no consideradas.

Si bien la hidratación vigorosa y la alcalinización urinaria se mantienen como pilares fundamentales en la prevención de la nefrotoxicidad, estas medidas no garantizan por completo la ausencia de daño renal. La persistencia de casos de toxicidad a pesar del cumplimiento de los protocolos profilácticos sugiere que el mecanismo de lesión renal inducido por MTX puede involucrar no solo la cristalización intratubular, sino también efectos citotóxicos directos sobre las células epiteliales del túbulo renal o mecanismos inmunomediados aún no completamente dilucidados(21).

Por estas razones, el abordaje clínico del paciente bajo tratamiento con MTX debe contemplar una evaluación exhaustiva del riesgo renal individual, la implementación de medidas preventivas estandarizadas y una vigilancia estricta mediante parámetros bioquímicos seriados. Este enfoque integral resulta esencial para minimizar el impacto de la toxicidad renal y garantizar la continuidad terapéutica con seguridad y eficacia(22).

Sección 1.2

Uso de Astaxantina, efectos adversos del Metotrexato

La Astaxantina (AXT) es un pigmento liposoluble que forma parte de la subclase de las xantofilas, que son carotenoides oxigenados. Su biosíntesis vegetal utiliza el licopeno como precursor metabólico. En especies acuáticas como los crustáceos y los salmónidos, particularmente aquellos cultivados en sistemas de acuicultura, la AXT se convierte en el pigmento clave utilizado en la alimentación con el objetivo de producir la tonalidad naranja-rojiza distintiva, debido a la falta de fuentes naturales de carotenoides en estos ambientes regulados.

Aparte de su aplicación en la alimentación animal, la AXT ha despertado un creciente interés en la investigación biomédica por su destacada habilidad antioxidante. Esta característica ha sido vinculada con una variedad de posibles beneficios, que incluyen efectos de protección contra enfermedades cardiovasculares, procesos neoplásicos y varias alteraciones del sistema inmunológico, situándola como un compuesto de importancia terapéutica en ascenso, estableciéndola como un compuesto de creciente importancia terapéutica.(23).

La inflamación, en su naturaleza fisiológica esencial, simboliza una reacción adaptativa del sistema inmunológico ante agresiones tanto externas como internas como infecciones, traumas, toxinas o radiación. Aunque desempeña un papel vital en la expulsión de agentes dañinos y en el fomento de la regeneración de los tejidos, la persistencia de una respuesta inflamatoria descontrolada puede derivar en un proceso patológico persistente. Dentro de los trastornos relacionados con la inflamación no solucionada se encuentran la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), afecciones inflamatorias intestinales, alteraciones neurodegenerativas, aterosclerosis y artritis reumatoide.

Durante los últimos años, se ha avanzado en la identificación de biomarcadores asociados a la inflamación crónica, como las proteínas de fase aguda (APP), prostaglandinas, leucotrienos, citocinas, quimiocinas, purinas, aminas biógenas, moléculas de adhesión, y en la elucidación de rutas intracelulares clave como NF- κ B, MAPK y JAK/STAT. En este contexto, la AXT ha demostrado ejercer efectos antiinflamatorios mediante la modulación directa o indirecta de estos mecanismos celulares (Figura 1.1), consolidándose como un compuesto con potencial terapéutico en el control de enfermedades inflamatorias crónicas.

En modelos preclínicos de glomeruloesclerosis segmentaria focal (FSGS), una nefropatía caracterizada por daño progresivo del glomérulo renal, el tratamiento con AX se ha asociado con una mejora significativa en la función renal. Estos efectos beneficiosos parecen estar mediados por la inducción de la expresión de Nrf2, un factor de transcripción clave en la defensa antioxidante celular, y por la inhibición de la activación del inflammasoma NLRP3, un complejo proteico intracelular implicado en la producción de citocinas proinflamatorias como IL-1 β .

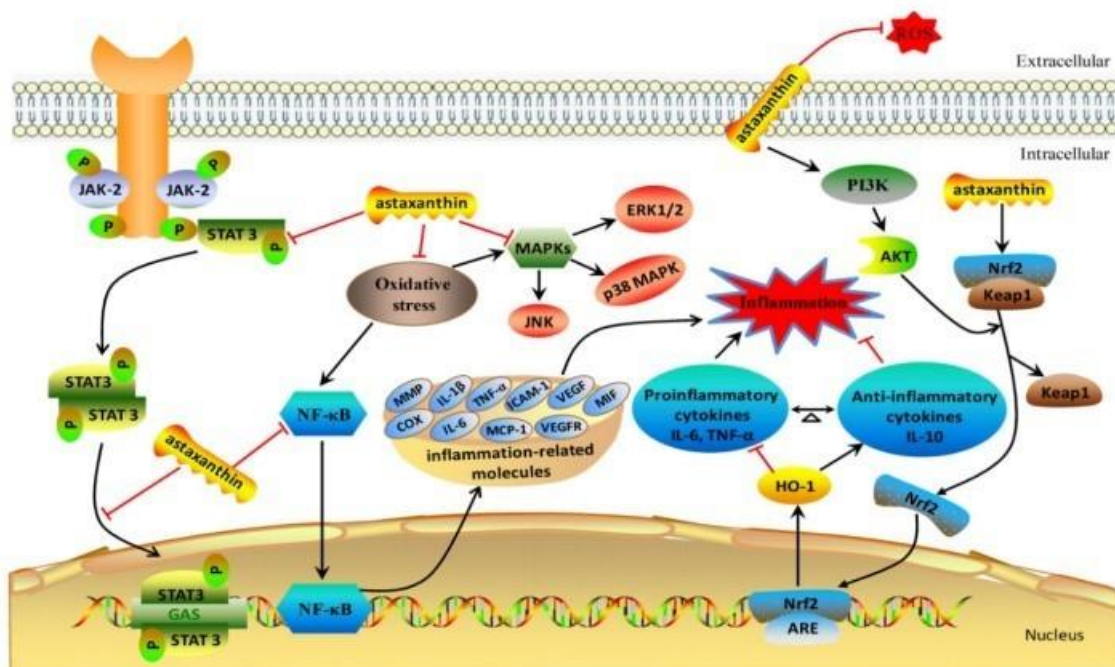


Figura 1.1. Mecanismos antiinflamatorios de la Astaxantina.

Además, la AXT ha mostrado efectos protectores frente a daños inducidos por isquemia/reperfusión (IR) en múltiples órganos, incluyendo el riñón. Este beneficio se ha atribuido a su capacidad para mitigar el estrés oxidativo y modular la respuesta inflamatoria. En modelos de lesión renal aguda inducida por medios de contraste yodados, la Astaxantina ejerce su acción mediante la regulación de las vías SIRT1-p53 y SIRT1/FOXO3a, ambas involucradas en la homeostasis celular, apoptosis y defensa antioxidante.

Asimismo, en el contexto de lesión hepática por IR, la AX ha demostrado efectos hepatoprotectores al reducir tanto la apoptosis como la autofagia. Este efecto se vincula a la supresión de especies reactivas de oxígeno (ROS), la disminución en la expresión de citocinas proinflamatorias, y la inhibición de la vía MAPK, señalizando así un perfil multifacético en su acción biológica(24).

Estos hallazgos respaldan el potencial de la AXT no solo como agente antiinflamatorio sistémico, sino también como una molécula con efectos específicos sobre órganos blanco como el riñón, situándola como una posible estrategia coadyuvante en enfermedades renales inflamatorias, incluyendo aquellas asociadas al uso de MTX.

Sección 1.3

^{99m}Tc -BZMAG(III) y su uso en estudios renales

El complejo ^{99m}Tc -BZMAG(III), derivado de la benzoil-mercaptoacetilglicina y marcado con ^{99m}Tc , se ha consolidado como una herramienta diagnóstica eficaz en el estudio de la función renal, particularmente en la evaluación de la secreción tubular. Gracias a sus propiedades físicas y dosimétricas adecuadas.

Este compuesto, al contener ^{99m}Tc , presenta una energía gamma de 140 keV y una vida media física de aproximadamente 6 horas, mientras que como compuesto, tiene una vida media biológica de aproximadamente 4 horas. Solo el sistema renal recibe tecnecio, que se encuentra en el estado de oxidación +5, sin captación considerable en otros órganos. Según la farmacocinética, la secreción tubular representa el 97 % de la captación máxima de ^{99m}Tc -BZMAG(III), con una extracción inicial del 60 %. Su principal vía de expulsión es el riñón, donde la filtración glomerular y la secreción tubular activa actúan conjuntamente.(25).

Por sus propiedades, este radiofármaco es particularmente beneficioso en grupos pediátricos y en pacientes con trastornos en la función renal, en los que ha evidenciado beneficios diagnósticos evidentes en comparación con otros medicamentos como el ^{99m}Tc -DTPA, cuya excreción se restringe a la filtración glomerular. La vejiga es su órgano de detección, y su eficacia en el diagnóstico se conserva incluso en situaciones de insuficiencia renal. Adicionalmente, en investigaciones funcionales de hipertensión renovascular, el uso de captopril facilita la distinción entre pacientes con y sin estenosis renales, dado que en los primeros disminuye la liberación de MAG(III) en el plasma, mientras que en los segundos lo aumenta.

En el proceso de marcaje, el compuesto es sometido a un calentamiento con el objetivo de eliminar el grupo S-benzoyl, que tiene como objetivo estabilizar la molécula para su almacenaje. Sin embargo, en el BZMAG(III), este grupo se mantiene con el objetivo de mantener las propiedades farmacológicas deseadas. En adultos, la dosis que se administra es de 296 MBq (8 mCi) vía intravenosa. Se utiliza una dosis de 3.7 MBq/kg (0.10 mCi/kg) en pacientes pediátricos, con una dosis mínima de 14.8 MBq (0.4 mCi). El protocolo de investigación comprende una etapa inicial activa de 60 segundos, seguida por adquisiciones cada 5 minutos durante un lapso total de 25 minutos.(26).

En contraste con el ^{99m}Tc -DTPA, el ^{99m}Tc -BZMAG(III) muestra una relación superior entre la señal y el rubor renal debido a su elevada vinculación con proteínas plasmáticas (97%) y su retención intravascular. Esta particularidad justifica su predominio en la excreción tubular y la limitada filtración glomerular. Aunque su aclaramiento general es inferior al del hipuran (cerca del 60%), su uso clínico ofrece varios beneficios, en particular en términos de calidad de imagen y biodisponibilidad.

La presencia ocasional de actividad en el hígado y las vías biliares durante la gammagrafía puede explicarse por la posibilidad de que una pequeña porción del radiofármaco se excrete

por vía hepatobiliar. Con una vida media de eliminación ($T_{1/2}$) de 6 a 10 minutos, la captación renal alcanza su punto máximo entre 3 y 5 minutos después de la administración. Aproximadamente el 90 % de la dosis se elimina en tres horas en personas con función renal preservada, según un modelo de eliminación biexponencial.

Un renograma con ^{99m}Tc -BZMAG(III) se considera un estudio dinámico que permite el seguimiento de la perfusión renal y el drenaje vesical. Tanto la excreción tubular como la filtración glomerular se utilizan para eliminar el trazador. Su objetivo principal es identificar la obstrucción del tracto renal o la hidronefrosis. La Figura 1.2 muestra las tres fases de un renograma típico. La primera, denominada fase de perfusión, suele durar de 30 a 60 segundos y significa la entrada del radiotrazador en los riñones. La aparición del radiotrazador en los túbulos es lo que define la segunda fase, también denominada fase de concentración tubular; dura de uno a cinco minutos y se muestra como un pico en el renograma. La tercera fase, también conocida como fase de eliminación, suele comenzar de 4 a 8 minutos después de la inyección del radiotrazador y está representada por una pendiente descendente en el renograma que muestra la excreción del radiotrazador.

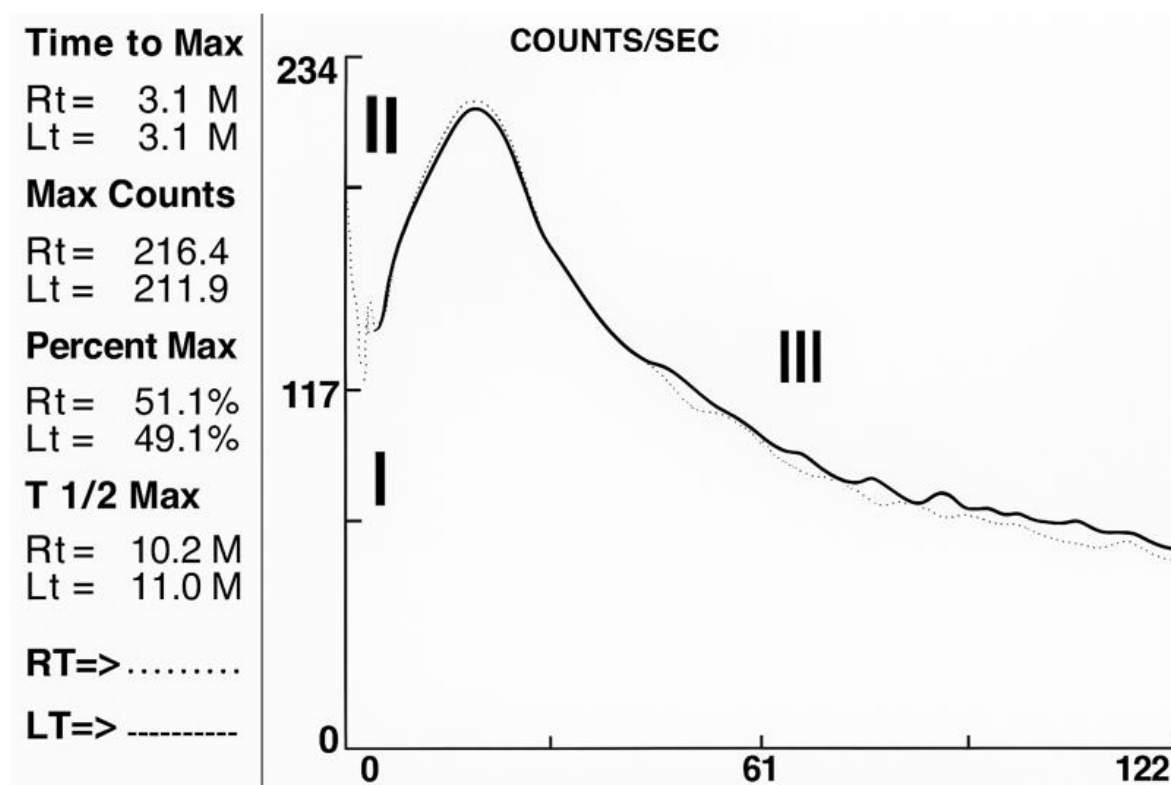


Figura 1.2. Renograma normal. Fase I: Vascular o de aparición del radiotrazador. Fase II: De tránsito cortical y perfusión. Fase III: De Eliminación.

La observación de las imágenes puede variar en apariencia, pero deben contener 3 paneles de imágenes: Un panel de perfusión, un panel de excreción y un panel de análisis (Figura 1.3). Dependiendo el nivel de absorción se puede interpretar alguna obstrucción o algún problema que involucre la función renal.

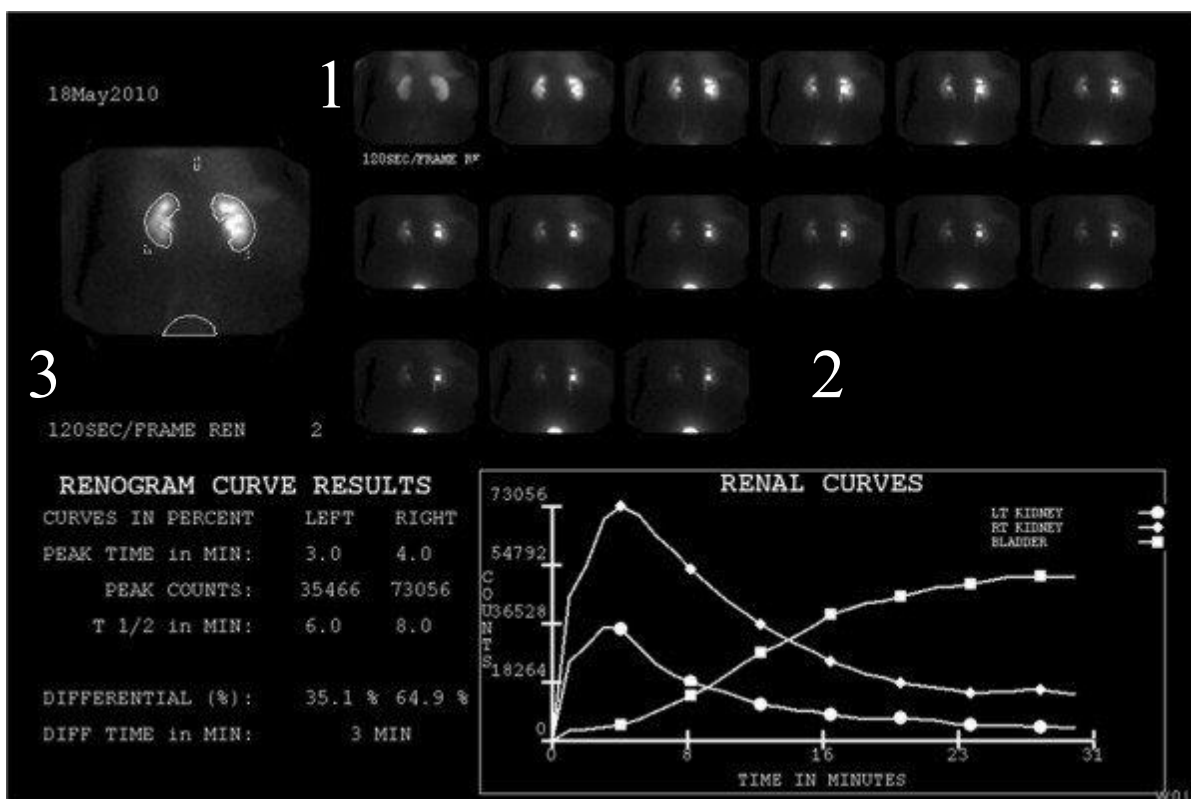


Figura 1.3. Gammagrafía renal con división de paneles. 1. Perfusión. 2. Excreción 3. Análisis.

CAPÍTULO 2

MARCO TEÓRICO

Sección 2.1

Introducción a la radiómica

2.1.1 Definición y evolución del concepto

La radiómica se ha convertido en una herramienta de investigación de vanguardia que utiliza el análisis computacional de datos obtenidos de imágenes médicas para identificar y aplicar biomarcadores (27). Este campo se basa en la idea de que las imágenes radiológicas abarcan diversas características fisiopatológicas que, al medirse metódicamente, pueden proporcionar datos pertinentes sobre el estado funcional y físico de los tejidos observados. La interpretación visual y subjetiva tradicional de las imágenes médicas se transforma mediante este método cuantitativo en una rica fuente de datos estructurados que pueden procesarse para facilitar la toma de decisiones terapéuticas, la estratificación pronóstica y el diagnóstico.

Varios rasgos matemáticos, a menudo llamados "características", que definen las variables morfológicas, texturales, estadísticas y espaciales del área de interés, son automáticamente extraídos como parte del proceso de radiación. El avance de algoritmos avanzados que facilitan la identificación de patrones delicados, a menudo imperceptibles para el ojo humano, ha sido motivado por la demanda de un gran volumen y exactitud. El progreso de esta disciplina se ha debido en gran parte al incremento exponencial de la potencia de computación, además de los progresos en redes neuronales profundas y aprendizaje automático. En consecuencia, se ha observado un incremento significativo en la producción científica en radiómica. De acuerdo con los registros de PubMed, se han registrado más de 15 000 trabajos relacionados a la radiómica desde su primera publicación hasta 2025(28).

El desarrollo de la inteligencia artificial (IA) está íntimamente relacionado con las raíces conceptuales de la radiómica. Esta se basa en algoritmos capaces de analizar grandes cantidades de datos y extraer conclusiones complejas con gran precisión(29). La IA da origen al aprendizaje automático, un subcampo que permite la segmentación de regiones objetivo o anatómicas en imágenes médicas, el reconocimiento de patrones y el reconocimiento estructural. Por ejemplo, la planificación de radioterapia lo utiliza ampliamente(30).

En el ámbito clínico, la imagenología médica es útil para mucho más que simplemente identificar la presencia o ausencia de lesiones. Determinar el grado de daño tisular y pronosticar la posible respuesta del tejido afectado al tratamiento es cada vez más importante, además de detectar alteraciones estructurales. Para lograr este grado de precisión diagnóstica, se han desarrollado técnicas digitales basadas en biomarcadores derivados de imágenes. Estas permiten la extracción automática de datos cuantitativos que no son detectables mediante la evaluación visual convencional.(31).

2.1.2. Cuantificación de imágenes medicas

En el ámbito clínico, la imagenología médica es útil para mucho más que simplemente identificar la presencia o ausencia de lesiones. Determinar el grado de daño tisular y pronosticar la posible respuesta del tejido afectado al tratamiento es cada vez más importante, además de detectar alteraciones estructurales. Para lograr este grado de precisión diagnóstica, se han desarrollado técnicas digitales basadas en biomarcadores derivados de imágenes. Estas permiten la extracción automática de datos cuantitativos que no son detectables mediante la evaluación visual convencional.(32).

Los biomarcadores de imagen se describen como características medibles derivadas directamente de investigaciones de imagenología médica. Su mayor valor reside en su habilidad para representar de forma imparcial los procesos fisiológicos normales y sus cambios patológicos o reacciones terapéuticas. Estos pueden incluir desde elementos morfológicos fundamentales como el volumen, la forma o la dimensión de una estructura, hasta descripciones complejas producidas a través de algoritmos sofisticados de análisis computacional.

Una de sus mayores fortalezas reside en su habilidad para transformar la información visual contenida en una imagen en un conjunto normalizado de variables numéricas, que pueden estar vinculadas con propiedades tisulares particulares. Esta modificación promueve la valoración objetiva y reproducible de las imágenes, facilitando comparaciones entre diferentes pacientes o etapas del monitoreo clínico. Además, estos biomarcadores, al ser representados espacialmente a través de métodos como mapas de calor, simplifican la detección de patrones distributivos y la interpretación minuciosa de áreas anatómicas o funcionales de relevancia.(33).

La integración de biomarcadores de imagen dentro de flujos de trabajo clínico y de investigación ha abierto nuevas posibilidades para la medicina personalizada, al permitir una evaluación más detallada del fenotipo tumoral, el pronóstico de ciertas patologías o la evaluación temprana de la eficacia terapéutica. Este enfoque marca una transición desde la imagen cualitativa tradicional hacia un paradigma cuantitativo, automatizado y orientado a la toma de decisiones basadas en datos.

Sección 2.2

Fundamentos de adquisición de imágenes medicas

2.2.1 Modalidades más utilizadas

2.2.1.1 RAYOS X

Por su facilidad de acceso, rapidez y habilidad para ofrecer datos estructurales esenciales, la radiografía simple se destaca como una de las técnicas de diagnóstico por imágenes más utilizadas. Esta metodología se fundamenta en la emisión de radiografías, que penetran los tejidos del cuerpo y se absorben de manera distinta dependiendo de la densidad y la composición del tejido con el que interactúan. Los tejidos con mayor densidad, como el óseo, absorben una mayor cantidad de radiación y se presentan en la imagen como áreas hiperdensas (blancas). En cambio, los espacios aéreos, que proporcionan una resistencia reducida al paso de los rayos X, se presentan como áreas hipolúcidas (negras) en la radiografía, en tanto que los tejidos suaves, menos densos, generan una gama de grises.(34).

El diagnóstico de la calidad de la imagen digital requiere resolución espacial. El número de píxeles que componen la matriz de la imagen, que suele mostrarse en dos dimensiones (X e Y), determina esta resolución. Actualmente, en el ámbito clínico se utilizan con frecuencia imágenes con una resolución de 2000×2500 píxeles, lo que facilita la detección precisa de detalles minúsculos por parte del ojo humano sin perder información importante que pudiera influir en el diagnóstico, esta densidad de píxeles garantiza una interpretación precisa de los contrastes producidos por la atenuación de los rayos X.(34).

Gracias al procesamiento de datos que permite su digitalización, las imágenes pueden almacenarse, transmitirse y analizarse cuantitativamente mediante métodos como la radiómica. De este modo, una radiografía tradicional se convierte en una posible fuente de datos estructurados de los que se pueden extraer características numéricas para encontrar patrones sutiles invisibles al ojo humano. Por lo tanto, las radiografías digitales, combinadas con herramientas analíticas sofisticadas, constituyen una herramienta invaluable para la detección temprana de enfermedades, el tratamiento individualizado y la monitorización longitudinal de las mismas.

2.2.1.2 RESONANCIA MAGNETICA

La resonancia magnética (RM), una de las técnicas de diagnóstico por imagen más integrales, ofrece una ilustración minuciosa de las estructuras anatómicas internas y facilita la evaluación de funciones corporales como la perfusión de tejidos, la difusión molecular y la actividad metabólica. Los intensos campos magnéticos y los pulsos de radiofrecuencia interactúan para estimular los protones en los tejidos corporales humanos, facilitando así el funcionamiento de la RM. Estos protones producen señales que el escáner identifica al ser excitados, y que posteriormente retornan a su estado basal. La reconstrucción de imágenes

de alta resolución y contraste en escala de grises se simplifica debido a la intensidad de estas señales, reguladas por las características físicas y químicas del tejido.(35).

Al evaluar la calidad de las imágenes de resonancia magnética, se tienen en cuenta cuatro factores importantes. Para la planificación quirúrgica o el seguimiento de lesiones, la precisión geométrica es crucial, ya que garantiza que la imagen adquirida mantenga fielmente el tamaño y la forma del objeto o la estructura en estudio. En segundo lugar, la uniformidad de la señal (que exige que regiones anatómicamente similares presenten intensidades de señal similares) se verifica habitualmente utilizando fantasmas con soluciones uniformes. El tercer parámetro, la relación señal-ruido (SNR), se ve directamente influenciado por el tamaño del vóxel y por el grosor del corte, el número de excitaciones (NEX), el ancho de banda, la resolución espacial (codificación de fase y frecuencia), el campo de visión (FOV) y el tamaño del vóxel. De igual forma, se evalúan la posición y el grosor del corte para garantizar que las secuencias previstas coincidan con las posiciones anatómicas reales del paciente y que el grosor de cada corte mantenga la precisión necesaria para un análisis diagnóstico preciso.(36).

3.2.1.3 GAMMAGRAFÍA

Respecto a la gammagrafía, este método es exclusivo, dado que emplea radioisótopos para generar imágenes funcionales a través de la emisión de radiación gamma, recogida por cámaras especializadas. En contraposición a otros procedimientos enfocados en la estructura, la gammagrafía se enfoca en la función orgánica, lo que facilita la identificación de alteraciones metabólicas o fisiológicas antes de que se expresen como modificaciones morfológicas externas. Por esta razón, es un instrumento crucial para la identificación precoz y el monitoreo de enfermedades tales como el cáncer, alteraciones endocrinas, infecciones y patologías óseas.(37).

La calidad de las imágenes de medicina nuclear se ve influenciada tanto por las herramientas utilizadas como por el análisis cuantitativo de las características que permiten una evaluación estandarizada. Estos parámetros (contraste, relación señal-ruido y relación señal-fondo) permiten medir objetivamente la capacidad de la imagen para discriminar entre las estructuras de interés y el fondo. Para mejorar esta evaluación, se han sugerido métodos computacionales como el análisis discriminante y la agrupación en clústeres; estos métodos ofrecen varias ventajas sobre los métodos de evaluación subjetiva más tradicionales, como la curva ROC. Estas técnicas son más rápidas y eficientes, reducen la dependencia del observador y facilitan el control de calidad sistemático y la mejora continua de los procesos de diagnóstico en medicina nuclear.(38).

Sección 2.3

Estándares de adquisición y su impacto en la radiómica

Las imágenes biomédicas, como las descritas anteriormente, se adquieren mediante métodos bidimensionales (2D) o tridimensionales (3D). Cada modalidad de imagen posee propiedades únicas que afectan directamente los datos que se pueden obtener. Dado que el objetivo de la radiómica es extraer información cuantitativa significativa de las imágenes médicas, esta variabilidad es un componente crucial del campo.

Si se utilizan diferentes equipos, configuraciones o protocolos de adquisición, los resultados pueden diferir significativamente incluso con la misma modalidad de imagen, como dos estudios de resonancia magnética. La validez de los resultados obtenidos puede verse comprometida por estas variaciones técnicas, que pueden alterar los valores numéricos obtenidos y producir cambios aparentes de interés biológico que no reflejan fielmente las verdaderas alteraciones fisiopatológicas.

Se han desarrollado iniciativas internacionales para estandarizar los procedimientos de adquisición y reconstrucción de imágenes con el fin de reducir estas variaciones y garantizar la precisión y comparabilidad de los datos extraídos. Entre ellas se encuentran la Alianza Europea de Biomarcadores de Imagen, respaldada por la Sociedad Europea de Radiología, y la Alianza de Biomarcadores de Imagen Cuantitativos (QIBA) (39,40).

El objetivo principal de estas iniciativas es garantizar que los biomarcadores cuantitativos derivados de imágenes médicas puedan medirse con un alto grado de precisión y reproducibilidad. Tras su obtención, las fotos se almacenan en grandes bases de datos y se someten a un preprocesamiento preliminar que busca estandarizar los datos antes del análisis, garantizando así su consistencia y su base científica.

Sección 2.4

Preprocesamiento de la imagen

2.4.1 Segmentación

Una herramienta esencial en la práctica médica contemporánea es la imagenología. El procesamiento de imágenes biomédicas permite delinear de forma eficaz y no invasiva la anatomía interna del paciente, lo que facilita la identificación de características anatómicas y regiones clínicamente significativas. Dado que marca el inicio de la simulación precisa de una estructura anatómica específica en tres dimensiones a partir de su forma real, la segmentación se ha convertido en un paso crucial en este proceso. Su uso es crucial para automatizar diferentes procesos radiológicos y facilitar el diagnóstico.

El tipo de imagen, la región anatómica de interés y el estudio o tratamiento previsto influyen en las técnicas de segmentación utilizadas. Por ejemplo, se requieren métodos y especificaciones diferentes para segmentar la arquitectura cerebral que para segmentar un órgano como el hígado. La precisión y la eficacia de los algoritmos de segmentación también se ven considerablemente afectadas por elementos como el ruido, la configuración adecuada del umbral, los efectos de volumen parcial y el movimiento del paciente durante la adquisición de la imagen. Actualmente, no existe una técnica de segmentación eficiente para todas las modalidades de imágenes médicas.

Según el nivel de intervención humana, las técnicas de segmentación se pueden dividir en tres clases: totalmente automatizadas, semiautomatizadas y manuales(41). Durante el laborioso proceso de segmentación manual, el experto debe ceñirse a las estructuras de interés, segmento por segmento. Este método puede ser preciso, pero requiere mucho tiempo y es propenso a la variabilidad interobservador(42). Por el contrario, la segmentación semiautomatizada genera una segmentación inicial mediante técnicas informáticas preestablecidas que posteriormente deben ser revisadas y ajustadas por un operador humano(43).

Por último, la segmentación automatizada proporciona un método más escalable y eficaz para el análisis exhaustivo de imágenes médicas, minimizando la intervención del operador mediante técnicas de aprendizaje automático. El operador debe rastrear directamente las regiones de interés en las imágenes médicas para utilizar la técnica más antigua y fundamental: la segmentación manual. Este tipo de segmentación se caracteriza por su alta inversión de tiempo, una considerable variabilidad interobservador y una gran dependencia del criterio humano, ya que diferentes expertos pueden definir la misma estructura de forma diferente, lo que produce resultados contradictorios.(44).

Dado que otorga al operador un control total sobre el proceso y le permite aplicar directamente sus conocimientos anatómicos especializados, la segmentación manual sigue siendo ampliamente utilizada a pesar de estas desventajas. Este método es especialmente útil cuando se requiere un alto nivel de precisión morfológica o cuando no se dispone de métodos computacionales fiables. Sin embargo, debido a su baja escalabilidad y elevados costes operativos, la segmentación manual a menudo se descarta cuando las soluciones automatizadas o semiautomatizadas producen resultados suficientes.

A pesar de estas desventajas, la segmentación manual se sigue empleando con frecuencia, ya que permite al operador un control total sobre el procedimiento y le permite aplicar inmediatamente sus conocimientos anatómicos especializados. Este enfoque es especialmente útil cuando se requiere un alto grado de precisión morfológica o cuando los métodos computacionales no son lo suficientemente fiables. Sin embargo, cuando las opciones semiautomatizadas o automatizadas producen buenos resultados, la segmentación manual a menudo se ignora debido a su baja escalabilidad y elevados costes operativos.

A pesar de los avances significativos en el desarrollo de métodos totalmente automatizados, estos aún presentan múltiples limitaciones. Uno de los principales desafíos radica en que la mayoría de los algoritmos basados en inteligencia artificial requieren de conjuntos de datos extensos, bien curados y etiquetados para su entrenamiento. Sin embargo, este tipo de bases

de datos aún es escaso para muchas estructuras anatómicas o regiones de interés, especialmente aquellas con gran variabilidad morfológica, como es el caso de los tumores, lo cual dificulta obtener una representación adecuada para el entrenamiento.

Otro obstáculo importante es la heterogeneidad técnica entre distintos equipos de imagen y protocolos de adquisición o reconstrucción. Esta variabilidad introduce diferencias sustanciales en las imágenes que pueden comprometer la precisión de los modelos de segmentación, y refuerza la necesidad de contar con bases de datos que sean no solo grandes, sino también diversas y representativas(45).

Además, la complejidad inherente de los modelos de inteligencia artificial, particularmente de las redes neuronales profundas, limita la capacidad de estimar con certeza los márgenes de error en los contornos generados. Por esta razón, la supervisión clínica experta sigue siendo indispensable, incluso en flujos de trabajo automatizados.

Si bien los métodos de segmentación completamente automáticos han demostrado ser efectivos para ciertas regiones anatómicas o patologías bien definidas, en muchos casos aún es necesario realizar ajustes manuales, lo cual incrementa la carga de trabajo de los profesionales de la salud y puede introducir variabilidad tanto interobservador como intraobservador, afectando la reproducibilidad de los resultados.

2.4.2 Normalización y discretización

La normalización y la discretización de imágenes médicas son pasos esenciales en el flujo de trabajo radiómico que garantizan la precisión y la utilidad de los datos analizados. La normalización busca ajustar la intensidad de los píxeles para minimizar las diferencias derivadas del uso de diversos instrumentos, métodos o incluso variaciones interpaciente, con el fin de disminuir la variabilidad técnica y mejorar la fiabilidad de los biomarcadores obtenidos.

Por otro lado, la discretización convierte los datos de intensidad continua en categorías diferenciadas, lo que permite extraer características estadísticas, en particular las asociadas con la textura del tejido, con mayor fiabilidad. Ambos procesos son necesarios para garantizar la comparabilidad y la consistencia de los datos, lo que permite la creación de modelos de predicción no solo precisos, sino también generalizables y clínicamente útiles, aunque a menudo se consideran pasos preparatorios.

Para proporcionar información lo más precisa posible, se pueden aplicar técnicas de mejora digital a una imagen original para resaltar elementos más visibles y útiles para un observador humano, como un radiólogo. Estos procesos no deben interpretarse como la generación de estructuras falsas o inexistentes, ya que no generan información nueva ni mejoran la resolución de la imagen.

El objetivo principal de la mejora de imágenes médicas es maximizar el contraste para facilitar la interpretación. Por ejemplo, en una radiografía en escala de grises, las áreas de blanco o negro puro pueden ser difíciles de ver. Esto podría deberse a que los niveles de intensidad se limitan a un rango específico, como de 80 a 180. Este rango se puede redistribuir

y el contraste visual se puede aumentar aplicando un ajuste matemático a cada píxel. Para lograr este ajuste, pueden emplearse ecuaciones como:

- Nuevo valor del píxel = (viejo valor del píxel-80) * 255/(Cantidad de tonos en escala de gris en una imagen de 8 bits) / 100

O, de manera más general:

- Nuevo valor del píxel = (viejo valor del píxel- valor mínimo) * 255 / (Cantidad de tonos en escala de gris en una imagen de 8 bits) / (valor máximo - valor mínimo)

Este tipo de transformación genera una nueva imagen con mayor claridad, recuperando detalles que podrían estar ocultos en la original, especialmente en zonas con predominio de blancos o negros que dificultan la percepción de detalles. Además, existen algoritmos computacionales diseñados específicamente para mejorar la nitidez de los bordes, lo que resulta particularmente útil en la delimitación de estructuras anatómicas(46).

Sección 2.5

Extracción de características

La radiómica ha demostrado ser prometedora en la predicción de los resultados clínicos de los pacientes mediante la extracción automática de características de las imágenes y su conexión con el estado de la enfermedad; sin embargo, aún no ha podido explicar la base biológica de estas asociaciones observadas.

La extracción de características se realiza tras la segmentación de la región de interés. Implica seleccionar la información pertinente para facilitar la caracterización de imágenes radiológicas normales y anormales. La radiómica se basa en este proceso. En esencia, la radiómica adopta un enfoque basado en datos, lo que significa que no se realizan juicios sobre la relevancia clínica de las características extraídas. En cambio, estas se generan automáticamente mediante algoritmos de análisis de imágenes. El objetivo principal es encontrar patrones ocultos en las imágenes mediante el uso de estas características agnósticas o no semánticas. Las características más discriminantes se pueden seleccionar y aplicar a tareas de clasificación o predicción para producir la denominada firma radiómica.

Las características se extraen matemáticamente mediante técnicas estadísticas de primer, segundo o superior orden. Las estadísticas basadas en la forma, de primer, segundo o superior orden son las cuatro categorías generales en las que se clasifican. Dado que no existe un acuerdo universal sobre la definición, nomenclatura, algoritmo de evaluación o clasificación de estas características, resulta un desafío comparar diferentes estudios radiómicos.

2.5.1 Morfológicas (forma, tamaño, volumen)

Tabla 2.1. Características radiómicas basadas en formas 2D.

Nombre	Descripción	Formula
Superficie de malla	La suma de todas las áreas definidas para cada triángulo en la malla.	$A_i = \frac{1}{2} Oa_i \times Ob_i$ $A = \sum_{i=1}^{N_f} A_i$
Superficie de píxel	El área superficial de un solo píxel multiplicada por el número de píxeles en la región de interés.	$A_{pixel} = \sum_{k=1}^{N_p} A_k$
Perímetro	La suma de todos los perímetros de cada línea en la circunferencia de la malla.	$P_i = \sqrt{(a_i - b_i)^2}$ $P = \sum_{i=1}^{N_f} P_i$
Relación Perímetro a Superficie	La relación entre el perímetro y la superficie de la malla.	$\frac{P}{A}$
Esfericidad	La relación entre el perímetro de la región tumoral y el perímetro de un círculo con la misma área superficial que la región tumoral. Es una medida de lo redonda que es la forma de la región tumoral en comparación con un círculo.	$\text{esfericidad} = \frac{2\pi R}{P} = \frac{2\sqrt{\pi A}}{P}$
Desproporción esférica	La relación entre el perímetro de la región tumoral y el perímetro de un círculo con la misma área superficial que la región tumoral. Por definición, es el inverso de la esfericidad.	$\frac{P}{2\sqrt{\pi A}}$
Diámetro máximo 2D	La mayor distancia euclidiana entre los vértices de la superficie de la malla del tumor.	NA
Longitud del eje mayor y menor	Las longitudes del eje mayor y el segundo eje más largo del elipsoide que encierra la región de interés, calculadas usando el componente principal más grande.	$\text{eje mayor} = 4\sqrt{\lambda_{\text{mayor}}}$ $\text{eje menor} = 4\sqrt{\lambda_{\text{menor}}}$
Relación inversa de los ejes mayor y menor	Es la relación inversa entre las longitudes de los ejes principales mayor y menor, y se puede interpretar como la extensión de la sección: si es más circular (menos alargada) será 1, mientras que si es más alargada (más elíptica) se acercará a 0.	$\sqrt{\frac{\lambda_{\text{menor}}}{\lambda_{\text{mayor}}}}$

El tamaño y la geometría de una región de interés se describen cuantitativamente mediante características morfológicas basadas en la forma, ya sea en dos dimensiones (2D) o tres dimensiones (3D). Dado que estas métricas se centran únicamente en las características geométricas del objeto segmentado, no se ven afectadas por los valores de escala de grises del área evaluada, a diferencia de las características de intensidad o textura (47). Al analizar la morfología de una lesión, este tipo de característica resulta especialmente útil, ya que permite identificar patrones estructurales que pueden estar relacionados con diversos tipos de tumores o trastornos médicos. Dado que estas métricas ofrecen información pertinente para estimar el grado de agresividad, el estadio clínico o incluso la evolución temporal de una enfermedad, su aplicación clínica va más allá de una simple descripción. La Tabla 2.1 presenta ejemplos específicos de estas características. Al combinarse con otras métricas radiómicas, ayudan a proporcionar una evaluación más precisa en el contexto de la monitorización del tratamiento y el diagnóstico por imagen.

2.5.2 Estadísticas de primer orden

Las características estadísticas de primer orden analizan la distribución de los valores de los vóxeles de forma individual, sin tener en cuenta sus relaciones espaciales.

Para obtener estas características, se puede calcular un histograma de primer orden normalizado (H) a partir de la imagen de la siguiente manera:

$$H(i) = \frac{\text{No. de pixeles en niveles de grises en } I \in B_i}{\sum \text{No. de pixeles de la imagen}}$$

Donde I representa la intensidad de los vóxeles y B los intervalos equidistantes (bins). A partir de este histograma, las características de primer orden se calculan mediante ecuaciones específicas, permitiendo reducir la región de interés a un único valor representativo (Tabla 2.2)(48).

El número de bins elegido durante la construcción del histograma puede tener un impacto sustancial en los valores obtenidos a partir de las estadísticas de primer orden. La representación de las intensidades pierde resolución cuando se utilizan muy pocos bins; por otro lado, un exceso de bins puede generar ruido y complicar la interpretación. Dado que las diferentes decisiones sobre el número de bins pueden cambiar la forma en que se representa la distribución de la intensidad dentro de la región de interés, esta variabilidad de la configuración tiene un impacto directo en la capacidad de comparar resultados entre estudios. Dado que este parámetro afecta la fidelidad con la que se cuantifican los datos de imagen, determinar el número ideal de bins se convierte en un reto crucial del preprocesamiento. La consistencia, la reproducibilidad y la validez comparativa de las características radiómicas extraídas dependen de una estandarización adecuada en este punto.

Tabla 2.2. Características radiómicas de Primer Orden.

Nombre	Descripción	Formula
Energía	Representa la intensidad de los valores de los vóxeles dentro de la imagen.	$\text{energía} = \sum_{i=1}^{N_p} (\mathbf{X}(i) + c)^2$
Energía Total	Es el valor de la característica de Energía ajustado por el volumen del vóxel en milímetros cúbicos.	$\text{energía total} = V_{\text{voxel}} \sum_{i=1}^{N_p} (\mathbf{X}(i) + c)^2$
Entropía	Indica el nivel de aleatoriedad inherente en las intensidades de los niveles de gris de la imagen.	$\text{entropía} = - \sum_{i=1}^{N_g} p(i) \log_2 (p(i) + \epsilon)$
Mínimo y Máximo	Es la intensidad más baja y mas alta presente en la imagen.	$\text{minimo} = \min(\mathbf{X})$

		máximo = max(X)
Percentil 10 y 90	Son los valores correspondientes al percentil 10 y 90 de la intensidad de los niveles de gris en la región de interés.	NA
Media	Es el valor promedio de la intensidad de los niveles de gris dentro de la región de interés.	$\text{media} = \frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^{N_p} \mathbf{X}(i)$
Mediana	Representa el valor central de la distribución de intensidades de gris en la región de interés.	NA
Rango	Es la diferencia entre los valores mínimo y máximo de los niveles de gris en la región de interés.	NA
Rango Intercuartil	Es la diferencia entre el percentil 75 y el percentil 25 de los valores de la imagen.	rango Inter cuartil = $\mathbf{P}_{75} - \mathbf{P}_{25}$
Desviación Absoluta Media (MAD)	Es la distancia promedio de todos los valores de intensidad respecto a la media de la imagen.	$MAD = \frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^{N_p} \mathbf{X}(i) - \bar{X} $
Desviación Absoluta Media Robusta (rMAD)	Es la distancia promedio de todos los valores de intensidad respecto a la media, calculada solo sobre los valores de la imagen cuyo nivel de gris se encuentra entre el percentil 10 y el percentil 90, inclusive.	$rMAD = \frac{1}{N_{10-90}} \sum_{i=1}^{N_{10-90}} \mathbf{X}_{10-90}(i) - \bar{X}_{10-90} $
Raíz del Promedio de los Cuadrados (RMS)	Es la raíz cuadrada del valor medio de los cuadrados de todas las intensidades en la imagen.	$RMS = \sqrt{\frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^{N_p} (\mathbf{X}(i) + c)^2}$
Desviación Estándar	Indica cuánto varían o se dispersan los valores de intensidad respecto a la media.	$\text{desviación est.} = \sqrt{\frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^{N_p} (\mathbf{X}(i) - \bar{X})^2}$
Simetría	Describe el grado de inclinación o asimetría en la distribución de los valores respecto a la media.	$S = \frac{\mu_3}{\sigma^3} = \frac{\frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^{N_p} (\mathbf{X}(i) - \bar{X})^3}{\left(\sqrt{\frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^{N_p} (\mathbf{X}(i) - \bar{X})^2} \right)^3}$

Kurtosis	Mide qué tan pronunciada o plana es la distribución de valores en la región de interés de la imagen.	$K = \frac{\mu_4}{\sigma^4} = \frac{\frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^{N_p} (\mathbf{X}(i) - \bar{X})^4}{\left(\frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^{N_p} (\mathbf{X}(i) - \bar{X})^2 \right)^2}$
Varianza	Es el promedio de los cuadrados de las distancias de cada valor de intensidad respecto a la media y refleja qué tan dispersos están los valores en torno a la media.	$\text{varianza} = \frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^{N_p} (\mathbf{X}(i) - \bar{X})^2$
Uniformidad	Se obtiene sumando los cuadrados de cada valor de intensidad y mide el nivel de homogeneidad en la imagen.	$\text{uniformidad} = \sum_{i=1}^{N_g} p(i)^2$

2.5.3 Texturas en una imagen médica

Las características estadísticas de segundo orden se fundamentan en la distribución conjunta de probabilidad entre pares de vóxeles, lo que permite capturar la estructura espacial de la textura presente en una imagen médica. Este tipo de análisis es particularmente útil para identificar patrones sutiles que pueden no ser evidentes a simple vista, incluso para un observador entrenado (49). Normalmente, el método se crea en dos pasos: primero, se crea una matriz que muestra las relaciones espaciales entre los niveles de gris y luego, se extraen métricas específicas de la matriz.

A continuación, se presentan algunas de las matrices más populares para este uso:

- Gray Level Co-occurrence Matrix (GLCM)
- Gray Level Run Length Matrix (GLRLM)
- Gray Level Size Zone Matrix (GLSZM)
- Neighbouring Gray Tone Difference Matrix (NGTDM)
- Gray Level Dependence Matrix (GLDM)

El GLCM describe la frecuencia con la que se repiten los pares de niveles de gris en una relación espacial específica dentro de la imagen (Tabla 2.3). El GLRLM (Tabla 2.4), que proporciona información sobre la longitud de secuencias consecutivas de vóxeles con la misma intensidad a lo largo de una dirección específica, puede utilizarse para evaluar la continuidad de texturas homogéneas. El GLSZM (Tabla 2.5) se utiliza para cuantificar zonas de intensidad homogéneas, que son conjuntos de vóxeles adyacentes con el mismo valor de gris; una matriz ancha y aplanada indica homogeneidad, mientras que una forma más estrecha indica una región heterogénea.

Por su parte, la NGTDM (Tabla 2.6) evalúa la diferencia entre el nivel de gris de un vóxel y el promedio de sus vecinos dentro de un radio definido, reflejando así el contraste local(50).

La GLDM (Tabla 2.7) mide las dependencias de nivel de gris, es decir, cuántos vóxeles vecinos comparten una relación de intensidad con respecto a un vóxel central dentro de una distancia determinada(51).

Finalmente, las características de orden superior se derivan al aplicar transformaciones matemáticas o filtros sobre las imágenes originales, generando una cantidad considerable y en constante expansión de nuevas métricas. Aunque realizar un inventario exhaustivo es inviable, algunas de estas características merecen una mención especial por su relevancia clínica en contextos específicos, como los fractales o el SUV (Standard Uptake Value) en estudios de PET(52).

Tabla 2.3 Características radiómicas de la Matriz de Coocurrencia de Niveles de Gris

Nombre	Descripción	Formula
Correlación	Mide la dependencia lineal entre los valores de intensidad de gris y sus respectivos vóxeles en la GLCM.	$= \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p(i,j)ij - \mu_x \mu_y}{\sigma_x(i) \sigma_y(j)}$
Entropía de diferencias	Evalúa la aleatoriedad o variabilidad en las diferencias de intensidad entre vóxeles vecinos.	$= \sum_{k=0}^{N_g-1} p_{x-y}(k) \log_2 (p_{x-y}(k) + \epsilon)$
Promedio de diferencias	Representa la relación entre la frecuencia de pares con intensidades similares y la de pares con intensidades distintas.	$= \sum_{k=0}^{N_g-1} k p_{x-y}(k)$
Varianza de diferencias	Indica el grado de heterogeneidad, dando mayor peso a los pares de intensidad que se desvían más de la media.	$= \sum_{k=0}^{N_g-1} (k - DA)^2 p_{x-y}(k)$
Energía Conjunta	Refleja la presencia de patrones homogéneos en la imagen.	$= \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (p(i,j))^2$
Entropía Conjunta	Cuantifica la aleatoriedad o variabilidad de los valores de intensidad en los vóxeles vecinos.	$= - \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p(i,j) \log_2 (p(i,j) + \epsilon)$
Momento de Diferencia Inversa (IDM), Momento de Diferencia Inversa Normalizado (IDMN) y Diferencia Inversa (ID)	Miden la homogeneidad local de la imagen, dando mayor importancia a los valores de intensidad similares.	$ID = \sum_{k=0}^{N_g-1} \frac{p_{x-y}(k)}{1+k}$ $IDM = \sum_{k=0}^{N_g-1} \frac{p_{x-y}(k)}{1+k^2}$

		$IDMN = \sum_{k=0}^{N_g-1} \frac{p_{x-y}(k)}{1 + \left(\frac{k^2}{N_g^2}\right)}$
Autocorrelación	Evalúa el nivel de textura fina o rugosa en la imagen, midiendo la repetición de patrones.	$= \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p(i,j)ij$
Promedio Conjunto	Representa la intensidad media de los valores de la distribución en la GLCM.	$= \mu_x = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p(i,j)i$
Prominencia del Clúster	Indica la asimetría y sesgo en la distribución de la GLCM.	$= \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i + j - \mu_x - \mu_y)^4 p(i,j)$
Sombra del Clúster	Evalúa la uniformidad y sesgo de los valores en la GLCM.	$= \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i + j - \mu_x - \mu_y)^3 p(i,j)$
Tendencia del Clúster	Mide el grado de agrupación de vóxeles con intensidades de gris similares.	$= \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i + j - \mu_x - \mu_y)^2 p(i,j)$
Contraste	Cuantifica la variación de intensidad local, resaltando los valores alejados de la diagonal de la GLCM.	$\text{contraste} = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i - j)^2 p(i,j)$
Medidas de Información de Correlación (IMC) 1 y 2 y Coeficiente de Correlación Máxima (MCC)	Representan el nivel de complejidad de la textura en la imagen.	$IMC = \frac{HXY - HXY1}{\max\{HX, HY\}}$ $MCC = \sqrt{\text{segundo mayor valor propio de } Q}$ $Q(i,j) = \sum_{k=0}^{N_g} \frac{p(i,k)p(j,k)}{p_x(i)p_y(k)}$
Probabilidad Máxima	Indica la frecuencia del par de valores de intensidad más predominante en la imagen.	$= \max(p(i,j))$
Promedio de la Suma	Evalúa la relación entre la frecuencia de pares con intensidades bajas y la de pares con intensidades altas.	$\sum_{k=2}^{2N_g} p_{x+y}(k)k$

Entropía de la Suma	Representa la suma de las diferencias de intensidad entre vóxeles vecinos.	$\sum_{k=2}^{2Ng} p_{x+y}(k) \log_2(p_{x+y}(k) + \epsilon)$
Suma de Cuadrados	Cuantifica la dispersión de los pares de niveles de intensidad vecinos en torno a la media en la GLCM.	$\sum_{i=1}^{Ng} \sum_{k=1}^{Ng} (i - \mu_x)^2 p(i, j)$

Tabla 2.4 Características radiómicas de la Matriz de Longitud de Corrida de Niveles de Gris

Nombre	Descripción	Formula
Énfasis en Corridas Cortas (SRE)	Mide la distribución de longitudes de corrida cortas. Un valor alto indica una mayor presencia de corridas cortas, lo que se asocia con una textura más fina.	$\frac{\sum_{i=1}^{Ng} \sum_{j=1}^{Nr} \frac{\mathbf{P}(i, j \theta)}{j^2}}{N_r(\theta)}$
Énfasis en Corridas Largas (LRE)	Evalúa la distribución de longitudes de corrida largas. Un valor alto sugiere una mayor cantidad de corridas largas, lo que indica una textura más gruesa o estructurada.	$\frac{\sum_{i=1}^{Ng} \sum_{j=1}^{Nr} \mathbf{P}(i, j \theta) j^2}{N_r(\theta)}$
No Uniformidad de Nivel de Gris (GLN) y No Uniformidad de Nivel de Gris Normalizada (GLNN)	Cuantifican la similitud de los valores de intensidad de gris en la imagen. Un valor bajo indica una distribución más homogénea.	$GLN = \frac{\sum_{i=1}^{Ng} (\sum_{j=1}^{Nr} \mathbf{P}(i, j \theta))^2}{N_r(\theta)}$ $GLNN = \frac{\sum_{i=1}^{Ng} (\sum_{j=1}^{Nr} \mathbf{P}(i, j \theta))^2}{N_r(\theta)^2}$
No Uniformidad de Longitud de Corrida (RLN) y No Uniformidad de Longitud de Corrida Normalizada (RLNN)	Miden la similitud entre las longitudes de corrida a lo largo de la imagen. Un valor bajo indica que las longitudes de corrida son más uniformes.	$RLNN = \frac{\sum_{j=1}^{Nr} (\sum_{i=1}^{Ng} \mathbf{P}(i, j \theta))^2}{N_r(\theta)^2}$ $RLN = \frac{\sum_{j=1}^{Nr} (\sum_{i=1}^{Ng} \mathbf{P}(i, j \theta))^2}{N_r(\theta)}$
Porcentaje de Corrida (RP)	Evalúa la rugosidad de la textura dividiendo el número total de corridas entre el número de vóxeles en la región de interés (ROI).	$\frac{N_r(\theta)}{N_p}$
Varianza del nivel de gris (GLV)	Representa la dispersión o variabilidad de las intensidades de gris dentro de las corridas.	$= \sum_{i=1}^{Ng} \sum_{j=1}^{Nr} p(i, j \theta) (i - \mu)^2$

Varianza de Corrida (RV)	Mide la variabilidad en la longitud de las corridas dentro de la imagen.	$= \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} p(i, j \theta) (j - \mu)^2$
Entropía de Corrida (RE)	Indica el grado de incertidumbre o aleatoriedad en la distribución de las longitudes de corrida y los niveles de gris.	$= - \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} p(i, j \theta) \log_2 (p(i, j \theta) + \epsilon)$
Énfasis en Corridas de Bajo y Alto Nivel de Gris (LGLRE y HGLRE)	Miden la distribución de valores bajos y altos de gris dentro de las corridas, respectivamente.	$HGLRE = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} P(i, j \theta) i^2}{N_r(\theta)}$ $LGLRE = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} \frac{P(i, j \theta)}{i^2}}{N_r(\theta)}$
Énfasis en Corridas Cortas y Largas con Bajo Nivel de Gris (SRLGLE y LRLGLE)	Evalúan la distribución conjunta de corridas cortas y largas con niveles de gris bajos.	$LRLGLE = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} \frac{P(i, j \theta) j^2}{i^2}}{N_r(\theta)}$ $SRLGLE = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} \frac{P(i, j \theta)}{i^2 j^2}}{N_r(\theta)}$
Énfasis en Corridas Cortas y Largas con Alto Nivel de Gris (SRHGLE y LRHGLE)	Miden la distribución conjunta de corridas cortas y largas con niveles de gris altos.	$LRHGLE = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} P(i, j \theta) i^2 j^2}{N_r(\theta)}$ $SRHGLE = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} \frac{P(i, j \theta) i^2}{j^2}}{N_r(\theta)}$

Tabla 2.5 Características Radiómicas de la Matriz de Zonas de Tamaño de Nivel de Gris.

Nombre	Descripción	Formula
Énfasis en áreas pequeñas y grandes (SAE y LAE)	Evalúan la distribución de zonas pequeñas y grandes dentro de la imagen. Un valor alto en SAE indica predominancia de zonas pequeñas, mientras que un valor alto en LAE sugiere la presencia de zonas más grandes.	$SAE = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_s} \frac{P(i, j)}{j^2}}{N_z}$ $LAE = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_s} P(i, j) j^2}{N_z}$
No Uniformidad de Nivel de Gris (GLN) y No Uniformidad de Nivel de Gris Normalizada (GLNN)	Miden la variabilidad de los valores de intensidad de gris en la imagen. Valores bajos indican una distribución más homogénea.	$GLN = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} (\sum_{j=1}^{N_s} P(i, j))^2}{N_z}$

		$GLNN = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \left(\sum_{j=1}^{N_s} P(i,j) \right)^2}{N_z^2}$
No Uniformidad del Tamaño de Zona (SZN) y No Uniformidad del Tamaño de Zona Normalizada (SZNN)	Cuantifican la variabilidad en los volúmenes de las zonas dentro de la imagen. Un valor alto indica una gran diversidad en el tamaño de las zonas.	$SZN = \frac{\sum_{j=1}^{N_s} \left(\sum_{i=1}^{N_g} P(i,j) \right)^2}{N_z}$ $SZNN = \frac{\sum_{j=1}^{N_s} \left(\sum_{i=1}^{N_g} P(i,j) \right)^2}{N_z^2}$
Porcentaje de Zona (ZP)	Representa la rugosidad de la textura, calculando la proporción entre el número de zonas y el número total de vóxeles en la región de interés.	$= \frac{N_z}{N_p}$
Varianza del Nivel de Gris (GLV)	Mide la dispersión de las intensidades de gris dentro de las zonas.	$GLV = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_d} p(i,j)(i - \mu)^2$
Varianza de Zona (ZV)	Evalúa la variabilidad en el tamaño de las zonas dentro de la imagen.	$= \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_s} p(i,j)(j - \mu)^2$
Entropía de Zona (ZE)	Representa el grado de incertidumbre o aleatoriedad en la distribución del tamaño de las zonas y los niveles de gris.	$= - \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_s} p(i,j) \log_2 (p(i,j) + \epsilon)$
Énfasis en Zonas con Bajo y Alto Nivel de Gris (LGLZE y HGLZE)	Analizan la distribución de zonas con niveles de gris bajos y altos, respectivamente.	$HGLZE = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_s} P(i,j) i^2}{N_z}$ $LGLZE = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_s} \frac{P(i,j)}{i^2}}{N_z}$
Énfasis en Áreas Pequeñas con Bajo y Alto Nivel de Gris (SALGLE y SAHGLE)	Miden la proporción de zonas pequeñas en la imagen que presentan valores de gris bajos o altos.	$SAHGLE = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_s} \frac{P(i,j) i^2}{j^2}}{N_z}$ $SALGLE = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_s} \frac{P(i,j)}{i^2 j^2}}{N_z}$
Énfasis en Áreas Grandes con Bajo y Alto Nivel de Gris (LALGLE y LAHGLE)	Evalúan la proporción de zonas grandes en la imagen con niveles de gris bajos o altos.	$LAHGLE = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_s} P(i,j) i^2 j^2}{N_z}$

		$LALGLE = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_s} \frac{P(i,j)j^2}{i^2}}{N_z}$
--	--	--

Tabla 2.6 Características Radiómicas de la Matriz de Diferencia de Tonos de Gris Vecinos.

Nombre	Descripción	Formula
Rugosidad	Calcula la diferencia promedio entre un vóxel central y sus vóxeles vecinos, indicando la tasa de cambio espacial en la imagen. Un valor alto sugiere una textura más uniforme, mientras que un valor bajo indica cambios más abruptos en la intensidad	$= \frac{1}{\sum_{i=1}^{N_g} p_i s_i}$
Contraste	Mide la variación de intensidad en la imagen y depende del rango dinámico general de los niveles de gris. Un contraste alto indica diferencias marcadas entre regiones de la imagen.	$= \left(\frac{1}{N_{g,p}(N_{g,p} - 1)} \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p_i p_j (i - j)^2 \right) \left(\frac{1}{N_{v,p}} \sum_{i=1}^{N_g} s_i \right)$
Ocupación	Evalúa la rapidez con la que cambia la intensidad entre un píxel y sus vecinos. Un valor alto indica cambios frecuentes y una textura más compleja.	$= \frac{\sum_{i=1}^{N_g} p_i s_i}{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} ip_i - jp_j }$
Complejidad	Refleja la no uniformidad y la presencia de cambios rápidos en los niveles de gris. Texturas con alta complejidad presentan variaciones irregulares en la intensidad.	$= \frac{1}{N_{v,p}} \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} i - j \frac{p_i s_i + p_j s_j}{p_i + p_j}$
Fuerza	Representa la prominencia o claridad de las estructuras básicas en la imagen. Un valor alto sugiere la presencia de patrones bien definidos en la textura.	$= \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (p_i + p_j)(i - j)^2}{\sum_{i=1}^{N_g} s_i}$

Tabla 2.7 Características Radiómicas de la matriz de dependencia de niveles de gris.

Nombre	Descripción	Formula
Énfasis en Dependencias Pequeñas y Grandes (SDE y LDE)	Evalúan la distribución de dependencias pequeñas y grandes dentro de la imagen. Un valor alto en SDE indica predominancia de dependencias pequeñas, mientras que un valor alto en LDE sugiere la presencia de dependencias más grandes.	$SDE = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_d} \frac{P(i,j)}{i^2}}{N_z}$ $LDE = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_d} P(i,j)j^2}{N_z}$

No Uniformidad de Nivel de Gris (GLN)	Mide la similitud de los valores de intensidad de gris en la imagen. Un valor bajo indica una distribución más homogénea de niveles de gris.	$GLN = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \left(\sum_{j=1}^{N_d} P(i,j) \right)^2}{N_z}$
No Uniformidad de Dependencia (DN) y No Uniformidad de Dependencia Normalizada (DNN)	Evalúan la variabilidad en la distribución de dependencias dentro de la imagen. Un valor bajo indica que las dependencias son más uniformes.	$DNN = \frac{\sum_{j=1}^{N_d} \left(\sum_{i=1}^{N_g} P(i,j) \right)^2}{N_z^2}$ $DN = \frac{\sum_{j=1}^{N_d} \left(\sum_{i=1}^{N_g} P(i,j) \right)^2}{N_z}$
Varianza del Nivel de Gris	Representa la dispersión de los niveles de gris en la imagen. Un valor alto indica una mayor diferencia en las intensidades de los píxeles.	$GLV = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_d} p(i,j)(i - \mu)^2$
Varianza de Dependencia	Mide la variabilidad en el tamaño de las dependencias dentro de la imagen.	$DV = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_d} p(i,j)(j - \mu)^2$
Énfasis en Niveles de Gris Bajos y Altos (LGLE y HGLE)	Evalúan la distribución de zonas con niveles de gris bajos y altos, respectivamente.	$HGLE = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_d} P(i,j)i^2}{N_z}$ $LGLE = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_d} \frac{P(i,j)}{i^2}}{N_z}$
Énfasis en Dependencias Pequeñas y Grandes con Bajo Nivel de Gris (SDLGLE y LDLGLE)	Analizan la distribución conjunta de dependencias pequeñas y grandes con niveles de gris bajos.	$LDLGLE = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_d} \frac{P(i,j)j^2}{i^2}}{N_z}$ $SDLGLE = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_d} \frac{P(i,j)}{i^2 j^2}}{N_z}$
Énfasis en Dependencias Pequeñas y Grandes con Alto Nivel de Gris (SDHGLE y LDHGLE)	Evalúan la distribución conjunta de dependencias pequeñas y grandes con niveles de gris altos.	$= \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_d} P(i,j)i^2 j^2}{N_z}$

Dado que han sido definidas específicamente por expertos en procesamiento de imágenes mediante formulaciones matemáticas precisas, las características presentadas hasta ahora se clasifican como características tradicionales. Este tipo de característica no es lo mismo que las llamadas características profundas, comunes en las técnicas de Deep Learning. Los algoritmos de aprendizaje profundo, a diferencia de las características tradicionales, pueden aprender y extraer automáticamente estas representaciones internas en sus múltiples capas sin necesidad de una selección humana ni intervención en el diseño.

2.5.4 Softwares más empleados

Py.Radiomics

Este paquete de Python de código abierto se utiliza para extraer características radiómicas de imágenes médicas. Su plataforma fiable, repetible y validada facilita el análisis cuantitativo de regiones de interés. Admite operaciones 2D y 3D y ofrece dos métodos principales para un análisis radiómico espacial más exhaustivo de imágenes médicas: la generación de valores específicos de cada característica para una región segmentada o mapas de características basados en vóxeles(53).

LIFEx

La extracción cuantitativa estandarizada de características de imágenes médicas multimodales, como PET, TC y RM, es posible gracias al software gratuito LIFEx, creado específicamente para aplicaciones radiómicas. Su interfaz intuitiva y sus funciones preconfiguradas facilitan el cálculo de diferentes descriptores texturales, morfológicos e intensivos, así como la segmentación de regiones de interés. LIFEx se desarrolló para promover la reproducibilidad en la investigación radiómica, en consonancia con los esfuerzos internacionales para estandarizar el análisis de imágenes médicas (54). Además, permite la exportación de datos en formatos compatibles con herramientas estadísticas y de aprendizaje automático, lo que lo convierte en una herramienta crucial tanto para entornos clínicos como para la investigación traslacional. Una de las principales características de LIFEx es una interfaz gráfica de usuario (GUI) similar a la que ofrecen los fabricantes de escáneres. Localmente o a través de una red DICOM, un navegador puede leer imágenes DICOM desde nodos DICOM. También admite formatos no DICOM (NIFTI-1, JPG, TIFF, PNG y BMP).

Sección 2.6

Iniciativas de estandarización

La estandarización en la obtención, procesamiento y análisis de biomarcadores de imagen constituye un pilar fundamental para garantizar la reproducibilidad, comparabilidad y validez de los estudios en radiómica. En respuesta a las limitaciones metodológicas detectadas en la literatura como la ausencia de flujos de trabajo unificados, definiciones consistentes y criterios claros para la validación de resultados han surgido diversas iniciativas internacionales que buscan establecer marcos normativos y técnicos aplicables a distintas modalidades de imagen médica.(55).

Entre estas, destaca la Iniciativa de Estandarización de Biomarcadores de Imagen (Image Biomarker Standardisation Initiative, IBSI), cuyo objetivo principal es desarrollar un marco común para la extracción de biomarcadores cuantitativos, con especial énfasis en el análisis radiómico. La IBSI propone una nomenclatura unificada, protocolos sistemáticos para el preprocesamiento de imágenes, criterios estandarizados para la validación de herramientas de software y directrices detalladas para la elaboración de informes de resultados. Un aspecto

distintivo de su metodología es la utilización de identificadores permanentes para cada definición técnica y concepto clave, lo que facilita la verificación de la implementación y la coherencia entre distintos grupos de investigación.

Por su parte, la Sociedad Radiológica de Norteamérica (Radiological Society of North America, RSNA) ha promovido la creación de la Alianza de Biomarcadores de Imagen Cuantitativos (Quantitative Imaging Biomarkers Alliance, QIBA), cuyo propósito es transformar la interpretación subjetiva de imágenes médicas en un proceso cuantitativo basado en mediciones objetivas y reproducibles. Para ello, la QIBA elabora perfiles técnicos que definen procedimientos estándar para la adquisición, análisis e interpretación de datos, así como estimaciones verificables sobre el rendimiento esperado de dichos procedimientos. Esta labor de estandarización fomenta la cooperación entre organismos gubernamentales como los Institutos Nacionales de la Salud (NIH), la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y el Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST), la industria farmacéutica, fabricantes de equipos, profesionales clínicos y el sector académico.

Actualmente, la QIBA cuenta con la participación de más de 850 expertos voluntarios a nivel global, organizados en comités especializados según el tipo de imagen. Esta estructura ha propiciado la creación de alianzas internacionales, como la EIBALL (European Imaging Biomarkers Alliance), liderada por el Instituto Europeo de Investigación en Imagen Biomédica, y la QIBA-Japón, respaldada por la Sociedad Radiológica Japonesa. Entre sus grupos de trabajo, destaca un comité orientado a reducir el sesgo y la variabilidad en la estimación de la velocidad de las ondas transversales, parámetro utilizado principalmente en el diagnóstico de fibrosis hepática. Este comité ha ampliado su alcance hacia el desarrollo de parámetros derivados de técnicas de ecografía con contraste y biomarcadores relacionados con el flujo sanguíneo volumétrico.

En conjunto, estas iniciativas representan un esfuerzo coordinado para consolidar la radiómica como disciplina robusta y reproducible, favoreciendo la integración de biomarcadores de imagen en la práctica clínica y su aceptación por parte de organismos reguladores y la comunidad científica internacional.

Sección 2.7

Limitaciones y desafíos de la radiómica

Aunque la radiómica tiene la capacidad de proporcionar datos cuantitativos de gran relevancia clínica, se enfrenta con significativas restricciones que impiden su total incorporación en la práctica médica. Un obstáculo clave es la reducida reproducibilidad de numerosas características radiológicas, lo que pone en riesgo su efectividad como biomarcadores cuantitativos confiables. Aunque algunas medidas pueden definir la diversidad de tumores, varias investigaciones han evidenciado que un porcentaje significativo de estos puede fluctuar considerablemente entre adquisiciones repetidas, incluso cuando se efectúan con variaciones mínimas. Solo un porcentaje limitado logra niveles de

estabilidad aceptables, usualmente establecidos por un coeficiente de correlación intraclase (CCI) $\geq 0,90$ (56).

Esta variabilidad no solo complica la supervisión a largo plazo de un paciente específico, sino que también se ve afectada por elementos como la segmentación manual, las condiciones de adquisición y las diferencias entre aparatos. Algunas medidas, como la entropía y la uniformidad de la matriz de coocurrencia en niveles de gris (GLCM), junto con algunos indicadores que representan variaciones en la intensidad, han demostrado una mayor resistencia ante estas variaciones. No obstante, la susceptibilidad de otros atributos a elementos técnicos y humanos subraya la importancia de protocolos normalizados y validaciones multicéntricas que aseguren su confiabilidad antes de su aplicación en el ámbito clínico.

Otro reto significativo se encuentra en la complejidad e interpretación de los modelos de predicción radiómica. A pesar de que estas herramientas tienen la capacidad de gestionar grandes cantidades de datos, gran cantidad de las características obtenidas tienen una alta correlación entre ellas, lo que complica comprender su contribución particular al modelo y restringe la claridad en la interpretación. Esta falta de claridad impide la validación clínica y complica la creación de conexiones directas entre los descubrimientos del modelo, los procesos fisiopatológicos y los resultados clínicos. Esta circunstancia resalta la importancia de incluir instrumentos de interpretación de modelos que posibiliten descomponer las decisiones algorítmicas y proporcionar explicaciones valiosas desde una perspectiva médica, lo que promoverá la adopción de la radiómica como soporte para la toma de decisiones en contextos de atención médica.

CAPÍTULO 3

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Metotrexato es un fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide y diversos tipos de cáncer. Sin embargo, su administración en dosis altas o durante largos periodos de tiempo se ha asociado con efectos adversos en múltiples órganos, incluyendo los riñones.

En este contexto, la Astaxantina, un carotenoide con propiedades antioxidantes y nefroprotectoras, podría desempeñar un papel fundamental en la protección de las células renales frente a la toxicidad inducida por el metotrexato. Este estudio propone evaluar el efecto nefroprotector de la Astaxantina cuando se administra junto con metotrexato, además de analizar la función renal mediante radiómica de imágenes, lo que permitiría obtener información detallada sobre los cambios funcionales en el tejido renal.

En este estudio se aporta una metodología innovadora al emplear radiómica de imágenes, un enfoque avanzado que permite extraer información cuantitativa de imágenes médicas para mejorar la evaluación de lesiones renales.

Uno de los principales desafíos en esta investigación es la falta de análisis de características radiómicas en el contexto de enfermedades renales. No obstante, esta limitación puede abordarse mediante la documentación rigurosa de las características radiómicas obtenidas y la validación de su utilidad en el tipo de imágenes utilizadas en este estudio. De este modo, se espera contribuir en la evaluación de enfermedades renales que afecten la función renal en pacientes con herramientas actualizadas como lo es la radiómica.

CAPÍTULO 4

JUSTIFICACIÓN

La imagen médica ha sido un pilar fundamental en el desarrollo de la medicina personalizada, permitiendo detectar, caracterizar y clasificar diversas enfermedades y lesiones con mayor precisión. En este contexto, la radiómica emerge como una herramienta innovadora para el análisis de imágenes médicas, permitiendo la extracción y evaluación de una gran cantidad de características cuantitativas que aportan información más detallada y objetiva que los métodos convencionales. Su aplicación en la evaluación de la función renal es especialmente prometedora, ya que podría optimizar la detección temprana del daño inducido por fármacos en pacientes sometidos a tratamientos prolongados, facilitando intervenciones más oportunas y personalizadas.

El uso de técnicas radiómicas en estudios de imagen permite identificar biomarcadores radiológicos asociados con alteraciones renales, lo que favorece la diferenciación entre daño agudo y crónico, la predicción de la progresión de la enfermedad y la evaluación del impacto de diversas terapias. Esto no solo mejoraría la precisión diagnóstica, sino que también fortalecería el seguimiento clínico y el pronóstico de los pacientes. El potencial de la radiómica empleando modelos de inteligencia artificial ha sido demostrado en diversos tipos de afecciones en varios órganos, incluyendo cerebro, cabeza y cuello, cervix y pulmón. Además, los datos obtenidos de imágenes MRI, PET o CT han mostrado asociaciones con múltiples resultados clínicos, proporcionando información complementaria para la toma de decisiones en la medicina clínica.

Por lo tanto, investigar el potencial de la radiómica en la estimación de la función renal no solo contribuiría al avance de la medicina de precisión, sino que también abriría nuevas posibilidades en la evaluación no invasiva del estado renal, beneficiando tanto a los pacientes como a la práctica clínica en general.

CAPÍTULO 5

HIPOTESIS Y OBJETIVOS

Sección 5.1

Hipótesis

El análisis mediante radiómica de imágenes de radiografía simple e imágenes radioisotópicas con ^{99m}Tc -BZMAG(III) podrá dar información cuantitativa para identificar el daño renal inducido por Metotrexato y Astaxantina.

Sección 5.2

Objetivo General

Analizar el daño renal inducido por Metotrexato y Astaxantina a través de las características radiómicas de imágenes de radiografía simple e imágenes radioisotópicas con ^{99m}Tc -BZMAG(III).

Sección 5.3

Objetivos Específicos

- Administrar el tratamiento controlado correspondiente a cada grupo de ratones.
- Integrar una base de imágenes con características adecuadas para el análisis por radiómica.
- Analizar mediante radiómica comparando estadísticamente características de las imágenes de radiografía simple y radioisotópicas con ^{99m}Tc -BZMAG(III) como la textura, volumen, homogeneidad y contraste.
- Identificar el daño renal a partir de los datos obtenidos por radiómica.

CAPÍTULO 6

METODOLOGÍA

Sección 6.1

Selección de población

6.1.1 Criterios de inclusión

Con la finalidad de conformar una muestra experimental homogénea y preservar la validez interna del estudio, se establecieron criterios de inclusión estrictos para la selección de los sujetos. Se utilizaron ratones machos de la cepa CD1, con una edad exacta de 10 semanas al inicio del protocolo y un peso corporal entre 30 y 35 gramos. Todos los animales provenían de instalaciones con condiciones de cría estériles y fueron mantenidos en un entorno controlado: temperatura constante de 20–24 °C, humedad relativa entre 30 % y 40 %, y un ciclo luz-oscuridad de 12 horas.

Durante el periodo de aclimatación, previo al inicio del tratamiento, se verificó que cada animal presentara un estado sanitario adecuado, sin signos evidentes de enfermedad, alteraciones locomotoras ni cambios en la conducta alimentaria. Se exigió una ingesta espontánea y continua de alimento y agua ad libitum, así como una adaptación fisiológica estable a las condiciones del bioterio. Solo aquellos individuos que cumplieron rigurosamente con estos criterios fueron incorporados a los grupos experimentales.

6.1.2 Criterios de exclusión

Con el propósito de salvaguardar la integridad del diseño experimental y minimizar posibles sesgos en los análisis radiológicos y estadísticos, se definieron criterios de exclusión orientados a identificar y retirar de forma oportuna a aquellos animales cuyo estado comprometiera la validez del estudio. Fueron excluidos los ratones que, al momento de la asignación, presentaran signos clínicos de enfermedad, infecciones visibles, lesiones cutáneas, alteraciones conductuales notorias o un peso corporal fuera del rango establecido (menor a 30 g o mayor a 35 g).

Durante el seguimiento semanal, se monitoreó el peso y el estado general de cada sujeto. Se excluyeron los individuos que registraron una variación de peso superior al 20 % respecto a su valor inicial, así como aquellos que rechazaron alimento o agua por más de 24 horas. También se consideró retirar del estudio los animales que fallecieran o que requirieran eutanasia anticipada por causas ajenas a la intervención experimental, en concordancia con

las normas de bienestar animal, sin embargo, durante el desarrollo del experimento no se dio dicha situación.

En cuanto al procesamiento de imágenes, se descartaron aquellos casos en los que no se logró obtener imágenes radiográficas con calidad adecuada para el análisis radiómico, ya fuera por artefactos, errores de posicionamiento, fallos en el sistema de adquisición o problemas durante la segmentación.

Se excluyeron los animales que presentaron desviaciones relevantes del protocolo, como errores en la dosificación o en la vía de administración de los compuestos evaluados.

6.1.3 Tamaño de muestra y justificación estadística

El presente estudio se desarrolló con una muestra total de 20 ratones macho de la cepa CD1, distribuidos equitativamente en cuatro grupos experimentales ($n=5$ por grupo): Control, Astaxantina (AXT), Metotrexato (MTX) y combinación Astaxantina + Metotrexato (AXT+MTX). La determinación del tamaño muestral respondió a criterios éticos, experimentales y estadísticos adecuados para una investigación preclínica de carácter exploratorio.

En el contexto de estudios radiómicos en modelos animales, donde se extraen múltiples características cuantitativas a partir de imágenes médicas y se comparan parámetros entre grupos, se ha reconocido que tamaños muestrales reducidos pueden ser válidos en fases tempranas de investigación. Esta aceptabilidad se fundamenta en el control riguroso de variables biológicas y experimentales, así como en la aplicación de pruebas estadísticas no paramétricas robustas (como Kruskal-Wallis o U de Mann-Whitney) ante la posible ausencia de normalidad en los datos.

Cabe señalar que la naturaleza exploratoria del presente trabajo prioriza la identificación inicial de patrones diferenciales en las características radiómicas por encima de una validación clínica concluyente. En esta línea, múltiples estudios en modelos animales han empleado tamaños de muestra comparables ($n=4$ a $n=6$ por grupo), dado el alto grado de estandarización que reduce la variabilidad dentro de los grupos y fortalece la inferencia preliminar.

Asimismo, se procuró un equilibrio entre el rigor científico y el principio de las 3R (Reemplazo, Reducción y Refinamiento), conforme a las directrices internacionales en bioética. La elección muestral buscó maximizar la obtención de información relevante sin comprometer el bienestar animal ni incurrir en el uso innecesario de sujetos experimentales, cumpliendo con los estándares de investigación responsable en modelos in vivo.

En caso de identificarse tendencias significativas, los hallazgos aquí obtenidos podrán servir como fundamento para investigaciones futuras con mayor tamaño muestral, capacidad de validación estadística ampliada y proyección hacia escenarios clínicos de mayor alcance.

6.1.4 Modelo murino y dosis administradas

Para el desarrollo del presente estudio se empleó un modelo murino correspondiente a la cepa CD1, ampliamente validada en entornos preclínicos por su estabilidad fisiológica y adecuada respuesta a intervenciones experimentales. Se seleccionaron veinte ratones macho con una edad uniforme de 10 semanas y un rango de peso comprendido entre 32 y 34 gramos.

Los animales fueron asignados aleatoriamente a cuatro grupos experimentales equivalentes ($n = 5$): Control, Astaxantina (AXT), Metotrexato (MTX) y Combinado (AXT+MTX). Todos, fueron mantenidos bajo condiciones ambientales estandarizadas, con temperatura constante entre 20 y 24 °C, humedad relativa de 30–40 %, y un ciclo luz-oscuridad de 12 horas. El suministro de alimento estándar (PMI5001) y agua se mantuvo ad libitum durante toda la intervención.

Grupo Control

Los animales asignados al grupo control recibieron una dosis diaria de 50 μ L de agua potable por vía oral durante seis semanas consecutivas (semanas 10 a 16 de vida), simulando el volumen vehicular de los grupos tratados. Se registró el peso corporal cada tercer día para asegurar un monitoreo fisiológico continuo.

Al finalizar el tratamiento, fueron inyectados por vía intravenosa (vena caudal) con el radiofármaco ^{99m}Tc -BZMAG(III) y sacrificados 30 minutos después mediante exposición a CO_2 con flujo controlado (0.5 L/min por 10 minutos), conforme a los lineamientos de eutanasia humanitaria.

Grupo Astaxantina (AXT)

Los ratones del grupo AXT recibieron diariamente por vía oral una dosis de 2 μ L/g de peso corporal de una solución conteniendo 200 mg de astaxantina disuelta en una mezcla vehicular compuesta por 50 μ L de Tween 20 y 1950 μ L de agua purificada.

La intervención se extendió durante seis semanas continuas, con control del peso corporal cada tres días. En la semana final, se aplicó el radiofármaco ^{99m}Tc -BZMAG(III) y se procedió al sacrificio y recolección de muestras, siguiendo el mismo protocolo establecido para el grupo control.

Grupo Metotrexato (MTX)

A los animales del grupo MTX se les administró por vía oral, una vez por semana, una dosis de 2 μ L/g de una solución compuesta por 400 μ L de metotrexato diluido en 1950 μ L de agua inyectable. Este régimen de administración semanal se mantuvo durante seis semanas. Se realizó seguimiento del peso corporal cada tercer día.

Al término del protocolo, se aplicó el radiofármaco ^{99m}Tc -BZMAG(III) y se efectuó la eutanasia mediante exposición a CO_2 . Posteriormente, se recolectaron órganos y tejidos para análisis funcional y radiómico.

Grupo AXT + MTX

Los animales del grupo combinado recibieron ambos tratamientos de forma simultánea: MTX una vez por semana (2 $\mu\text{L/g}$, preparado con 400 μL de MTX en 1950 μL de agua inyectable) y AXT diariamente (2 $\mu\text{L/g}$ de la solución de 200 mg de AXT en 50 μL de Tween 20 y 1950 μL de agua purificada). El protocolo se mantuvo durante seis semanas, con registro de peso corporal cada tercer día. Al finalizar la intervención, se administró el radiofármaco y se procedió al sacrificio conforme a los procedimientos estandarizados de los otros grupos.

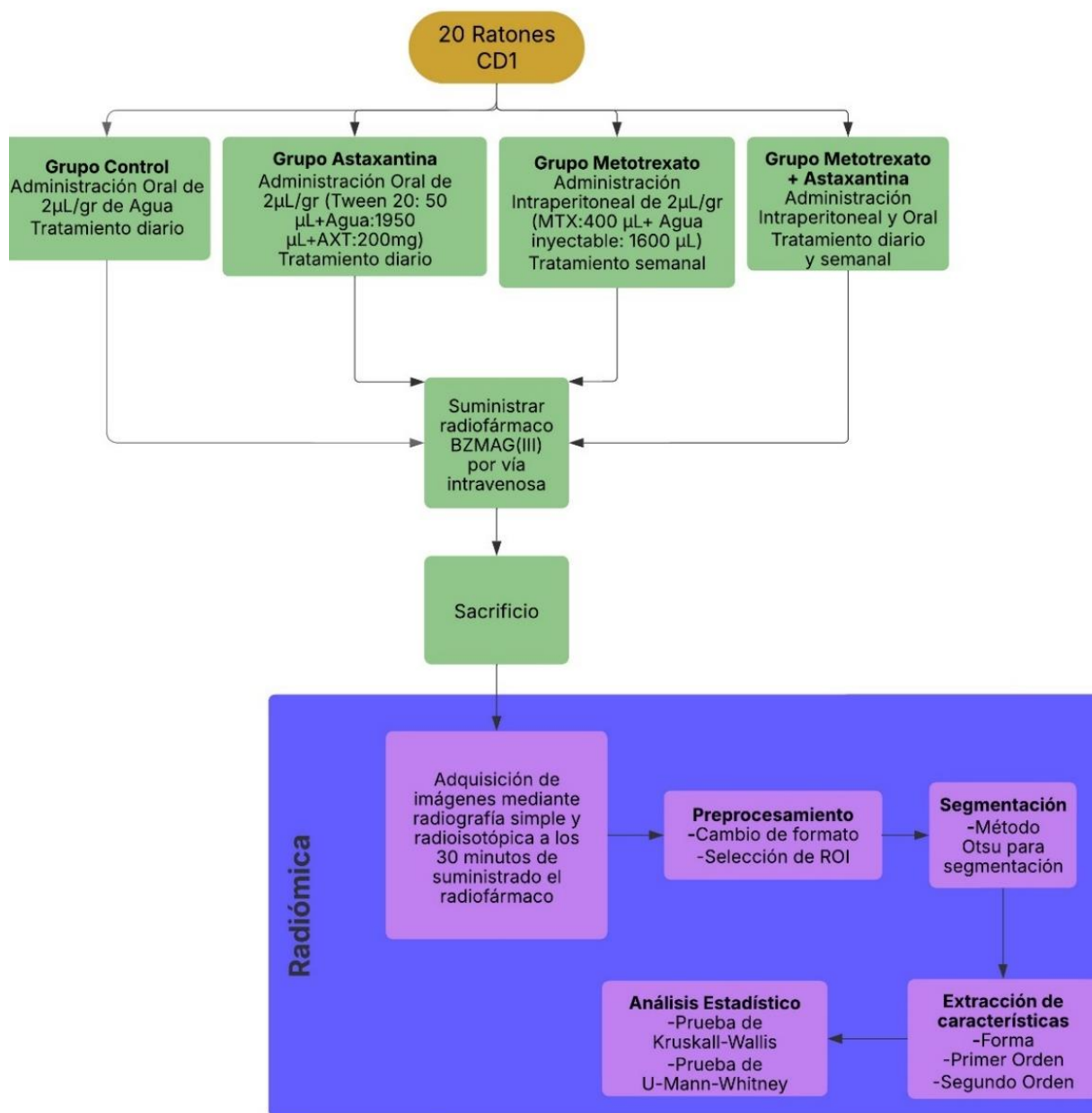


Figura 6.1 Esquema de la metodología general empleada en el estudio.

Sección 6.2

Adquisición de la Imagen

La adquisición de la imagen se llevará a cabo con el sistema de imagen preclínica multimodal XTREME II de Bruker Biospin Corp (Figura 6.2). A continuación, se muestra en la Tabla 7.1 los parámetros que serán considerados para la adquisición de las imágenes.

Tabla 6.1 Parámetros de adquisición de imagen de rayos x y radioisotópica.

PARAMETRO	RADIOGRAFÍA SIMPLE	IMAGEN RADIOISOTÓPICA
Tipo de exposición	Estándar	Estándar
Tiempo de exposición	2 seg.	1 min.
Modo	Alta velocidad	Alta sensibilidad
FOV	10	10
FStop	2	2
Plano Focal	0	0



Figura 6.2 Sistema de imagen preclínica multimodal XTREME II de Bruker Biospin Corp.

La imagen médica constituye una representación indirecta del objeto biológico real, construida a partir de una cadena compleja de procesos físicos, electrónicos y computacionales. Comprender que lo que se analiza no es una verdad absoluta sino una aproximación técnica condicionada por múltiples factores del sistema de adquisición resulta esencial para desarrollar interpretaciones válidas dentro del análisis radiómico. En este contexto, las imágenes clínicas no son una captura directa del tejido, sino el resultado de una reconstrucción matemática basada en los datos en bruto obtenidos por los detectores del sistema de imagenología. Estos datos reflejan la interacción entre el objeto y el sistema exploratorio, siendo modulados por las propiedades de los sensores físicos, los elementos ópticos y los componentes electrónicos que intervienen en la captura, conversión y transmisión de la señal.

La adquisición óptima se define como aquella que logra conservar la mayor cantidad de información relevante del objeto bajo estudio, pese a las inevitables pérdidas generadas por el sistema. Bajo este principio, en el presente estudio se optó por trabajar con imágenes en su formato original en este caso, archivos con extensión .bmp con el fin de preservar la integridad de los datos durante el preprocesamiento. El formato Bitmap (BMP) es un estándar sin compresión desarrollado por Microsoft, el cual almacena los valores de cada píxel de forma explícita, permitiendo conservar la información de color sin pérdidas asociadas a algoritmos de compresión.

Entre las características técnicas más relevantes del formato BMP destacan:

- Ausencia de compresión: lo que se traduce en archivos de gran tamaño, pero sin pérdida de calidad.
- Alta fidelidad de imagen: que se mantiene incluso tras múltiples aperturas o ediciones.
- Profundidad de color variable: compatible con representaciones monocromáticas (1 bit), en escala de grises o color (8, 24 y hasta 32 bits con canal alfa).
- Estructura de almacenamiento simple: que permite registrar los píxeles en orden ascendente o descendente.

Dado que muchos módulos de procesamiento de imagen, como los de segmentación y registro, operan exclusivamente sobre volúmenes escalares, resulta necesario convertir los volúmenes vectoriales típicos de imágenes en formato BMP con canales RGB a volúmenes escalares antes de su análisis. Para ello, se emplea una técnica de reducción que permite representar múltiples valores por vóxel mediante un único valor promedio. Este procedimiento se fundamenta en el cálculo de la media aritmética de los componentes vectoriales asociados a cada vóxel.

Si un vóxel en un volumen vectorial tiene N componentes, representados como $V=(V_1 + V_2 + V_3 + \dots + V_n)$, entonces el valor escalar S se calcula como:

$$S = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^n V_i$$

Donde:

- S es el valor escalar final del vóxel.
- $V=(V_1 + V_2 + V_3 + \dots + V_n)$ son los valores de cada componente en el vóxel.
- N es el número de componentes del vector (por ejemplo, 3 para una imagen RGB o un mapa de desplazamiento tridimensional).

Este tipo de conversión es fundamental para garantizar la compatibilidad de las imágenes con las herramientas de análisis radiómico y permite mantener una representación funcional adecuada para la extracción cuantitativa de características.

Sección 6.3

Análisis radiómico

6.3.1 Software empleado

Para el procesamiento y análisis radiómico de las imágenes adquiridas, se utilizó la plataforma de código abierto 3D Slicer (versión 5.8.0), ampliamente reconocida en entornos de investigación biomédica por su robustez y versatilidad en tareas de visualización tridimensional, segmentación anatómica precisa y extracción cuantitativa de características a partir de imágenes médicas. Esta herramienta permitió una manipulación estandarizada, garantizando reproducibilidad en el preprocesamiento y trazabilidad en cada una de las etapas del flujo de trabajo radiómico.

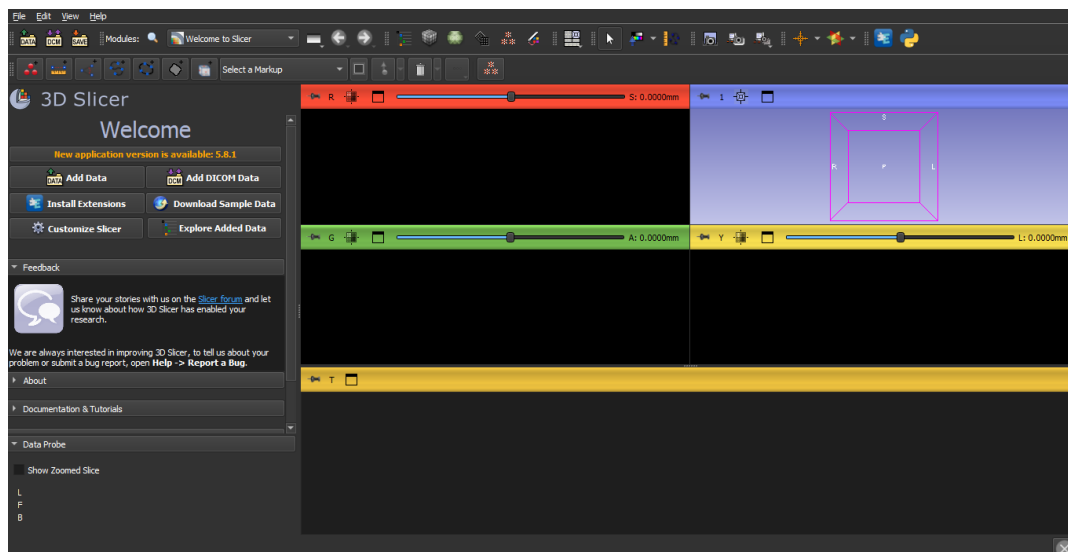


Figura 6.3 Interfaz inicial de 3D Slicer.

Uno de los propósitos fundamentales de 3D Slicer es ofrecer un conjunto unificado de herramientas esenciales que facilite el desarrollo y validación temprana de métodos de procesamiento de imágenes médicas, particularmente en las fases exploratorias del ciclo de vida de los biomarcadores de imagen. En estas etapas iniciales, la visualización estructurada de los datos, junto con la aplicación de pasos básicos de procesamiento, permite

contextualizar los resultados del análisis y comprender la relevancia de las estructuras o patrones observados.

3D Slicer se distingue como una plataforma de visualización avanzada, capaz de representar volúmenes de imagen en dos, tres y hasta cuatro dimensiones, así como integrar datos anatómicos y funcionales mediante fusión multimodal. Además, pone a disposición del usuario un amplio repertorio de herramientas tanto genéricas como especializadas, adaptables a diversas necesidades analíticas.

Para asegurar la solidez del flujo de trabajo, muchos de los algoritmos requieren una inicialización manual, por ejemplo, la selección de regiones semilla para segmentación, la configuración de la postura inicial en registros de imagen o la orientación guiada del procesamiento en función de resultados intermedios. El entorno de desarrollo proporcionado por 3D Slicer contempla estos requisitos técnicos, permitiendo una interacción dinámica y controlada en cada etapa del análisis(57).

6.3.2 Preprocesamiento

6.3.2.1 Conversión de volumen vectorial a volumen escalar

En el marco del análisis radiómico, la conversión de imágenes médicas desde representaciones vectoriales a volúmenes escalares constituye un paso esencial para garantizar la compatibilidad con las herramientas de procesamiento y la correcta extracción de características cuantitativas. En entornos como 3D Slicer, esta transformación se implementa mediante el módulo Vector to Scalar Volume, el cual permite derivar una imagen escalar con un único valor de intensidad por vóxel a partir de múltiples componentes vectoriales.

Esta conversión resulta especialmente relevante, dado que la mayoría de los algoritmos de segmentación y los entornos de extracción radiómica, como PyRadiomics, están diseñados para operar exclusivamente sobre volúmenes escalares. El mantenimiento del formato vectorial puede interferir con el análisis cuantitativo, ya que cada componente del vector puede representar información heterogénea (por ejemplo, variaciones espectrales, fisiológicas o temporales) que no es directamente interpretable por los módulos radiómicos convencionales.

La estandarización del volumen de entrada mediante su conversión a formato escalar permite aplicar de manera reproducible métricas de textura, estadística y morfología sobre una imagen homogénea en cuanto a la intensidad de sus vóxeles. No obstante, este proceso implica una reducción de la dimensionalidad de los datos originales, lo que conlleva inevitablemente una pérdida de información potencialmente relevante. Por ello, es indispensable aplicar esta conversión bajo criterios bien definidos, considerando su impacto sobre la sensibilidad del análisis y la interpretación final de los resultados.

Para la conversión de imágenes vectoriales a escalares, se seleccionó el método “Average” dentro del módulo Vector to Scalar Volume de 3D Slicer, con el propósito de generar una representación uniforme de la intensidad por vóxel, manteniendo la integridad cuantitativa

de la señal multicanal. Este procedimiento calcula la media aritmética de los valores de todos los componentes del vector, lo cual permite preservar de forma homogénea la contribución relativa de cada canal sin introducir sesgos en la señal original.

Dicha estrategia resulta especialmente adecuada en el contexto de imágenes funcionales, como las utilizadas en este estudio, donde no se pretende favorecer un componente específico, sino mantener una base común y reproducible para el análisis radiómico. En contraste, el método “Luminance”, aunque diseñado para aproximar la percepción visual humana del brillo en imágenes RGB mediante un ponderado diferencial de los canales (mayor peso al canal verde), introduce una distorsión basada en criterios perceptuales que carecen de justificación fisiológica o cuantitativa en estudios preclínicos (Figura 6.4).

Por su parte, la opción “Single Component Extraction” implica la selección exclusiva de uno de los canales disponibles del vector, descartando completamente el resto de la información multicomponente. Esta reducción conlleva una pérdida significativa de datos, comprometiendo potencialmente la sensibilidad del análisis radiómico y limitando la capacidad de identificar patrones relevantes.

En este contexto, la conversión por promedio no solo estandariza la intensidad del volumen escalar generado, sino que proporciona una base neutra y equilibrada para los procesos posteriores de segmentación y extracción de características. Esta elección metodológica favorece la comparabilidad entre sujetos y grupos experimentales, lo cual es esencial para asegurar la reproducibilidad y la validez de los hallazgos en estudios exploratorios con fines biomarcadores.

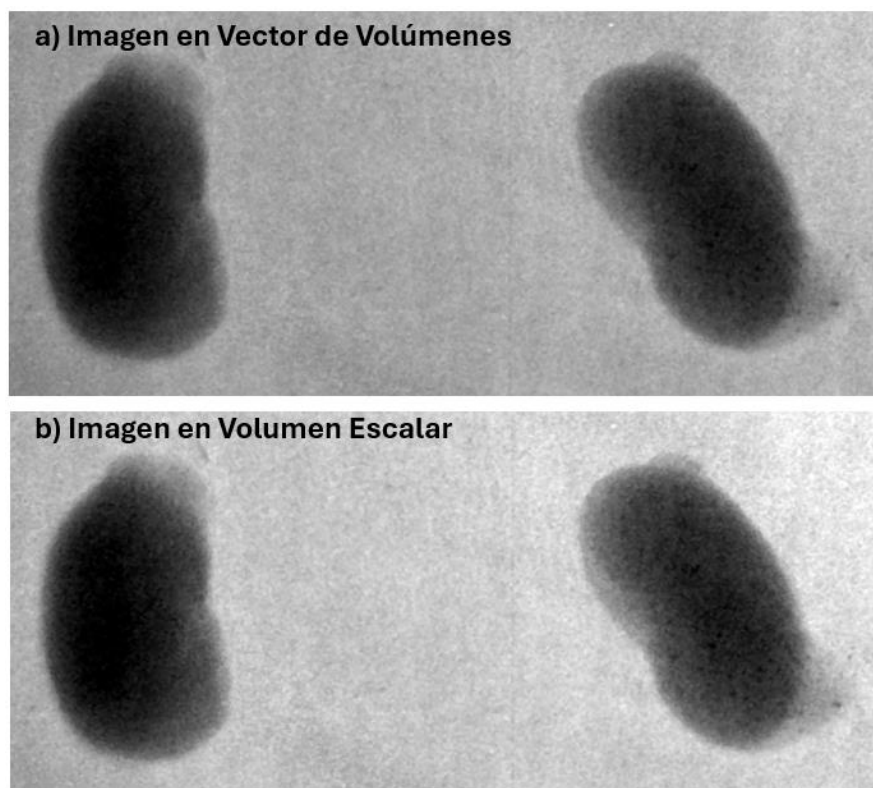


Figura 6.4. Comparación entre formatos.

6.3.2.2 Selección de ROI

En el presente estudio, se empleó el componente “Volume Rendering ROI” del módulo “Volume Rendering” de 3D Slicer con el objetivo de definir una región de interés tridimensional (ROI) que permitiera restringir la visualización del volumen de imagen a una zona anatómica específica. Esta funcionalidad resultó particularmente útil para focalizar el análisis en estructuras concretas, evitando interferencias visuales provenientes del resto del volumen. En este caso, la ROI fue delimitada de forma manual para incluir exclusivamente ambos riñones, facilitando una visualización dirigida y clara de dichos órganos antes del proceso de segmentación (Figura 6.5).

La delimitación anatómica precisa mediante ROI no solo permitió una evaluación morfológica más detallada, sino que también mejoró la orientación espacial dentro del volumen completo, lo cual fue especialmente relevante durante las etapas de segmentación manual y semiautomática. Adicionalmente, la restricción del volumen renderizado contribuyó a optimizar el rendimiento del software, al disminuir la carga computacional en la visualización de imágenes de alta resolución. Esta estrategia operativa se consolidó como un paso clave para asegurar la fidelidad anatómica, la eficiencia del flujo de trabajo y la reproducibilidad del análisis radiómico enfocado en el tejido renal.

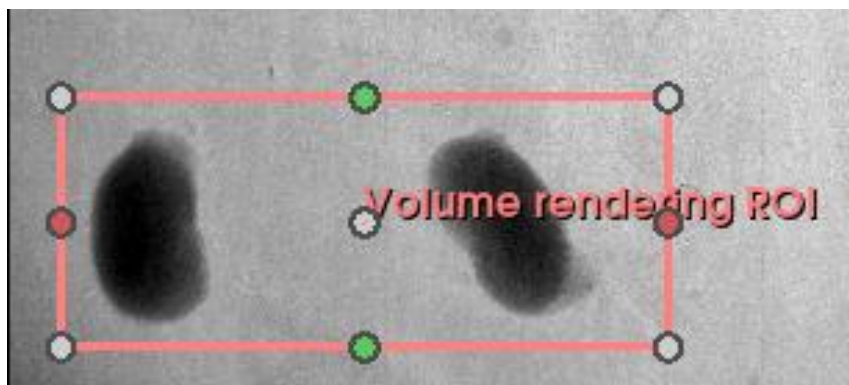


Figura 6.5 Selección de ROI

Una vez realizada esta sección de preprocesamiento es que podemos continuar con la siguiente fase del análisis.

6.3.2 Segmentación

La segmentación de imágenes médicas constituye un paso esencial en el análisis radiómico, ya que posibilita el aislamiento de regiones anatómicas específicas para la posterior extracción de características cuantitativas. Para este propósito, se utilizó el software 3D Slicer, el cual ofrece múltiples modalidades de visualización axial, sagital, coronal y tridimensional y permite realizar segmentaciones manuales, automáticas o semiautomáticas, con opciones de ajuste fino en cada etapa del proceso.

En el presente estudio, el uso de 3D Slicer fue determinante para asegurar una segmentación anatómicamente precisa y reproducible de los riñones, facilitando la identificación clara de las estructuras de interés tanto en imágenes funcionales como estructurales, y preparando adecuadamente las máscaras para el análisis radiómico subsecuente.

6.3.2.1 Método Otsu

Para la delimitación renal se implementó una segmentación semiautomática basada en el algoritmo de umbralización de Otsu, disponible dentro del módulo de segmentación de 3D Slicer. Este método calcula de forma automática un valor umbral óptimo a partir del histograma de intensidades, separando dos clases (por ejemplo, tejido renal y fondo) mediante la maximización de la varianza interclase. Su principal ventaja radica en la reducción de la intervención directa del usuario para establecer el umbral, lo que contribuye a minimizar la subjetividad y mejorar la reproducibilidad del procedimiento.

No obstante, debido a la presencia de variabilidad biológica y posibles artefactos en las imágenes, la segmentación fue complementada con un ajuste manual realizado por el investigador, quien efectuó la curación fina de las máscaras para garantizar la inclusión precisa del tejido renal y la exclusión de estructuras adyacentes no deseadas. Esta combinación de segmentación automatizada y refinamiento manual permitió obtener resultados anatómicamente coherentes y de alta calidad, indispensables para asegurar la validez de los datos extraídos mediante análisis radiómico.

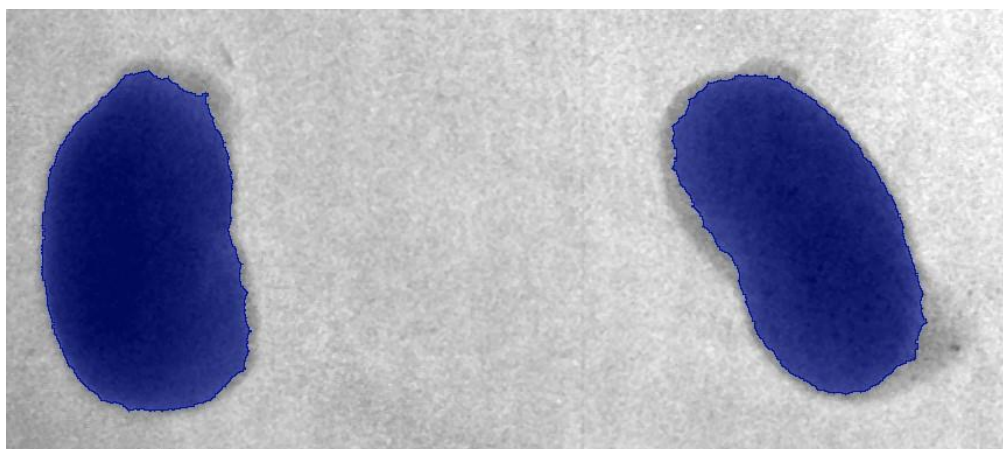


Figura 6.6 Imagen Segmentada mediante Método Otsu.

6.3.4 Extracción de Características

Después de la segmentación de nuestra área de interés el siguiente paso crucial es la extracción de características de la imagen. La extracción automatizada de características radiómicas puede realizarse mediante diversas herramientas de software de código abierto o paquetes de software de código abierto como py. Radiomics también pueden utilizarse para la extracción de características.

En el ámbito de la radiómica, las metodologías basadas en datos eliminan suposiciones previas sobre la relevancia clínica de características específicas. Mediante herramientas avanzadas de software de código abierto, estos algoritmos identifican, calculan y extraen características de manera autónoma, revelando nuevos patrones clave tanto para el diagnóstico como para el pronóstico. Sin embargo, la elección del software para la extracción

de características puede introducir variabilidad, lo que podría afectar la consistencia y fiabilidad de los datos obtenidos.

Para abordar este desafío, se manejó la Image Biomarker Standardization Initiative (IBSI), un conjunto estandarizado de 169 características que permite la validación y calibración de diferentes herramientas de software radiómico. Esta iniciativa ayuda a reducir variaciones e inconsistencias en la extracción de características radiológicas empleadas en distintos estudios y entornos clínicos, mejorando así la fiabilidad y comparabilidad de los datos y proporcionando orientación para futuras investigaciones.

6.3.4.1 Criterios de Selección

Para el análisis radiómico orientado a la identificación de daño renal, se establecieron criterios estrictos para la selección de las características a incluir en el estudio, priorizando aquellas que reflejan aspectos relevantes de la textura y heterogeneidad tisular. Las características finalmente seleccionadas incluyen parámetros estadísticos de primer y segundo orden como las que se muestran en la Tabla 6.2. Estas métricas permiten evaluar con detalle la distribución y variabilidad de intensidades en las imágenes, capturando patrones de textura que pueden estar asociados con alteraciones funcionales y estructurales del tejido renal inducidas por la toxicidad del metotrexato. La combinación de estas características proporciona una descripción integral que facilita la discriminación entre tejidos sanos y dañados, fundamentando así su elección como variables clave para la detección temprana y evaluación cuantitativa del daño renal.

El criterio para seleccionar dichas características se basó principalmente en dos aspectos fundamentales: las dimensiones de las imágenes analizadas y la redundancia entre las características extraídas. En cuanto a las dimensiones, muchas características radiómicas son dependientes del volumen de vóxeles y, por lo tanto, están diseñadas para imágenes tridimensionales, típicamente adquiridas mediante modalidades como la tomografía computarizada (TC). Dado que el presente estudio se basa en imágenes de radiografía simple e imágenes isotópicas, las cuales son inherentemente bidimensionales (2D), se descartaron características que requieren un volumen 3D para su cálculo válido. Esto asegura que las métricas seleccionadas sean apropiadas y representativas del tipo de datos disponibles, evitando interpretaciones erróneas o sesgadas.

Por otro lado, se consideró la redundancia entre características como un factor crucial para optimizar el análisis. En la extracción radiómica, es común que diferentes métodos calculen medidas similares o correlacionadas, generando conjuntos de datos extensos, pero con información repetitiva. Analizar características redundantes puede ser ineficiente y propenso a sobreajuste en modelos predictivos, además de complicar la interpretación biológica. Por ello, se realizó un proceso de depuración para eliminar variables altamente correlacionadas, priorizando aquellas que aportan información única y relevante para la detección del daño renal. Esta selección cuidadosa contribuye a un análisis más robusto, eficiente y clínicamente interpretable, facilitando la identificación de biomarcadores radiómicos que reflejen con mayor precisión los cambios patológicos inducidos por la toxicidad del metotrexato.

Con el fin de facilitar la interpretación clínica de los cientos de descriptores radiómicos disponibles, resulta útil agruparlos según la función que mejor representa la información que aportan sobre la imagen. A continuación, se presenta una clasificación en cuatro grandes dominios funcionales, cada uno de los cuales reúne variables con comportamiento estadístico y significado biológico similares. El Grupo A engloba métricas que capturan la complejidad o el grado de desorden de la textura, reflejando la heterogeneidad intratumoral. El Grupo B incluye parámetros que describen la dispersión y la forma de la distribución de intensidades p. ej., asimetría y curtosis que ofrecen información sobre la variabilidad global del tejido. El Grupo C reúne características orientadas al contraste y la homogeneidad, indicadores clave del balance entre regiones hiperdensas e hipolúcidas. Por último, el Grupo D se concentra en variables de tamaño y patrones estructurales, tales como volumen, compacidad o elongación, que permiten evaluar la morfología general de la lesión. La tabla siguiente resume esta propuesta de agrupamiento funcional y los descriptores representativos de cada categoría.

Tabla 6.2 Características Radiómicas Seleccionadas.

Grupo	Variables	Medición clínica
Complejidad/desorden de la textura.	Entropía	Miden la irregularidad, aleatoriedad y desorganización de los patrones de intensidad.
	Entropía de corridas	
	Complejidad	
	No uniformidad del nivel de gris	Cambios marcados entre grupos suele indicar daño
Dispersión y forma de la distribución	Varianza	Describen la dispersión, la asimetría y la forma estadística de la distribución de los niveles de gris.
	Varianza de niveles de gris	
	Kurtosis	
	Simetría	
Contraste y homogeneidad	Contraste	Miden el grado de diferencia entre regiones y la uniformidad local
	Uniformidad	
	Energía	
	Rugosidad	
Características de tamaño/patrones de estructuras	Énfasis en corridas cortas	Describen tamaño y frecuencia de estructuras pequeñas o con valores bajos de gris, asociados a detalles finos o daño microscópico.
	Énfasis en niveles bajos de gris	
	Énfasis en áreas pequeñas	

Sección 6.4

Implicaciones éticas

Los estudios en animales se realizaron bajo los lineamientos establecidos en la norma oficial mexicana NOM-062-ZOO1999 (2002) y en las recomendaciones de la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio del National Institutes of Health (National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals 2011).

CAPÍTULO 7

RESULTADOS Y DISCUSION

En esta sección, se presentan los resultados, análisis y discusión del comparativo de los cuatro grupos de estudio: Control (CTRL), Tratamiento con Astaxantina (AXT), Tratamiento con Metotrexato (MTX) y el Tratamiento Combinado (COMB). Se analizó un total de quince características por cada tipo de imágenes, que concuerdan con las mencionadas y organizadas como se muestra en la Tabla 7.2.

Cada característica se representa mediante una gráfica de cajas y bigotes, en la que se visualiza la distribución de valores promedio por grupo. Estas graficas permiten observar las diferencias entre los grupos y facilitan la identificación de patrones. Así mismo, para determinar si existen diferencias significativas entre los grupos en las diferentes características radiómicas obtenidas, se empleó un análisis estadístico basado en dos enfoques complementarios. En primer lugar, se aplicó un análisis de varianza de una vía (ANOVA), que es adecuado para datos que cumplen con los supuestos de normalidad y homogeneidad de varianzas, acompañado de una prueba de Tukey para identificar entre que grupos se encuentran las diferencias estadísticas. En segundo lugar, se recurrió a la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, que permite comparar la distribución de los valores entre múltiples grupos sin requerir normalidad, seguido del método de comparaciones múltiples de Dunn, que ajusta los valores de p para realizar comparaciones entre pares de grupos de manera conservadora. El uso combinado de estas herramientas estadísticas nos permite una evaluación robusta de los posibles efectos protectores de la Astaxantina frente al daño inducido por Metotrexato, a partir de los datos extraídos por radiómica.

Sección 7.1

Resultados del análisis Radiómico de imágenes Radiográficas

7.1.1 Complejidad/ Desorden de la textura en imágenes Radiográficas

En la Figura 7.1 se presentan los resultados de la clasificación basada en la complejidad y desorden de la textura, la cual abarca las siguientes variables: entropía, entropía de corridas, complejidad y no uniformidad del nivel de gris.

Las pruebas estadísticas aplicadas, ANOVA con Tukey y Kruskal-Wallis con Dunn, coinciden en que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos comparados para cada una de estas variables. Esto implica que las diferencias observadas en las medias no son lo suficientemente grandes como para atribuirles un efecto sistemático.

No obstante, al observar las tendencias en la Figura 7.1, se identifica una disminución en los valores de entropía, entropía de corridas y complejidad en el grupo tratado con MTX, lo cual sugiere una menor heterogeneidad del tejido. Esta reducción puede interpretarse como indicativa de fibrosis, pérdida de estructura o daño renal, coherente con la nefrotoxicidad inducida por metotrexato. En contraste, los grupos tratados con AXT y COMB, estas variables, muestran un aumento en estas mismas variables, lo que podría reflejar un efecto protector sobre la arquitectura renal, preservando la complejidad y organización del tejido.

Por otro lado, la variable no uniformidad del nivel de gris presenta un incremento en el grupo MTX en comparación con AXT. Este aumento puede estar asociado a la presencia de zonas densas, calcificaciones o artefactos, lo cual refuerza la hipótesis de daño estructural renal en dicho grupo.

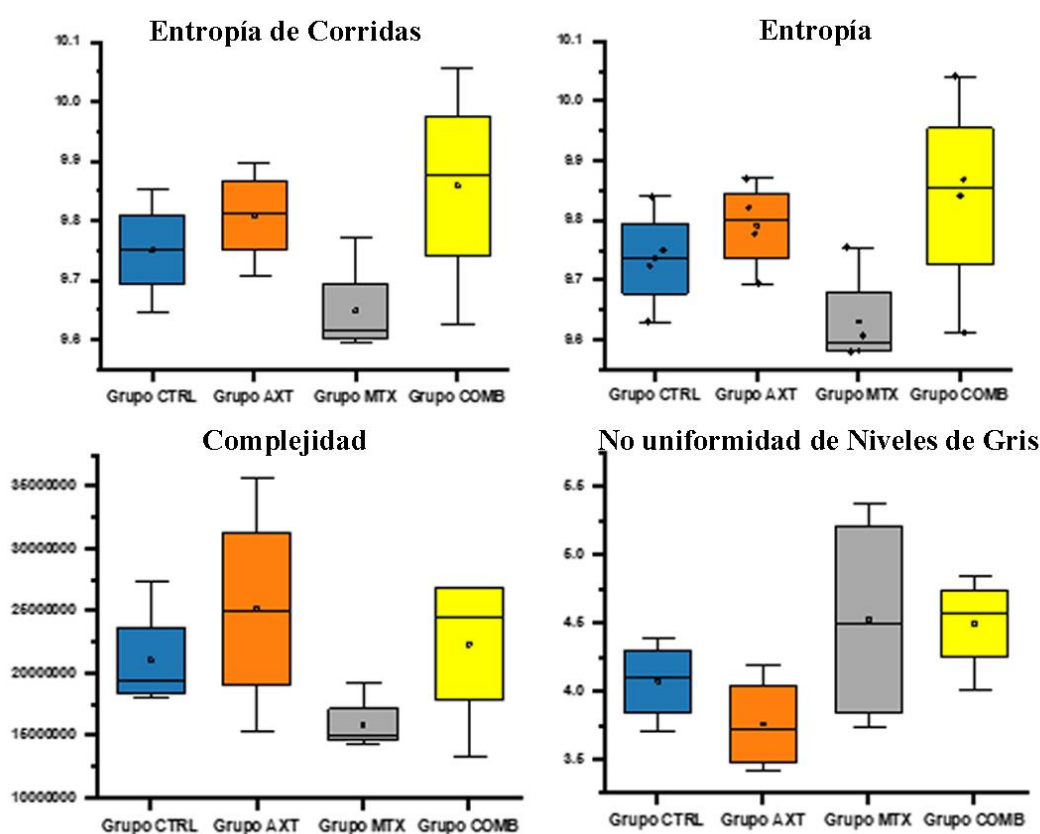


Figura 7.1. Complejidad y desorden de la textura en imágenes Radiográficas. Variables: entropía, entropía de corridas, complejidad y no uniformidad del nivel de gris.

7.1.2 Dispersión y forma de la distribución en imágenes Radiográficas

Los resultados correspondientes a la clasificación de dispersión y forma de la distribución, que incluyen las variables varianza, varianza de niveles de gris, kurtosis y asimetría, se presentan en la Figura 7.2.

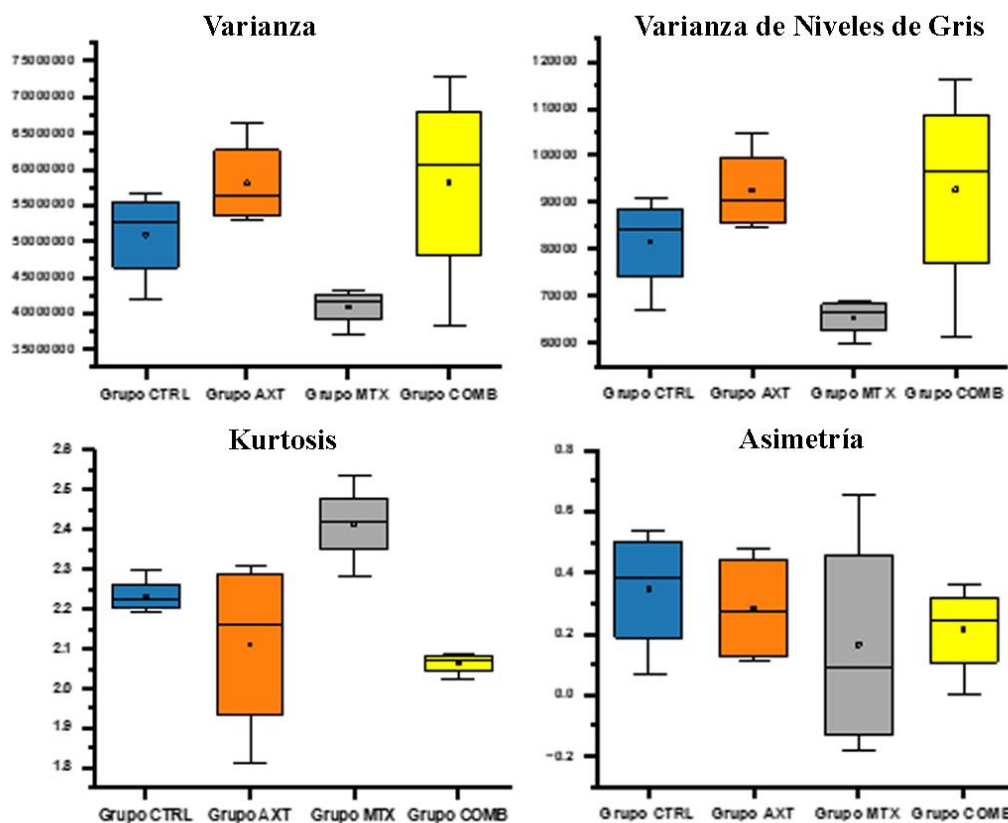


Figura 7.2. Dispersión y forma de la distribución en imágenes Radiográficas. Variables: varianza, varianza de niveles de gris, kurtosis y asimetría.

Las pruebas estadísticas realizadas entre los grupos mostraron que, para las variables varianza, varianza de niveles de gris y asimetría, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, es decir, todas las medias fueron consideradas iguales. En cambio, para la variable kurtosis, se identificaron diferencias relevantes:

- ANOVA con Tukey: diferencias significativas entre los grupos AXT vs. MTX y MTX vs. COMB.
- Kruskal-Wallis con Dunn: diferencia significativa entre MTX vs. COMB.

Desde el análisis visual en la Figura 7.2, se observa un patrón similar entre los grupos en las variables varianza y varianza de niveles de gris. El grupo tratado con MTX muestra una disminución en estos valores, lo cual puede reflejar cambios estructurales, patologías o efectos del tratamiento que conducen a una pérdida en la diferenciación de los niveles de gris en la imagen de rayos X. En contraste, el grupo tratado con AXT presenta un incremento en estas variables, lo que podría indicar un efecto protector sobre la estructura tisular.

En cuanto a la kurtosis, el aumento observado en el grupo MTX sugiere una distribución con valores extremos, lo cual puede estar asociado a zonas de daño focal o alteraciones densas en el tejido. Respecto a la asimetría, aunque las pruebas estadísticas no evidenciaron diferencias significativas entre los grupos, se observa una mayor dispersión en el grupo MTX, lo que podría estar relacionado con zonas de destrucción o pérdida estructural. Sin embargo, al no alcanzar significancia estadística, se interpreta que no hay evidencia de daño agudo, ya que este se manifestaría con diferencias significativas entre los tratamientos y una distribución claramente sesgada, como ocurriría en presencia de áreas necróticas.

7.1.3 Contraste y Homogeneidad en Imágenes Radiográficas

El análisis realizado para evaluar el grado de diferenciación entre regiones y la homogeneidad local del tejido se centró en cuatro variables texturales: Contraste, Uniformidad, Energía y Rugosidad. Estos parámetros permiten caracterizar la organización estructural del tejido renal bajo distintas condiciones experimentales. Los resultados correspondientes se presentan en la Figura 7.3.

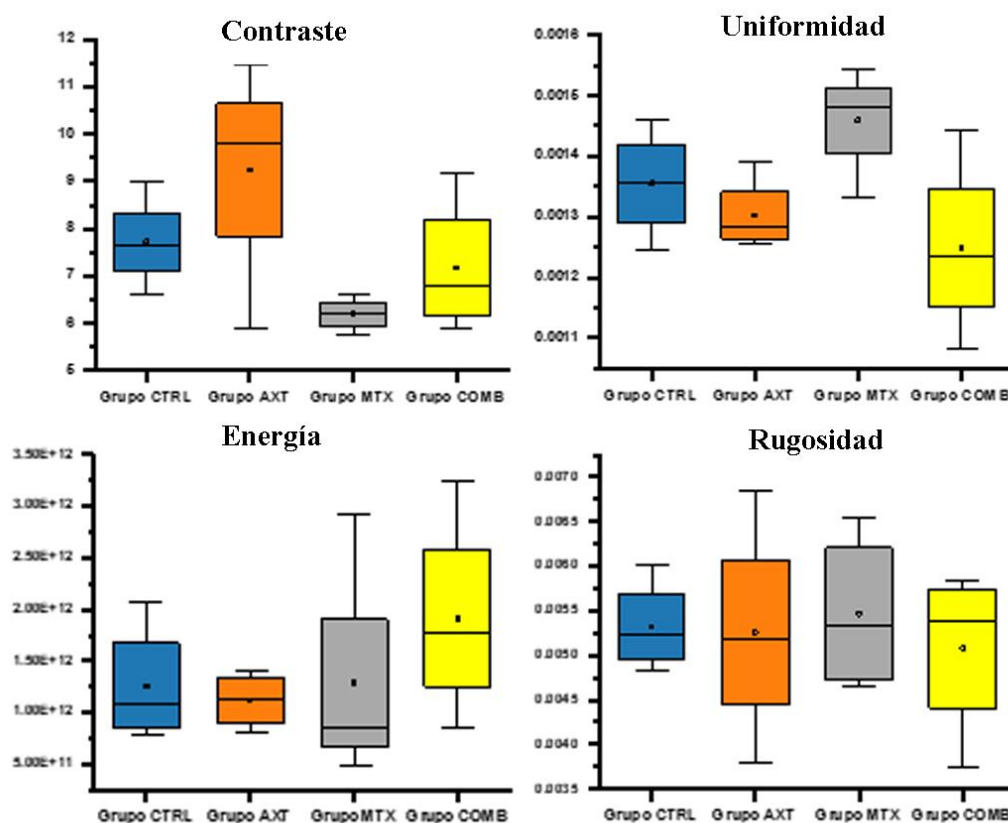


Figura 7.3. Contraste y homogeneidad en imágenes Radiográficas. Variables: Contraste, Uniformidad, Energía y Rugosidad.

La variable Contraste mostró diferencias significativas entre los grupos. El grupo tratado con AXT presentó el valor más alto, lo que indica una mayor diferenciación entre regiones de la

imagen y sugiere una preservación de la arquitectura tisular. En contraste, el grupo MTX exhibió el valor más bajo, asociado a desorganización estructural y posible fibrosis. El grupo COMB mostró un valor intermedio, lo que podría reflejar una protección parcial, mientras que el grupo control se mantuvo en un rango moderado, representando la textura fisiológica normal.

En cuanto a la Uniformidad, el grupo MTX presentó el valor más alto, lo que sugiere una homogeneidad excesiva en los niveles de gris, compatible con pérdida de diferenciación tisular. Por el contrario, los grupos AXT y COMB mostraron valores más bajos, indicando una variabilidad natural en la textura, asociada a tejido preservado. El grupo control se ubicó en un rango intermedio, reflejando una estructura estable sin alteraciones evidentes.

Respecto a la Energía, el grupo COMB presentó el valor más alto, lo que indica una textura altamente organizada y repetitiva, posiblemente resultado de un efecto protector sinérgico. El grupo AXT también mostró una energía elevada, lo que sugiere preservación estructural, mientras que el grupo MTX tuvo el valor más bajo, asociado a heterogeneidad y daño tisular. El grupo control mostró una organización estructural consistente con condiciones normales.

Finalmente, la variable Rugosidad reveló que los grupos MTX y COMB presentaron los valores más altos, lo que podría indicar una mayor irregularidad superficial en la textura. Sin embargo, en el caso de COMB, esta rugosidad podría no implicar daño, dado su alto valor de energía. El grupo AXT mostró la rugosidad más baja, reflejando una textura uniforme y estable, mientras que el grupo control se mantuvo en un nivel fisiológico normal.

Cabe mencionar que, a pesar de las diferencias visuales observadas entre los grupos, el análisis estadístico realizado para estas variables indicó que todas las medias fueron consideradas iguales, lo que sugiere que las variaciones detectadas no alcanzaron significancia estadística y podrían deberse a fluctuaciones naturales o limitaciones en el tamaño muestral.

7.1.4 Características de Tamaño/Patrones de estructuras en Imágenes Radiográficas

El análisis de la clasificación de características de tamaño/ patrones que incluyó tres las variables: énfasis en corridas cortas, énfasis en niveles bajos de gris, y énfasis en áreas pequeñas, mostradas que permiten evaluar la granularidad, intensidad tonal y segmentación espacial del tejido en imágenes de rayos X, con la finalidad de aportan información sobre la fragmentación, densidad tonal y distribución espacial del tejido, se presentan en la Figura 7.4.

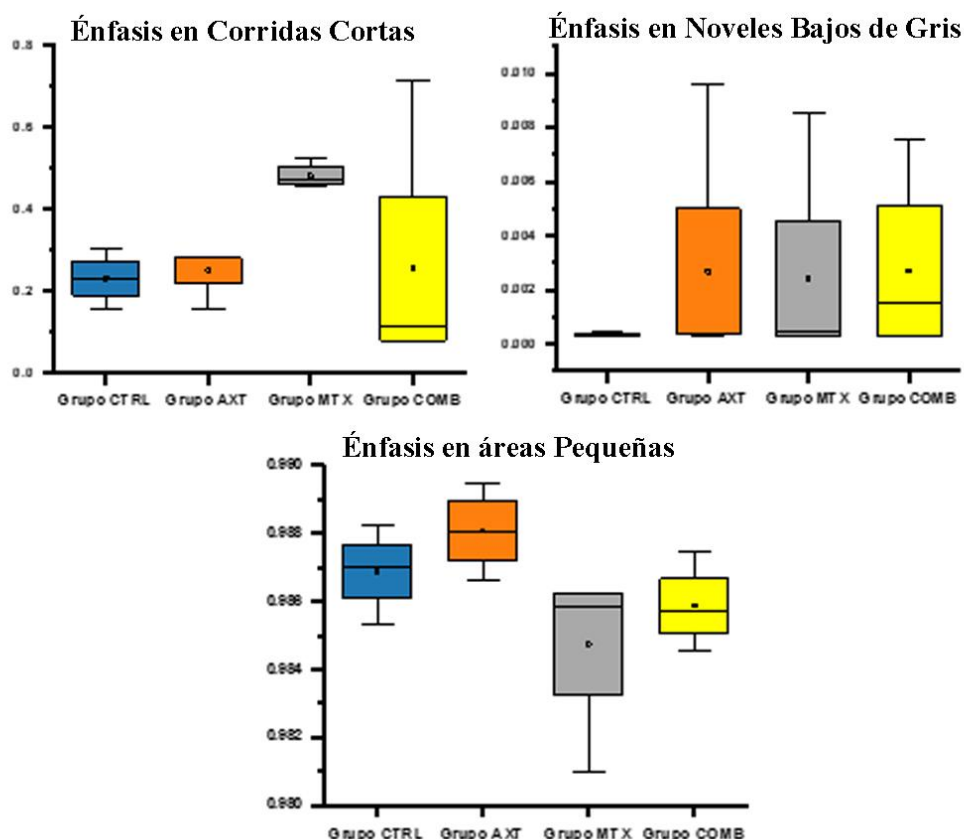


Figura 7.4. Características de tamaño/ patrones de estructuras en imágenes Radiográficas.
Variables: énfasis en corridas cortas, énfasis en niveles bajos de gris, y énfasis en áreas pequeñas

La variable énfasis en corridas cortas mostró diferencias marcadas entre los grupos. El grupo MTX presentó el valor más alto, lo que indica una predominancia de secuencias cortas de píxeles con igual intensidad, reflejando una textura altamente fragmentada y desorganizada, compatible con daño estructural o fibrosis. El grupo COMB mostró un valor intermedio, lo que sugiere una fragmentación moderada, posiblemente asociada a protección parcial. En contraste, los grupos AXT y control presentaron valores bajos, lo que indica una textura más continua y organizada, coherente con determinar que el tejido fue preservado.

Respecto al énfasis en niveles bajos de gris, los grupos AXT y MTX mostraron valores elevados, lo que sugiere una mayor presencia de regiones hipodensas en la imagen, posiblemente asociadas a zonas de necrosis, inflamación o alteraciones funcionales. El grupo COMB presentó un valor intermedio, mientras que el control mostró el valor más bajo, lo que indica una distribución tonal más equilibrada, típica de tejido sano.

En cuanto al énfasis en áreas pequeñas mostradas, los valores fueron similares entre los grupos, aunque con ligeras variaciones. El grupo AXT presentó el valor más alto, seguido por el control, lo que sugiere una segmentación espacial estable, con predominio de estructuras pequeñas bien definidas. Los grupos MTX y COMB mostraron valores

ligeramente menores, lo que podría reflejar una leve pérdida de definición espacial, asociada a alteraciones estructurales o efectos del tratamiento.

El análisis estadístico para evaluar la significancia de las diferencias observadas entre grupos, mediante ANOVA seguido de la prueba Tukey no reveló diferencias significativas entre los grupos, indicando que todas las muestras son estadísticamente iguales. De manera complementaria, el análisis no paramétrico mediante Kruskal-Wallis seguido de la prueba de Dunn confirmó esta observación, mostrando que no existen diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las tres variables evaluadas.

Sección 7.2

Resultados del análisis Radiómico de imágenes Radioisotópicas

Como ya se mencionó anteriormente, una imagen radioisotópica se caracteriza por representar la distribución espacial de un radiofármaco dentro del cuerpo, en este caso los riñones, permitiendo visualizar procesos fisiológicos o metabólicos en tiempo real y muestran zonas de mayor o menor captación del radioisótopo, lo que puede indicar actividad celular, flujo sanguíneo o presencia de una enfermedad. La distribución del contraste en la imagen depende ser directamente debido a la biodistribución del radiofármaco, lo que permite una evaluación personalizada del estado fisiológico del paciente, o como en este caso la evaluación entre los diferentes grupos de estudio.

7.2.1 Complejidad/Desorden de la Textura en Imágenes Radioisotópicas

La Figura 7.5, muestra los resultados de los análisis realizados sobre la clasificación de Complejidad / Desorden de la textura en imágenes Radioisotópicas, de esta, podemos observar patrones consistentes en la afectación inducida por MTX.

En la variable entropía, se observó una disminución significativa en el grupo MTX respecto al Control, lo que indica una pérdida de variabilidad en la textura. El grupo AXT no mostró diferencias significativas respecto a MTX, y COMB tampoco logró revertir este efecto, lo que sugiere que la combinación terapéutica ofrece una acción protectora limitada o nula. Los análisis estadísticos mediante ANOVA con Tukey y Kruskal-Wallis con Dunn confirmaron diferencias significativas entre Control y MTX, pero no entre MTX y COMB, ni entre MTX y AXT, reforzando la conclusión de que ni AXT ni COMB logran contrarrestar el daño textural inducido por MTX.

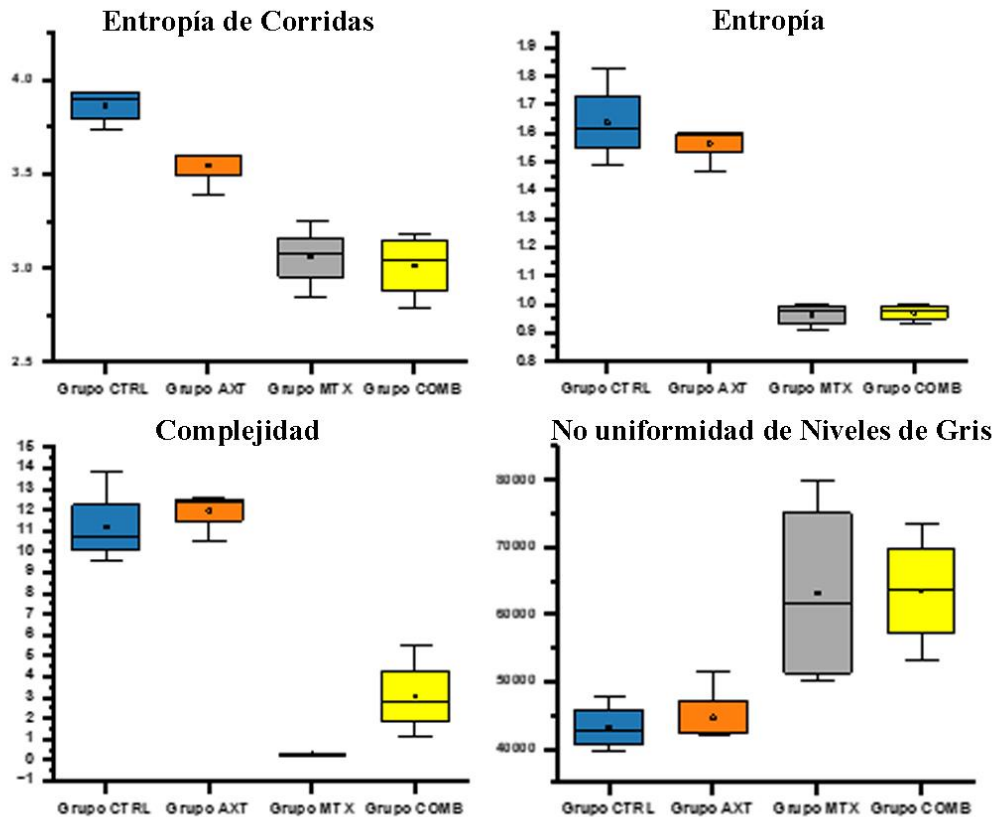


Figura 7.5. Complejidad y desorden de la textura en imágenes Radioisotópicas. Variables: entropía, entropía de corridas, complejidad y no uniformidad del nivel de gris

La variable entropía de corridas refuerza esta tendencia: aunque AXT presenta una ligera mejora respecto a MTX, no alcanza niveles comparables al grupo Control, lo que indica que no logra restaurar la organización espacial de las texturas. El análisis Kruskal-Wallis con Dunn identificó diferencias significativas entre Control y MTX, consolidando la evidencia de alteración estructural.

En cuanto a la complejidad, los datos muestran un contraste marcado: Control y AXT mantienen niveles elevados y similares, mientras que MTX y COMB presentan una caída drástica. Esto sugiere que AXT, administrado de forma aislada, conserva la estructura compleja del tejido; sin embargo, al combinarse con MTX, su efecto se diluye. Tanto ANOVA con Tukey como Kruskal-Wallis con Dunn coincidieron en que Control y AXT son estadísticamente equivalentes, mientras que las diferencias se concentran en los grupos MTX y COMB, lo que indica que COMB no logra preservar la complejidad frente al efecto de MTX.

La variable no uniformidad del nivel de gris mostró un aumento significativo en los grupos MTX y COMB respecto al Control, lo que refleja una mayor heterogeneidad en la imagen, asociada a daño tisular. Aunque AXT presentó un valor intermedio, las pruebas estadísticas no detectaron diferencias significativas, lo que podría deberse a variabilidad interna o a limitaciones en la sensibilidad de los métodos aplicados.

En conjunto, los resultados de esta clasificación sugieren que MTX induce alteraciones estructurales evidentes en la textura, mientras que AXT muestra un efecto protector parcial, más evidente en la complejidad, pero insuficiente en entropía o uniformidad. La combinación COMB no mejora los efectos de MTX.

7.2.2 Dispersión y Forma de la Distribución en Imágenes Radioisotópicas

La Figura 7.6, muestra los análisis realizados sobre las variables de dispersión y forma en las imágenes radioisotópicas.

Como se observa en la Figura 7.6. la variable varianza, se observa una disminución de todos los grupos con respecto al grupo Control hacia, esta caída refleja una pérdida de dispersión en los niveles de gris, asociada a daño tisular. El análisis ANOVA con Tukey indica que solo Control y AXT comparten medias similares, al igual que MTX y COMB, mientras que el resto de comparaciones muestra diferencias significativas. Por otro lado, Kruskal-Wallis con Dunn detectó diferencias únicamente entre Control y COMB.

La varianza de niveles de gris mostró un patrón similar. El control presentó el valor más alto, seguido por AXT y MTX, mientras que COMB mostró una caída marcada. Esto indica una pérdida de variabilidad tonal en el grupo COMB, posiblemente relacionada con zonas densas o daño estructural focalizado. El análisis ANOVA con Tukey y Kruskal-Wallis con Dunn coincidieron en que Control y MTX no difieren significativamente, pero sí existe diferencia entre Control y COMB, lo que refuerza la hipótesis de que la combinación no atenúa el efecto de MTX.

En cuanto a la kurtosis, los valores disminuyen desde Control hacia MTX, con valores intermedios en AXT y COMB. Esta reducción sugiere una distribución más plana, con menor concentración de valores centrales, lo que puede reflejar desorganización tisular. Tanto ANOVA con Tukey como Kruskal-Wallis con Dunn identificaron diferencias significativas únicamente entre Control y MTX, lo que indica que ni AXT ni COMB logran revertir completamente el efecto de MTX sobre la forma de la distribución.

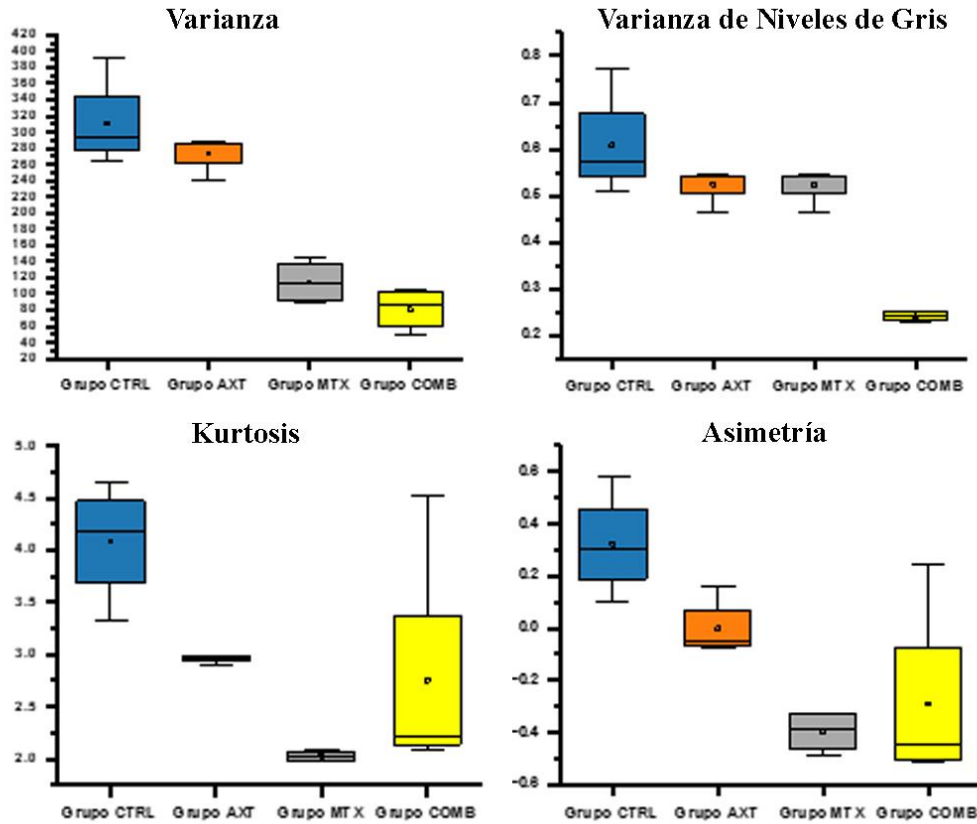


Figura 7.6. Dispersión y forma de la distribución en imágenes Radioisotópicas. Variables: varianza, varianza de niveles de gris, kurtosis y asimetría.

La variable asimetría mostró un cambio de signo: el grupo Control presentó un valor positivo, mientras que AXT, MTX y COMB mostraron valores negativos, lo que indica una inversión en la dirección de la distribución. El análisis ANOVA con Tukey detectó diferencias entre Control y MTX, así como entre Control y COMB, mientras que Kruskal-Wallis con Dunn confirmó diferencias únicamente entre Control y MTX, lo que sugiere que COMB comparte características con MTX en cuanto a la distorsión de simetría.

Los resultados en conjunto de esta clasificación indican que MTX induce alteraciones evidentes en la dispersión y forma de la textura, especialmente en varianza, kurtosis y asimetría. El grupo AXT conserva parcialmente la dispersión, pero no logra revertir los cambios en la forma.

7.2.3 Contraste y Homogeneidad en Imágenes Radioisotópicas

La caracterización para evaluar el grado de diferenciación entre regiones y la homogeneidad local del tejido se centró en cuatro variables texturales: Contraste, Uniformidad, Energía y Rugosidad. Estos parámetros permiten caracterizar la organización estructural del tejido

renal bajo distintas condiciones experimentales. Los resultados correspondientes se presentan en la Figura 7.7.

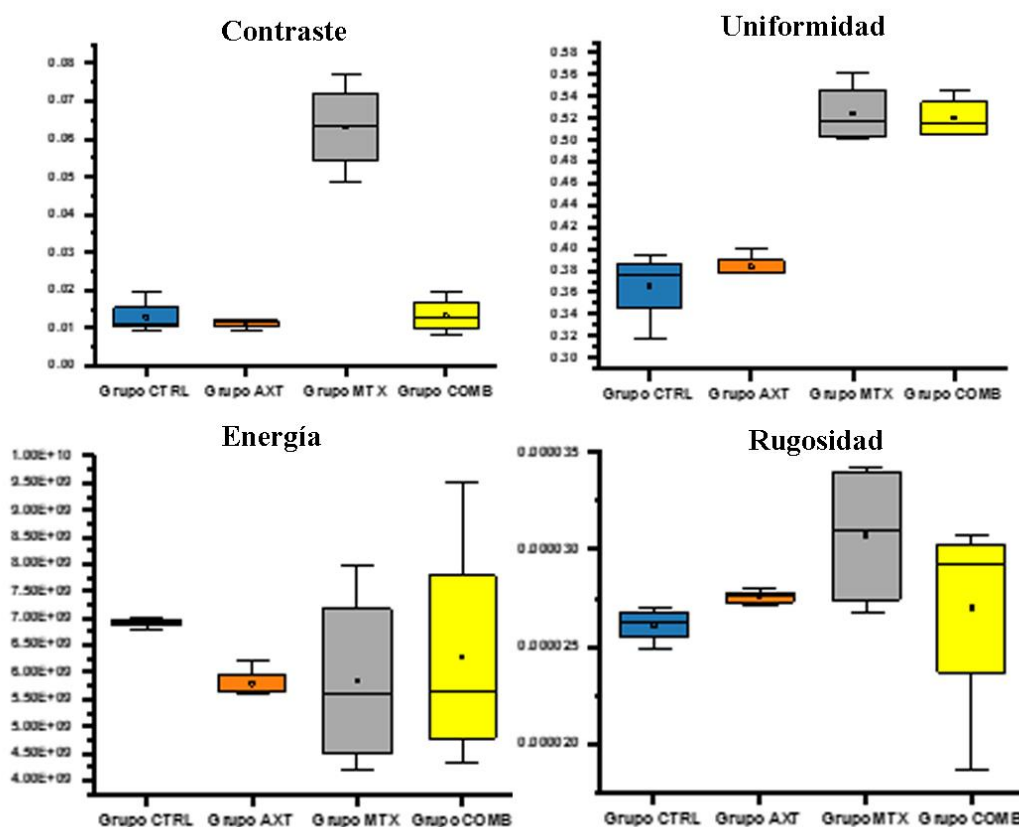


Figura 7.7. Contraste y homogeneidad en imágenes Radioisotópicas. Variables: Contraste, Uniformidad, Energía y Rugosidad.

Con respecto al contraste, se puede observar que el grupo tratado con MTX presentó un incremento notable en el contraste, lo que sugiere una mayor variabilidad local en la textura, posiblemente relacionada con desorganización estructural o presencia de zonas con densidad diferencial. AXT mostró un perfil más cercano al Control, lo que podría indicar cierto grado de preservación tisular. COMB se ubicó en una posición intermedia. El análisis estadístico mediante ANOVA y Tukey confirmó diferencias significativas entre Control y MTX, así como entre MTX y COMB. Sin embargo, el análisis no paramétrico (Kruskal-Wallis y Dunn) no detectó diferencias, lo que indica que la sensibilidad de esta métrica puede depender del enfoque estadístico utilizado.

Para la variable uniformidad, el valor fue mayor en el grupo MTX, lo que podría reflejar una homogeneización patológica del tejido. Control y AXT mostraron valores más bajos, compatibles con una textura más compleja y fisiológicamente conservada. COMB presentó una uniformidad similar a MTX, lo que sugiere que la combinación terapéutica no logró revertir los efectos del tratamiento citotóxico. ANOVA y Tukey indicaron similitud entre Control y AXT, así como entre MTX y COMB, mientras que el resto de las comparaciones

fueron diferentes. Kruskal-Wallis y Dunn detectaron diferencia únicamente entre Control y MTX, reforzando el impacto de este tratamiento sobre la organización textural.

En el caso de la energía, los valores de energía fueron similares entre todos los grupos, lo que indica una estructura tonal comparable en términos de repetitividad y organización interna. Ninguno de los métodos estadísticos aplicados identificó diferencias significativas, lo que sugiere que esta métrica no fue sensible a los cambios inducidos por los tratamientos.

Por último, para la rugosidad se observa que esta, se mantuvo estable entre los grupos, reflejando una variabilidad superficial constante en la textura. Tanto ANOVA como Kruskal-Wallis concluyeron que no existen diferencias significativas.

Como resultado conjunto de esta clasificación, podemos decir que estos resultados indican que el tratamiento con MTX genera alteraciones detectables en el contraste y la uniformidad, asociadas a una pérdida de complejidad y organización tisular. AXT conserva un perfil más cercano al Control, mientras que COMB no revierte completamente los efectos de MTX. Por otro lado, energía y rugosidad permanecen constantes, lo que sugiere que no son variables sensibles para discriminar entre las condiciones evaluadas.

7.2.4 Características de Tamaño/Patrones de estructuras en Imágenes Radioisotópicas

El análisis de las características de tamaño/ patrones incluyó las variables, énfasis en corridas cortas, énfasis en niveles bajos de gris, y énfasis en áreas pequeñas sugiere que el tratamiento con MTX altera de forma significativa los patrones finos de distribución, especialmente en corridas cortas y niveles bajos de gris, lo que podría reflejar una reorganización patológica del tejido hacia estructuras más homogéneas y menos diferenciadas. Aunque los métodos estadísticos paramétricos detectan diferencias claras entre algunos grupos, los análisis no paramétricos no confirman estas variaciones. En cuanto a las áreas pequeñas, se observa una disminución marcada en el grupo MTX, lo que sugiere una pérdida de microestructuras definidas, mientras que los grupos Control y AXT mantienen una mayor presencia de estas regiones, posiblemente asociada a una arquitectura tisular más conservada. La combinación terapéutica (COMB) muestra un comportamiento intermedio, sin lograr revertir completamente los efectos del tratamiento citotóxico. Nuevamente, en conjunto, estos resultados apuntan a que MTX impacta negativamente en la complejidad espacial de las imágenes, mientras que AXT y COMB ofrecen una protección parcial, sin restaurar por completo los patrones originales. Los resultados son visibles en la Figura 7.8.

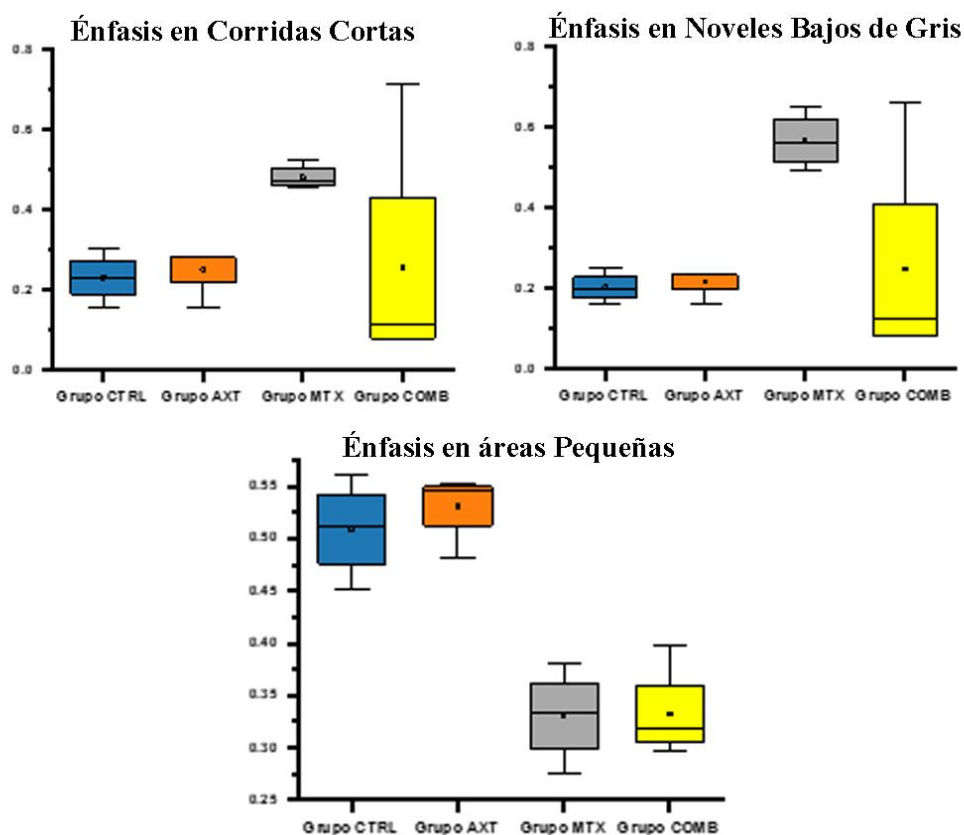


Figura 9.8. Características de tamaño/ patrones de estructuras en imágenes Radioisotópicas. Variables: énfasis en corridas cortas, énfasis en niveles bajos de gris, y énfasis en áreas pequeñas.

Sección 7.3

Discusión

Los resultados obtenidos a partir del análisis radiómico de imágenes radiográficas y radioisotópicas permitieron identificar patrones texturales que reflejan el impacto diferencial de los tratamientos evaluados sobre la arquitectura renal. En particular, el tratamiento con Metotrexato (MTX) mostró alteraciones consistentes en múltiples dimensiones texturales, incluyendo disminución de entropía, complejidad y varianza, así como incremento en uniformidad y énfasis en corridas cortas. Estos hallazgos sugieren una pérdida de heterogeneidad y organización tisular, posiblemente asociada a fibrosis, necrosis o daño estructural focalizado, lo cual es coherente con la nefrotoxicidad previamente reportada para MTX en modelos experimentales (58-59).

Por otro lado, el tratamiento con Astaxantina (AXT) presentó un perfil más cercano al grupo control, como complejidad, varianza y contraste, lo que indica un efecto protector parcial sobre la estructura renal. Este efecto se refleja también en la preservación de áreas pequeñas y niveles bajos de gris, lo que sugiere una conservación de la segmentación espacial y la distribución tonal del tejido. La capacidad antioxidante y antiinflamatoria de AXT ha sido documentada en estudios previos, donde se ha demostrado su eficacia en la protección contra daño renal inducido por agentes tóxicos (60). Sin embargo, el uso de AXT no logra revertir completamente los efectos de MTX cuando se administra en combinación (COMB), ya que los valores de las variables de estudio del grupo COMB se ubicaron en posiciones intermedias o similares a MTX, especialmente en variables como uniformidad, entropía y énfasis en corridas cortas.

Desde el punto de vista estadístico, se observó una discrepancia entre los resultados obtenidos por métodos paramétricos (ANOVA con Tukey) y no paramétricos (Kruskal-Wallis con Dunn), lo que sugiere que algunas diferencias podrían estar influenciadas por la distribución de los datos o el tamaño muestral. En particular, variables como contraste, kurtosis y énfasis en niveles bajos de gris mostraron significancia bajo ANOVA, pero no bajo Kruskal-Wallis, lo que limita las conclusiones (61).

En conjunto, los resultados indican que las imágenes radioisotópicas ofrecen una sensibilidad superior para detectar alteraciones funcionales y estructurales inducidas por MTX, mientras que las imágenes radiográficas permiten una evaluación más detallada de la textura superficial y la segmentación espacial. La combinación de ambas modalidades, junto con el análisis radiómico multivariado, proporciona una herramienta poderosa para caracterizar el estado fisiológico del tejido renal y evaluar el efecto de tratamientos terapéuticos (62).

CAPÍTULO 8

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este estudio validan el uso de la radiómica como una herramienta eficaz para detectar alteraciones sutiles en la arquitectura del tejido renal, que no serían evidentes mediante métodos visuales convencionales. A través del análisis de múltiples variables texturales extraídas de imágenes radiográficas y radioisotópicas, fue posible identificar patrones específicos asociados al daño inducido por Metotrexato (MTX), así como evaluar el efecto modulador de la Astaxantina (AXT) y su combinación terapéutica (COMB).

El tratamiento con MTX generó alteraciones significativas en variables relacionadas con la complejidad, dispersión, contraste y segmentación espacial, reflejando una pérdida de organización tisular compatible con procesos de fibrosis, necrosis o daño estructural focalizado. En contraste, AXT mostró un efecto protector parcial, más evidente en la preservación de la arquitectura textural que en la restauración funcional del tejido. La combinación COMB no logró revertir completamente los efectos de MTX, lo que sugiere una eficacia limitada.

La radiómica permitió obtener variables objetivas que reflejan la respuesta biológica al tratamiento, y su aplicación en este contexto demostró ser especialmente útil para el monitoreo no invasivo del estado tisular. Esta metodología ofrece ventajas significativas para estudios preclínicos y clínicos, al facilitar la evaluación temprana de intervenciones farmacológicas y contribuir al desarrollo de estrategias terapéuticas más precisas y personalizadas. En conjunto, los hallazgos respaldan el potencial de la radiómica como una técnica complementaria en medicina basada en datos, capaz de integrar información cuantitativa en la toma de decisiones clínicas y en la investigación traslacional.

CAPÍTULO 9

BIBLIOGRAFIA

1. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid - PubMed [Internet]. [citado 10 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18860765/>
2. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *CA Cancer J Clin.* 1972;22(4):232-40.
3. DeVita VT, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res.* 1 de noviembre de 2008;68(21):8643-53.
4. Říháček M, Pilátová K, Štěrbá J, Pilný R, Valík D. New Findings in Methotrexate Pharmacology – Diagnostic Possibilities and Impact on Clinical Care. *Klin Onkol.* 15 de junio de 2015;28(3):163-70.
5. Tian H. Understanding the Mechanisms of Action of Methotrexate.
6. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review - PubMed [Internet]. [citado 12 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18945303/>
7. Cronstein B. How does methotrexate suppress inflammation? *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(5 Suppl 61):S21-23.
8. Riksen NP, Barrera P, van den Broek PHH, van Riel PLCM, Smits P, Rongen GA. Methotrexate modulates the kinetics of adenosine in humans in vivo. *Ann Rheum Dis.* abril de 2006;65(4):465-70.
9. Nesher G, Mates M, Zevin S. Effect of caffeine consumption on efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* febrero de 2003;48(2):571-2.
10. Swanson DL, Barnes SA, Mengden Koon SJ, el-Azhary RA. Caffeine consumption and methotrexate dosing requirement in psoriasis and psoriatic arthritis. *Int J Dermatol.* febrero de 2007;46(2):157-9.
11. Bernini JC, Fort DW, Griener JC, Kane BJ, Chappell WB, Kamen BA. Aminophylline for methotrexate-induced neurotoxicity. *Lancet.* 4 de marzo de 1995;345(8949):544-7.
12. Mirabet M, Herrera C, Cordero OJ, Mallol J, Lluís C, Franco R. Expression of A2B adenosine receptors in human lymphocytes: their role in T cell activation. *J Cell Sci.* febrero de 1999;112 (Pt 4):491-502.
13. Henderson ES, Adamson RH, Oliverio VT. The metabolic fate of tritiated methotrexate. II. Absorption and excretion in man. *Cancer Res.* agosto de 1965;25(7):1018-24.
14. Jacobs SA, Bleyer WA, Chabner BA, Johns DG. Letter: Altered plasma pharmacokinetics of methotrexate administered intrathecally. *Lancet.* 22 de febrero de 1975;1(7904):465-6.
15. Methotrexate (NSC-740) with citrovorum factor (NSC-3590) rescue, alone and in combination with cyclophosphamide (NSC-26271), in ovarian cancer - PubMed [Internet]. [citado 30 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1086714/>
16. Chabner BA, Johns DG, Bertino JR. Enzymatic cleavage of methotrexate provides a method for prevention of drug toxicity. *Nature.* 13 de octubre de 1972;239(5372):395-7.
17. Pharmacokinetics of methotrexate - PubMed [Internet]. [citado 30 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4723265/>
18. The effect of organic acids on renal clearance of methotrexate in man - PubMed [Internet]. [citado 30 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5349626/>
19. METOTREXATO EN VADEMECUM [Internet]. [citado 10 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m035.htm>
20. Ulusoy HB, Öztürk İ, Sönmez MF. Protective effect of propolis on methotrexate-induced kidney injury in the rat. *Renal Failure.* 27 de mayo de 2016;38(5):744-50.
21. Methotrexate induces cell swelling and necrosis in renal tubular cells - PubMed [Internet]. [citado 30 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16025437/>
22. Seidman P, Müller-Suur R, Ekman E. Renal effects of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* julio de 1993;20(7):1126-8.
23. Chang MX, Xiong F. Astaxanthin and its Effects in Inflammatory Responses and Inflammation-Associated Diseases: Recent Advances and Future Directions. *Molecules.* 16 de noviembre de 2020;25(22):5342.

24. Effect of Astaxanthin Supplementation on Salivary IgA, Oxidative Stress, and Inflammation in Young Soccer Players - PubMed [Internet]. [citado 30 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26167194/>
25. Technetium - 99 m radiopharmaceuticals: manufacture of kits. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2008. 189 p. (Technical reports series / International Atomic Energy Agency).
26. Pediatric radiopharmaceutical doses: new guidelines - PubMed [Internet]. [citado 12 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22012901/>
27. The Biological Meaning of Radiomic Features [Internet]. [citado 10 de junio de 2025]. Disponible en: <https://pubs.rsna.org/doi/epdf/10.1148/radiol.2021202553>
28. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis - PubMed [Internet]. [citado 30 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22257792/>
29. 一般社団法人 人工知能学会 定款 [Internet]. 人工知能学会 (The Japanese Society for Artificial Intelligence). [citado 10 de junio de 2025]. Disponible en: https://www.ai-gakkai.or.jp/about/about-us/jsai_teikan/
30. Clinical evaluation of atlas and deep learning based automatic contouring for lung cancer - PubMed [Internet]. [citado 10 de junio de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29208513/>
31. Arimura H, Soufi M, Kamezawa H, Ninomiya K, Yamada M. Radiomics with artificial intelligence for precision medicine in radiation therapy. *Journal of Radiation Research*. 1 de enero de 2019;60(1):150-7.
32. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. marzo de 2001;69(3):89-95.
33. Martí Bonmatí L, Alberich-Bayarri A, García-Martí G, Sanz Requena R, Pérez Castillo C, Carot Sierra JM, et al. Biomarcadores de imagen, imagen cuantitativa y bioingeniería. *Radiología*. mayo de 2012;54(3):269-78.
34. Vergara E M, Sepúlveda R G, Vega T D. TECNICA RADIOGRAFICA EN RADIOGRAFIA COMPUTADA. *Revista chilena de radiología*. 2006;12(4):153-6.
35. Labbé Atenas T, Ciampi Díaz E, Cruz Quiroga JP, Uribe Arancibia S, Cárcamo Rodríguez C. Resonancia magnética funcional: principios básicos y aplicaciones en neurociencias. *Radiología*. 1 de septiembre de 2018;60(5):368-77.
36. Calidad de imagen de RM - Radiology Cafe [Internet]. [citado 10 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.radiologycafe.com/frcr-physics-notes/mr-imaging/mr-image-quality/>
37. Galimany J, Delgado F. Verifique sus conocimientos sobre medicina nuclear (1): gammagrafía. *Nursing (Ed española)*. 1 de marzo de 2012;30(3):60-6.
38. ResearchGate [Internet]. [citado 10 de junio de 2025]. (PDF) Fundamentos físicos de calidad de imagen en Medicina Nuclear. Métodos para su valoración. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/26520734_Fundamentos_fisicos_de_calidad_de_imagen_en_Medicina_Nuclear_Metodos_para_su_valoracion
39. Shukla-Dave A, Obuchowski NA, Chenevert TL, Jambawalikar S, Schwartz LH, Malyarenko D, et al. Quantitative imaging biomarkers alliance (QIBA) recommendations for improved precision of DWI and DCE-MRI derived biomarkers in multicenter oncology trials. *J Magn Reson Imaging*. junio de 2019;49(7):e101-21.
40. EIBALL [Internet]. ESR | European Society of Radiology. [citado 10 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.myesr.org/research/eiball/>
41. Jain R, Lee F, Luo N, Hyare H, Pandit AS. A Practical Guide to Manual and Semi-Automated Neurosurgical Brain Lesion Segmentation. *NeuroSci*. 2 de agosto de 2024;5(3):265-75.
42. McGrath H, Li P, Dorent R, Bradford R, Saeed S, Bisdas S, et al. Manual segmentation versus semi-automated segmentation for quantifying vestibular schwannoma volume on MRI. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. septiembre de 2020;15(9):1445-55.
43. MacKeith S, Das T, Graves M, Patterson A, Donnelly N, Mannion R, et al. A comparison of semi-automated volumetric vs linear measurement of small vestibular schwannomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. abril de 2018;275(4):867-74.
44. (PDF) Técnicas de Segmentación de Imágenes Médicas. En: ResearchGate [Internet]. [citado 11 de junio de 2025]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/275951781_Tecnicas_de_Segmentacion_de_Imagenes_Medicas
45. (PDF) Beyond automatic medical image segmentation – the spectrum between fully manual and fully automatic delineation [Internet]. [citado 11 de junio de 2025]. Disponible en:

- https://www.researchgate.net/publication/360442293_Beyond_automatic_medical_image_segmentation_-_the_spectrum_between_fully_manual_and_fully_automatic_delineation
- 46.(PDF) Procesamiento de imágenes médicas. ResearchGate [Internet]. [citado 11 de junio de 2025]; Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/26584031_Procesamiento_de_imagenes_medicas
 - 47.Limkin EJ, Reuzé S, Carré A, Sun R, Schernberg A, Alexis A, et al. The complexity of tumor shape, spiculatedness, correlates with tumor radiomic shape features. *Sci Rep*. 13 de marzo de 2019;9(1):4329.
 - 48.Avanzo M, Stancanella J, El Naqa I. Beyond imaging: The promise of radiomics. *Phys Med*. junio de 2017;38:122-39.
 - 49.Textural Features for Image Classification | Request PDF [Internet]. [citado 17 de febrero de 2025]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/302341151_Textural_Features_for_Image_Classification
 - 50.(PDF) Prototype System for Feature Extraction, Classification and Study of Medical Images. ResearchGate [Internet]. 9 de diciembre de 2024 [citado 17 de febrero de 2025]; Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/305275499_Prototype_System_for_Feature_Extraction_Classification_and_Study_of_Medical_Images
 - 51.Sun C, Wee WG. Neighboring gray level dependence matrix for texture classification. *Computer Graphics and Image Processing*. noviembre de 1982;20(3):297.
 - 52.Cusumano D, Dinapoli N, Boldrini L, Chiloiro G, Gatta R, Masciocchi C, et al. Fractal-based radiomic approach to predict complete pathological response after chemo-radiotherapy in rectal cancer. *Radiol Med*. abril de 2018;123(4):286-95.
 - 53.pyradiomics Documentation.
 - 54.Nioche C, Orlhac F, Boughdad S, Reuzé S, Goya-Outi J, Robert C, et al. LIFEx: A Freeware for Radiomic Feature Calculation in Multimodality Imaging to Accelerate Advances in the Characterization of Tumor Heterogeneity. *Cancer Research*. 15 de agosto de 2018;78(16):4786-9.
 - 55.Introduction — IBSI 0.0.1dev documentation [Internet]. [citado 13 de junio de 2025]. Disponible en: https://ibsi.readthedocs.io/en/latest/01_Introduction.html
 - 56.Yip SSF, Aerts HJWL. Applications and limitations of radiomics. *Phys Med Biol*. 7 de julio de 2016;61(13):R150-66.
 - 57.Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin JC, Pujol S, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magnetic Resonance Imaging*. noviembre de 2012;30(9):1323-41.
 58. El-Sayyad, H. I., El-Masry, A. M., & El-Masry, S. A. (2019). Protective role of antioxidants against methotrexate-induced nephrotoxicity in rats. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 9(6), 1–7. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2019.90601>
 - 59.Kose, E., & Sapmaz, T. (2020). Protective effects of astaxanthin on methotrexate-induced renal injury in rats. *Renal Failure*, 42(1), 123–131. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2020.1713514>
 - 60.Astaxanthin: sources, extraction, stability, biological activities and its commercial applications--a review - PubMed [Internet]. [citado 15 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24402174/>
 - 61.The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping | Radiology [Internet]. [citado 17 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020191145>
 - 62.Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. febrero de 2016;278(2):563-77.