



Enfoque **multidisciplinario** de la investigación en **salud**

María Dolores Martínez Garduño
Jessica Belen Rojas Espinoza
Coordinadoras



Enfoque multidisciplinario de la investigación en salud

María Dolores Martínez Garduño

Jessica Belen Rojas Espinoza

Coordinadoras



**Universidad Autónoma
del Estado de México**

Doctor en Ciencias e Ingeniería Ambientales
Carlos Eduardo Barrera Díaz
Rector

Doctora en Ciencias Sociales
Martha Patricia Zarza Delgado
Secretaria de Investigación y Estudios Avanzados

Doctora en Alta Dirección
Gloria Ángeles Ávila
Directora de la Facultad de Enfermería y Obstetricia

Maestra en Administración
Susana García Hernández
*Directora de Difusión y Promoción
de la Investigación y los Estudios Avanzados*

Enfoque multidisciplinario de la investigación en salud

María Dolores Martínez Garduño
Jessica Belen Rojas Espinoza

Coordinadoras

*Universidad Autónoma del Estado de México
DC LEARNING S.A. DE C.V.*

México, 2023

Enfoque multidisciplinario de la investigación en salud / María Dolores Martínez Garduño, Jessica Belen Rojas Espinoza, coordinadoras.

1ª ed.

Toluca, Estado de México: Universidad Autónoma del Estado de México, 2023.
414 p.: 17 x 23 cm.

Incluye referencias bibliográficas.

ISBN: 978-607-633-698-4 (PDF Universidad Autónoma del Estado de México)

ISBN 978-607-99472-3-1 (PDF DC Learning S.A. de C.V.)

1. Salud – Investigaciones -- Metodología.
2. Medicina--Investigaciones--Metodología.

I. Martínez Garduño, María Dolores, coord.

II. Rojas Espinoza, Jessica Belen, coord.

R850 .E54 2023

Enfoque multidisciplinario de la investigación en salud

María Dolores Martínez Garduño

Jessica Belen Rojas Espinoza

Coordinadoras

Libro sometido a sistema antiplagio y publicado con la previa revisión y aprobación de dos pares doble ciego externos. Expediente de obra número 336/06/2022, Dirección de Difusión y Promoción de la Investigación y los Estudios Avanzados, adscrita a la Secretaría de Investigación y Estudios Avanzados de la Universidad Autónoma del Estado de México. Cada uno de los capítulos de la obra fue revisado por dictaminadores expertos en las temáticas abordadas, los cuales fueron seleccionados por las coordinadoras, con el fin de garantizar que el contenido contara con la calidad científica multidisciplinaria.

Primera edición: 8 de septiembre de 2023

Serie: Doctorado en Ciencias de la Salud

D.R. © Universidad Autónoma del Estado de México

Instituto Literario núm. 100 Ote.

C.P. 50000, Toluca, Estado de México

www.uaemex.mx

D.R. © DC LEARNING S.A. DE C.V.

Francisco Petrarca 133 Int. 501

Polanco V sección, Ciudad de México

Tel. 55 68 02 88 91

ISBN 978-607-633-698-4 (PDF Universidad Autónoma del Estado de México)

ISBN 978-607-99472-3-1 (PDF DC Learning S.A. de C.V.)

Esta edición y sus características son propiedad de la Universidad Autónoma del Estado de México y de DC Learning S.A. de C.V.

El contenido de esta publicación es responsabilidad de los autores.



Esta obra queda sujeta a una licencia *Creative Commons* Atribución-No comercial-Sin derivadas 4.0 Internacional. Puede ser utilizada con fines educativos, informativos o culturales, ya que permite solo descargar sus obras y compartirlas, siempre y cuando den crédito, pero no pueden cambiarlas de forma alguna ni usarlas de manera comercial. Disponible para su descarga en acceso abierto en: ri.uaemex.mx

Hecho en México

CONTENIDO

PRÓLOGO	11
PRESENTACIÓN	15
MEDICINA	
DETECCIÓN DE BACTERIAS HALOTOLERANTES POTENCIALMENTE DEGRADADORAS DE IBUPROFENO Y PARACETAMOL. PRUEBA RÁPIDA CUALITATIVA <i>Lorna Catalina Can Ubando, Keila Isaac Olivé, Ángel Horacio Sandoval y Trujillo, Ninfa Ramírez Durán</i>	23
CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO EN NACIDOS PRETÉRMINO SIN Y CON SÍNDROME DE DOWN EN EL HOSPITAL MATERNO-PERINATAL MÓNICA PRETELINI SÁENZ, EN EL PERÍODO 2017 A 2018 <i>Cristian Fabián Layton Tovar, Hugo Mendieta Zerón, Araceli Consuelo Hinojosa Juárez, Adriana Garduño Alanís, Luis Gilberto Pérez Chimal</i>	45
SISTEMAS ELECTRO-ÓPTICOS PARA DIGITALIZACIÓN DE PELÍCULA RADIOCRÓMICA <i>Gerardo Jiménez Avilés, Miguel Ángel Camacho López, Olivia Amanda García Garduño, Keila Isaac Olivé Elsa Yasmín León Marroquín</i>	61
MÉTODOS DE ESTERILIZACIÓN PARA TEJIDOS TRASPLANTABLES <i>Erick Ávila Navarro, Daniel Luna Zaragoza Ninfa Ramírez Durán, Keila Isaac Olivé</i>	83
DESARROLLO DE UN MÉTODO RADIÓMICO PARA EL DIAGNÓSTICO DEL ESTADO DE SALUD DEL CORAZÓN A PARTIR DE IMÁGENES DE PROFUSIÓN MIOCÁRDICA <i>Rafael Popoca Flores, Clara Leticia Santos Cuevas, Liliana Aranda Lara, Keila Isaac Olivé, Gerardo Julián Ramírez Nava</i>	107

EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS DEL ESTRÉS CRÓNICO Y LA DIABETES SOBRE LA CAPTACIÓN MULTIORGÁNICA DE ¹⁸ F-FDG EN MODELO MURINO <i>Diana Córdoba Adaya, Eugenio Torres García, Luis Alberto Medina Velázquez, Keila Isaac Olivé, Rigoberto Oros Pantoja</i>	127
---	-----

NUTRICIÓN

DETERMINANTES SOCIALES DE LA INACTIVIDAD FÍSICA Y COMPORTAMIENTO SEDENTARIO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES: LO QUE DICE LA EVIDENCIA <i>Jessica Gordillo Granados, Roxana Valdés Ramos, Edna Judith Nava González, Patricia Tlatempa Sotelo, Alejandra Donají Benítez Arciniega</i>	145
--	-----

ASOCIACIÓN ENTRE DIETA, SOBREPESO-OBESIDAD Y DISLIPIDEMIAS EN NIÑAS Y NIÑOS MEXICANOS <i>Carmen Lilitiana Ceballos Juárez, Ivonne Vizcarra Bordi, Roxana Valdés Ramos, Adriana Zambrano Moreno, Alejandra Donají Benítez Arciniega</i>	177
--	-----

CORRELACIÓN ENTRE CONSUMO DE HIDRATOS DE CARBONO Y LÍPIDOS, CON PARÁMETROS OXIDANTES Y ANTIOXIDANTES EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 <i>Flor de María Cruz Estrada, Beatriz Eliana Martínez Carrillo, Ana Laura Guadarrama López, Ivonne Maciel Arciniega Martínez</i>	197
---	-----

ODONTOLOGÍA

EFFECTO DE ENCLAVAMIENTO Y DEFORMACIÓN ELÁSTICA EN LA FRICCIÓN DE BRACKETS DE AUTOLIGADO Y BRACKETS DE LIGADO CONVENCIONAL: REVISIÓN SISTEMÁTICA CUALITATIVA DE LA LITERATURA <i>Pierre González Díaz, Ulises Velázquez Enríquez, Rogelio José Scougall Vilchis, Efraín Rubio Rosas</i>	235
--	-----

OBTENCIÓN DE RUGOSIDAD CON MICROSCOPIO DE FUERZA ATÓMICA DE RESINAS DE USO INDIRECTO EN ODONTOLOGÍA <i>Lizzeth Aguillón Sol, Rogelio José Scougall Vilchis, Laura Emma Rodríguez Vilchis, Carlo Eduardo Medina Solís</i>	249
--	-----

PREVALENCIA EN LA DISTRIBUCIÓN DE LAS LESIONES ORALES Y MAXILOFACIALES EN UNA POBLACIÓN MEXICANA <i>Nayeli Lovera Rojas, Edith Lara Carrillo, Víctor Hugo Toral Rizo, Brenda Yuliana Herrera Serna, Ulises Velázquez Enríquez, Antonio Hernández Morales</i>	265
--	-----

PAPEL DE LOS FACTORES DE VIRULENCIA DE *PORPHYROMONAS*
GINGIVALIS EN EL DESARROLLO Y EVOLUCIÓN
 DE ARTRITIS REUMATOIDE: REVISIÓN DE LA LITERATURA
Ma. Elena Ponce Díaz, Blanca Silvia González López, Norma Leticia Robles Bermeo,
Carlo Eduardo Medina Solís, Carolina Sámano Valencia 295

PLASMA NO-TÉRMICO GENERADO A PRESIÓN ATMOSFÉRICA COMO PROMOTOR
 DE LA CURACIÓN POR SEGUNDA INTENCIÓN EN MUCOSA BUCAL
Norma Guadalupe Ibáñez Mancera, Víctor Hugo Toral Rizo, Edith Lara Carrillo,
Régulo López Callejas, Rosendo Peña Eguiluz, Benjamín Gonzalo Rodríguez Méndez..... 313

REVISIÓN DE LA LITERATURA SOBRE LA CALIDAD DE VIDA
 Y EL ESTADO DE SALUD BUCAL EN ADOLESCENTES
Gabriel Canseco Prado, Blanca Silvia González López, Norma Leticia Robles Bermeo,
Carlo Eduardo Medina Solís, América Patricia Pontigo Loyola 337

EVALUACIÓN DEL DESARROLLO DE DESÓRDENES TRAUMÁTICOS ACUMULATIVOS
 EN ESTUDIANTES DE ODONTOLOGÍA CON EL MÉTODO JOB STRAIN INDEX
Carolina Susel Villegas Vargas, José de Jesús Garduño García,
Gabriel Gerardo Huitrón Bravo, Eneida del Socorro Camarillo Romero,
María del Socorro Camarillo Romero 357

PSICOLOGÍA

SALUD MASCULINA Y CALIDAD DE VIDA EN VARONES CON HEMOFILIA EN MÉXICO
Luis Horacio Aguiar Palacios, Norma Ivonne González Arratia López Fuentes,
Ana Olivia Ruiz Martínez, Alejandra del Carmen Domínguez Espinosa,
Joaquín Alberto Padilla Bautista 369

MODELOS TEÓRICOS PARA EL FOMENTO DE CONDUCTAS
 SEXUALES PREVENTIVAS DEL VIH: META-ANÁLISIS
Leopoldo Javier Díaz Arizmendi, Sergio González Escobar,
Norma Ivonne González Arratia López Fuentes, Mirta Margarita Flores Galaz 385

CONCLUSIONES..... 401

DESARROLLO DE UN MÉTODO RADIÓMICO PARA EL DIAGNÓSTICO DEL ESTADO DE SALUD DEL CORAZÓN A PARTIR DE IMÁGENES DE PROFUSIÓN MIOCÁRDICA

*Rafael Popoca Flores²¹, Clara Leticia Santos Cuevas²²,
Liliana Aranda Lara²³, Keila Isaac Olivé²⁴, Gerardo Julián Ramírez Nava²⁵*

Introducción

La medicina nuclear es una rama de la medicina que hace uso de isótopos radiactivos con fines diagnósticos y/o de tratamiento. Para ello, el material radiactivo se introduce en el paciente (por ingestión, inhalación o inyección) y, una vez en el interior, el isótopo continuará con la emisión de radiación, por lo que el paciente se convierte en una fuente de la misma. La diferencia principal con la radioterapia y la radiología convencional estriba en que en estas la radiación es impartida al paciente desde su exterior. En medicina nuclear pueden utilizarse radioisótopos puros, por ejemplo, el yodo radiactivo, el cual tiene un alto porcentaje de captación en la tiroides, o bien moléculas marcadas con un isótopo radiactivo, en este último caso se habla de radiofármacos. El enfoque fisiológico con el que se diseñan las aplicaciones de la medicina nuclear es fundamental e importante, ya que es indispensable que el radioisótopo o radiofármaco se capte en el volumen de interés; generalmente es la zona que se quiere estudiar o tratar, o una muy cercana [1, 2].

En la medicina nuclear diagnóstica se requiere de un arreglo en el cual se detecte la radiación que emana del paciente y, a partir de ella, se forme una imagen.

²¹Laboratorio de Investigación en Teranóstica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México. (<https://orcid.org/0000-0003-0072-911X>).

²²Departamento de Materiales Radiactivos, Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ), Ocoyoacac, México. (<https://orcid.org/0000-0001-5903-1598>).

²³Laboratorio de Investigación en Teranóstica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México. (<https://orcid.org/0000-0003-4388-3811>).

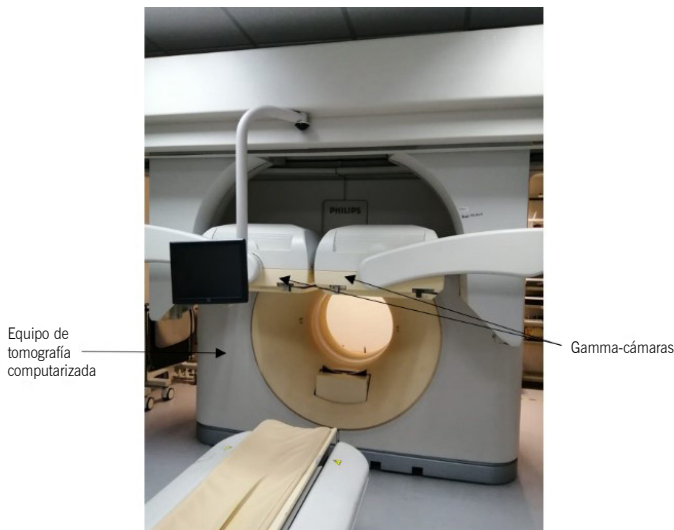
²⁴Laboratorio de Investigación en Teranóstica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México. (<https://orcid.org/0000-0003-4388-3811>).

²⁵Departamento de Materiales Radiactivos, Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ), Ocoyoacac, México. (<https://orcid.org/0000-0001-5903-1744>).

En el caso de los rayos gamma, se hace uso del dispositivo conocido como gamma cámara, el cual es el sistema de detección más comúnmente usado en medicina nuclear para la formación de imágenes. De manera general, el elemento funcional de la gamma cámara es un cristal de centelleo que convierte en luz la energía detectada de la radiación gamma, y esta luz es utilizada para la formación de la imagen. Cuando la adquisición se realiza a distintas proyecciones, y posteriormente se forma una imagen tridimensional, la técnica se conoce como tomografía por emisión de fotón único, SPECT, por sus siglas en inglés [3].

Las imágenes obtenidas por SPECT suelen tener algunos problemas de calidad y ser propensas a poseer artefactos que pueden dificultar o confundir el diagnóstico. Se puede utilizar una tecnología híbrida para disminuir o corregir estos problemas, en la que se combina la gamma cámara con un equipo de tomografía computarizada conocida como SPECT-CT (Figura 1). En esta tecnología, las imágenes son adquiridas de manera secuencial, primero la de SPECT y posteriormente la de la tomografía computarizada. La imagen SPECT es corregida empleando la imagen de la tomografía, con lo cual se puede obtener un resultado final con mejor resolución anatómica y menor cantidad de artefactos [3].

Figura 1. Equipo SPECT-CT en el que se aprecia un par de gamma cámaras en la parte frontal, y un equipo de tomografía computarizada en la parte posterior



Elaboración propia.

De manera tradicional, la interpretación de las imágenes médicas tanto en radiología como en medicina nuclear consiste en que el médico inspecciona la imagen de manera visual y, con base en los hallazgos y su nivel de experiencia, emite un diagnóstico acerca del estado de salud o condición del paciente. Evidentemente, está sujeto a una serie de limitaciones y fuentes de variabilidad como las condiciones de visualización (iluminación adecuada o inadecuada); la manera en que es interpretada la imagen (impresa o en monitor); el tipo de monitor que se emplee (comercial o grado médico); el nivel de conocimiento o experiencia del médico; el uso o no de ayuda visual (lupa o función zoom), entre otros [4, 5]. Si bien la imagen de un médico interpretando una radiografía a contraluz o frente a un monitor es muy común, se han reportado algunos estudios en los que se demuestra el impacto que la variabilidad de la interpretación visual puede tener sobre el dictamen, y por ende la necesidad de contar con métodos alternos que contribuyan a optimizar este proceso.

Mello-Thoms realizó un estudio de interpretación de mastografía en el que, después de la interpretación visual, algunos médicos optaron por no clasificar como masa maligna o probable cáncer debido a las características de la imagen que se analizaron, pero que no definieron como lesión, aunque sí lo era. Alotaibi NA. *et al.* [6], en un estudio retrospectivo de 4 099 reportes de interpretación de imágenes de medicina nuclear con desoxiglucosa marcada con flúor-18 (^{18}FDG), indicaron que a un 2.2% de estos reportes se les había detectado un error posterior, el cual fue corregido mediante una adenda en el documento, considerando que estas cifras corresponden solamente a los reportes en los que hubo alguna reconsideración, pero no necesariamente a todos los que tuvieron error, por lo que la cifra podría ser mayor y el impacto incalculable [7].

La necesidad de contar con opciones de interpretación que reduzcan o eviten el error humano ha dado pie a la búsqueda de alternativas y, entre ellas, la radiómica se viene consolidando como una de las opciones que mejores resultados arrojan. La radiómica es una disciplina que tiene como punto de partida la suposición de que las imágenes médicas poseen mayor información que la que puede ser percibida por el ojo humano, y que para sacar provecho de esta información es necesario hacer uso de herramientas computacionales que apoyen a su extracción y procesamiento. De esta manera, se han diseñado modelos para la extracción cuantitativa de rasgos radiómicos (información extraída y procesada de la imagen) asociados con la forma, textura y heterogeneidad.

Actualmente, existe una cantidad considerable de reportes que demuestran las ventajas de la radiómica sobre la interpretación visual, incluso, mediante una adecuada interpretación pueden desarrollarse modelos predictivos. Además, los resultados de algunas propiedades radiómicas pueden relacionarse con la existencia o ausencia de alguna enfermedad [8, 9].

Si bien el manejo de los datos radiómicos resulta bastante intuitivo, al grado de que actualmente no se considere esencial tener conocimiento profundo de las propiedades radiómicas para el desarrollo o la aplicación de los métodos, es importante entender sus principios generales, con el fin de lograr una mejor interpretación de los resultados y poder obtener conclusiones adecuadas basadas en los fundamentos, de los cuales se extraen dichas propiedades. Las propiedades radiómicas se pueden clasificar en semánticas y agnósticas [10].

Las propiedades semánticas son de aplicación general en radiología, aunque se emplean en todo tipo de imágenes médicas y tienen relación con las características morfológicas de la región de interés como la forma, ubicación, tamaño, necrosis, etcétera [10, 11].

Las propiedades agnósticas se basan en la extracción matemática de la información y se emplean para analizar la heterogeneidad existente en la región de interés; esto se realiza con base en un análisis de las intensidades existentes en dicha región. Estas propiedades se dividen en morfológicas de primer y segundo orden. Las propiedades morfológicas consisten en una descripción matemática de la forma de la región que se está evaluando como *SHAPE_Volume* y *SHAPE_Area*, las cuales definen numéricamente la forma del volumen o el área de interés. Las propiedades de primer orden se basan en la elaboración global de un histograma de intensidades, y sus resultados se obtienen a partir de los análisis individuales de píxeles o voxeles, sin considerar las relaciones que pudieran existir con los píxeles o voxeles vecinos; entre estas propiedades se encuentran el valor máximo, mínimo, promedio, kurtosis, uniformidad y entropía [10, 12].

Por otro lado, las propiedades de segundo orden (de estas se derivan las propiedades conocidas como de textura) se obtienen calculando las relaciones estadísticas entre los voxeles vecinos; por ejemplo, la matriz de co-ocurrencia de escala de grises (GLCM, por sus siglas en inglés), la cual cuantifica los píxeles con la misma intensidad a lo largo de una distancia predeterminada en una dirección fija; la matriz de longitudes de secuencia de niveles de grises (GLRLM, por sus siglas en inglés), la cual proporciona información acerca de la existencia de píxeles consecutivos con la misma intensidad a lo largo de una o varias direcciones.

La matriz de zona de tamaño de nivel de gris (GLSZM, por sus siglas en inglés), la cual tiene un principio semejante al de la GLRLM, pero caracteriza al número de grupos de píxeles vecinos con las mismas intensidades dentro de la matriz. A partir de estas definiciones se derivan una serie de propiedades, cuya diferencia consiste en el fundamento del análisis, por ejemplo, la propiedad GLRLM tiene entre sus variantes a la SRE y LRE (con énfasis en corrida corta y énfasis en corrida larga, por sus siglas en inglés), la cual analiza la distribución de corridas cortas o largas homogéneas (con intensidad semejante) en todas las direcciones, en una región o volumen de interés [10, 12].

En SPECT-CT, una de las aplicaciones más empleadas es el estudio de perfusión miocárdica o prueba de reposo y esfuerzo, la cual consiste en la evaluación del flujo sanguíneo cardíaco. Para este estudio, se utiliza el radiofármaco ^{99m}Tc -metoxi-isobutil-isonitrilo (^{99m}Tc -MIBI) y la inyección se realiza en dos etapas, primero en condiciones de reposo y segundo tras un periodo de esfuerzo en el que se pide al paciente que haga uso de una banda caminadora. Con esta prueba es posible evaluar el funcionamiento del corazón, el movimiento de sus paredes, la fuerza muscular y la irrigación del miocardio. De esta manera, se puede detectar principalmente, de manera diagnóstica o pronóstica, la isquemia miocárdica, es decir, el aporte deficiente de sangre y oxígeno al músculo cardíaco.

El uso adecuado de esta técnica nuclear puede ayudar a detectar oportunamente problemas severos de salud, los cuales pueden desencadenar en problemas serios e incluso la muerte. La importancia de la está técnica de diagnóstico es aún mayor si se considera que la isquemia miocárdica se encuentra entre las principales causas de mortalidad general en el país, y en el periodo 2000-2008 ocupó el segundo lugar en la estadística, apenas por debajo de la diabetes mellitus [13].

Las imágenes de perfusión se adquieren en tres cortes principales, nombrados en referencia al eje en que se realizan con respecto al ventrículo izquierdo (ver Figura 2): el eje corto (SA, por sus siglas en inglés) va desde la base hasta el ápex; el eje largo horizontal (HLA, por sus siglas en inglés) comienza en la cara inferior y culmina en la cara anterior sobre el eje X; y el eje largo vertical (VLA, por sus siglas en inglés) abarca del séptum hasta la cara lateral [14, 15].

Figura 2. Representación típica de los resultados de un estudio de perfusión miocárdica en sus tres ejes: SA, HLA y VLA

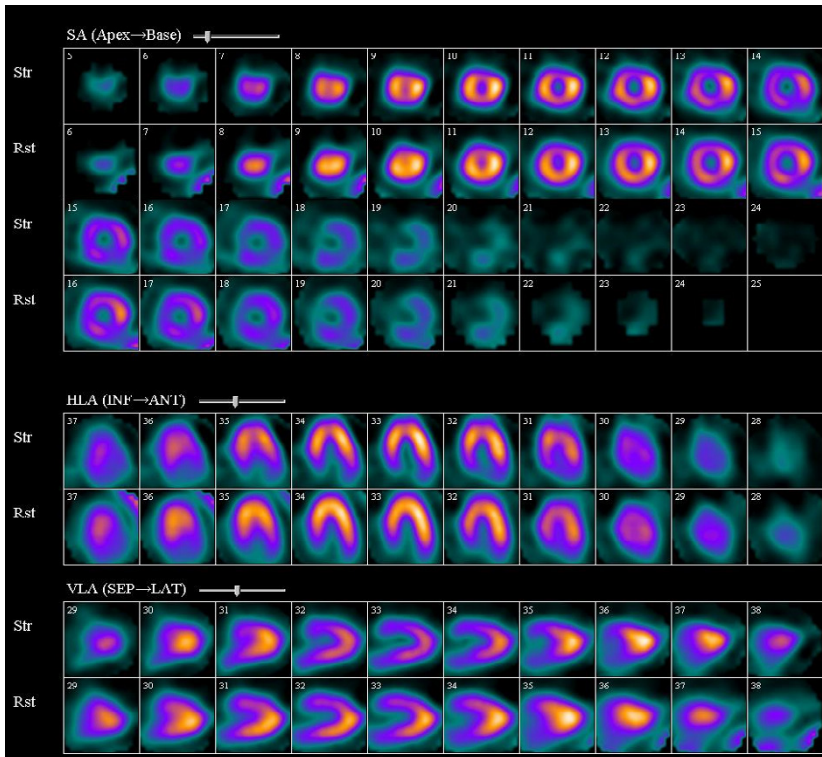


Imagen tomada del repositorio de aprendizaje automático de la Universidad de California, el cual autoriza su uso al público para fines de investigación [16].

La cantidad de reportes de estudios radiómicos para la técnica de perfusión miocárdica con SPECT es mínima, Ashafinia S. *et al* [15] desarrollaron un método cuyos resultados muestran que, mediante la obtención de imágenes de perfusión, la extracción y el tratamiento adecuado de las propiedades radiómicas de textura podría predecir de manera fiable la calcificación de la arteria coronaria a partir de las imágenes de SPECT-CT [15].

No existe actualmente ningún estudio radiómico en el que, a partir de imágenes de esta técnica nuclear, se diferencie el estado cardíaco normal y anormal. En este estudio se presentan los resultados obtenidos de la implementación de

un método radiómico para estudiar este problema, con el fin de contar con un método objetivo para la evaluación del estado cardíaco y su diagnóstico en la población.

El *objetivo* del estudio es el desarrollo de un método radiómico, mediante el cual se pueda diagnosticar el estado de salud cardíaco, a partir de imágenes de perfusión miocárdica con SPECT.

Materiales y métodos

El estudio consistió en la extracción de 62 propiedades radiómicas agnósticas (Tabla 1) de la imagen más intensa de distintas series de perfusión miocárdica. A partir del análisis de dichas propiedades, se evaluó la relación del valor de estas con el diagnóstico del estado cardíaco.

Tabla 1. Lista de las 62 propiedades radiómicas obtenidas

<i>Nombre de las distintas propiedades radiómicas, obtenidas con el programa Life-X para cada una de las series de imágenes del grupo de entrenamiento</i>
(CONVENTIONAL_min, CONVENTIONAL_mean, CONVENTIONAL_std, CONVENTIONAL_max, CONVENTIONAL_Q1, CONVENTIONAL_Q2, CONVENTIONAL_Q3, CONVENTIONAL_Skewness, CONVENTIONAL_Kurtosis, CONVENTIONAL_ExcessKurtosis, CONVENTIONAL_calciumAgatstonScore, CONVENTIONAL_TLG(mL), DISCRETIZED_mean, DISCRETIZED_std, DISCRETIZED_Q1, DISCRETIZED_Q2, DISCRETIZED_Q3, DISCRETIZED_Skewness, DISCRETIZED_Kurtosis, DISCRETIZED_ExcessKurtosis, DISCRETIZED_TLG(mL), DISCRETIZED_HISTO_Skewness, DISCRETIZED_HISTO_Kurtosis, DISCRETIZED_HISTO_ExcessKurtosis, DISCRETIZED_HISTO_Entropy_log10, DISCRETIZED_HISTO_Entropy_log2, DISCRETIZED_HISTO_Energy, SHAPE_Volume(mL), SHAPE_Volume(vx), PARAMS_BinSize, GLCM_Homogeneity, GLCM_Energy, GLCM_Contrast, GLCM_Correlation, GLCM_Entropy_log10, GLCM_Entropy_log2, GLCM_Dissimilarity, GLRLM_SRE, GLRLM_LRE, GLRLM_LGRE, GLRLM_HGRE, GLRLM_SRLGE, GLRLM_SRHGE, GLRLM_LRLGE, GLRLM_LRHGE, GLRLM_GLNU, GLRLM_RLNU, GLRLM_RP, NGLDM_Coarseness, NGLDM_Contrast, NGLDM_Busyness, GLZLM_SZE, GLZLM_LZE, GLZLM_LGZE, GLZLM_HGZE, GLZLM_SZLGE, GLZLM_SZHGE, GLZLM_LZLGE, GLZLM_LZHGE, GLZLM_GLNU, GLZLM_ZLNU, GLZLM_ZP)

Elaboración propia.

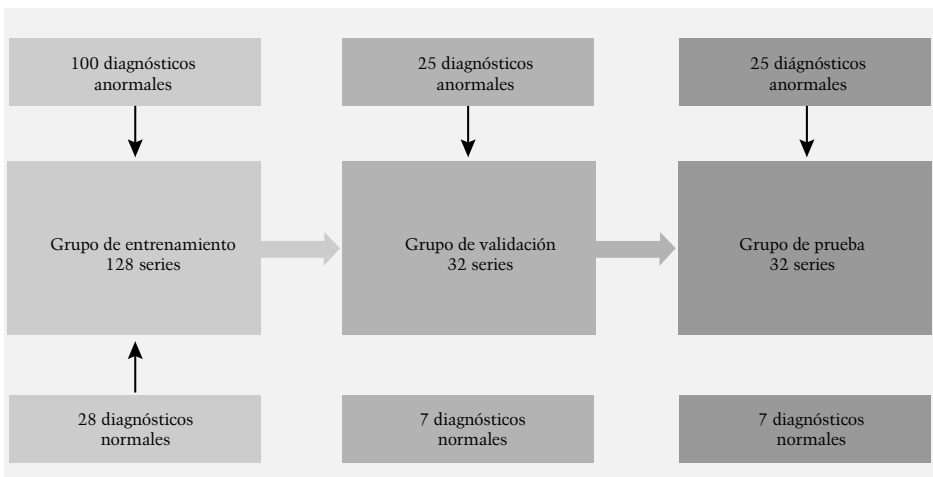
Imágenes médicas

Las series de imágenes fueron tomadas de una base de datos pública del repositorio de aprendizaje automático de la Universidad de California, la cual se encuentra disponible para fines de investigación [16]. Esta base de datos consiste en 192 archivos de perfusión miocárdica, de los cuales 42 corresponden a pacientes cuyo diagnóstico fue normal y 150 a pacientes con diagnóstico anormal.

Estas series están divididas en tres grupos: de entrenamiento, de validación y de prueba. Conforme a lo indicado en la Figura 3, los tres grupos se utilizaron de la siguiente manera:

- a) Etapa de entrenamiento: Se realizó la evaluación inicial de las series de imágenes para establecer el método de segmentación, una extracción y el análisis de las propiedades radiómicas, y se seleccionaron las propiedades cuya variación se encontrará entre 0 y 10 %.
- b) Etapa de validación: Se confirmaron los resultados de variabilidad obtenidos en el grupo de entrenamiento y se realizó la validación estadística del método a partir de las pruebas de normalidad y significancia. Con base en los resultados se definieron las propiedades radiómicas que podían ser utilizadas como descriptores del estado de salud del paciente.
- c) Etapa de prueba: Se retaron las condiciones seleccionadas, y se evaluaron las propiedades radiómicas validadas. En esta etapa se predijo el estado de salud cardiaco (normal o anormal) en un grupo de series de imágenes distintas de las empleadas en las etapas de entrenamiento y validación. Con base en los resultados se calculó la especificidad y selectividad para cada una de las propiedades analizadas.

Figura 3. Grupos de series de imágenes de perfusión miocárdica empleados para cada etapa del estudio



Elaboración propia.

Segmentación de las regiones de interés

La segmentación de las regiones de interés (ROI's, por sus siglas en inglés) se realizó manualmente a cada una de las 128 series de imágenes de la etapa de entrenamiento; para ello, se utilizó la opción de lápiz 2D del software Life-X v6.30 (Inserm, Orsay, France, www.lifexsoft.org). En las distintas series de imágenes de cada eje (SA, HLA y VLA), estado (estrés o reposo) y diagnóstico (normal o anormal) se eligió la imagen con la mejor definición visual para el miocardio, la región de interés se trazó de manera que quedara delimitado el contorno, al final se obtuvieron seis regiones de interés para cada serie (ver Figura 4).

Figura 4. Segmentación de las regiones de interés en cada serie: A) eje SA, estrés y reposo respectivamente, B) eje HLA, estrés y reposo, C) eje VLA, estrés y reposo [16]

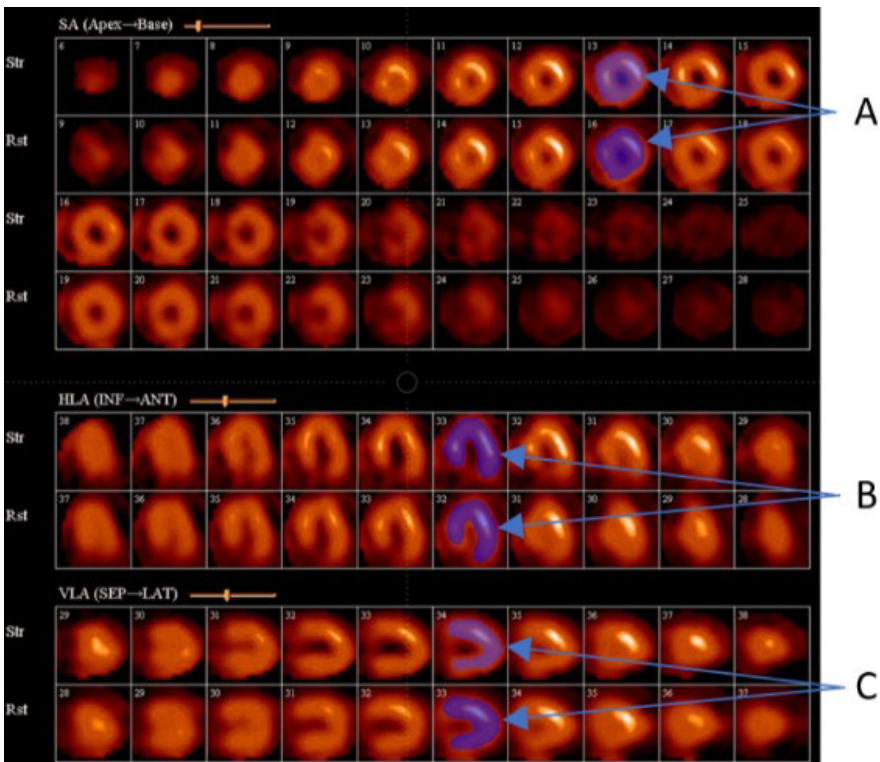


Imagen tomada del repositorio de aprendizaje automático de la Universidad de California, el cual autoriza su uso al público para fines de investigación.

Obtención de las propiedades radiómicas y análisis estadístico

La obtención de las propiedades radiómicas en la etapa de entrenamiento se realizó de manera inmediata al proceso de segmentación empleando el mismo software. Los valores de cada propiedad radiómica fueron promediados en su respectivo subgrupo (eje-diagnóstico-estado: SA-normal-reposo, SA-normal-estrés, SA-anormal-reposo... etcétera) y se calculó el coeficiente de variación (CV respectivo). De acuerdo con estos resultados, las propiedades radiómicas fueron clasificadas en los 4 grupos convencionalmente usados para estudios radiómicos: variación muy pequeña ($CV < 5\%$), variación pequeña ($5\% < CV < 10\%$), variación intermedia ($10\% < CV < 20\%$) y variación alta ($CV > 20\%$) [24]. El coeficiente de variación fue obtenido dividiendo la desviación estándar de los resultados (σ), entre su media aritmética (μ) y multiplicando por cien, conforme a la Ecuación 1.

Ecuación 1

$$CV = \frac{\sigma}{\mu} \times 100$$

De los resultados del grupo de entrenamiento se identificaron las propiedades radiómicas con variación muy pequeña ($CV < 5\%$) y pequeña ($5\% < CV < 10\%$). En la etapa de validación fueron seleccionadas para trabajar con ellas. Los procesos de segmentación, obtención de dichas propiedades y estimación de la variación, fueron realizados en la etapa de validación de manera semejante a la etapa de entrenamiento. Se escogieron aquellas propiedades radiómicas que en ambos conjuntos de imágenes (diagnóstico normal y anormal) coincidieron en la clasificación del CV, y se les realizó la prueba de normalidad de Shapiro Wilk. Posteriormente se aplicó la prueba t (donde se cumplió la prueba de normalidad) para evaluar si los resultados de las propiedades radiómicas diferían significativamente entre los pacientes con diagnóstico normal y anormal, empleando un nivel de significancia de 0.05. Ambas pruebas se realizaron empleando el recurso Statistics online [18]. Las propiedades, cuyas diferencias fueron estadísticamente significativas se emplearon en el grupo de prueba (Tabla 2).

Con el grupo de prueba se siguieron los procedimientos ya mencionados para la segmentación, la obtención de las propiedades radiómicas y la estimación de la variabilidad. Con base en los valores obtenidos se predijo el estado de salud cardíaco y los resultados se compararon con el estado clínico reportado para cada paciente. De acuerdo con ello, se contabilizaron para cada eje los verdaderos

positivos (VP) y falsos positivos (FP), así como los verdaderos negativos (VN) y falsos negativos (FN). Con los resultados se estimó la sensibilidad (tasa de positivos verdaderos) y especificidad (tasa de verdaderos negativos) del método radiómico, de acuerdo con las Ecuaciones 2 y 3. Dichas ecuaciones fueron empleadas para cada una de las propiedades radiómicas por separado (Tablas 4 a 6), en cada uno de los ejes evaluados.

Ecuación 2

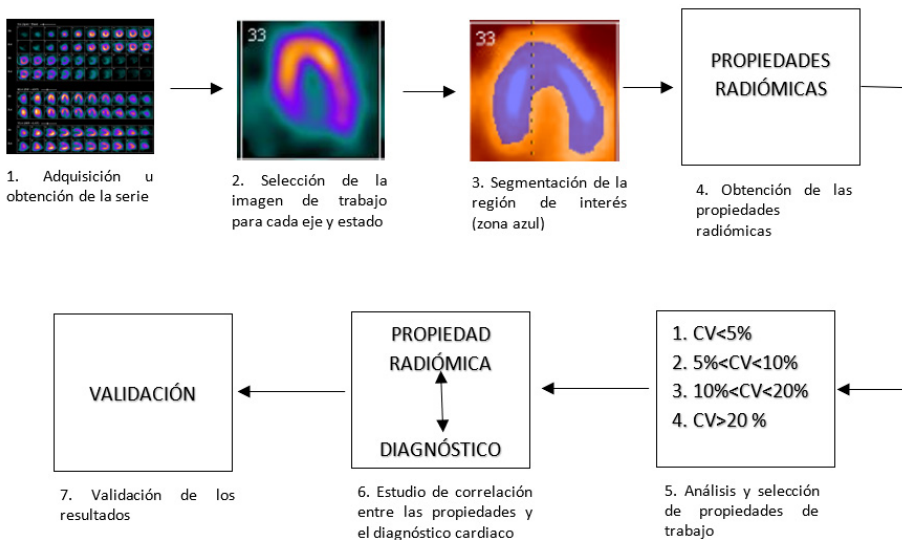
$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN}$$

Ecuación 3

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{VN + FP}$$

En la Figura 5 se presenta el flujo de trabajo que se ha seguido para el desarrollo del método radiómico.

Figura 5. Flujo de trabajo para el establecimiento del método radiómico



Elaboración propia [16].

Resultados

De acuerdo con la clasificación eje-diagnóstico-estado se formaron 12 distintos subgrupos, con ellos se trabajó en las distintas etapas del estudio (entrenamiento, validación o prueba, Figura 5). De cada subgrupo se extrajeron, en la etapa de entrenamiento, un total de 62 propiedades radiómicas (Tabla 1), teniendo inicialmente un total de 744 propiedades.

A partir de los coeficientes de variación entre los resultados de cada propiedad radiómica, se realizaron 4 grupos de variación establecidos y se seleccionaron propiedades cuya variación fue menor que 10 %, de acuerdo con la Tabla 2, para trabajar en la etapa de validación (Figura 4). Las propiedades con variación mayor de 10 % fueron descartadas para el resto del estudio.

Tabla 2. Número de propiedades radiómicas clasificadas de acuerdo con el cv en el grupo de entrenamiento

<i>Eje y etapa</i>	<i>Grupo 1 CV < 5 %</i>	<i>Grupo 2 5 % < CV < 10 %</i>	<i>Grupo 3 10 % < CV < 20 %</i>	<i>Grupo 4 CV > 20 %</i>	<i>Propiedades seleccionadas para validación (grupos 1 y 2)</i>
SA estrés normal	6	8	17	31	14
SA estrés anormal	14	3	19	26	17
SA reposo normal	6	8	14	34	14
SA reposo anormal	9	13	19	21	22
HLA estrés normal	24	7	12	19	31
HLA estrés anormal	26	7	11	18	33
HLA reposo normal	7	9	18	26	16
HLA reposo anormal	5	8	10	39	13
VLA estrés normal	4	8	9	41	12
VLA estrés anormal	5	5	11	41	10
VLA reposo normal	7	7	11	38	14
VLA reposo anormal	11	7	13	31	18

Elaboración propia.

En la etapa de validación se realizó la prueba de normalidad a las propiedades seleccionadas de cada subgrupo (Tabla 2), obteniendo resultados de $p > 0.05$ en todos los casos, por tanto, las propiedades cumplieron con el criterio de normalidad. Estas propiedades se combinaron y pasaron a la prueba de significancia.

Tabla 3. Resultados de evaluación de significancia mediante la prueba t para la etapa de validación

<i>Eje y etapa</i>	<i>Propiedades radiómicas con CV entre 0 y 10 %</i>	<i>No. de propiedades con resultado de significancia $p < 0.05$</i>	<i>Propiedades con resultado de significancia $p < 0.05$</i>
SA estrés normal	14	2	SHAPE_Volume(mL) GRLM-RLNU
SA estrés anormal	17		
SA reposo normal	14	1	SHAPE_Volume(mL)
SA reposo anormal	22		
HLA estrés normal	31	2	SHAPE_Volume(mL), NGLDM_Coarseness
HLA estrés anormal	33		
HLA reposo normal	16	10	SHAPE_Volume(mL), GLCM_Homogeneity, GLCM_Energy, GLCM_Dissimilarity, GLRLM_SRE, GLRLM_GLNU, GLRLM_RP, GLZLM_SZE, GLZLM_LZE,
HLA reposo anormal	13		
VLA estrés normal	12	0	_____
VLA estrés anormal	10		
VLA reposo normal	14	3	Shape_volume(mL), GLRLM_GLNU, GLRLM_RLNU
VLA reposo anormal	18		

Elaboración propia.

La prueba de t se realizó en el grupo validación para cada propiedad radiómica extraída de cada eje evaluado cuyo CV estuviera entre 0-10 %. Dicha propiedad radiómica debía, además, coincidir entre los grupos de diagnóstico normal y anormal, durante el mismo tipo de estudio (estrés o reposo). La Tabla 3 muestra, por ejemplo, que al analizar el eje SA entre pacientes sanos y enfermos bajo estrés, solo 2 propiedades radiómicas (*SHAPE_Volume* (mL) y *GLRLM-RLNU*) fueron estadísticamente diferentes entre sanos y enfermos, por tanto, tienen potencial para diagnóstico. Para este mismo eje, pero en la prueba en reposo, solo una propiedad radiómica fue significativamente diferente entre pacientes enfermos y sanos (*SHAPE_Volume* (mL)). En total se seleccionaron 18 propiedades radiómicas como posibles descriptores del estado de salud cardíaco.

Las Tablas 4, 5 y 6 presentan los resultados al predecir el estado de salud cardíaco, a partir de las 18 propiedades radiómicas seleccionadas en la etapa de validación. En cada una se reporta el número de falsos positivos y falsos negativos obtenidos, así como sus resultados de especificidad y sensibilidad.

Tabla 4. Resultados de especificidad y sensibilidad para el eje S

<i>Eje y etapa</i>	<i>Propiedad radiómica empleada</i>	<i>Falsos positivos</i>	<i>Falsos negativos</i>	<i>Especificidad</i>	<i>Sensibilidad</i>
SA estrés	<i>SHAPE_Volume</i> (mL)	0	0	1.00	1.00
	<i>GLRLM-RLNU</i>	1	2	0.75	0.96
SA reposo	<i>SHAPE_Volume</i> (mL)	0	0	1.00	1.00

Elaboración propia.

Tabla 5. Resultados de especificidad y sensibilidad para el eje HLA

<i>Eje y etapa</i>	<i>Propiedad radiómica empleada</i>	<i>Falsos positivos</i>	<i>Falsos negativos</i>	<i>Especificidad</i>	<i>Sensibilidad</i>
HLA estrés	<i>SHAPE_Volume</i> (mL)	0	0	1.00	1.00
	<i>NGLDM_Coarseness</i>	1	1	0.86	0.96
HLA reposo	<i>SHAPE_Volume</i> (mL)	0	0	1.00	1.00
	<i>GLCM_Homogeneity</i>	0	0	1.00	1.00
	<i>GLCM_Energy</i>	2	1	0.83	0.96
	<i>GLCM_Dissimilarity</i>	1	2	0.86	0.92
	<i>GLRLM_SRE</i>	0	0	1.00	1.00

Tabla 5 (Continuación)

<i>Eje y etapa</i>	<i>Propiedad radiómica empleada</i>	<i>Falsos positivos</i>	<i>Falsos negativos</i>	<i>Especificidad</i>	<i>Sensibilidad</i>
	GLRLM_GLNU	0	0	1.00	1.00
	GLRLM_SRE	1	1	0.86	0.96
	GLRLM_RP	2	2	0.71	0.92
	GLZLM_SZE	2	0	0.71	1.00
	GLZLM_LZE	1	1	0.86	0.96

Elaboración propia.

Tabla 6. Resultados de especificidad y sensibilidad para el eje VLA

<i>Eje y etapa</i>	<i>Propiedad radiómica empleada</i>	<i>Falsos positivos</i>	<i>Falsos negativos</i>	<i>Especificidad</i>	<i>Sensibilidad</i>
VLA reposo	SHAPE_volume(mL)	0	0	1.00	1.00
	GLRLM_GLNU	3	1	0.57	0.96
	GLRLM_RLNU	1	2	0.86	0.92

Elaboración propia.

En todos los casos los valores de sensibilidad encontrados son altos (0.92-1.00), lo que indica la utilidad de estas propiedades radiómicas para detectar el padecimiento en pacientes enfermos. Los valores de especificidad fueron más variados: tienen un rango de 0.57 – 1.00. Esto significa que aquellas propiedades radiómicas con valor bajo no son tan buenas determinando la ausencia de la enfermedad en pacientes sanos. Sin embargo, algunos parámetros, como el *Shape_volume* (mL), resultaron excelentes tanto para indicar que hay enfermedad cuando esta sí existe (sensibilidad 1.00), como para indicar que no la hay cuando esta no existe (especificidad 1.00), siendo ideales en cualquier prueba diagnóstica.

Discusión

Entre los problemas principales a los que se enfrentan los estudios radiómicos están la redundancia y la falta de reproducibilidad, la alta variabilidad en los protocolos de adquisición de las imágenes y la falta de estandarización en los métodos de obtención de las propiedades radiómicas [19, 20].

Uno de los retos principales al hacer un estudio radiómico consiste en la gran cantidad de información que se debe procesar. Es importante contar con un método para descartar las propiedades. Como se ha demostrado, un buen criterio es eliminar aquellas cuya variabilidad (basada en el CV) se clasifique entre intermedia y alta [17]. Posteriormente, mediante la prueba de significancia, se pueden seleccionar las propiedades radiómicas mediante las cuales sea factible diferenciar entre el estado de salud cardiaco normal y anormal. Utilizando este criterio, se eliminaron 97.5 % de las 744 propiedades radiómicas iniciales y se seleccionaron las 18 propiedades que pueden ser empleadas como auxiliares en el diagnóstico médico.

Como puede apreciarse en las Tablas 4, 5 y 6, la propiedad *SHAPE_volume* presentó en cinco de los seis subgrupos resultados de especificidad y selectividad de 1.00, lo cual la convierte en una variable idónea para el diagnóstico del estado de salud miocárdico del paciente sometido a un estudio de perfusión. Esta propiedad no fue incluida en los resultados de estrés del eje VLA por poseer un coeficiente de variación mayor que 10%.

Para el resto de los resultados obtenidos, se observan otras propiedades igualmente adecuadas para ser utilizadas como indicadores del estado de salud cardiaco. Todas las propiedades estudiadas se encuentran arriba del 80% en selectividad, y solamente el 22% se encuentran por debajo del 80% en especificidad. Si bien el método propuesto puede aún optimizarse, mediante la selección de las propiedades que presentan los mejores resultados, los valores obtenidos son adecuados para el propósito de la investigación.

En este estudio se ha demostrado la importancia y el potencial de la radiómica para optimizar protocolos de diagnóstico de alto impacto, como es el caso del estado de salud cardíaco, el cual representa uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, y en el que es importante evitar la emisión de diagnósticos erróneos, porque pueden obstaculizar la detección oportuna de algún padecimiento y privar al paciente de cuidados que serían determinantes para su salud o su vida.

Conclusiones

Los resultados de este estudio muestran el potencial de la radiómica como herramienta de apoyo para el diagnóstico del estado de salud cardíaco a partir

de imágenes de perfusión miocárdica. Los departamentos de medicina nuclear podrían contar con una herramienta fiable adicional para complementar la interpretación de las imágenes. El uso de propiedades radiómicas tales como *SHAPE_Volume*, *GLCM_Homogeneity*, *GLRLM_SRE* y *GLRLM_GLNU* ha demostrado, para los subgrupos evaluados, tener la capacidad de discernir entre el estado cardiaco normal y anormal, con sensibilidad y especificidad adecuadas. Mediante el análisis de estas propiedades, se pueden implementar métodos radiómicos que contribuyan a mejorar el proceso de diagnóstico.

Fuentes de información

1. McCreedy VR, Dizdarevic S, Aplin M. Interventional nuclear medicine. Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]. 2013; 40: 1044-1046. Disponible en <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-013-2413-z>
2. McAfee JG, Kopecky RT, Frymoyer PA. Nuclear medicine comes of age: its present and future roles in diagnosis. Radiology [Internet]. 1990; Mar; 174[3 Pt 1]:609-20. Disponible en: https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.174.3.2406775?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
3. Bailey DL, Humm JL, Todd-Pokropek A, Aswegen van A. Nuclear medicine physics, a handbook for teachers and students. Vienna: International Atomic Energy Agency [Internet]. 2014. Disponible en: <http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1617web-1294055.pdf>
4. Hillel RA, Bruce JH. Quality and variability in diagnostic radiology. Journal of the American College of Radiology [Internet]. 2004; 1[2]:127-132. Disponible en: [https://www.jacr.org/article/S1546-1440\(03\)00026-7/fulltext](https://www.jacr.org/article/S1546-1440(03)00026-7/fulltext)
5. Fitzgerald R. Error in radiology. Clin Radiol [Internet]. 2001; 56: 938-946. Disponible en: [https://www.clinicalradiologyonline.net/article/S0009-9260\(01\)90858-X/pdf](https://www.clinicalradiologyonline.net/article/S0009-9260(01)90858-X/pdf)
6. Mello-Thoms C. The problem of image interpretation in mammography: effects of lesion conspicuity on the visual search strategy of radiologists. Br J Radiol [Internet]. 2006 Dec; 79[2]: S111-S116. Disponible en: https://www.birpublications.org/doi/10.1259/bjr/61144371?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
7. Alotaibi NA, Yakar D, Glaudemans AWJM, Kwee TC. Diagnostic errors in clinical FDG-PET/CT. European Journal of Radiology [Internet]. 2020; 132; 109296. Disponible en: [https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X\(20\)30485-X/fulltext](https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X(20)30485-X/fulltext)

8. Limkin EJ, Sun R, Dercle L, Zacharaki EI, Robert C, Reuzé S *et al.* Promises, and challenges for the implementation of computational medical imaging (radiomics) in oncology. *Annals of Oncology* [Internet]. 2017; 28[6]; 1191-2006. Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)32412-3/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)32412-3/fulltext)
9. Binczyk F, Prazuch W, Bozek P, Polanska J. Radiomics and artificial intelligence in lung cancer screening. *Transl Lung Cancer Res* [Internet]. 2021; Feb; 10[2]: 1186-1199. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7947422/>
10. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Häggström I, Szczypiński P, Gibbs P *et al.* Introduction to radiomics. *Journal of Nuclear Medicine* [Internet]. 2020; 61 [4]: 488-495. Disponible en: <https://jnm.snmjournals.org/content/61/4/488>
11. Limkin E, Sylvain R, Alexandre C, Roger S, Antoine S, Anthony A *et al.* The complexity of tumor shape, spiculatedness, correlates with tumor radiomic shape features. *Scientific Reports* [Internet]. 2019; 9: 4329. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-40437-5>
12. Rizzo S, Botta F, Raimondi S, Origgi D, Fanciullo C, Morganti AG *et al.* Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. *European radiology experimental* [Internet]. 2018; 2[1]: 36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30426318/>
13. Perera PA, Torres ALA, Vergara GA, Batista CJF, Prats AC. SPECT/CT: principales aplicaciones en la medicina nuclear. *Nucleus* [Internet]. 2017 [citado 2021-05-02]; 62, pp. 2-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-084X2017000200002&lng=es&nrm=iso
14. Exequiel Belloto I. SPECT/CT de perfusión miocárdica: evaluación de la corrección de atenuación mediante la obtención de mapas de CT. [Tesis de Maestría en Física Médica] Instituto Balseiro, Argentina: Universidad Nacional de Cuyo, Centro de Medicina Nuclear y Molecular entre Ríos; 2017. Disponible en: <http://ricabib.cab.cnea.gov.ar/691/>
15. Ashafinia S, Dalaie P, Yan R, Huang P, Pomper M, Schindler T *et al.* Application of texture and radiomics analysis to clinical myocardial perfusion SPECT imaging. *Journal of nuclear medicine* [Internet]. 2018; 59: issue supplement 1. Disponible en: https://jnm.snmjournals.org/content/59/supplement_1/94
16. Dua D, Graff C. UCI Machine Learning Repository Irvine, CA: University of California, School of Information and Computer Science [Internet]. 2019 [descargado el 12 de marzo de 2021]. Disponible en: <http://archive.ics.uci.edu/ml>
17. Kim H, Park CM, Lee M, Park SJ, Song YS, Lee JH *et al.* Impact of Reconstruction Algorithms on CT Radiomic Features of Pulmonary Tumors: Analysis of Intra- and Inter-Reader Variability and Inter-Reconstruction Algorithm Variabi-

- lity. PLOS ONE [Internet]. 2016 [citado el 28 de abril de 2021]; 11[10]: e0164924. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0164924>
18. Whitney M. Test statistics calculator [Internet]. Statistics Kingdom 2017 [citado el 14 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.statskingdom.com/index.html>
 19. Qiu Q, Duan J, Duan Z, Meng X, Ma C, Zhu J *et al.* Reproducibility and non-redundancy of radiomic features extracted from arterial phase CT scans in hepatocellular carcinoma patients: impact of tumor segmentation variability. *Quantitative imaging in medicine and surgery* [Internet]. 2019; 9[3]: 453-464. Disponible en: <https://qims.amegroups.com/article/view/24564/23350>
 20. Papanikolaou N, Matos C, Koh DM. How to develop a meaningful radiomic signature for clinical use in oncologic patients. *Cancer Imaging* [Internet]. 2017 [citado el 18 de mayo de 2021]; 20[33]. Disponible en: <https://cancerimagingjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40644-020-00311-4>