



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS
INSTITUTO DE FÍSICA

ANÁLISIS DE LA VISCOELASTICIDAD DEL CÉRVIX UTERINO DEL MACACO RHESUS
DURANTE EL EMBARAZO A TRAVÉS DE ELASTOGRAFÍA POR ONDA DE CORTE

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS (FÍSICA MÉDICA)

PRESENTA:
ABEL TORRES AÑORVE

TUTOR PRINCIPAL:
DR. IVÁN MIGUEL ROSADO MÉNDEZ
INSTITUTO DE FÍSICA, UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:
DRA. MARÍA ESTER BRANDAN SIQUÉS
INSTITUTO DE FÍSICA, UNAM
DR. MAYO VILLAGRÁN MUNIZ
INSTITUTO DE CIENCIAS APLICADAS Y TECNOLOGÍAS, UNAM
DRA. HELEN FELTOVICH
INTERMOUNTAIN HEALTHCARE, PROVO, USA

CIUDAD DE MÉXICO, ENERO DE 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

A mi familia

Agradezco a mis padres Mireya Añorve Arizmendi y Ramón Torres Gonzalez por educarme, guiarme e impulsarme en mi camino, así como a mi hermano David por su apoyo y consejos.

Al Dr. Iván

Gracias por ser mi asesor de tesis y por brindarme su tiempo, enseñanzas, guía, correcciones y consejos durante todos estos años. Le agradezco por confiar en mí para este proyecto.

Al comité tutor

Dra. María Ester Brandan, Dr. Mayo Villagrán y Dra. Helen Feltovich. Muchas gracias por ayudarme a complementar en diversas áreas la estructura y contenido de este trabajo.

A mis sinodales

Dra. Ana Leonor, Dra. Karla García, Dr. José Morales y la Dra. Yubia Amaya. Gracias por tomarse el tiempo para revisar y enriquecer la tesis.

A los investigadores

La Dra. Helen Feltovich del Instituto Intermountain Healthcare Delivery Institute en Provo y el Dr. Timothy J. Hall del departamento de Física Médica en la Universidad de Wisconsin-Madison por el acceso a los datos, su opinión y consejos y el Dr. Mark L. Palmeri del departamento de Ingeniería Biomédica de la universidad de Duke por brindar acceso a las simulaciones de elemento finito utilizadas en este trabajo.

A mis profesores de la maestría

Gracias por compartir sus conocimientos y experiencias en cada clase.

A mis compañeros del programa

Comenzando por mis compañeros de generación Efrén, Carlos, Víctor, Juanji, Miguel Ángel, Christopher, Azucena y Edmundo que fueron una parte esencial en este proceso. Así como también a los chicos de la siguiente generación Laura, Miguel, Brian, Lourdes, Ángel, Benito, Humberto, Mau y Gustavo a los cuales les deseo el mejor de los éxitos.

A mis amigos del burocrático mundo de la ciencia

Muchas gracias Maureen, Claudio, Abril, Rodrigo, Ale, Itzel, Memo, Luis, Miguel, Luis Enrique, Omar, Abraham, Diego y Humberto por haber influenciado de alguna u otra manera durante estos años.

II

Además, agradezco a las siguientes instituciones y programas:

Universidad Nacional Autónoma de México
por abrirme las puertas para realizar mis estudios de posgrado.

Posgrado en Ciencias Físicas
por aceptarme en este excelente programa de posgrado.

Instituto de Física
por permitirme estar asociado a sus instalaciones y utilizar sus recursos.

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología
por la beca de maestría otorgada durante estos dos años de maestría.

Programa de Apoyo a los Estudiantes de Posgrado - PAEP
por la ayuda financiera para asistir a todos los congresos y eventos durante estos dos años.

Proyectos PAPIIT IA104518 y IN103219
Investigación realizada gracias al Programa de Apoyo a Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la UAM IN103219. Agradezco a la DGAPA-UNAM por el apoyo recibido para la participación en congreso, simposios, reuniones anuales y por la beca otorgada para concluir mis estudios de maestría.

A la Universidad de Duke, la Universidad de Wisconsin e Intermountain Healthcare
Por los maniqués computacionales desarrollados por el Dr. Palmeri en el proyecto R01HD072077 apoyado por los Institutos de Salud de Estados Unidos

Índice general

1	Antecedentes	5
1.1	Justificación y Relevancia	5
1.1.1	Justificación	5
1.1.2	Relevancia	5
1.2	Remodelación cervical	6
1.3	Evaluación de la remodelación cervical	7
1.4	Elastografía cervical	11
1.5	Cuantificación de dispersión con elastografía por onda de corte	14
1.6	Estudios previos en modelo animal	14
1.7	Hipótesis y Objetivos	15
1.7.1	Hipótesis	15
1.7.2	Objetivo	15
2	Marco Teórico	17
2.1	Introducción	17
2.2	Ultrasonido médico	17
2.3	Dispersión	18
2.4	Parámetros de dispersión basados en SWEI	20
2.4.1	Razón de velocidades de grupo en el dominio temporal - R	20
2.4.2	Velocidad de fase en el dominio de frecuencias - S	22
3	Materiales y Métodos	25
3.1	Maniqués computacionales	26
3.1.1	Descripción de los maniqués	26
3.1.2	Adición de ruido Gaussiano	29
3.1.3	Análisis de los parámetros R y S bajo condiciones de ruido	31
3.2	Métodos de reducción de ruido en maniqués computacionales	33
3.2.1	Filtro pasa baja automatizado	33
3.2.2	Filtro por descomposición de valores singulares	34
3.3	Experimentos en modelo animal	36
3.3.1	Adquisición de datos del modelo animal	36
3.3.2	Selección y procesamiento de datos para el cálculo del parámetro optimizado	37
3.4	Análisis estadístico con el modelo lineal de efectos mixtos	40
3.4.1	Modelo lineal de efectos mixtos	40
3.4.2	Prueba Shapiro-Wilk para probar normalidad	41
4	Resultados	43
4.1	Simulaciones	43
4.1.1	Parámetro R como función del pulso y del medio	43
4.1.2	Parámetro S como función del pulso y del medio	44
4.1.3	Comparación entre el contraste de R y S	46
4.2	Efectos del ruido	46
4.2.1	Niveles de ruido (k) añadidos al sistema	46
4.3	Métodos de reducción de ruido	48
4.3.1	Método 1: Evaluación de un filtro pasa bajas automatizado	48

4.3.2	Método 2: Evaluación del filtro por descomposición de valores singulares . . .	49
4.3.3	Comparación de CNR de R y S con estrategia de reducción de ruido	52
4.4	Resultados de estudio en modelo animal	53
4.4.1	Pre-selección de datos	53
4.5	Evaluación de los grupos con significancia estadística	54
4.5.1	Prueba de Shapiro-Wilk para confirmar normalidad	54
4.5.2	Cálculo de los parámetros del modelo lineal de efectos mixtos	55
4.5.3	S como función de la semana de gestación y la región de interés	55
5	Discusión	57
6	Conclusión	63
7	Apéndice A: Valores calculados en simulaciones	65
7.1	Parámetros, Contraste, Ruido y CNR	65
7.2	Filtro Pasa-baja y SVD	71
8	Apéndice B: Valores calculados de S para los datos significativos	79
8.1	Valores calculados para S con el filtro SVD	79
8.2	Variables del MLEM asociadas a cada valor de S	82
	BIBLIOGRAFÍA	85

Resumen

El parto extemporáneo es la principal causa de muerte en niños recién nacidos y ocurre del 15 % al 20 % de los embarazos [1]. Parte de este problema se debe a la falta de métodos objetivos y específicos que detecten de manera oportuna las condiciones que propician el parto extemporáneo. A pesar de grandes avances en el entendimiento de las causas posibles de un parto prematuro, este problema continúa causando la muerte de más de un millón de recién nacidos en todo el mundo cada año y su tasa de incidencia va al alza. Este trabajo es parte de la colaboración entre el Instituto de Física de la Universidad Nacional Autónoma de México, las Universidades de Wisconsin y Duke y el hospital Intermountain Healthcare para desarrollar métodos no invasivos que permitan determinar el riesgo de un parto prematuro espontáneo. Uno de estos métodos es la elastografía por onda cortante (SWEI por sus siglas en inglés), la cual utiliza equipos de ultrasonido para generar ondas cortantes o transversales en el cérvix uterino para obtener biomarcadores de imagen cuantitativa (QIBs por sus siglas en inglés) que detecten el proceso de remodelación cervical durante la gestación y el parto. Estudios pre-clínicos (modelos animales) y clínicos del uso de SWEI para la cuantificación de dureza cervical han ignorado la dispersión de ondas cortantes (variación de la velocidad de propagación como función de la frecuencia de la onda), la cual puede proveer información útil para detectar cambios en el cérvix que sugieran el riesgo del parto prematuro. Por tanto, el objetivo general de este trabajo fue estudiar la sensibilidad de dos parámetros de elastografía por onda de corte (SWEI) a cambios en las propiedades dispersivas durante la remodelación cervical. La sensibilidad se evaluó en términos de la razón contraste a ruido que cuantifica el compromiso entre la capacidad de detectar cambios en la dispersión de un medio y la varianza implícita del método de medición. Tras su optimización en fantasmas computacionales con diferentes propiedades dispersivas, el parámetro con mayor sensibilidad se utilizó para evaluar la remodelación cervical en un modelo animal (macacos Rhesus) del parto a término. De este modo, los objetivos específicos de este trabajo fueron los siguientes:

1. Revisión literaria de técnicas de elastografía por ondas de corte en tejidos viscosos.
2. Optimización de la cuantificación de la dispersión cervical y evaluación de la sensibilidad (razón contraste a ruido) usando parámetros de elastografía dinámica calculados en simulaciones.
3. Implementación de métodos de reducción de ruido que permitan determinar, de acuerdo con

las simulaciones, el parámetro más sensible a cambios en las propiedades viscoelásticas del cérvix uterino.

4. Evaluación preliminar de la sensibilidad del parámetro seleccionado en el objetivo específico 3 para detectar cambios en las propiedades viscoelásticas del cérvix de un modelo animal (macaco Rhesus) del parto a término durante el embarazo normal.

Para lograr el objetivo específico 1, se realizó una revisión literaria del estado de arte de diferentes métodos de evaluación de remodelación cervical, así como las ventajas y limitaciones de aplicaciones actuales de SWEI. Para lograr el objetivo específico 2, se utilizaron fantasmas computacionales de materiales viscoelásticos con diferentes grados de dispersión. Se simuló la respuesta de los fantasmas computacionales a un estímulo de fuerza de radiación acústica (FRA) similar al producido por un transductor de ultrasonido en aplicaciones de SWEI. La respuesta se obtuvo en términos de desplazamientos generados por el estímulo de FRA, a los cuales se agregó ruido Gaussiano para simular la varianza experimental de los cálculos de desplazamiento. Los dos parámetros de interés fueron calculados a partir de los desplazamientos inducidos en las simulaciones. El primer parámetro, R , definido en el dominio temporal, es el cociente de la velocidad de grupo calculado con las velocidades y los desplazamientos de partícula. El segundo parámetro S , definido en el dominio de frecuencias, fue la pendiente de un ajuste lineal de la velocidad de fase respecto a la frecuencia utilizando el método de Radon. La sensibilidad de ambos parámetros fue cuantificada en términos de la razón contraste-ruido (CNR) respecto al material con la menor dispersión. Se encontró que, para altas viscosidades y bajo ruido, la CNR de S fue 5.5 veces más grandes que el de R . Sin embargo, conforme el ruido incrementa y la viscosidad disminuye, la CNR de R se vuelve más grande que el de S hasta en un factor de 1.9. La disminución de la CNR de S se debe al sesgo en la estimación de la velocidad de fase causado por el ruido a altas frecuencias.

Para resolver esta limitación, como parte del objetivo específico 3 se implementaron dos métodos de filtrado para mejorar la CNR de R y S . El primero fue un filtro pasa bajas calculado a partir del espectro de velocidades de partícula con determinación automática de la frecuencia de corte. El segundo método se basó en la descomposición por valores singulares (SVD) que reduce las componentes espaciales y temporales del ruido. Con el método de SVD se obtuvo un aumento de hasta 11.7 veces para la CNR de R y 883.7 veces para la de S para el material de mayor viscosidad. Con esto se decidió que el parámetro S es más sensible a cambios en la viscosidad del medio cuando se aplica junto con la técnica de descomposición de valores singulares.

Por último, como parte del objetivo específico 4 se aplicó a un estudio longitudinal de 18 macacos Rhesus en las semanas de gestación 10 y 23. Se observó que el parámetro S mostró una variación estadísticamente significativa entre la semana 10 y 23 de gestación (duración a término de 24.5 semanas). La significancia estadística se evaluó a partir del ajuste de un modelo lineal de efectos

mixtos, el cual permitió determinar que, además de la edad de gestación, otros factores como edad y región anatómica del cérvix (porciones anterior y posterior) tuvieron influencia significativa en el valor de S. Los cambios observados en S indican una pérdida gradual de la dispersión del cérvix, posiblemente asociada con la desorganización gradual de las fibras del colágeno de este tejido. Como trabajo a futuro se desarrollarán métodos de simulación que representen con mayor fidelidad las propiedades microestructurales del cérvix y se aplicará el biomarcador a datos de un estudio longitudinal en mujeres embarazadas. A largo plazo se planea estudiar la sensibilidad y especificidad de SWEI para establecer el riesgo de un parto prematuro espontáneo. Al utilizar equipos de ultrasonido disponibles en un gran número de hospitales se espera que los resultados de este estudio contribuyan a mejorar las condiciones de salud de madres y recién nacidos.

Capítulo 1

Antecedentes

1.1. Justificación y Relevancia

1.1.1. Justificación

El parto extemporáneo, ya sea pre-término (antes de las 37 semanas de embarazo) o post-término (después de las 42 semanas) [2], es la principal causa de muerte en niños recién nacidos [3]. Es el resultado de múltiples factores en la madre como estrés, infecciones, una mala alimentación, predisposición genética, entre otros [4]. Parte de este problema se debe a la falta de métodos efectivos de detección temprana de condiciones que resultan en un parto pre-término. Este trabajo de tesis contribuye a la solución de este problema a través del desarrollo de biomarcadores de imagen cuantitativa para la predicción de riesgo de parto prematuro espontáneo. Los biomarcadores son aquellas características que son medidas y evaluadas de manera objetiva como un indicador de un proceso biológico normal o patológico, o una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica [5]. En la actualidad no existe un biomarcador que permita detectar de manera oportuna, objetiva y acertada el parto extemporáneo. [4]. Por lo tanto, este trabajo propone biomarcadores de imagen cuantitativa (QIB, por sus siglas en inglés) relacionados con los cambios que atraviesa el tejido cervical durante el embarazo. A largo plazo se espera que estos biomarcadores permitan cuantificar de manera objetiva cambios en las propiedades viscoelásticas del cérvix durante el embarazo con el objetivo de detectar de manera temprana las condiciones que llevan a un parto pre-término.

1.1.2. Relevancia

El parto extemporáneo es un problema de salud pública a nivel mundial. Se estima que los partos pre-término y post-término ocurren en el 15 al 20 % de los casos [1]. El 35 % de las muertes en recién nacidos es debida a complicaciones por partos pre-término, convirtiéndose en la segunda causa de muerte en niños menores de 5 años [6] [7]. Los infantes con un nacimiento pre-término suelen tener una salud delicada. Los niños prematuros tienen un alto riesgo de presentar trastornos del

neurodesarrollo, complicaciones gastrointestinales, parálisis cerebral, déficit sensorial, problemas de aprendizaje y dificultades respiratorias [8]. Además, los problemas asociados con el nacimiento prematuro representan un alto costo económico tanto para las familias como para el sistema de salud. Se ha reportado por ejemplo, que el costo acumulado promedio para un hospital de un paciente con parto prematuro durante los primeros 10 años de vida ronda en los 23 000 dólares, que es un 443 % mayor a los costos que generaría una paciente [1] [9].

1.2. Remodelación cervical

El cérvix es el extremo vaginal del útero que se une con la vagina mediante el conducto endocervical (Fig. 1.1 a). Para que ocurra un parto vaginal, ya sea a término o extemporáneo, el cuello del útero o cérvix tiene que transformarse de una estructura dura que soporta el peso del feto en crecimiento a un pasaje suave que permite el paso del feto al momento del parto [4]. Dicho conducto contiene mucosas que se originan de invaginaciones del revestimiento epitelial del conducto. El cérvix de una mujer no embarazada a etapas tempranas del embarazo tiene un largo aproximado de 3 cm, un diámetro de 2.5 cm y sus paredes un grosor aproximado de 1 cm [10]. El cérvix posee un gradiente de células de músculo liso. El área de la apertura interna contiene de un 50 a 60 % de células de músculo liso que están organizadas de manera circunferencial alrededor del estroma cervical. La apertura externa contiene aproximadamente un 10 % de células de músculo liso que están distribuidas de manera aleatoria en esta región [11]. El resto del tejido es conectivo e incluye fibras de colágeno (de tipo I y III) sujetas por elastina (que le confieren elasticidad) distribuidas como una red jerárquica incrustada en una sustancia viscosa de proteoglicanos y glicosaminoglicanos (GAG's) y otras proteínas [12] [15]. Debido al bajo contenido de células de músculo liso en el cérvix se ha optado por ignorar esta contribución en los estudios de parto prematuro y enfocarse en los cambios en la estructura de colágeno [11]. La red de fibras de colágeno juega un papel esencial en las propiedades mecánicas del cérvix, por ejemplo en su resistencia tensil [13]. Esta red es anisotrópica (presenta variaciones de sus propiedades mecánicas de acuerdo a la dirección en que se interroguen) y de orientación variada según la región anatómica en donde se encuentre. De acuerdo con estudios de tomografía de coherencia óptica existe una zona interna con fibras radiales y una externa con fibras circunferenciales (Fig. 1.1 b). Conforme avanza el embarazo, la alineación de las fibras circunferenciales disminuye [14].

La remodelación del cérvix durante el embarazo es un proceso complejo. Durante el proceso de gestación el cérvix (1) se comienza a ablandar, (2) se acorta, (3) se dilata para permitir el parto vaginal y (4) se recupera tras el parto [15]. Durante el periodo de gestación ocurre primero un aumento en la concentración de colágeno en el cérvix para poder soportar el peso del feto y después una disminución en la concentración y el entrecruzamiento de las fibras de colágeno acompañada de apoptosis de células estromales. Esta disminución en el entrecruzamiento se debe al aumento

del ácido hialurónico, lo que incrementa el diámetro de las fibras de colágeno y el aumento en la hidratación del cérvix [16] [17] [18]. El tejido cervical tiene un porcentaje de hidratación promedio que va del 74.4 % al 81.1 % en condiciones normales y que incrementa aproximadamente un 5 % con el embarazo [19] [20] [21] [22]. Los cambios en la estructura, la concentración de agua y la organización de la matriz extracelular del cérvix ocurren antes de que éste se acorte [23] [24] [25]. Además se ha observado que los cambios en la estructura y las propiedades mecánicas del cérvix no ocurren de manera uniforme. En partos pre-término por ejemplo, es común que la apertura interna (la parte del cérvix que se conecta con el útero) comience a dilatarse mientras que la apertura externa (que conecta con la vagina) permanezca cerrada [26]. Existen modelos computacionales que asocian este efecto al aumento gradual de la carga de peso a la que se encuentra sometida la apertura interna respecto de la externa. [27] [28]. Estudios proponen que este proceso es causado por una interacción compleja de señales moleculares entre el feto, la placenta y la decidua. Se ha propuesto también que en el parto extemporáneo ocurre la misma transformación microestructural del cérvix pero de manera asincrónica con los otros procesos fisiológicos relevantes [29]. Por lo tanto, una señalización temprana o tardía que provoque una remodelación de cérvix fuera de tiempo puede asociarse con el riesgo de un parto extemporáneo.

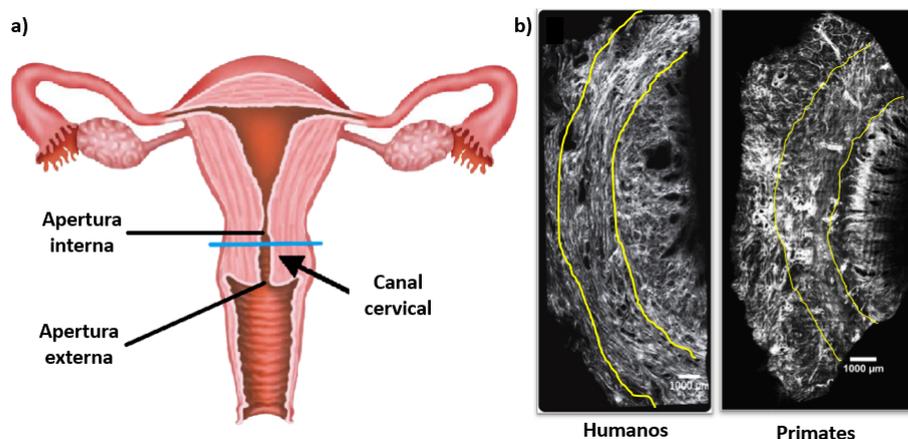


Figura 1.1: (a) Diagrama general del sistema reproductivo femenino (Modificado de salud.uncomo.com). (b) Imagen por segundo armónico del canal cervical en humanos (izquierda) y primates (derecha) que muestra el arreglo circunferencial de fibras de colágeno [30].

1.3. Evaluación de la remodelación cervical

Las ideas anteriores son la base de técnicas empleadas actualmente en la clínica para detectar condiciones asociadas a un posible parto extemporáneo. Entre las técnicas más empleadas para el monitoreo del cérvix se encuentran las siguientes:

- Medición de la longitud del cérvix:** Actualmente se utiliza el ultrasonido transvaginal para evaluar la longitud del cérvix (medida en línea recta desde la apertura interna hasta la apertura externa) en el plano sagital (Fig. 1.2). Un cérvix de longitud menor que 25 mm de largo antes

de la semana 28 del embarazo es el mejor indicador del riesgo de un parto pre-término. Sin embargo, este método posee capacidad limitada para identificar pacientes con un cérvix corto que no presentarán un parto pre-término, es decir, es de baja especificidad. Como consecuencia, se ha estimado que de 100 mujeres a las que se les pronostica parto pre-término por cérvix corto, sólo 30 darán a luz antes de las 37 semanas de gestación [4].

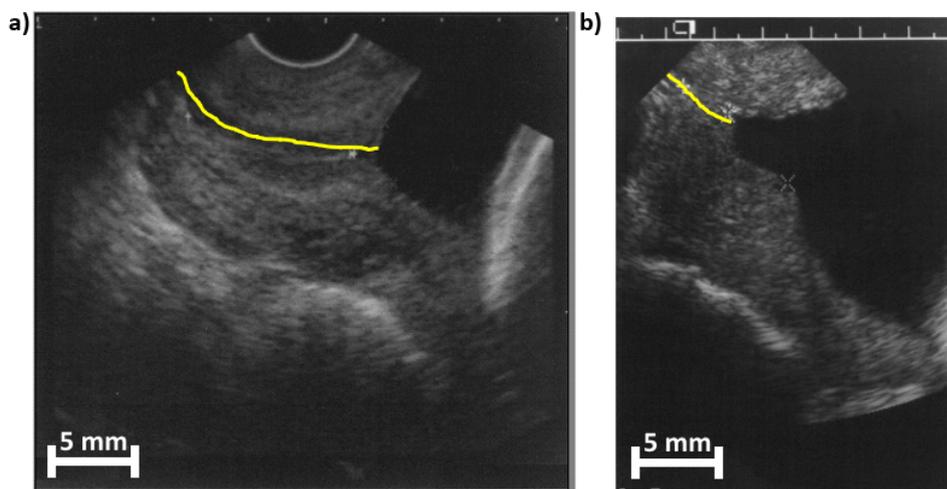


Figura 1.2: Imagen de ultrasonido transvaginal que cuantifica la longitud del cérvix en una paciente en la semana 22 (izquierda) y 28 (derecha). La línea amarilla denota la longitud del cérvix [31].)

- **Área glandular del cérvix:** Con la remodelación de la estructura del colágeno del cérvix se reduce el número de glándulas mucosas en el canal cervical. Mediante ultrasonido es posible identificar estas mucosas. La detección de una señal isoecóica en esta región (con respecto del parénquima circundante) está relacionada con la ausencia de estas glándulas. Se ha propuesto esta evaluación como un predictor de parto pre-término. Sin embargo, esta evaluación visual es subjetiva por depender del sistema, transductor y la técnica de escaneo [32].
- **Palpación digital:** Este método consiste en la palpación de la zona cervical distal por parte de la o el médico ginecobstetra. Se utiliza una mano para presionar desde el exterior de la paciente la zona pélvica mientras el dedo índice de la otra mano palpa la firmeza del tejido cervical [33]. Como resultado del examen se clasifica al cérvix de la paciente en una de tres categorías: suave, medio y firme. La palpación digital ha resultado útil para indicar un rango aproximado de fechas para parto, y también como indicador de parto prematuro [34]. Para estandarizar la evaluación de la palpación digital se le asigna una escala numérica llamada escala Bishop (Tabla 1.1) en función de una serie de variables relacionadas con la apariencia y dureza del cérvix. Sin embargo, además de ser incómoda para la paciente, la palpación digital es sumamente subjetiva ya que depende de la presión ejercida por el médico y de su experiencia en la realización de este estudio. Además, la asignación a la escala Bishop presenta una baja reproducibilidad y repetibilidad y no muestra una buena asociación con otras técnicas de evaluación clínica. Por ejemplo, hay estudios que proponen que sólo un puntaje mayor a

5 entre las semanas 26 y 29 de gestación podría funcionar como un buen predictor de parto pre-término [35]. Una limitación adicional es que los cambios en la estructura del cérvix comienzan a ocurrir desde la porción uterina la cual no es accesible al médico.[36].

Tabla 1.1: Variables del Puntaje de Bishop: Dilatación, que indica qué tan abierto está el canal de la apertura externa. Estación, que se mide respecto a la espina ciática, negativo si la cabeza del feto está por delante de la espina y positivo si está debajo. Maduración, que indica qué tanto se ha acortado la longitud del cérvix respecto a su tamaño original. Consistencia del botón cervical de la apertura externa. Posición, que conforme aumenta la edad de gestación el cérvix suele acercarse más a la región anterior. El médico ginecobstetra asigna a su criterio un puntaje (del 0 al 3) para cada una de las componentes de acuerdo a las características del cérvix. El puntaje total es la suma del valor de cada componente. Un puntaje total de 5 o menos sugiere que la labor de parto aún va a tardar en comenzar. Un puntaje total de 9 o más indica que la labor de parto puede ocurrir en cualquier momento [37].

Componente Puntaje	0	1	2	3
Dilatación (cm)	0	1-2	3-4	5-6
Estación fetal	-3	-2	-1 - 0	1 - 3
Maduración (%)	0-30	40-50	60-70	>80
Consistencia	Firme	Medio	Blando	
Posición	Posterior	Medio	Anterior	

Por tanto, aunque estos métodos suelen ser efectivos para llevar un registro de un embarazo ordinario, su subjetividad limita su certeza diagnóstica para establecer el riesgo de un parto extemporáneo. Dada la complejidad estructural del cérvix se necesita encontrar un método cuantitativo que provea información con interpretación física sobre las propiedades estructurales y mecánicas del cérvix así como sus cambios durante el embarazo [38] [3]. En los últimos años, varios grupos de investigación han implementado técnicas novedosas para evaluar estos cambios de manera cuantitativa y objetiva. Estas técnicas se pueden agrupar en: análisis de la hidratación, de la composición de colágeno del tejido y de la respuesta mecánica. A continuación se describen de manera general las más importantes.

Hidratación

- Impedancia eléctrica:** En esta técnica se emplea una sonda de unos cuantos milímetros para inducir y medir una corriente en el tejido la cual tiende a cambiar con el aumento en la hidratación. Aunque es aplicable a tejido vivo y hay una buena correlación entre la impedancia y la maduración del cérvix, la variabilidad biológica es mayor que los cambios en la impedancia debidos a la hidratación [39].
- Atenuación acústica:** Esta técnica se basa en la hipótesis de que la atenuación de ondas de ultrasonido disminuye conforme aumenta la hidratación del tejido. Para cuantificar la atenuación, se obtienen señales de ultrasonido del cérvix con equipos de ultrasonido clínicos. Se emplean técnicas de procesamiento de señales para estimar la atenuación de las ondas acústicas. Esta técnica es altamente sensible a la heterogeneidad estructural del cérvix, la cual introduce sesgos y aumenta la variabilidad de estas mediciones [40].

Estructura del colágeno

- **Fluorescencia inducida:** En esta técnica se introduce un medio de contraste de ácido acético en el tejido cervical capaz de emitir fluorescencia a bajas longitudes de onda. Mediante una sonda se ilumina el cérvix y se recupera la señal de fluorescencia emitida. Conforme el cérvix se va remodelando la intensidad de la fluorescencia decrece [41]. Este método es difícil de aplicar clínicamente de manera rutinaria porque requiere de equipo muy especializado [4].
- **Microscopía por generación de segundo armónico:** Es un método de microscopía óptica no lineal a escala de grises para visualizar directamente la estructura del colágeno. En esta técnica dos fotones con la misma frecuencia fundamental interactúan con el medio sin ser absorbidos convirtiéndose en un solo fotón con el doble de energía (doble de frecuencia y media longitud de onda). Para su uso *in vivo* se necesita fabricar un endoscopio dedicado [42].
- **Espectroscopía Raman:** Al hacer incidir un haz monoenergético de fotones (longitudes de onda cercanas al visible) sobre una muestra es posible transferirle parte de la energía en forma de vibraciones y rotaciones moleculares. Los fotones que han interactuado se dispersan con una energía distinta a la incidente. El espectro resultante es la señal Raman de la muestra y es única para cada compuesto. Cuando la estructura del cérvix cambia, su patrón Raman también lo hace. La desventaja de esta técnica es que es incómoda para la paciente y únicamente analiza la región superficial de la apertura externa del cérvix [43].
- **Anisotropía de retrodispersión ultrasónica:** Se utilizan ondas ultrasónicas que inciden en el colágeno y que permiten detectar la anisotropía del proceso de retrodispersión ultrasónica del cérvix. Para lograrlo se varía el ángulo de insonación del haz de ultrasonido. Esta técnica sufre de limitaciones debidas a la restricción de ángulos de insonación en un transductor clínico [4].

Respuesta mecánica

- **Índice de consistencia cervical:** Esta técnica le asigna al ablandamiento del cérvix un índice de consistencia que evalúa la compresibilidad del tejido. Mediante ultrasonido se toman dos imágenes para medir la longitud del cérvix antes y después de ejercer manualmente presión con el transductor. La presión se ejerce directamente desde el exterior hasta que la longitud del cérvix no disminuya más. El índice de consistencia se define como el cociente del diámetro anteroposterior de la primera medición sobre la segunda. Aunque se ha observado una correlación lineal negativa entre el tiempo de gestación y el índice de consistencia, es posible obtener mediciones erradas debido a la inexactitud de los modelos numéricos empleados en el procesamiento de datos [44] [4] [44].
- **Aspiración:** Se introduce una sonda aspersora que hace contacto con la zona distal del cérvix y aspira a una presión que no supere los 800 mbar. Mediante una fibra óptica que ilumina la

parte interna de la sonda es posible determinar el desplazamiento del tejido que resulta de la succión. El desplazamiento obtenido es proporcional a la suavidad del tejido. Esta técnica está limitada por la dificultad de su estandarización y la falta de acceso a la porción uterina del cérvix en la cual inicia el proceso de remodelación cervical [4].

- **Elastografía:** Una alternativa a los métodos descritos consiste en utilizar técnicas basadas en ultrasonido para estudiar las propiedades mecánicas del cérvix. Para tal fin, se utiliza el ultrasonido para medir deformaciones inducidas en el tejido. Para caracterizar las propiedades mecánicas de un tejido se pueden utilizar una gran variedad de parámetros. Debido al uso de equipos de ultrasonido estas técnicas son prácticas y fácilmente aplicables en la clínica. A continuación se describe con más detalle este tipo de técnicas.

1.4. Elastografía cervical

Existen dos tipos de Elastografía: cuasi-estática y dinámica [3] y se han utilizado ambas modalidades para estudiar el cérvix.

- **Elastografía Cuasi-estática:**

En esta técnica se aplica un esfuerzo unidireccional al tejido a través de presionar con el transductor vaginal. Utilizando señales de ultrasonido es posible crear imágenes de la deformación inducida. Esta representación se expresa por lo general en imágenes 2D donde las áreas con menor deformación son las de mayor rigidez, mientras que las más deformadas son las más suaves [45]. Sus limitaciones principales son que se requiere de un tejido de referencia con el cual se compare para poder calcular de manera indirecta la respuesta del tejido a la deformación inducida y así se tenga una idea de qué tan suave y no lineal es el tejido de interés respecto del de referencia. [46]. La figura 1.3 es un ejemplo de una adquisición de elastografía cuasi-estática en una lesión mamaria en donde se observan dos adquisiciones de la misma región y cómo influye el exceso de presión inducida en la evaluación de las propiedades elásticas del entorno.

Por otro lado, se ha demostrado que la evaluación de la dureza cervical con esta técnica depende de la posición y tamaño de la región de interés, que es la porción del medio en donde se calculan las propiedades mecánicas (ROI por sus siglas en inglés), en un estudio de elastografía cuasi-estática. Conforme la ROI va ocupando una mayor área de la ventana de adquisición la escala de colores asociada al mapa de deformación varía. Por otra parte, si la ROI es demasiado pequeña (menor que 10 mm.) es más fácil establecer colores representativos del tejido de acuerdo a su grado de rigidez; sin embargo, una región de ese tamaño no representa la totalidad del cérvix [47]. Por otro lado, si se evalúa la región anterior o posterior de la región interna del cérvix (que es la zona que más conviene estudiar) es necesario evitar el orificio cer-

vical interno por ser relativamente suave, lo cual es metodológicamente difícil de realizar [46] [48]. Se ha demostrado que en las técnicas de elastografía cuasi-estática se genera una mayor tasa de deformación en la zona debajo del transductor lo cual afecta a los desplazamientos inducidos [49] [50] [51], los cuales además se ven afectados por la magnitud y la dirección de la presión ejercida [52] [53] [54]. Por tanto, la dependencia de la deformación con la magnitud del estímulo aplicado sugiere que la elastografía cuasiestática no es la mejor herramienta para evaluar de manera cuantitativa y objetiva los cambios en las propiedades mecánicas de tejidos como el cérvix.

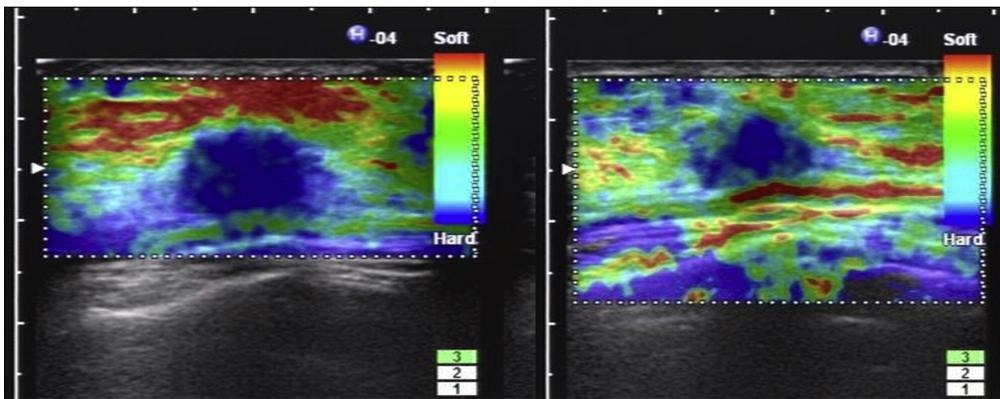


Figura 1.3: Ejemplos de una adquisición de imagen de elastografía cuasiestática en un cáncer de mama con un compresión adecuada (izquierda) y excesiva (derecha). Debido a la alinealidad del tejido, en presencia de una presión excesiva se reducirá el contraste del módulo de Young del carcinoma y del tejido adiposo [55].

■ Elastografía Dinámica:

Las técnicas de elastografía dinámica, también llamada elastografía por onda cortante o SWEI por sus siglas en inglés, se basan en el análisis de propagación de ondas transversales para la obtención de información sobre las propiedades mecánicas del tejido. Para la generación de ondas transversales con transductores de ultrasonido convencionales se utiliza el fenómeno de fuerza de radiación acústica, la cual es producida por un cambio en la densidad de energía de un haz de ultrasonido de aproximadamente cien veces mayor duración que los pulsos de ultrasonido convencionales. Lo anterior resulta en la transferencia neta de momentum del pulso al medio (Fig. 1.4 a) [56]. Cuando el medio en el que se propaga la onda es lineal, elástico, isotrópico, e incompresible, la velocidad de grupo (V_g) se relaciona con el módulo de corte μ (que es el cociente entre el esfuerzo de corte sobre la deformación de corte) y el módulo de Young E del tejido a través de la relación [57]:

$$E = 3\mu = 3\rho V_g^2 \quad (1.1)$$

donde ρ es la densidad del medio. Para medir la velocidad de grupo de la onda de corte se utiliza la relación entre el tiempo de vuelo del frente de onda de la onda transversal y la distancia

al eje en donde se aplica la fuerza de radiación acústica (Fig. 1.4 b). Dicho registro se obtiene a través del procesamiento de señales de ultrasonido adquiridas después de la excitación.

Varios estudios han cuantificado V_g en el cérvix [58] [34] [59] [3] [60] [61] [62] [63]. Estudios en primates y humanos han observado una reducción significativa de V_g durante el embarazo de acuerdo con el esperado ablandamiento del tejido [59]. En algunos estudios se ha definido un cérvix suave como aquel donde la velocidad de propagación de la onda está por debajo del percentil 25 de los valores entre la semana 18 y 24 de embarazo [64]. La reproducibilidad de esta técnica también ha sido demostrada en estudios con un gran número de pacientes en los cuales se demostró que V_g es significativamente menor en pacientes diagnosticadas con un parto pre-término que en pacientes que dan a luz a término [65]. Se ha demostrado que esta modalidad de elastografía es más robusta que otras técnicas (como la elastografía cuasi-estática) a la hora de realizar evaluaciones en tejidos debido a que es menos dependiente de la presión aplicada por el usuario [52]. Otra ventaja es que los haces de ultrasonido pueden ser enfocados a mayores distancias lo que permite realizar estudios a una mayor profundidad del tejido, como el orificio cervical interno y sus alrededores.

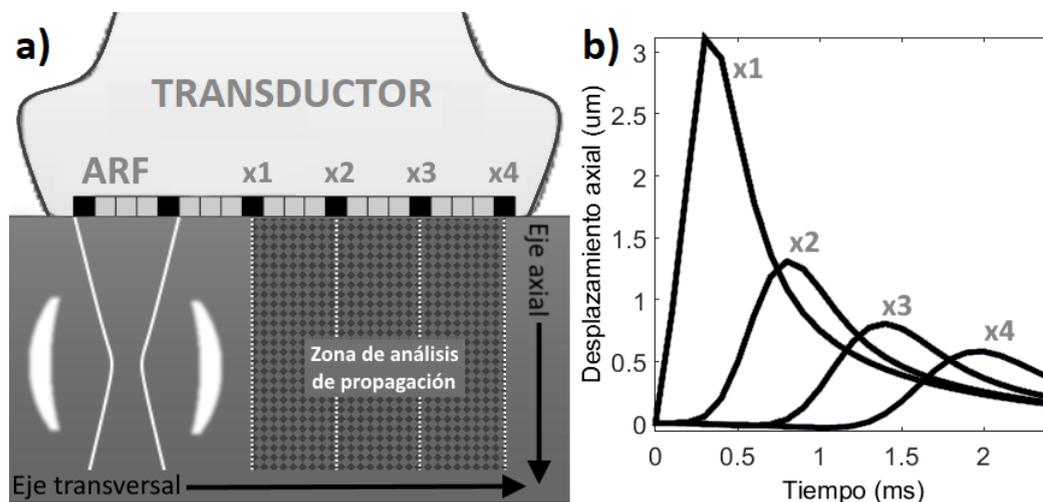


Figura 1.4: a) Esquema de la generación de una onda transversal a través de un impulso de fuerza de radiación acústica (ARF por sus siglas en inglés) y b) el análisis de su propagación con haces de ultrasonido convencionales [66].

1.5. Cuantificación de dispersión con elastografía por onda de corte

En un estudio reciente en muestras *ex vivo* de cérvix de primates Rhesus se observó que la propagación de las ondas transversales presenta dispersión, i.e., dependencia de la velocidad de propagación como función del contenido de frecuencia de la onda. Esto se debe a la complejidad estructural del cérvix así como a la presencia de componentes viscosos (GAGs) [15].

La viscosidad del cérvix se debe en gran medida a los glicosaminoglicanos que componen el tejido cervical, los cuales consisten principalmente en glicosaminoglicanos sulfatados y ácido hialurónico [67]. Durante el embarazo se ha observado un aumento en el contenido cervical total de glicosaminoglicanos. Esto incluye un aumento en el ácido hialurónico, sulfato de condroitina y heparán sulfato, mientras que el dermatán sulfato tiende a decrecer [21]. Por otra parte los cambios en las fibras de colágeno también modifican la respuesta viscoelástica del material. Estos cambios se pueden dividir en tres categorías: concentración total, solubilidad y arquitectura. La red del colágeno contiene colágeno del tipo I y III y abarca aproximadamente el 70 % del peso seco del tejido cervical. Esta cantidad se mantiene relativamente constante durante el embarazo; sin embargo, la concentración de colágeno normalizada por el tejido hidratado tiende a decrecer durante el embarazo debido al incremento en los niveles de hidratación [68] [69] [19] [20] [70] [71] [72]. El cambio más consistente observado en relación con el proceso de remodelación del cérvix es el incremento en la solubilidad de las fibras de colágeno debido al aumento de la concentración de ácido hialurónico en el tejido [20] [22] [70] [71] [73] [74].

1.6. Estudios previos en modelo animal

Existen diversos estudios en el cérvix de macacos que analizan la variabilidad de las propiedades mecánicas así como la microestructura del tejido respecto al cérvix humano [75] [59] [3] [76]. Esto permite facilitar futuros estudios *in-vivo* en pacientes embarazadas. Se han reportado tanto diferencias como similitudes entre el cérvix humano y el de macacos. Se ha encontrado que la velocidad de las ondas cortantes depende de la localización anatómica en donde se tome la muestra, esto se ha visto tanto en el cérvix de macacos como en el de humanos no embarazadas. A diferencia del cérvix humano, no se detectaron diferencias en la velocidad de grupo entre un cérvix maduro y uno sin madurar en el modelo animal, ni tampoco entre un cérvix con antecedentes de partos. Además, se ha encontrado que el cérvix del macaco suele ser mucho más rígido que el de los humanos, lo cual es importante para refinar las técnicas que se deseen emplear en estudios *in-vivo* en pacientes [75].

En este estudio nos enfocamos en describir los cambios en un modelo del parto a término para entender la sensibilidad de los parámetros a desarrollar. Para ello tenemos que considerar a la hora de evaluar los resultados, las diferencias y similitudes entre el tejido animal y humano. Aún con estas limitaciones, este estudio nos permite tener un primer acercamiento a qué tan factibles son los parámetros propuestos para un estudio clínico más elaborado. A partir de los resultados obtenidos se espera que en el futuro se investigue la aplicación de estos parámetros en modelos de parto extemporáneo.

1.7. Hipótesis y Objetivos

1.7.1. Hipótesis

A través de la optimización y la cuantificación de parámetros asociados con la relación de dispersión de ondas transversales medida a través de SWEI será posible detectar los cambios en las propiedades viscoelásticas del tejido cervical en un modelo animal (macaco Rhesus) en un embarazo a término.

1.7.2. Objetivo

El **objetivo general** de este trabajo es identificar parámetros de elastografía por onda de corte que describan directa o indirectamente la relación de dispersión de ondas transversales para su uso como biomarcadores de remodelación cervical durante el embarazo. Con base en este objetivo general, se proponen los siguientes **objetivos específicos**:

1. Revisión literaria de técnicas de elastografía por ondas de corte en tejidos viscosos
2. Optimización de la cuantificación de la dispersión cervical y evaluación de la sensibilidad (razón contraste a ruido) usando parámetros de elastografía dinámica calculados en simulaciones.
3. Implementación de métodos de reducción de ruido que permitan determinar, de acuerdo a las simulaciones, el parámetro más sensible a cambios en las propiedades viscoelásticas del cérvix uterino.
4. Evaluación preliminar de la sensibilidad del parámetro seleccionado en el objetivo específico 2 para detectar cambios en las propiedades viscoelásticas del cérvix de un modelo animal (macaco Rhesus) del parto a término durante el embarazo normal.

El contenido de esta tesis se divide en cinco secciones. En el capítulo 2 se describe el marco teórico y se introducen los conceptos básicos del Ultrasonido, la elastografía por onda de corte y la dispersión necesarios para el planteamiento de los dos parámetros que se pretenden evaluar. En el capítulo 3 se introducen el modelo computacional y los parámetros de adquisición utilizados para

la aplicación del parámetro determinado como óptimo para este estudio. El capítulo 4 presenta los resultados obtenidos y se describe el comportamiento de cada parámetro ante las distintas variables evaluadas. En el capítulo 5 se discuten los resultados del estudio en maniqués computacionales y el modelo animal comparado con resultados previos de la literatura. Finalmente en el capítulo 6 se presenta la conclusión de este estudio así como las ventajas y limitaciones del uso del parámetro determinado como óptimo para evaluar cambios en las propiedades viscoelásticas del cérvix a lo largo del embarazo.

Capítulo 2

Marco Teórico

2.1. Introducción

Este capítulo se centra en describir los aspectos técnicos para la cuantificación de los parámetros basados en elastografía por onda de corte (SWEI) que permiten cuantificar de manera directa e indirecta la relación de dispersión en un medio viscoelástico.

2.2. Ultrasonido médico

El ultrasonido médico utiliza ondas sonoras para evaluar propiedades estructurales y/o fisiológicas del cuerpo. La base de los sistemas de ultrasonido es el principio de ecolocalización que permite detectar estructuras en un medio a partir de los ecos de ondas de ultrasonido incidentes que reflejan dichas estructuras. La distancia d entre el emisor y la estructura puede conocerse a través de la ecuación de tiempo de vuelo:

$$d = \frac{tc}{2} \quad (2.1)$$

donde t es la suma del tiempo que toma al pulso llegar a la estructura y al eco llegar de regreso al emisor, y c es la velocidad de propagación del sonido. Para que las estructuras internas puedan reflejar los ecos es necesario que cuenten con una distribución de dispersores. Un dispersor es una variación microscópica de impedancia acústica en el medio. Los ecos reflejados por los dispersores en el camino del pulso de ultrasonido son detectados por el mismo transductor y almacenados en el circuito del mismo en forma de una señal de radiofrecuencia con la cual es posible calcular la intensidad de los ecos reflejados así como los desplazamientos inducidos en el medio. Existen diversas técnicas de ultrasonido como ecografía, Doppler continuo o Doppler pulsado, pero en este estudio nos enfocamos en la elastografía por onda de corte, la cual se describió en el capítulo anterior. Dado que el tejido de interés presenta propiedades viscoelásticas, es necesario abordar a continuación el efecto de dispersión que se produce en el tejido.

2.3. Dispersión

La respuesta mecánica de muchos materiales sólidos puede ser descrita con la ley de Hooke para elasticidad lineal que relaciona el esfuerzo aplicado σ con la deformación inducida ϵ mediante una constante E de la forma

$$\sigma = E\epsilon \rightarrow \epsilon = J\sigma \quad (2.2)$$

donde $J = \frac{1}{E}$ se define como la complianza del medio para materiales elásticos. En el caso de esfuerzos uniaxiales, E es el módulo de Young Y . En el caso de esfuerzos tangenciales E es el módulo de corte o de rigidez μ . En contraste, los materiales viscoelásticos son aquellos en los que la relación entre esfuerzo y deformación dependen del tiempo, por tanto, la respuesta de estos materiales a un esfuerzo dinámico es distinta a la de un material elástico (Fig. 2.1). Al depender del tiempo $J(t)$ se define como la complianza de arrastre y $E(t)$ se define como el módulo de relajación. Para un medio viscoelástico la relación entre la variación temporal del esfuerzo y la deformación se puede escribir como

$$\sigma(t) = \int_0^t E(t-\tau) \frac{d\epsilon(\tau)}{d\tau} d\tau \quad (2.3)$$

donde $E(t)$ es el módulo de relajación del medio sometido a una deformación [77] [78]. En el caso de la propagación de una onda armónica, ya sea longitudinal o transversal, que se propaga en un medio viscoelástico se puede definir el número de onda como una variable compleja

$$k = k_r + ik_i \quad (2.4)$$

donde $k_r = \omega/c_s$ y $k_i = \alpha$, ω es la frecuencia angular y c_s y α son la velocidad de fase de la onda transversal y la atenuación, respectivamente. En el caso de una onda transversal, la relación entre el número de onda, la frecuencia y el módulo de corte está dada por la variable compleja [57]:

$$\mu^* = \rho \frac{\omega^2}{k^2} \quad (2.5)$$

donde ρ es la densidad. Entonces la velocidad de fase de la onda que se propaga en el medio se puede escribir como

$$c_s = \sqrt{\frac{E^*}{2\rho(1+\nu)}} = \sqrt{\frac{\mu^*}{\rho}} \quad (2.6)$$

donde E^* es el módulo de relajación complejo. Como μ es un número complejo se puede escribir como $\mu = \mu_1 + i\mu_2$ donde

$$\mu_1 = \rho\omega^2 \frac{(k_r^2 - k_i^2)}{(k_r^2 + k_i^2)^2} \quad (2.7)$$

$$\mu_2 = -2\rho\omega^2 \frac{k_r k_i}{(k_r^2 + k_i^2)^2} \quad (2.8)$$

Estas variables se emplean para representar las propiedades viscoelásticas de distintos materiales que pueden ser representados por modelos como los de Voigt o el sólido viscoelástico lineal estándar. Además permiten expresar la velocidad de propagación y la atenuación como función de la frecuencia, de la densidad, y de las partes real e imaginaria del módulo de corte complejo [57]:

$$c_s(\omega) = \sqrt{\frac{2(\mu_1^2 + \mu_2^2)}{\rho(\mu_1 + \sqrt{\mu_1^2 + \mu_2^2})}} \quad (2.9)$$

$$\alpha(\omega) = \sqrt{\frac{\rho\omega^2(\sqrt{\mu_1^2 + \mu_2^2} - \mu_1)}{2(\mu_1^2 + \mu_2^2)}} \quad (2.10)$$

Lo anterior está definido para una onda armónica con una sola frecuencia, pero se puede extrapolar al caso de un pulso transitorio con un ancho de banda finito. En este caso la velocidad de la onda de corte varía respecto de las frecuencias que componen el pulso ($\omega = 2\pi f$); a este fenómeno se le conoce como dispersión [77]. Como la velocidad de fase está definida para cada frecuencia, la envolvente de la propagación de todo el contenido de frecuencias describe la velocidad de grupo V_g de la onda transversal. Estudios ex-vivo realizados con pruebas mecánicas de tensión demuestran que en el tejido cervical el módulo de almacenamiento complejo E^* y la tangente de pérdida $\tan\delta = \frac{E''(t)}{E'(t)}$ (con E' y E'' el módulo de almacenamiento y de pérdida respectivamente) tienden a incrementar en el intervalo de 1 a 1000 Hz hasta aproximadamente 125 kPa y 0.12 respectivamente. Además la complianza del estroma cervical tiende a aumentar hasta un orden de magnitud conforme se aproxima al parto [68].

Debido a la presencia de componentes elásticos (colágeno y elastina) y viscosos (GAGs) en la matriz extracelular del cérvix, se espera que la cuantificación de descriptores relacionados, ya sea directa o indirectamente, con la dispersión de la onda transversal permita una descripción más completa de los cambios físicos por los que atraviesa el cérvix durante el embarazo que la simple cuantificación de la velocidad de grupo. A partir de dicha descripción esta tesis propone identificar biomarcadores basados en SWEI con sensibilidad suficiente para detectar cambios en la dispersión cervical durante el embarazo. [3] [34].

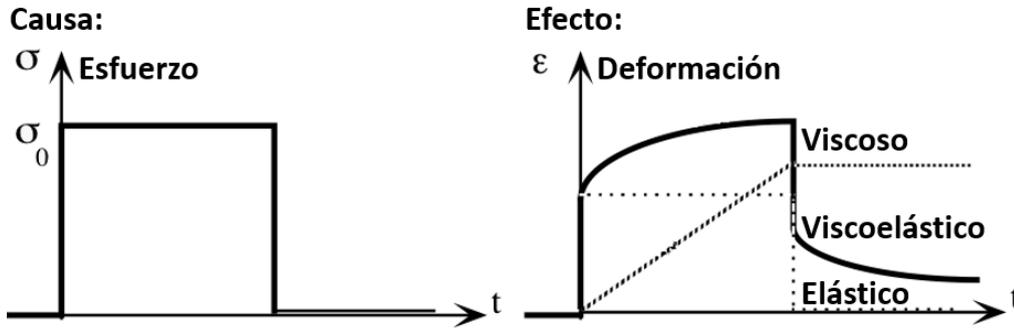


Figura 2.1: Esquema de la deformación progresiva en un medio elástico, viscoso y viscoelástico sometido a una tensión constante (Creep) σ_0 . (Modificado de [77])

2.4. Parámetros de dispersión basados en SWEI

En este estudio se proponen dos métodos para cuantificar la dispersión de las ondas corte en el córvix. Estos métodos se describen a continuación:

2.4.1. Razón de velocidades de grupo en el dominio temporal - R

La velocidad de grupo de una onda de corte puede ser estimada mediante el tiempo de vuelo calculado al seguir la propagación del máximo desplazamiento (o la velocidad de partícula) inducidos por el estímulo de fuerza de radiación acústica. En el caso de una onda de corta duración (gran ancho de banda) a la velocidad de propagación de la envolvente de la onda de corte se le conoce como velocidad de grupo V_g . Si se analiza la propagación de la onda dentro de una región de interés (ROI) y se elige una línea de desplazamientos a lo largo del eje transversal es posible determinar la velocidad de grupo de la onda a partir de la pendiente de una recta que ajuste el tiempo de vuelo del frente de onda a posiciones laterales (paralelas al eje de propagación de la onda) cada vez más alejadas. A este valor se le denomina V_{g_u} . Por otro lado, se puede determinar la velocidad de partícula al diferenciar los desplazamientos inducidos en el medio mediante

$$v(x, t) \approx \frac{d}{dt} u(x, t) \quad (2.11)$$

En el caso de ondas armónicas, en el dominio de Fourier el proceso de diferenciación actúa como un peso sobre el espectro de desplazamiento de la forma [79]:

$$\hat{v}(x, \omega) = i\omega \hat{u}(x, \omega) \quad (2.12)$$

donde $\omega = 2\pi f$ es la frecuencia angular e $i\omega$ es un factor de peso para el espectro de desplazamientos. De este modo es posible obtener también la velocidad de grupo a partir de diferenciar

los desplazamientos obtenidos siguiendo un proceso análogo al punto anterior. A este valor se le denomina Vg_v (Fig. 2.2). Para analizar la dependencia en frecuencia de la velocidad de grupo sin recurrir directamente a la velocidad de fase se propone el cálculo de la velocidad de grupo con los desplazamientos de partícula y las velocidades de partícula. El cálculo de ambas magnitudes ayuda a cuantificar el grado de viscosidad del medio, ya que Vg_v y Vg_u tienden al mismo valor en un medio poco viscoso, y discrepan conforme la dispersión aumenta. Esto se debe al efecto de filtro pasa-altos del factor proporcional a la frecuencia en la ecuación (2.12). Las velocidades de fase más altas ubicadas a frecuencias mayores contribuyen más a la velocidad de grupo calculada con la velocidad de partícula Vg_v que a la calculada con el desplazamiento de partícula Vg_u . Por otro lado para un material puramente elástico no existe una dependencia en frecuencia para la velocidad de fase por lo que $Vg_v = Vg_u$ [80]. Se puede hacer lo mismo con la aceleración de partícula al aplicar una segunda derivada y obtener un peso en función del cuadrado de la frecuencia [81]. De este modo, Vg_u y Vg_v son capaces de dar información del nivel de dispersión en el material al tender a una constante en función de la frecuencia conforme la componente viscosa del medio disminuye. Con esto se propone el primer parámetro **R** como:

$$R = \frac{Vg_v}{Vg_u} \quad (2.13)$$

en donde $R = 1$ implica un medio puramente elástico y $R \geq 1$ implica un medio viscoelástico. Estudios de elastografía por onda de corte arrojan valores de velocidades de grupo en general cercanas a 2.5 m/s para un cervix rígido y menores que este valor (hasta valores cercanos a 1 m/s) para uno blando [76] [64] [65]. Estudios previos han interpretado esta reducción en la velocidad de grupo como una reducción de la dureza del tejido. Sin embargo, estos cambios también pueden deberse a cambios en la dispersión del medio debidos, no solo a cambios en el componente elástico, sino también a cambios en el componente viscoso.

Es importante notar que dado que el cervix es relativamente rígido en mujeres no embarazadas y al inicio del embarazo, la cuantificación de la velocidad de grupo suele presentar altos niveles de varianza [3]. La definición de parámetros de viscosidad a partir de la comparación de velocidades de grupo aprovecha la ventaja de la existencia de métodos de estimación que permiten reducir la varianza de los valores estimados debido al ruido intrínseco de las señales de ecos ultrasónicos como los métodos de RANSAC (un método iterativo para calcular los parámetros de un modelo matemático de un conjunto de datos observados que contiene valores atípicos) y el método de la transformada de Radon (a partir de la transformada integral de los desplazamientos parametrizada como una función lineal) [82].

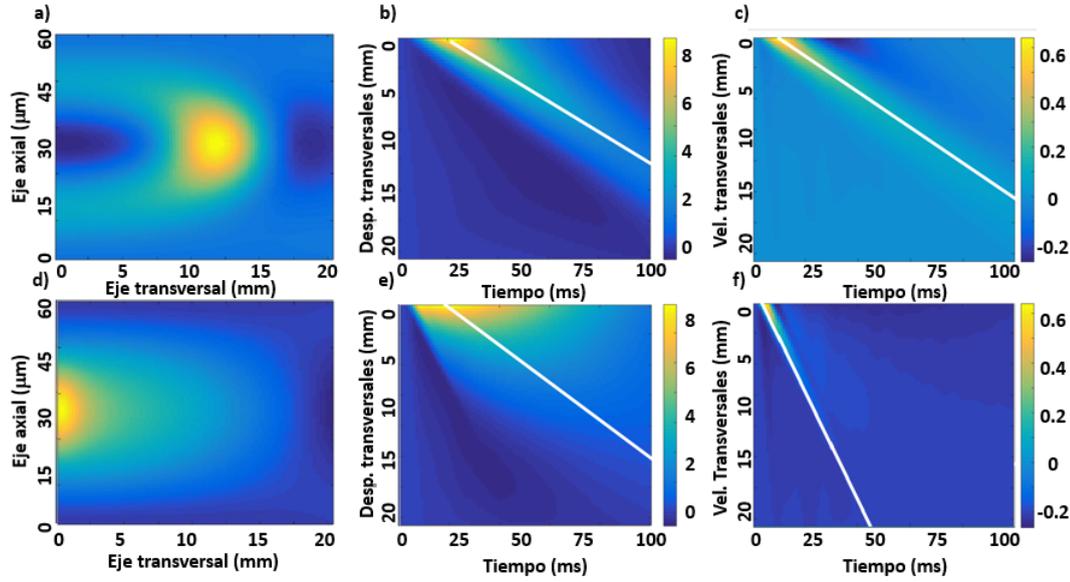


Figura 2.2: Mapas de desplazamientos 2D generados por un impulso de fuerza radiación acústica (duración = 100 ms) a partir del cual se elige un perfil a lo largo de un eje transversal x para maniqués computacionales con viscosidad a) b) y c) $\eta = 0.6 Pa \cdot s$ y d) e) y f) $\eta = 6 Pa \cdot s$ a un tiempo $t = 100$ ms. Gráficas de desplazamientos inducidos a lo largo del perfil lateral vs. tiempo para (b) el medio menos y (e) más viscoso. Velocidades de partícula a lo largo del perfil lateral vs. tiempo para (c) el medio menos y (f) más viscoso. La línea blanca representa la trayectoria que parametriza los máximos a lo largo del tiempo. En el medio menos viscoso las pendientes de las rectas b) y c) tienden a parecerse, mientras que en el de mayor viscosidad difieren. Esto se debe a que en el medio más viscoso, el factor de peso de la ecuación 2.12 da mayor peso a mayores frecuencias que en un medio menos viscoso.

2.4.2. Velocidad de fase en el dominio de frecuencias - S

Para la definición del segundo parámetro se parte del mapa de velocidades de la velocidad de partícula como función del tiempo y la posición lateral x discutido en el punto anterior. A partir de dicho mapa se puede cuantificar de manera directa la dispersión mediante el espectro de potencia de la velocidad de partícula $V(k, \omega)$ (Fig. 2.3) el cual representa la magnitud cuadrada de la transformada de Fourier bidimensional (posición y tiempo) de la velocidad de partícula $v(x, t)$ [83]. En el espacio de Fourier se puede determinar directamente la velocidad de fase de la onda de corte en función de la frecuencia temporal ω , es decir la relación de dispersión. Por definición, la velocidad de fase se expresa como $C_P = \frac{\omega}{k}$. Para parametrizar la dependencia en frecuencias de la función de dispersión $C_P(\omega)$ se propone un modelo lineal debido a que permite obtener la variación de la velocidad de fase respecto a la frecuencia con el mínimo de variables a ajustar. Este modelo está definido como [77]:

$$C_P(\omega) = C_{P,0} + \frac{dC_P}{d\omega} \omega \quad (2.14)$$

donde $C_{P,0}$ es la intersección (la velocidad de fase a frecuencia 0) y $dC_P/d\omega$ es la pendiente. Para encontrar los parámetros del ajuste lineal se utiliza un método basado en la transformada de Radon

que consiste en buscar la trayectoria Z en el espectro de velocidades de partícula a lo largo de la cual la suma de los valores del espectro U aporta la mayor cantidad de energía de la onda, es decir se maximiza [84] [82]. Para esto, la trayectoria Z se parametriza en función de la intersección y la pendiente de la forma:

$$Z(C_0, \frac{dC}{df}) = \sum_i |U(k(C_0, \frac{dC}{df}), \omega_i)|^2 \quad (2.15)$$

En un medio viscoso la velocidad de fase tiende a incrementar en función de la frecuencia sirviendo como un indicador sensible a cambios en la viscosidad del medio. Por esto se propone el segundo parámetro S como la pendiente del ajuste lineal de la velocidad de fase:

$$S = \frac{dC_P}{df} \quad (2.16)$$

donde $S = 0$ implica un medio sin contribución viscosa ya que la velocidad de fase no varía en función de la frecuencia.

Uno de los modelos reológicos más utilizados para analizar tejidos biológicos es el de tres parámetros, también conocido como sólido lineal estándar o modelo de Zener. Este modelo está compuesto por una combinación lineal de resortes y amortiguadores que representan la componente elástica y viscosa del sistema respectivamente (Fig 2.4). De acuerdo a este modelo la velocidad de fase aumenta monótonamente respecto a la frecuencia, y la pendiente aumenta conforme aumenta el módulo de viscosidad [85]. Un incremento en la componente viscoelástica del sistema (μ_1 y/o η) implicaría un aumento en la pendiente de la curva de la velocidad de fase como función de la frecuencia.

Para esta tesis se evaluará el potencial de R y S como posibles biomarcadores de remodelación cervical a partir de caracterizar, directa o indirectamente, la dispersión de ondas transversales en el cérvix para identificar cuál de ellos ofrece la mayor sensibilidad a cambios en el cérvix durante el embarazo. La tabla 2.1 muestra las ventajas y desventajas de cada uno de estos parámetros.

Tabla 2.1: Ventajas y desventajas de los métodos de análisis de velocidad de grupo en el dominio temporal y velocidad de fase en el dominio de frecuencias.

	R	S
<i>Ventajas</i>	Posee métodos de estimación de la velocidad de grupo con baja susceptibilidad al ruido.	Mide directamente la velocidad de fase (dispersión) de la onda transversal.
<i>Desventajas</i>	No mide directamente la velocidad de fase (dispersión) de la onda transversa.	No se ha optimizado para reducir los efectos de ruido.

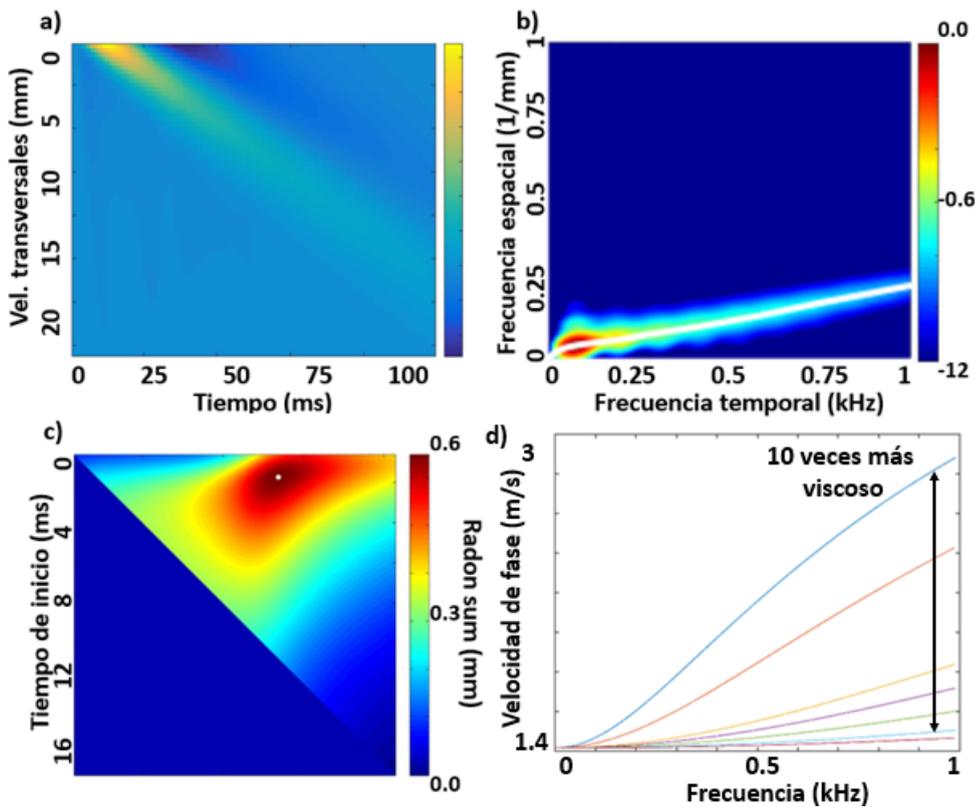


Figura 2.3: a) Mapa 2D de las velocidades de partícula inducidas mediante un impulso de fuerza de radiación acústica en un medio con $\eta = 6Pa \cdot s$ a $t = 100$ ms. A partir de este mapa se aplica una transformada de Fourier bidimensional para analizar la distribución de energía a cada frecuencia espacial y temporal. b) Transformada bidimensional del mapa de velocidades de partícula en función del tiempo. La línea blanca es la curva Z que parametriza la frecuencia espacial óptima en función de la frecuencia temporal. c) Método de Radón propuesto por Nightingale et al [84] para encontrar el punto al cuál ocurre la máxima energía (punto blanco) d) Ejemplos de distintas curvas de dispersión que demuestran la dependencia de la velocidad de fase en función de la frecuencia para medios con distintos grados de viscosidad. La línea azul representa un medio 10 veces más viscosos que el de la línea café en donde no parece haber una dependencia de C_p con la frecuencia

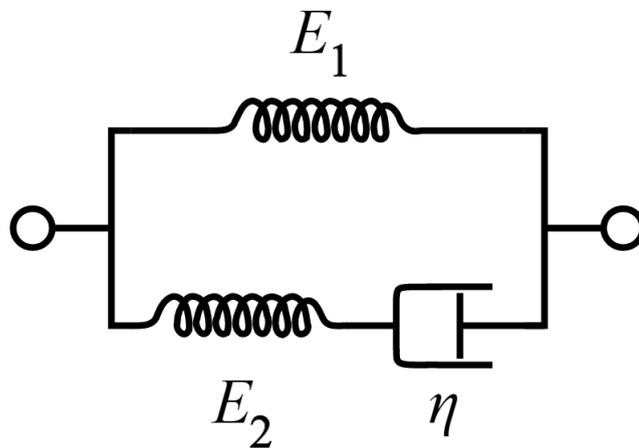


Figura 2.4: Diagrama del modelo del sólido lineal estándar. Este sistema consta de dos contribuciones conectadas en paralelo. La primera parte es puramente elástica y está descrita por un resorte con módulo de Young E_1 . La segunda parte es la componente viscoelástica compuesta por un resorte de módulo de Young E_2 conectado en serie a un amortiguador con viscosidad η .

Capítulo 3

Materiales y Métodos

Introducción

El objetivo general de este trabajo es identificar parámetros de elastografía por onda de corte que describan directa o indirectamente la relación de dispersión de ondas transversales para su uso como biomarcadores de remodelación cervical durante el embarazo. En este capítulo se describe el procedimiento de los objetivos específicos que permiten alcanzar este objetivo:

1. Revisión literaria de técnicas de elastografía por ondas de corte en tejidos viscosos. La información recabada fue incluida en los capítulos 1 y 2.
2. Optimización de la cuantificación de dispersión a partir del análisis de la sensibilidad (razón contraste a ruido) de parámetros de elastografía dinámica calculados en modelos computacionales de materiales viscoelásticos.
3. Implementación de métodos de reducción de ruido en los parámetros calculados.
4. Realización de una evaluación preliminar de la sensibilidad del parámetro determinado como óptimo a cambios en las propiedades viscoelásticas del cérvix durante el embarazo normal (a término) de un modelo animal (macaco Rhesus).

La primera parte del capítulo, la sección 3.1 se centra en describir las simulaciones empleadas para estudiar el comportamiento de los parámetros propuestos en este trabajo. Para este procedimiento se emplea un conjunto de simulaciones modeladas por la herramienta de elemento finito. Para los parámetros definidos se evalúa la dependencia de los parámetros R y S a cambios en la viscosidad y niveles de ruido en los desplazamientos inducidos por el estímulo de fuerza de radiación acústica, así como a las características del pulso de fuerza de radiación acústica que genera la onda de corte. También se evalúa la sensibilidad de ambos parámetros mediante la razón contraste-ruido (CNR). Este análisis permitirá determinar la capacidad de ambos parámetros para detectar cambios en las propiedades viscoelásticas del cérvix asociados a la remodelación cervical.

La sección 3.2 describe dos métodos que permiten reducir la influencia del ruido en el cálculo de los parámetros. El primero es un filtro pasa bajas en el que la selección de la frecuencia de corte se automatizó de acuerdo al nivel de ruido, y el segundo es un filtro basado en la descomposición por valores singulares de la matriz de correlación espacial y temporal de los desplazamientos.

La sección 3.3 describe la aplicación del parámetro con el respectivo método de filtrado a un conjunto de datos de un estudio longitudinal en 18 macacos Rhesus embarazadas del Centro Nacional de Investigación de Primates de Wisconsin (WNPRC). Se describe el proceso de adquisición de datos y después se explica el criterio de aceptación de datos confiables.

Por último en la sección 3.4 se describe el modelo lineal de efectos mixtos que se utilizó para determinar la significancia estadística de la dependencia del parámetro de dispersión con la edad de gestación, así como de otros factores como la edad, el peso, el número de embarazos previos de la madre, entre otros. También se describe la prueba Shapiro-Wilk para verificar la normalidad del grupo de datos a los que se aplicó el modelo de efectos mixtos.

3.1. Maniqués computacionales

3.1.1. Descripción de los maniqués

Se decidió comenzar el estudio con el uso de maniqués computacionales para conocer la respuesta de una material viscoelástico bajo condiciones controladas a un estímulo de fuerza de radiación acústica, así como para evaluar el comportamiento de los parámetros R y S ante condiciones ideales del medio. Los maniqués computacionales se basan en la herramienta de simulación de ondas transversales producidas por impulsos de fuerza de radiación acústica descritos por Palmeri y cols. [79] y fueron desarrolladas por el mismo autor a partir de la colaboración con la Universidad de Duke, la Universidad de Wisconsin e Intermountain Healthcare. Las simulaciones consisten en matrices tridimensionales de desplazamientos producidos por impulsos de fuerza de radiación acústica con geometría Gaussiana. Los renglones, columnas y campos (tercera dimensión) de cada matriz corresponden a las coordenadas axial (perpendicular a la apertura del transductor), lateral (paralela a la apertura del transductor) y tiempo. Cada matriz está formada por $(80 \times 240 \times 100)$ elementos que corresponden a una ventana de 20×60 mm que evoluciona a lo largo de 10 ms. En este medio el eje $z = 0$ corresponde a la interfase entre el maniqué computacional y el transductor. La figura 3.1 muestra un diagrama de la geometría simulada.

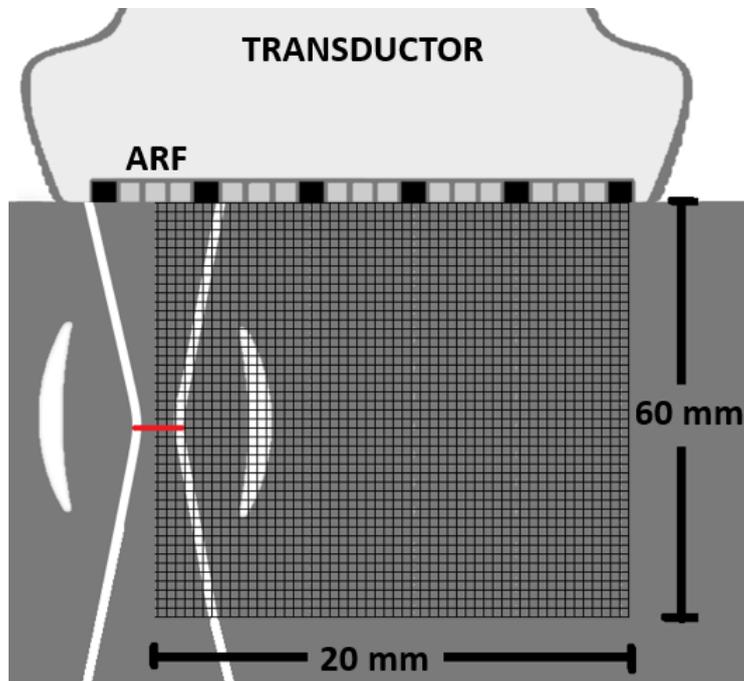


Figura 3.1: Esquema del experimento simulado. Se genera una onda de corte mediante un impulso de fuerza de radiación acústica creado por un transductor externo y en contacto con el medio. La simetría del pulso es gaussiana con un ancho del haz determinado (línea roja). Se modelan los desplazamientos inducidos dentro de la ventana de simulación de 20×60 mm.

El método de elemento finito (MEF) permite modelar un medio continuo a partir de la discretización de sus parámetros y una función vectorial \mathbf{u} , que indica cuáles son las deformaciones de cualquier punto en el medio. Los dos aspectos más importantes de la hipótesis de discretización que asume el modelo de elemento finito son las siguientes:

- La función \mathbf{u} se aproxima para cada elemento de manera independiente y cada elemento podría utilizar distintas funciones de interpolación entre si, siempre y cuando se cumplan las condiciones de frontera entre la red y el medio circundante.
- La función solución es aproximada dentro de cada elemento, apoyándose en un número finito (y pequeño) de parámetros, que son los valores de dicha función en los nodos que configuran el elemento y a veces sus derivadas.

Esta hipótesis de discretización es el pilar básico del MEF, por lo que es un método discretizante, de parámetros distribuidos, aunque se han introducido algunas aproximaciones, en primer lugar no es siempre fácil asegurar que las funciones de interpolación elegidas satisfacerán al requerimiento de continuidad de desplazamientos entre elementos adyacentes, por lo que puede violarse la condición de compatibilidad en las fronteras entre unos y otros. En segundo lugar al concentrar las cargas equivalentes en los nodos, las condiciones de equilibrio se satisfacerán solamente en ellos, y no se cumplirán usualmente en las fronteras entre elementos [86]. Para estas simulaciones, a cada nodo del material se le asignó una respuesta mecánica correspondiente a un sólido viscoelástico lineal

estándar, descrito en la sección 2.4.2. En este tipo de medios, la expresión del módulo de relajación es:

$$G(t) = G_0 - (G_0 - G_\infty)(1 - e^{-t/\tau}) \quad (3.1)$$

donde G_0 representa la respuesta del módulo de relajación ante la deformación a $t=0$ determinado únicamente por las propiedades elásticas del medio, G_∞ representa la respuesta del módulo de relajación en equilibrio y τ el tiempo de relajación. Debido a que en un medio isotrópico y homogéneo, la dispersión está definida por el módulo η , G_0 y G_∞ se mantuvieron constantes. Los valores de η , G_0 y G_∞ fueron:

- η : 0.6, 0.8, 1.2, 1.6, 2, 4 y 6 Pa·s
- G_0 : 20 kPa
- G_∞ : 2 kPa

Los valores de G_0 , G_∞ y η son representativos de las propiedades mecánicas del cóccix [87] [88] [89] [81] [90]. La figura 3.2 muestra el módulo de relajación como función del tiempo obtenido con los valores de los tres parámetros reportados anteriormente, así como curvas reconstruidas a partir de modelos viscoelásticos del cóccix reportados en la literatura. Las curvas de las simulaciones realizadas en este trabajo están delimitadas por las curvas correspondientes a trabajos previos.

Además de la influencia de las propiedades viscoelásticas del material en los valores de los parámetros, también se evaluó la influencia de la duración y la extensión del estímulo de fuerza de radiación acústica. El estímulo fue aplicado en la dirección axial z enfocado a una profundidad de 30 mm de la interfase transductor-tejido con el centro del perfil en la coordenada $x=0$. Esta deformación produce una onda cortante que se propaga en la dirección x . Los valores que se consideraron para la duración del pulso y su ancho fueron: tiempo en el que el estímulo estuvo enfocado para generar el desplazamiento = 0.1, 0.5, 0.9 y 1.3 ms y ancho del foco del estímulo (axial,lateral) = (0.1,0.1) y (0.4,0.4) mm. Estos valores son representativos de experimentos en la literatura que utilizan la técnica SWEI [3]. En total se consiguieron 56 configuraciones de desplazamientos inducidos a lo largo del tiempo que corresponden a las combinaciones de viscosidad, ancho y duración de pulso.

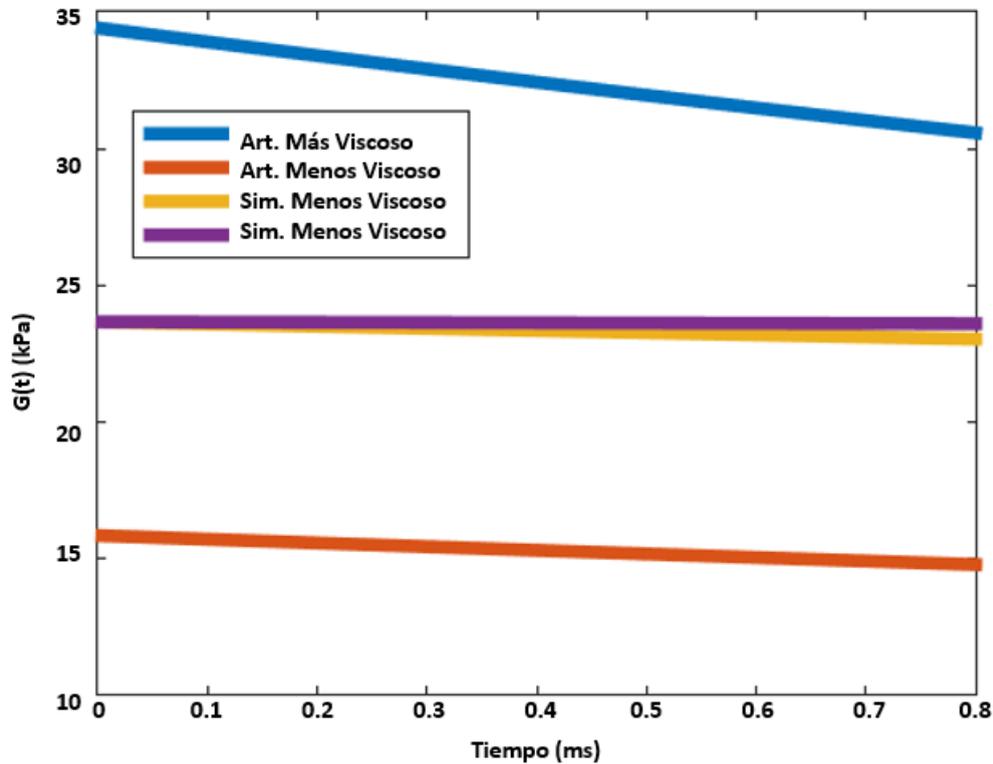


Figura 3.2: Curvas del módulo de relajación $G(t)$ (azul y naranja), pertenecientes al artículo de *Peralta et. al* y las de materiales simulados en esta tesis. Como las curvas de las simulaciones están delimitadas por las curvas correspondientes a trabajos previos, se puede decir que el módulo de relajación de las simulaciones es representativo de un cérnix.

3.1.2. Adición de ruido Gaussiano

Los valores de desplazamiento generados con la herramienta de elemento finito descrita en la sección anterior representan condiciones ideales, i.e., sin efectos de fuentes de ruido asociadas a la generación de ecos ultrasónicos y a su detección y digitalización por parte del transductor. En la adquisición de datos de ultrasonido, en especial, de elastografía, se pueden presentar cuatro tipos de ruido: 1) El ruido electrónico (o Jitter) que surge de la digitalización de la señal de radiofrecuencia, 2) el ruido generado por la inhomogeneidad intrínseca del medio, 3) el ruido debido a la redistribución de los dispersores en cada pixel debido a la compresión generada por el estímulo de fuerza de radiación acústica, y 4) el patrón de moteado que se genera por la propia distribución de los dispersores del medio. De estos tipos de ruido, el patrón de moteado es el más dominante [91].

Cuando una onda de ultrasonido atraviesa un medio con una distribución homogénea de dispersores (puntos negros en la figura 3.3) los ecos resultantes de la interacción onda-dispersor interfieren entre sí. Cada eco generado por cada dispersor puede ser representado como un fasor con amplitud A y fase ϕ (vectores blancos). En cada punto del medio, que conforma un pixel $(k,l,m...)$ de la imagen de ultrasonido (óvalos), la señal de radiofrecuencia detectada estará definida por un fasor que resulta de la suma de la contribución de los ecos de todos los dispersores en esa región (vectores

rojos en cada óvalo), la cual es determinada por el volumen mínimo que cubre el haz de ultrasonido. Estos fasores resultantes poseen una amplitud y una fase aleatoria. La contribución total de todos los fasores resultantes tiene una amplitud A_R con una distribución normal en sus componentes real e imaginaria y una fase ϕ_R de distribución uniforme [92]. Por poseer una distribución normal en sus componentes real e imaginaria, la amplitud poseerá por definición una distribución de Rayleigh. Como los desplazamientos se calculan a partir de la correlación de las partes reales entre dos puntos de la señal de radiofrecuencia, y como ambos puntos poseen una distribución normal centrada en cero, entonces los desplazamientos calculados tendrán también una distribución normal.

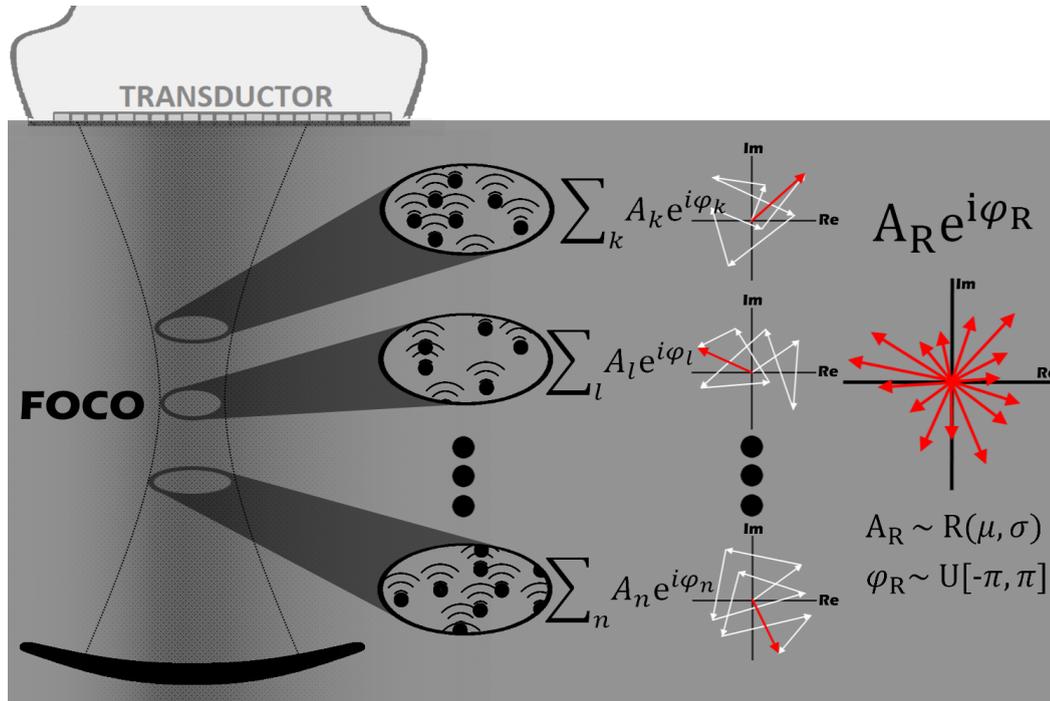


Figura 3.3: Diagrama de la suma de fasores producidos por la dispersión de la onda de ultrasonido que atraviesa un medio. El fasor resultante posee una amplitud con distribución de Rayleigh y una fase de distribución uniforme

Por lo anterior, se propone la adición de un ruido blanco Gaussiano aditivo (AWGN por sus siglas en inglés) que simule el ruido que propone la literatura [93]. Este ruido será representado en forma de matrices δ de $80 \times 240 \times 100$ elementos para cada una de las configuraciones en las simulaciones y se sumará a la matriz de desplazamientos original. De esta forma se puede construir una nueva matriz de la forma:

$$\epsilon'_{xyt} = \epsilon_{xyt} + \delta_{xyt} \quad (3.2)$$

donde ϵ_{xyt} representa un valor de desplazamiento en la coordenada (x,y) en un tiempo t . La matriz de ruido posee un conjunto de números aleatorios con una distribución normal centrada en cero y con una desviación estándar σ ($\delta_{xyt} \sim N(0, \sigma)$). La desviación estándar de cada matriz de ruido está definida para cada matriz de desplazamientos y posee la forma $\sigma = k\epsilon_{Max}$. En esta definición

ϵ_{Max} corresponde al desplazamiento máximo inducido por la onda de corte en cada simulación y fue tomada a dos desviaciones estándar del perfil gaussiano que genera la onda de corte, esto con la finalidad de aislar el campo de propagación de la onda cortante del campo de la fuerza de radiación acústica. Por otro lado, k es un factor de modulación adimensional que permite determinar el nivel de ruido que se desea agregar a las simulaciones. Para este estudio se consideraron los valores: $k = 0, 0.01, 0.02, 0.05$ y 0.1 . Con todo lo anterior se pretende estudiar el comportamiento de los parámetros R y S ante cambios en la dispersión del medio, las propiedades del pulso de fuerza de radiación acústica y el nivel de ruido de los desplazamientos.

3.1.3. Análisis de los parámetros R y S bajo condiciones de ruido

Las matrices de las simulaciones dan información de los desplazamientos inducidos por la onda de corte en el medio a lo largo del tiempo. Para cada uno de los tiempos se puede conocer la coordenada (x,y) del máximo desplazamiento inducido en la ventana espacio-temporal de simulación. Este valor da información de la ubicación del frente de onda del estímulo. A partir de esta información es posible calcular el parámetro R de acuerdo al planteamiento de la sección anterior. Para el cálculo de Vg_u y Vg_v en este trabajo se utiliza el método de suma de Radon propuesto en la literatura [82]. En este algoritmo se hace un promedio a lo largo de una ventana de 5mm en el eje z del arreglo de datos tridimensional. Lo anterior permite crear un mapa de intensidades entre la posición lateral x y el tiempo. Para encontrar la velocidad de grupo de la onda de corte el algoritmo necesita un intervalo de la posición lateral y el tiempo en donde traza todas las trayectorias posibles, parametrizadas por una recta, hasta encontrar aquella que maximice la suma de los desplazamientos que corresponde a la propagación del frente de onda. Se elige a aquella recta que maximiza la suma de los desplazamientos (o velocidades de partícula) inducidos a lo largo de ella. Con lo anterior se hace el cálculo de R para todas las combinaciones de matrices de desplazamiento. Por otro lado mediante las matrices de desplazamientos laterales vs. tiempo es posible calcular el parámetro S mediante el método de Radón propuesto en la literatura (Nightingale et al. [84]). En este trabajo el cálculo de R y S se hace a partir de un código programado en Matlab (Matlab R2015a versión 8.5.0.197613).

El análisis de R y S se divide en dos partes. La primera parte del análisis consiste en evaluar los parámetros (R ó S) como función de η para $k = 0$. Para cada parámetro se cuantifica la sensibilidad a cambios en la dispersión del medio a partir del contraste porcentual respecto al medio menos dispersivo. Este contraste se define como:

$$C_i(\eta) = \frac{P_{\eta_{min}} - P_{\eta^i}}{P_{\eta_{min}}} 100\% \quad (3.3)$$

donde i representa el i -ésimo grado de viscosidad del medio. El cálculo de C permite determinar el comportamiento de R y S en función de los cambios de la dispersión del medio, así como el rango

de valores esperados para cada uno y las condiciones óptimas de adquisición del ancho y duración de pulso.

La segunda parte del análisis consiste en evaluar el compromiso entre la sensibilidad de R y S a cambios en la dispersión del medio y la influencia del ruido en la matriz de desplazamientos. Para cada configuración de viscosidad, ancho y duración de pulso se construyeron 20 matrices de ruido independientes (a través de la función de matlab *normrnd*) para cada nivel de ruido. Este procedimiento dió lugar a 4536 matrices de desplazamiento con ruido. El promedio de las 20 repeticiones de cada parámetro se le denominó como P. Para cada conjunto de 20 resultados se tomaron 5 subconjuntos de 4 elementos cada uno. La desviación estándar de cada subconjunto se le denominó como σ_i , con i el número del subconjunto evaluado. Este procedimiento permitió calcular el promedio y desviación estándar de la desviación estándar de cada parámetro. El compromiso entre sensibilidad a cambios en la dispersión del medio y la influencia del ruido se evaluó a partir de la razón contraste/ruido calculada como:

$$CNR = \frac{|P_{\eta_{min}} - P_{\eta_i}|}{\sqrt{\sigma_{P_{\eta_{min}}}^2 + \sigma_{P_{\eta_i}}^2}} \quad (3.4)$$

al igual que la razón contraste-error cuadrático medio (utilizada para seleccionar el eigenvalor de corte en el método de descomposición por valores singulares):

$$CER = \frac{P_{\eta} - P_{\eta_{min}}}{\sqrt{RMSE(\eta)^2 + RMSE(\eta_{min})^2}} \quad (3.5)$$

con RMSE la función error-cuadrático medio y

$$P_{\eta_{ik}} = \frac{\sum_{n=1}^{20} P_n}{20} \quad (3.6)$$

el promedio de cada parámetro obtenido para las 20 repeticiones del i-ésimo grado de viscosidad con un nivel de ruido k y la desviación estándar de cada valor promedio:

$$\sigma_{P_{\eta_{ik}}} = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^{20} (P_n - P_{\eta_{ik}})^2}{19}} \quad (3.7)$$

Para calcular la incertidumbre de la CNR se utilizó un análisis de propagación de incertidumbres a partir de conocer los valores promedios y desviaciones estándar descritos en el párrafo anterior mediante la expresión:

$$\sigma_{CNR} = \sqrt{\sum_i \left(\frac{\partial CNR}{\partial x_i} \sigma_{x_i} \right)^2} \quad (3.8)$$

Para este caso

$$\frac{\partial CNR}{\partial P_{\eta_{min}}} = \frac{1}{\sqrt{\sigma_{\eta_{min}}^2 + \sigma_{\eta_i}^2}} \quad (3.9)$$

$$\frac{\partial CNR}{\partial P_{\eta_i}} = -\frac{1}{\sqrt{\sigma_{\eta_{min}}^2 + \sigma_{\eta_i}^2}} \quad (3.10)$$

$$\frac{\partial CNR}{\partial \sigma_{\eta_{min}}} = -\frac{|P_{\eta_{min}} - P_{\eta_i}|}{\sqrt{(\sigma_{\eta_{min}}^2 + \sigma_{\eta_i}^2)^3}} \sigma_{\eta_{min}} \quad (3.11)$$

$$\frac{\partial CNR}{\partial \sigma_{\eta_i}} = -\frac{|P_{\eta_{min}} - P_{\eta_i}|}{\sqrt{(\sigma_{\eta_{min}}^2 + \sigma_{\eta_i}^2)^3}} \sigma_{\eta_i} \quad (3.12)$$

Entonces:

$$\sum_i \left(\frac{\partial CNR}{\partial x_i} \sigma_{x_i} \right)^2 = \frac{1}{\sigma_{\eta_{min}}^2 + \sigma_{\eta_i}^2} (\sigma_{P_{\eta_{min}}}^2 + \sigma_{P_{\eta_i}}^2) + \frac{(P_{\eta_{min}} - P_{\eta_i})^2}{(\sigma_{\eta_{min}}^2 + \sigma_{\eta_i}^2)^3} (\sigma_{\eta_{min}}^2 \sigma_{\sigma_{\eta_{min}}}^2 + \sigma_{\eta_i}^2 \sigma_{\sigma_{\eta_i}}^2) \quad (3.13)$$

$$= \frac{(P_{\eta_{min}} - P_{\eta_i})^2}{\sigma_{\eta_{min}}^2 + \sigma_{\eta_i}^2} \left(\frac{\sigma_{P_{\eta_{min}}}^2 + \sigma_{P_{\eta_i}}^2}{(P_{\eta_{min}} - P_{\eta_i})^2} + \frac{\sigma_{\eta_{min}}^2 \sigma_{\sigma_{\eta_{min}}}^2 + \sigma_{\eta_i}^2 \sigma_{\sigma_{\eta_i}}^2}{(\sigma_{\eta_{min}}^2 + \sigma_{\eta_i}^2)^2} \right) \quad (3.14)$$

Por lo tanto:

$$\sigma_{CNR}^2 = CNR^2 \left(\frac{\sigma_{P_{\eta_{min}}}^2 + \sigma_{P_{\eta_i}}^2}{(P_{\eta_{min}} - P_{\eta_i})^2} + \frac{\sigma_{\eta_{min}}^2 \sigma_{\sigma_{\eta_{min}}}^2 + \sigma_{\eta_i}^2 \sigma_{\sigma_{\eta_i}}^2}{(\sigma_{\eta_{min}}^2 + \sigma_{\eta_i}^2)^2} \right) \quad (3.15)$$

donde σ_{P_i} es la desviación estándar de las 20 repeticiones de cada condición y σ_{σ_i} es la desviación estándar de las desviaciones estándar de subconjuntos de n elementos formados a partir de las 20 repeticiones. Para este trabajo se utilizó $n = 4$, lo que permitió formar 5 subconjuntos. Esta decisión se debió al alto costo computacional que implica el cálculo repetido de cada parámetro.

3.2. Métodos de reducción de ruido en maniqués computacionales

3.2.1. Filtro pasa baja automatizado

El primer método de filtrado de ruido fue un filtro pasa-bajos. Para este método se utilizó el espectro de velocidades en el dominio de Fourier. En el dominio de Fourier, el ruido influye primero a altas frecuencias. De acuerdo con lo observado en las simulaciones, para una onda de corte sin ruido añadido el espectro de potencias de k en el espacio de Fourier tiende a cero conforme aumenta la frecuencia temporal, pero al añadir ruido los valores del espectro aumentan en función de la frecuencia (Fig. 3.4). Para la selección de la frecuencia de corte del filtro pasa-bajas se parametrizó el

espectro de potencias en función de la frecuencia temporal a partir de obtener la frecuencia espacial máxima k del espectro de velocidades para cada frecuencia temporal f . La parametrización consistió en dos rectas, una a baja frecuencias (de 100 a 500 Hz) que corresponde a la contribución de la señal de la onda de corte, y otra a altas frecuencias (1000 a 5000 Hz) que corresponde a la contribución del ruido añadido. La frecuencia de corte se determinó a partir de la intersección de las rectas parametrizadas a altas y bajas frecuencias. Este procedimiento permitió ajustar la frecuencia de corte de manera automática a diferentes condiciones de dispersión y ruido.

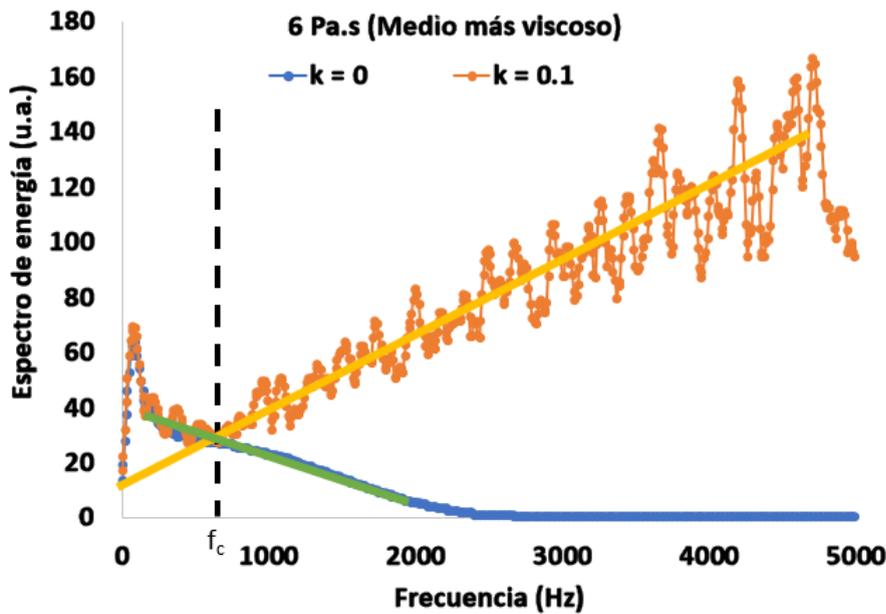


Figura 3.4: Espectros proyectados de velocidades de partícula para un medio de viscosidad de 6 Pa.s con y sin influencia de ruido añadido (curvas naranja y azul respectivamente). Se observa que el espectro aumenta en función de la frecuencia cuando existe una componente de ruido, y tiende a cero sin ella. Las líneas amarilla y verde son la parametrización del espectro con ruido a altas y bajas frecuencias. La intersección de ambas permite determinar la frecuencia de corte.

3.2.2. Filtro por descomposición de valores singulares

La técnica de descomposición por valores singulares ha obtenido buenos resultados para eliminar parte de la contribución del ruido de la señal en técnicas de ultrasonido con alta tasa de adquisición de datos (por ejemplo Ultrasonido Doppler) [94]. Es importante notar que a diferencia del filtro pasa bajas, el método de filtrado por SVD elimina no sólo la contribución de ruido temporal si no que también la espacial. Este método parte de una matriz real o compleja S de orden (m,n) que en este estudio corresponde a una matriz espacio-temporal, y su matriz de Gram $G = S^*S$ que es Hermitiana y de entradas positivas, siendo $*$ el símbolo para una matriz transpuesta conjugada. Para construir la matriz S utilizando nuestros datos se tomaron las matrices de desplazamientos de (x,z,t) con las que se contruyó una matriz de Casorati C de $(x \times z, t)$ a partir del reordenamiento de las columnas de desplazamientos para cada campo de tiempo. Esta matriz de Casorati representa a la matriz S de la descomposición de valores singulares. Para esta técnica $\lambda_1^2, \dots, \lambda_n^2$ son los eigenvalores

de G y a su vez $\lambda_1, \dots, \lambda_n$ los valores singulares de S . Estos valores singulares son número reales no negativos, usualmente listados en orden decreciente. Si se define Δ^2 como una matriz diagonal de $n \times n$ de entradas λ_i^2 entonces se puede escribir a la matriz Grammiana G como [95]:

$$G = V\Delta^2V^* \quad (3.16)$$

donde V es una matriz real o compleja de orden $n \times n$. Por definición de G , la igualdad anterior puede expresarse como:

$$V^*S^*SV = \Delta^2 \quad (3.17)$$

lo que implicaría que S es una matriz de la forma

$$SV = U\Delta \quad (3.18)$$

donde U es una matriz unitaria de orden $m \times m$. De esta forma, S puede ser expresada como

$$S = U\Delta V^* \quad (3.19)$$

que es la expresión para la descomposición de valores singulares de S [96]. Es importante notar que tanto U como V corresponden a los eigenvectores de las matrices de covarianza SS^* y S^*S respectivamente [94].

El método de filtrado consistió en obtener la matriz de valores singulares Δ (Fig. 3.5) y seleccionar un valor singular de corte a partir del cual, el resto de entradas de Δ serían sustituidas con ceros. Al volver cero estos elementos se reduce la contribución de la señal simulada con poca correlación espacial y temporal asociados a las últimas entradas de Δ . A partir de considerar los eigenvectores correspondientes a los eigenvalores seleccionados se reconstruye una matriz S' que conserva los primeros elementos de la diagonal de Δ que corresponden a la contribución de S con alta correlación espacial y temporal (o señal). De esta forma se reduce la contribución de menor correlación (ruido). Con la nueva matriz S' ($x \times z, t$) se reconstruye una nueva matriz de desplazamientos $\epsilon''(x, z, t)$ para el cálculo de los parámetros. A partir de la maximización de la CNR y la razón contraste-error cuadrático medio (CER) se definió el valor singular de corte.

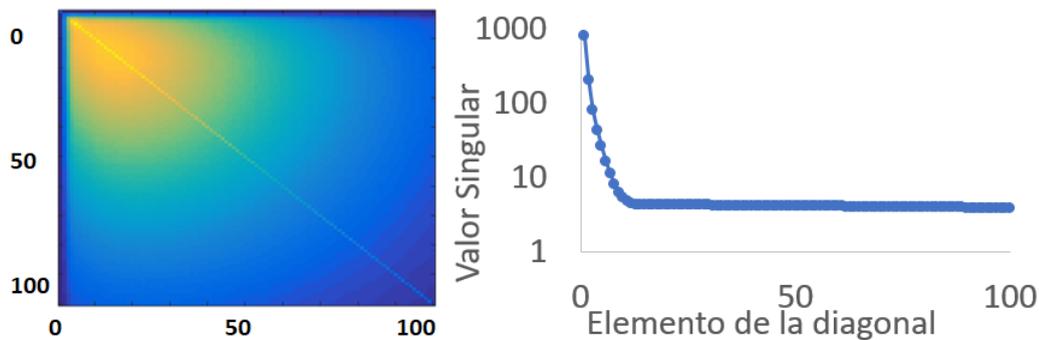


Figura 3.5: Ejemplo de la matriz de covarianza de la señal espacio-temporal (izquierda) y el espectro de valores singulares (derecha) de un medio simulado sin ruido.

3.3. Experimentos en modelo animal

3.3.1. Adquisición de datos del modelo animal

El parámetro que generó los mayores valores de CNR se utilizó para evaluar cambios en la dispersión de ondas cortantes en el cérvix de 18 macacos Rhesus embarazadas del Centro Nacional de Investigación de Primates de Wisconsin (WNPRC) a los que se aplicó elastografía por onda cortante en el cérvix por vía transrectal (Fig. 3.6). El acceso a dichos datos se dió a través de la colaboración con el Departamento de Física Médica de la Universidad de Wisconsin-Madison. El conjunto de datos del modelo animal fueron tomados durante la décima y vigésimo tercera semana de gestación, la cual tiene una duración total promedio de 25 semanas. Los datos de los primates se muestran en la tabla 3.1. Para la adquisición se utilizó un prototipo de transductor transrectal (modelo no comercial, 128 elementos, 14mm apertura, 3mm diámetro), que indujo dos estímulos de fuerza de radiación acústica en los extremos derecho e izquierdo de la región de interés (cuadros blancos de la figura 3.6).

El proceso de adquisición de datos consistió en obtener primero una señal de radiofrecuencia del medio que sirva como referencia y luego inducir un estímulo de fuerza de radiación acústica (push) de 6.15 MHz en el eje axial sobre una región de interés a 9 mm de profundidad del tejido respecto a la interfaz del transductor. Este estímulo abarcó una profundidad de 6 a 12 mm en la misma dirección y tuvo una duración de 110 μ s y genera una onda de corte que se propaga de manera transversal en el tejido. Para ir registrando los desplazamientos el transductor envía una serie de pulsos (track) en distintos puntos a lo largo del eje transversal que permiten estimar a partir de correlacionar la señal de radiofrecuencia con el tiempo de vuelo y la adquisición de señales de referencia del medio previa al estímulo. La frecuencia del estímulo del track fue de 7.27 MHz, con 10 kHz de frecuencia de repetición.

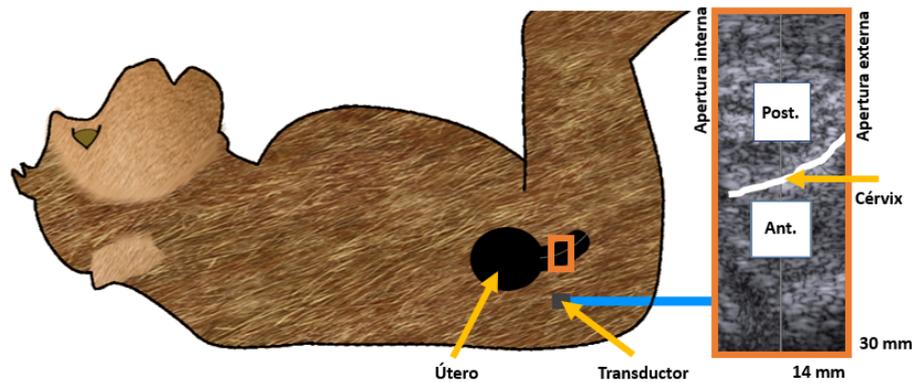


Figura 3.6: Diagrama de la adquisición de datos en macacos vía transrectal utilizando un transductor intra-cavitario (izquierda). Imagen en modo B adquiridas del cérvix en donde se señalan las regiones anterior y posterior del tejido [76].

Tabla 3.1: Características de los macacos del estudio. Para cada macaco se tomaron medidas del tejido en la región anterior y posterior respecto al canal cervical durante las semanas de gestación 10 y 23. Estas dos semanas fueron los datos adquiridos más próximos al inicio y final del embarazo que lograron pasar los criterios de exclusión.

ID del Sujeto	Edad [años]	Peso [kg]	Número de partos previos	Duración del embarazo [semanas,días]
R00039	14.8	10.92	6	23,5
R10097	4.3	6.79	0	23,2
R10100	4.3	8.25	0	23,5
R10066	4.6	6.5	0	24,3
R05003	10.2	7.52	3	25,3
RH2015	17	8.07	8	24,5
R04171	10.3	6.7	2	24,1
R09066	5.8	6.8	0	23,5
R10085	5.2	7.38	1	25,3
R10081	5.2	7.34	1	24,4
R03155	12.1	9.32	4	25,3
R04100	11.3	9.31	3	24,6
R12028	3.8	5.26	0	23,6
R12044	3.6	6.89	0	24,4
R11023	4.8	7.49	0	25,0
RH2551	4.6	5.21	0	25,4
R11087	4.2	7.76	0	24,5
R12019	3.9	6.45	0	24,2

3.3.2. Selección y procesamiento de datos para el cálculo del parámetro optimizado

Debido a la heterogeneidad del medio, así como a otros factores experimentales (como el movimiento del operador o del macaco) es necesario realizar una pre-selección de datos ya que no todas las medidas adquiridas en macacos pueden ser útiles. Los criterios de exclusión constaron de dos partes. En la primera prueba se descartaron todas aquellas medidas que no mostraban la propagación de una onda de corte. Para determinar si se pasaba o no la prueba, la medición tenía que cumplir los cuatro primeros criterios de la lista que se encuentra a continuación. La figura 3.7 muestra un

ejemplo de los criterios 1 al 4 (a, b, c y d respectivamente) para un caso en donde la señal de la onda de corte pasó todos los criterios (arriba) y en donde no (abajo).

1. **Mapa de los desplazamientos axiales en función de los laterales:** Si el medio de propagación de la onda tuviera una distribución homogénea de dispersores entonces se debería observar en la gráfica que el promedio temporal de los desplazamientos axiales en función de los laterales inducidos decrece en función de la posición lateral debido a la atenuación de la onda de corte en el medio [3]. De ser necesario se hizo un corte axial para eliminar pequeñas regiones de desplazamientos que no pasaran esta prueba.
2. **Intensidad de los desplazamientos mayores que la intensidad del ruido:** Para esta prueba se graficó el promedio lateral de los desplazamientos en función de la posición axial antes y después de la adquisición de la onda de corte. Se tomó 3 desviaciones estándar σ de los desplazamientos de referencia para determinar si la señal de la onda de corte estaba por arriba o no del nivel de ruido [3]. De ser necesario se hizo un corte axial para eliminar pequeñas regiones de desplazamientos que no pasaran esta prueba (como se observa en la línea verde de la figura 3.7 f).
3. **Desplazamiento lateral promedio en función del tiempo:** Mediante esta prueba se podía determinar si el desplazamiento inducido correspondía a la onda de corte propagándose y/o a la influencia del estímulo. También permitía tener una idea preliminar de la respuesta del medio al estímulo. De ser necesario se hizo un corte temporal que permita eliminar pequeñas regiones de desplazamientos que estuvieran influenciadas por el estímulo, ya que esta influencia afecta en el cálculo de la parametrización de los máximos que permiten calcular la velocidad de fase de la onda. Un ejemplo del corte temporal se puede ver en la línea negra de la figura 3.7 c. La parte izquierda es la que se descarta por poseer la contribución del estímulo.
4. **Velocidad de partícula lateral vs. tiempo:** De haber una propagación debido a una onda de corte la gráfica debería mostrar una región de máximos acompañada de una de mínimos debido al estímulo y recuperación del medio [3]. La figura 3.7 muestra un ejemplo en donde se aprecia (d) y no (h) la velocidad de partícula.
5. **Espectro de potencias de k vs frecuencia temporal:** Idealmente esta gráfica debería mostrar un máximo cerca de la frecuencia central del pulso de ultrasonido y luego decrecer. De haber una influencia del ruido, la intensidad a altas frecuencias debería ser alta. Se observó que en algunos casos a pesar de haber aplicado el filtro SVD no se logró reducir la influencia del ruido lo suficiente para no contribuir en el espectro de la señal. Se decidió utilizar un umbral de - 6dB de ancho de banda (que implica que la señal máxima se ha reducido a un 25 % de su máximo) como criterio de exclusión [3]. Se descartaron todas las medidas cuya contribución de ruido superara este valor.

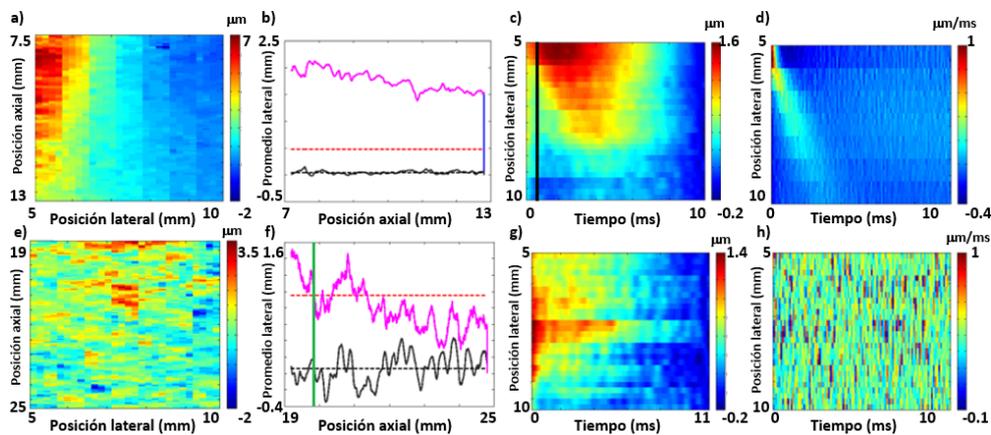


Figura 3.7: Ejemplo de una medición que pasó (a, b, c) y d) y no pasó (e, f, g) y h)) cada uno de los cuatro criterios de selección. De izquierda a derecha: a) y e) mapa del desplazamiento temporal de los desplazamientos axiales en función de los laterales. b) y f) intensidad de los desplazamientos promedios (líneas rosas) comparados con el nivel de ruido de la adquisición de referencia (líneas negras), la línea punteada negra representa el promedio de la línea sólida negra, y la línea punteada roja 3 desviaciones estándar de la línea punteada negra. c) y g) desplazamiento lateral promedio en función del tiempo que permite identificar si aún hay influencia del estímulo. d) y h) velocidad de partícula lateral vs. tiempo.

Para la segunda prueba, a los datos que pasaron la pre-selección se les calculó el parámetro junto con el filtro determinados como óptimos. Una vez calculado el parámetro se realizó un segundo proceso de selección para los datos filtrados que consistió en el punto 5 de la lista de criterios. Además se obtuvieron los mapas de los puntos 3 y 4 para observar cómo había mejorado la señal después del filtrado. A diferencia de la primer prueba en la que la selección de los cortes se determinó de manera visual, en esta prueba el criterio 5 garantizaba el cumplimiento de los criterios 3 y 4. La fig. 3.8 muestra un ejemplo de una señal filtrada que pasó (arriba) el criterio 5 así como las gráficas del criterio 3 y 4 (a, b y c respectivamente) y otra señal que a pesar del filtro tuvo que se descartada por su alta contribución de ruido (abajo).

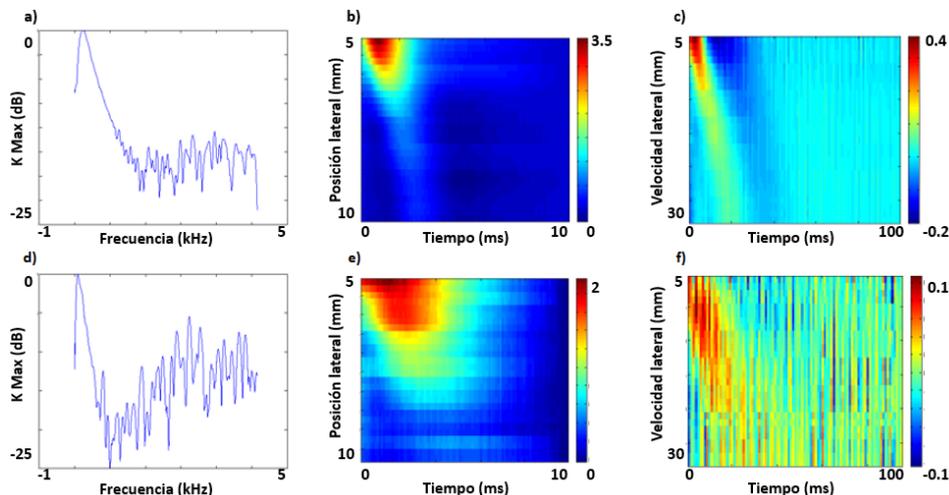


Figura 3.8: Ejemplo de una medición que pasó (a, b) y c) y no pasó (d, e) y f)) el criterio de los -6 dB: a) y d) espectro de potencias de k vs frecuencia temporal, b) y e) desplazamiento lateral promedio en función del tiempo y c) y f) velocidad de partícula lateral vs. tiempo.

3.4. Análisis estadístico con el modelo lineal de efectos mixtos

3.4.1. Modelo lineal de efectos mixtos

Una vez calculados todos los valores del parámetro seleccionado para todos los sujetos a la semanas 10 y 23, lo siguiente fue realizar una evaluación del nivel de significancia estadística de la relación entre el valor del parámetro y la semana de gestación, tomando en cuenta otras variables como la región anatómica del cérvix donde se indujo la onda de corte, la edad y peso del macaco etc. Para esta prueba se utilizó un modelo lineal de efectos mixtos de segundo orden [76]. Este modelo supone una distribución de datos normal modelada por una componente de valores fijos y otra de efectos aleatorios. Este método supone que un vector Σ de n entradas s_i (con s el valor del parámetro calculado con sus respectivas variables asociadas) se puede escribir de la forma:

$$\Sigma = \mathbf{V}f + \mathbf{A}\beta + \delta \quad (3.20)$$

donde V es una matriz de (n,p) elementos, con p el número de variables asociadas a la variable S (semana de gestación, edad, peso, número de partos previos, duración total del embarazo, región anatómica de adquisición y lado en donde se indujo el estímulo de fuerza de radiación acústica), f es un vector columna de p entradas que contiene el coeficiente de efectos fijos asociado a cada variable, A es una matriz de (n,q) para los q efectos aleatorios (el complemento aleatorio de V), β es un vector de q entradas de los efectos aleatorios (el complemento aleatorio de f) y δ es un vector columna de n entradas correspondiente al residuo de Σ que no puede ser explicado por el modelo. En un modelo de segundo orden se considera la correlación entre cada una de las variables q_i como otro efecto fijo más. En este estudio se consideró la semana de gestación (Sdg), edad (E), peso (P), número de partos previos (N), semana de término de la gestación (S), región anatómica de adquisición (R , variable dicotómica, anterior=0, posterior=1) y dirección de la onda (D , variable dicotómica, de la porción distal a proximal = 0, y proximal a distal = 1) como variables. Por lo tanto, el modelo inicial corresponde a:

$$\begin{aligned} S = & a + bSdg + cE + dP + eN + fS + gR + hD + iSdgE + jSdgP + kSdgN \\ & + lSdgS + mSdgR + nSdgD + oEP + pEN + qES + rER + sED + tPN \\ & + uPS + vPR + wPD + xNS + yNR + zND + \alpha SR + \beta SD + \gamma RD \end{aligned} \quad (3.21)$$

Al calcular el valor p de cada coeficiente asociado a las variables y sus correlaciones se determinó si la contribución asociada era significativa o no, de no ser así, la variable fue eliminada del modelo y se recalculó un nuevo conjunto de coeficientes para aquellas con significancia. Este análisis se implementó usando la función *fitlme* de Matlab.

3.4.2. Prueba Shapiro-Wilk para probar normalidad

Una de las suposiciones del modelo lineal de efectos mixtos es que la distribución de datos que analiza cumple con una distribución normal. Para asegurar la normalidad de los datos se realizó una prueba Shapiro-Wilk por cada conjunto de datos que obtuvieron un valor p menor que 0.05 en el ajuste del modelo de efectos mixtos. En esta prueba se plantea como hipótesis nula que un conjunto x de n datos ordenados de menor a mayor provienen de una población normalmente distribuida. La prueba calcula un valor W de la forma [97]:

$$W = \frac{(\sum_{i=1}^n a_i x_{(i)})^2}{\sum_{i=1}^n (x_i \bar{x})^2} \quad (3.22)$$

donde $x_{(i)}$ es el número que ocupa la i -ésima muestra (x_i) ordenada de mayor a menor, \bar{x} es la media muestral y a_i proviene de:

$$(a_1, \dots, a_n) = \frac{m^\top \mathbf{V}^{-1}}{(m^\top \mathbf{V}^{-1} \mathbf{V}^{-1} m)^{1/2}} \quad (3.23)$$

donde $m = (m_1, \dots, m_n)^\top$ con m_i los valores esperados ordenados de mayor a menor de la muestra estadística de variables aleatorias distribuidas de manera independiente entre si y \mathbf{V} es la matriz de covarianzas de ese estadístico de orden. La hipótesis nula se rechaza si W es más pequeño que un valor α propuesto. En este estudio se tomó $\alpha = 0.05$.

Capítulo 4

Resultados

4.1. Simulaciones

4.1.1. Parámetro R como función del pulso y del medio

La Figura 4.1 muestra a R como función de la viscosidad para el menor y mayor ancho de pulso (izquierda y derecha) de las simulaciones. Cada curva representa distintas duraciones del estímulo inducido. Al evaluar R en función de la viscosidad se observó que éste muestra una tendencia a incrementar conforme disminuye el tiempo y ancho del estímulo de fuerza de radiación acústica. Por otro lado, R incrementa en función de η para estímulos de ancho pequeño y no muestra un comportamiento específico para pulsos de mayor ancho. De acuerdo con la extensión lateral del impulso de fuerza de radiación acústica inducido en las simulaciones (100 y 400 μm) el cociente de las velocidades de grupo R toma valores dentro de un rango de 1.12 - 2.66 y 0.02 - 0.36 respectivamente (Fig. 4.1). El aumento de R para pulsos pequeños se debe al factor de peso ω asociado a las velocidades de partícula en el espacio de Fourier, ya que un pulso de menor duración tiene un mayor contenido de frecuencias. Por otro lado se revisaron los mapas de desplazamientos inducidos en función del tiempo para entender el comportamiento de R en los pulsos de mayor ancho. Los mapas de desplazamiento no mostraban la propagación de la onda de corte. Esto se debe a que se eliminaron los desplazamientos laterales a 2σ del ancho de pulso para no considerar la influencia del estímulo en el cálculo de C_g . Al remover esta contribución en pulsos anchos como el de 400 μm también se removieron los desplazamientos inducidos por la onda de corte. En pocas palabras, el valor calculado de R en los pulsos anchos no representa al cociente de velocidades de grupo porque no se está analizando ninguna onda de corte.

La figura 4.2 muestra el contraste de R como función de la viscosidad para el menor y mayor ancho de pulso (izquierda y derecha). Cada curva representa distintas duraciones del estímulo inducido. Respecto al contraste, en ambos anchos de pulso $C(R)$ tiende a incrementar en función de la viscosidad obteniendo un rango de valores mayores en los pulsos de menor ancho y en particular en el de menor duración.

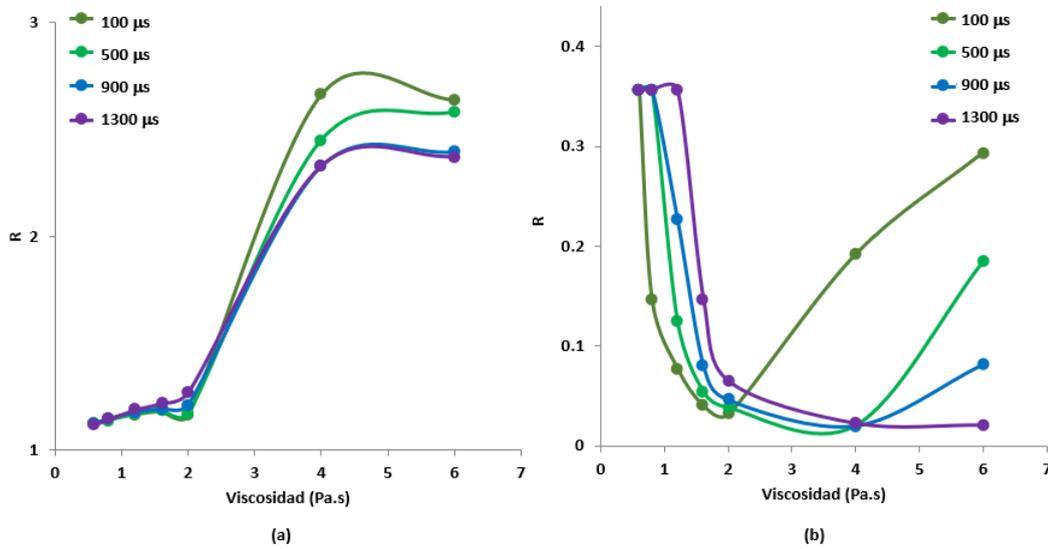


Figura 4.1: Valores de R para los pulsos de 100 μm (a) y 400 μm (b) en las simulaciones sin ruido.

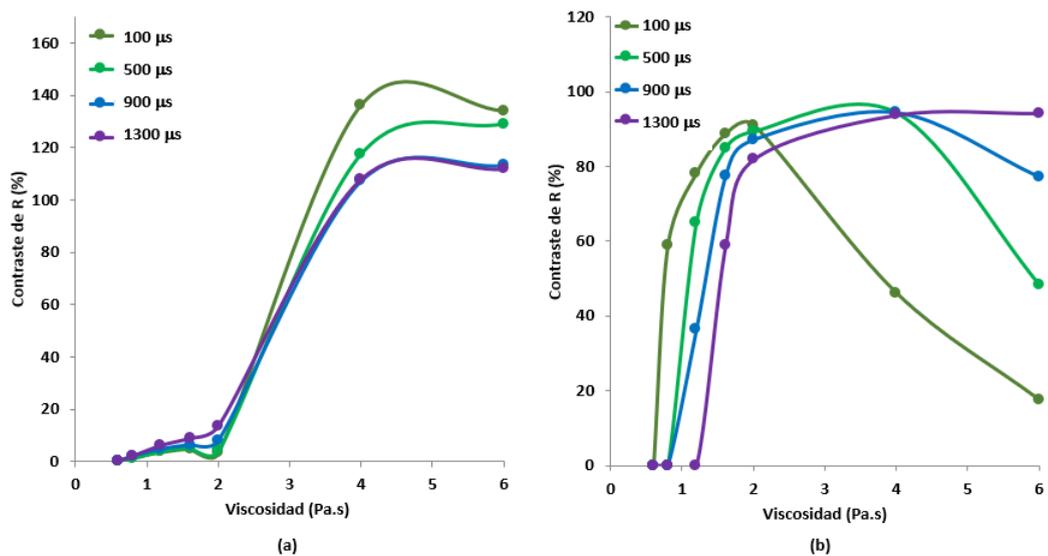


Figura 4.2: Valores del contraste de R para los pulsos de 100 μm (a) y 400 μm (b) para diferentes duraciones de estímulo en las simulaciones sin ruido.

4.1.2. Parámetro S como función del pulso y del medio

La Figura 4.3 muestra a S como función de la viscosidad para el menor y mayor ancho de pulso (izquierda y derecha). Cada curva representa distintas duraciones del estímulo inducido. Se observó que sin importar el ancho del estímulo de fuerza de radiación acústica, el valor calculado de la pendiente de la velocidad de fase vs. frecuencia S incrementa conforme aumenta la viscosidad, al igual que conforme aumenta la duración del estímulo. Esto respalda lo introducido en la sección 2.3 del marco teórico, ya que en un medio con mayor grado de viscosidad, la dependencia de la velocidad de fase respecto a la viscosidad es mayor. Se observó que S toma valores dentro de un rango de 0.51 – 8.01 y 7.01 - 13.01 para el ancho de 100 y 400 μm respectivamente. En la figura 4.3

se muestra el contraste de S como función de la viscosidad para el menor y mayor ancho de pulso (izquierda y derecha). Cada curva representa distintas duraciones del estímulo inducido. Se puede observar que para valores de menor ancho de pulso y mayor viscosidad existe un comportamiento lineal de S en función de η . Además, aunque el valor de S tiende a aumentar conforme el ancho del pulso incrementa, el contraste inducido respecto al valor con el menor ancho de pulso es mayor (Fig. 4.4).

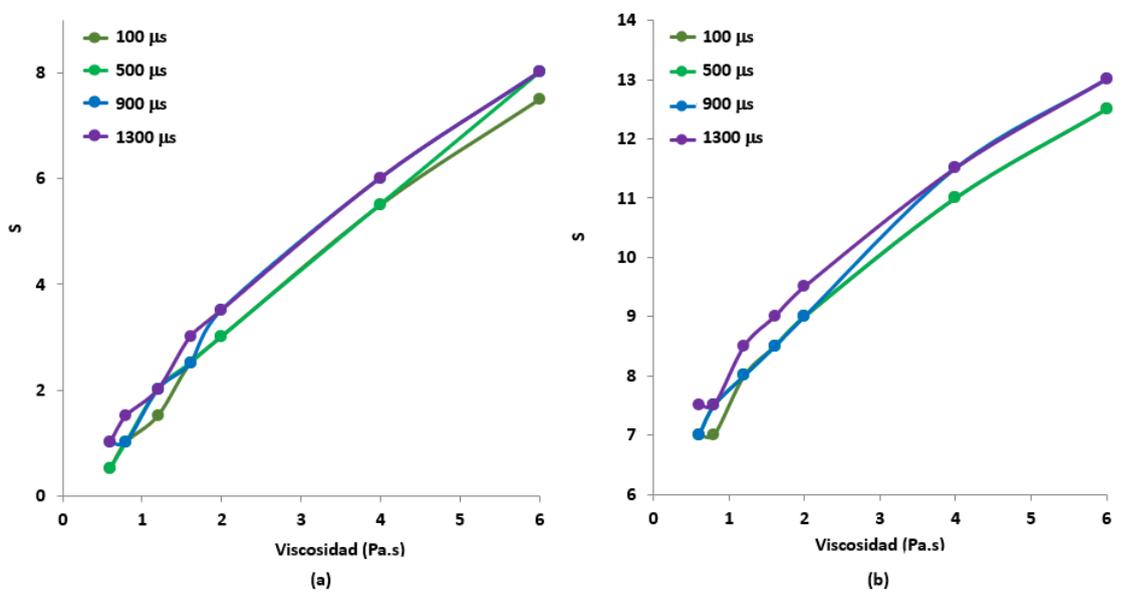


Figura 4.3: Gráficas del parámetro S para los pulsos de 100 μm (a) y 400 μm (b) en las simulaciones sin ruido.

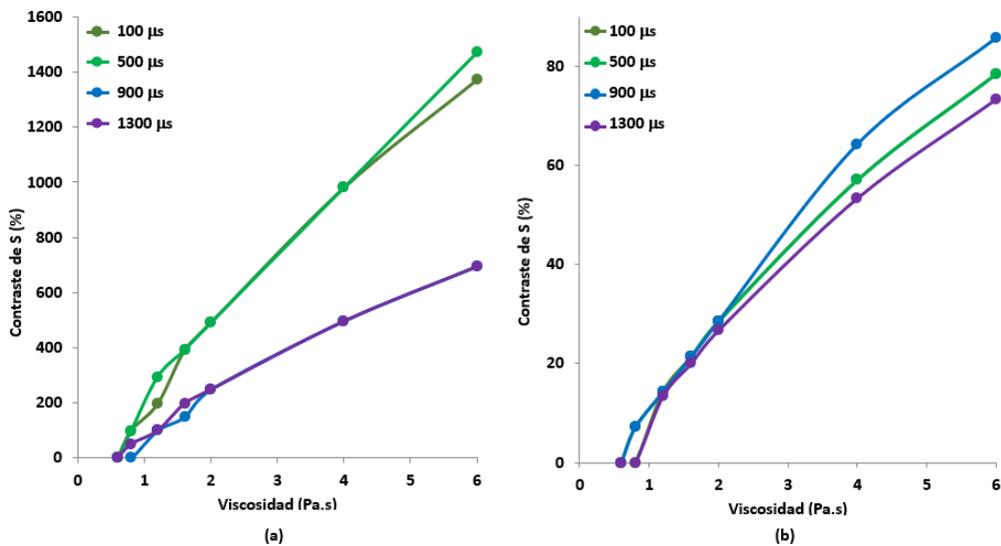


Figura 4.4: Valores del contraste de R para los pulsos de 100 μm (a) y 400 μm (b) para diferentes duraciones de estímulo en las simulaciones sin ruido.

4.1.3. Comparación entre el contraste de R y S

En el caso ideal de datos de desplazamiento sin ruido, el contraste de S es mayor que el de R. Esto se observa comparando las figuras 4.2 y 4.4. Para el pulso más corto y más angosto, el contraste de S es 10 veces mayor que el contraste de R. Esto sugiere que el parámetro S presentará mayores variaciones porcentuales a cambios en la viscosidad del medio en comparación con R.

4.2. Efectos del ruido

4.2.1. Niveles de ruido (k) añadidos al sistema

El ruido Gaussiano añadido a las simulaciones de los desplazamientos inducidos fue controlado por un porcentaje del desplazamiento máximo añadido (valor k). El ruido añadido dificulta el seguimiento de los desplazamientos máximos para el cálculo de la velocidad de propagación. La figura 4.5 muestra los desplazamientos inducidos con el menor ancho y duración de pulso en la ventana de simulación a un tiempo $t = 100 \text{ ms}$ donde (a) corresponde al medio de menor viscosidad (0.6 Pa.s) y (b) al medio más viscoso (6 Pa.s). En (a) y (b), la imagen de la izquierda corresponde a la ventana de simulación sin ruido añadido y la de la derecha a la ventana con ruido Gaussiano.

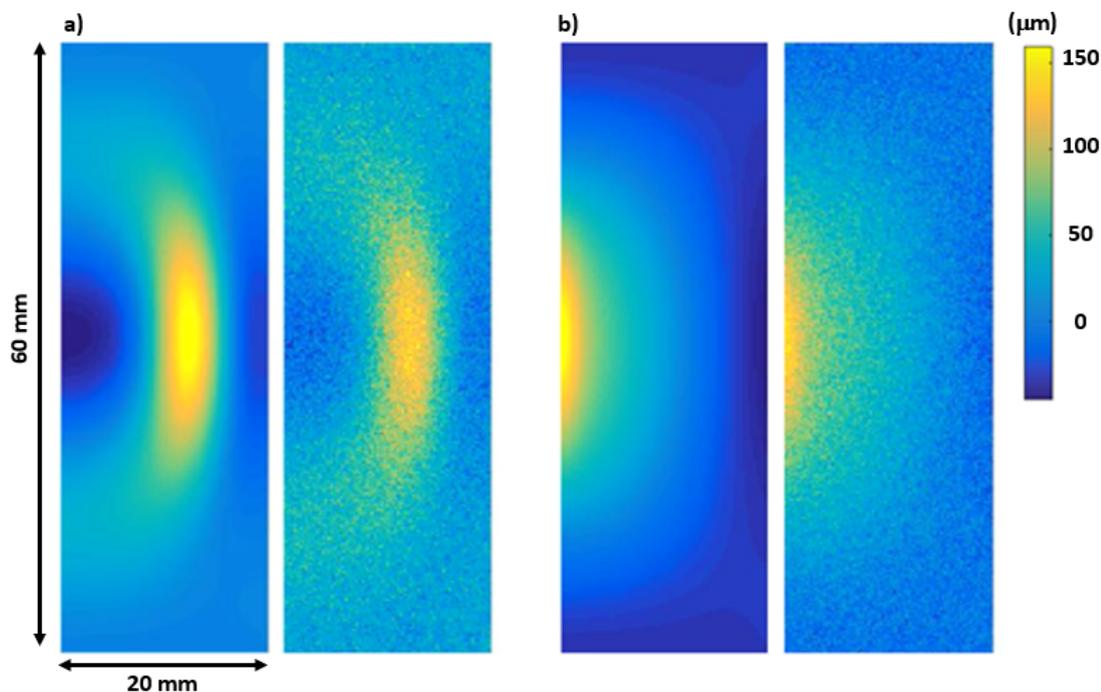


Figura 4.5: Comparación de los desplazamientos inducidos a $t_{max} = 100 \text{ ms}$ para el medio menos viscoso (a) y más viscoso (b) con un nivel de ruido de $k = 0.02$. Las imágenes de la izquierda representan a las simulaciones sin ruido. Las de la derecha, con ruido.

Para continuar con la evaluación para saber qué parámetro es el óptimo se procedió a analizar los resultados de la razón contraste-ruido (ver apéndice A1 para las tablas de datos). La gráfica 4.6 muestra la CNR de R (izquierda) y S (derecha) como función de la viscosidad. Cada curva representa los distintos niveles de ruido añadido al sistema. En ambos parámetros se observó que la CNR incrementa en función de η , y que conforme aumenta el nivel de ruido el contraste promedio de los parámetros disminuye. A pesar de que S presenta mayores valores de CNR que R (para valores de k menores que 0.05), su CNR también es mucho más sensible a incrementos en el nivel de ruido, ya que para valores de k mayores a 0.5 la CNR es prácticamente cero. De acuerdo a los valores obtenidos, la reducción de la CNR de S se debe al incremento drástico del ruido de S para altos niveles de ruido.

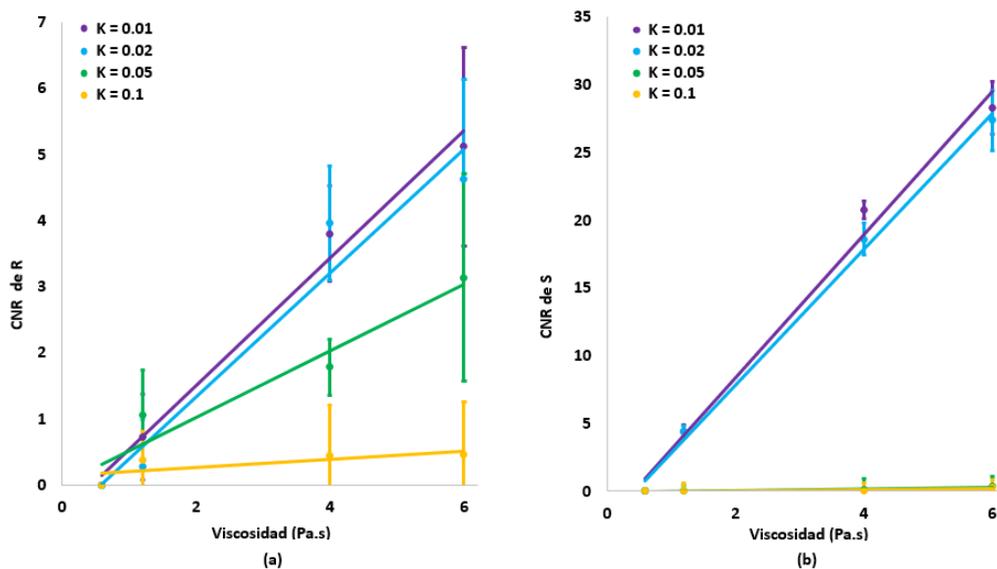


Figura 4.6: Valores de la CNR de R y S en función de la viscosidad para los distintos niveles de ruido utilizando el menor ancho y duración de pulso.

La influencia de niveles altos de ruido en los valores de CNR de S y R se puede observar en la figura 4.7, la cual muestra la CNR de R (líneas azules) y S (líneas naranjas) como función del ruido añadido a las simulaciones para el medio más (derecha) y menos (izquierda) viscoso (6 y 1.2 Pa.s respectivamente). Se observa que para bajos niveles de ruido ($k = 0.01$ y 0.02) la CNR de S es mayor que el de R. Sin embargo, cuando $k > 0.05$, la CNR de S tiende abruptamente a cero mientras que el de R decrece gradualmente y sobrepasa al de S. Lo anterior sugiere que el parámetro S ofrece mayor sensibilidad a cambios de dispersión en el medio cuando el nivel de ruido en los desplazamientos es bajo ($k < 0.05$); cuando los niveles de ruido son altos, el parámetro R ofrece mayor sensibilidad.

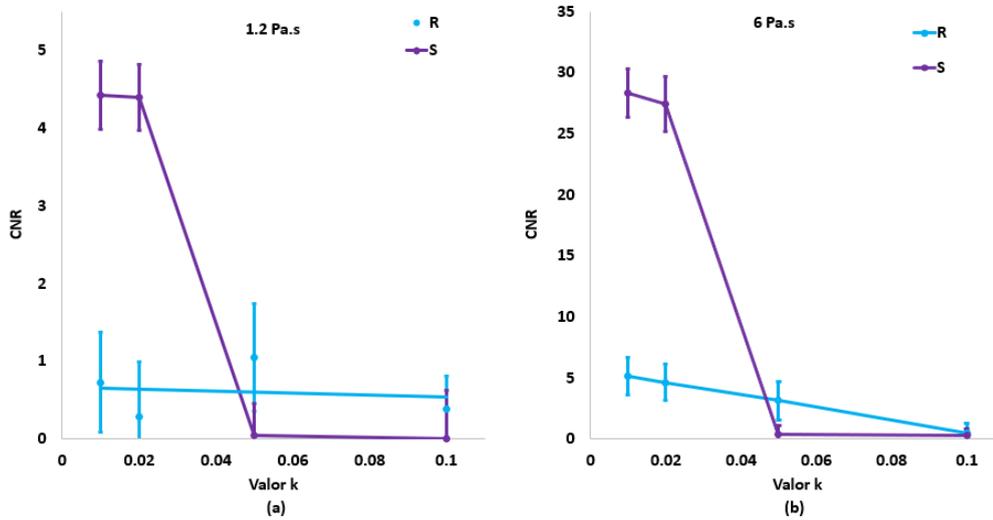


Figura 4.7: Razón contraste a ruido (CNR) de los parámetros R y S como función del ruido para medios de baja viscosidad (1.2 Pa.s) y de alta viscosidad (6 Pa.s).

4.3. Métodos de reducción de ruido

4.3.1. Método 1: Evaluación de un filtro pasa bajas automatizado

La figura 4.8 muestra la frecuencia de corte seleccionada de manera automática como se describió en la sección 3.2.1, como función del nivel de ruido a través del parámetro k . Cada curva corresponde a un nivel de viscosidad diferente. Se puede observar que la frecuencia de corte disminuye como función del ruido. Esto se debe a que la contribución del ruido, que suele ser más notoria a altas frecuencias, comienza a dominar sobre la contribución de la señal que está expresada en las frecuencias más bajas, por lo que el proceso de automatización necesitaba cortar a valores cada vez más bajos de f . Además, la frecuencia de corte aumenta conforme aumenta la viscosidad. Esto se debe a que en un medio más viscoso existe una mayor dependencia con el contenido de frecuencias de la onda que en un medio puramente elástico, en donde las velocidad de fase y grupo no dependen de f .

La gráfica 4.9 muestra el parámetro más sensible al ruido, S, y su CNR como función del nivel de ruido k . Cada curva representa los distintos grados de viscosidad del sistema. Se observó que las barras de error de S así como las curva de tendencia se traslapan entre así, además de haber una ambigüedad en el cálculo del segundo valor más viscoso respecto al más viscoso. Por otro lado, la CNR de S decrece rápidamente a cero conforme aumenta el nivel de ruido.

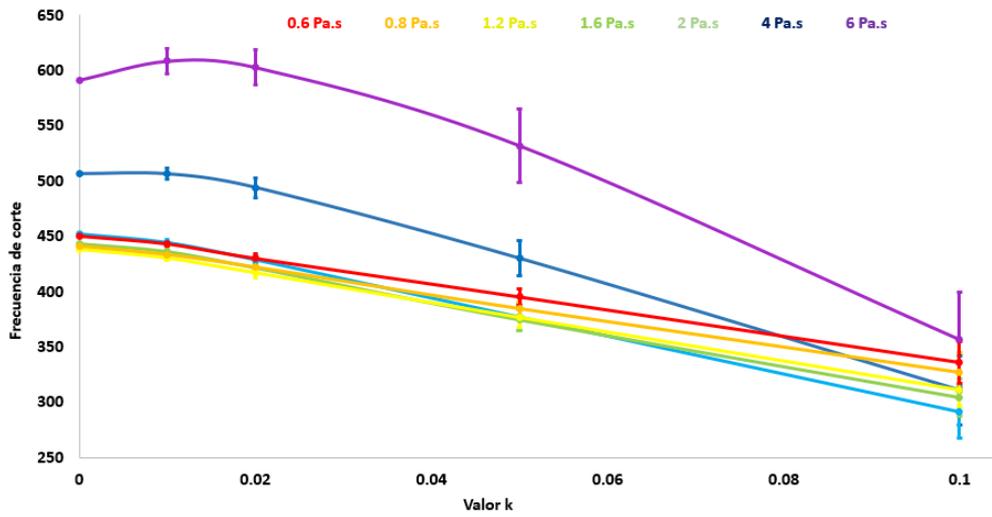


Figura 4.8: Valores de frecuencia de corte obtenidos a través del método automatizado descrito en la sección 2.3.1, como función del parámetro de ruido K. Cada curva corresponde a un valor de viscosidad diferente.

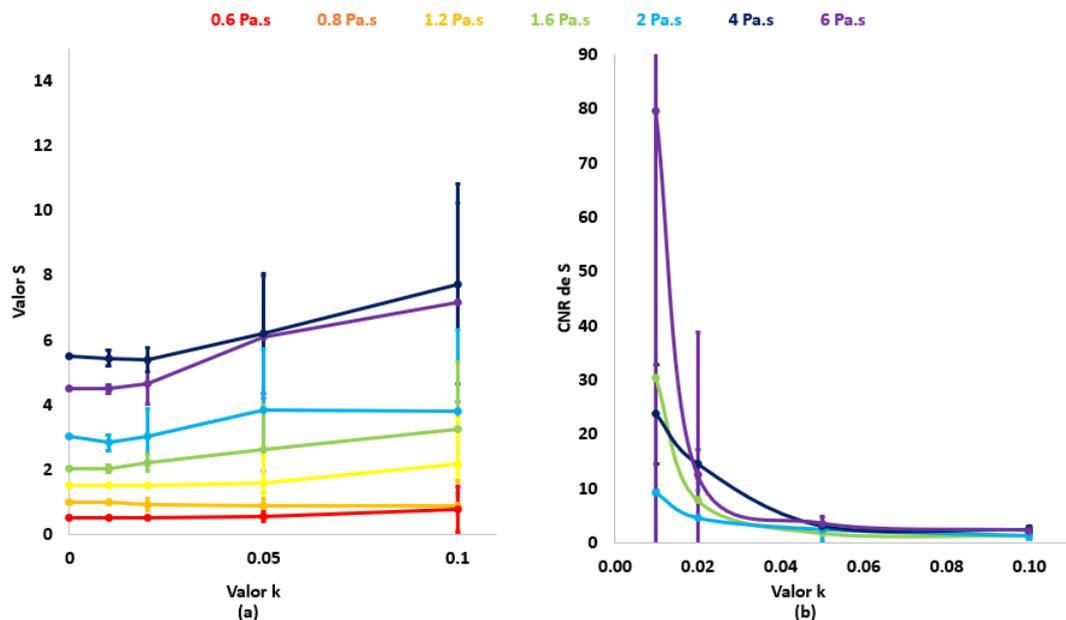


Figura 4.9: Valores de S (izquierda) y la CNR de S (derecha) calculados con el filtro pasa baja con frecuencia de corte automatizada. Cada curva representa los distintos niveles de viscosidad del medio. Para la CNR, las curvas que no se reportaron tuvieron desviación estándar cero.

4.3.2. Método 2: Evaluación del filtro por descomposición de valores singulares

La figura 4.10 muestra la CNR del parámetro S como función del índice de eigenvalor de corte para un medio de baja viscosidad (1.2 Pa.s línea azul) y un medio de alta viscosidad (6 Pa.s, línea naranja). Se pueden observar varios máximos locales en el comportamiento de la CNR de S. Esto dificultó la selección de un sólo eigenvalor de corte. Para entender este comportamiento se compararon los valores calculados de S con los valores esperados a partir de simulaciones sin ruido. La figura 4.11 muestra el valor de S como función del índice del eigenvalor de corte (líneas azules),

se muestra también como referencia el valor esperado de las simulaciones sin ruido (líneas naranja) en los medios más (derecha) y menos (izquierda) viscosos. Es posible observar que mientras menor es el índice del eigenvalor, mayor es el sesgo. Esto se debe a que la matriz espacio temporal está compuesta de dos estímulos, el estímulo ARF y la onda de corte. La contribución espacio-temporal del estímulo se presenta en los primeros eigenvalores de la diagonal, la contribución de la onda de corte se expresa después. Los resultados sugieren que antes del séptimo eigenvalor, la contribución de la señal se debe en su mayoría al estímulo, ya que no hay una onda de corte que se pueda detectar, por esta razón se presenta un sesgo en los primeros elementos de la diagonal.

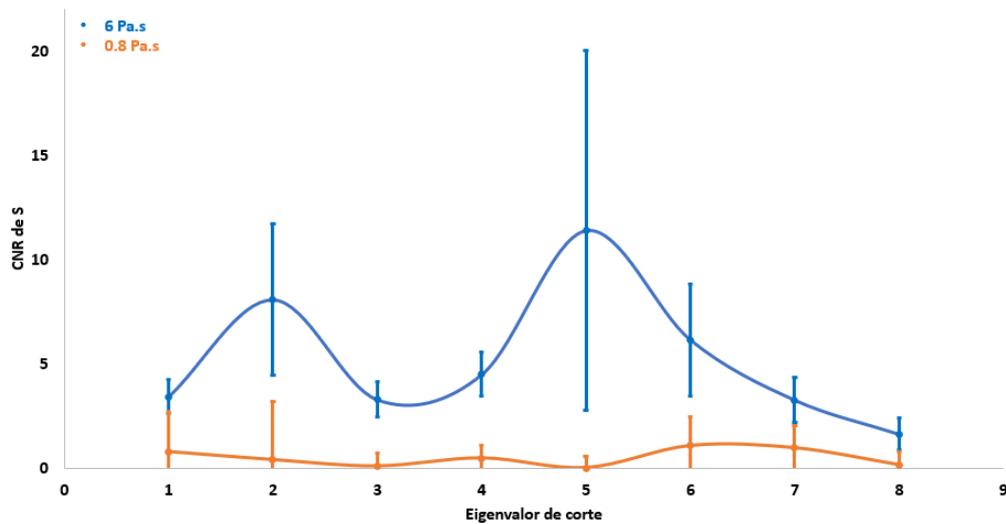


Figura 4.10: Valores de CNR en función del eigenvalor de corte para el medio más viscoso (6 Pa.s) y menos viscoso (0.8 Pa.s).

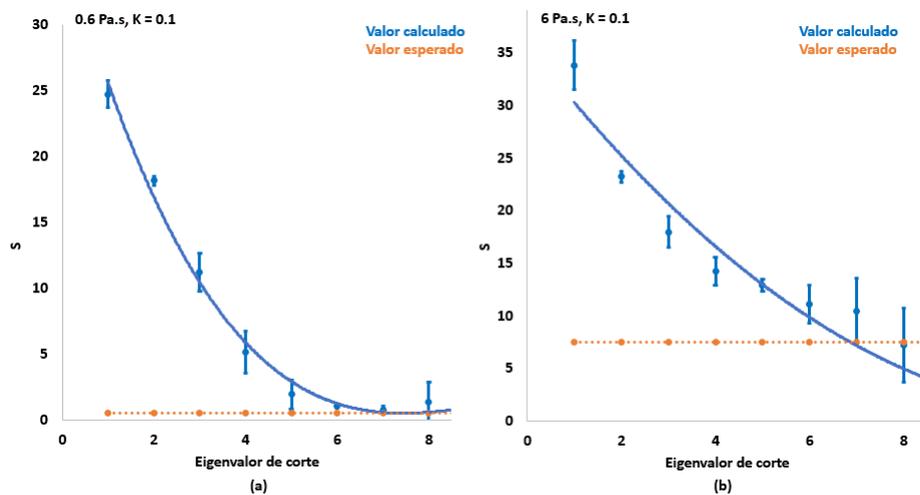


Figura 4.11: Valores calculados de S en función del eigenvalor de corte comparado con el valor esperado de la simulación sin ruido (líneas punteadas naranja) para un medio de 0.6 (izquierda) y 6 (derecha) Pa.s

Debido al sesgo observado en la figura 4.11, se sustituyó la CNR por la razón contraste-error total CER (ecuación 3.5) como parámetro de optimización. La figura 4.12 muestra el CER para materiales con viscosidad igual a 1.2 (curva azul) y 6.0 Pa.s (curva naranja) con el mayor nivel de ruido. Es posible observar un máximo en el eigenvalor con índice 6 para el material con 6.0 Pa.s y con índice 7 para el material con 1.2 Pa.s. Por tanto, se decidió utilizar un eigenvalor de corte con índice 7. La figura 4.13 (a) y (b) muestran el valor de S y su CNR como función del ruido filtrados por el método SVD. Cada curva corresponde a diferentes viscosidades. Se puede observar que a diferencia del filtro pasa-bajas, las curvas de S no se traslapan entre si, además de que la CNR no tiende a cero abruptamente como en el caso anterior. Comparando los resultados obtenidos con el filtro pasa bajas (figura 4.9) con los de la descomposición por valores singulares (figura 4.13), es posible observar que el método de filtrado por descomposición de valores singulares, tomando el séptimo eigenvalor de corte, es el óptimo para su aplicación como método de reducción de ruido.

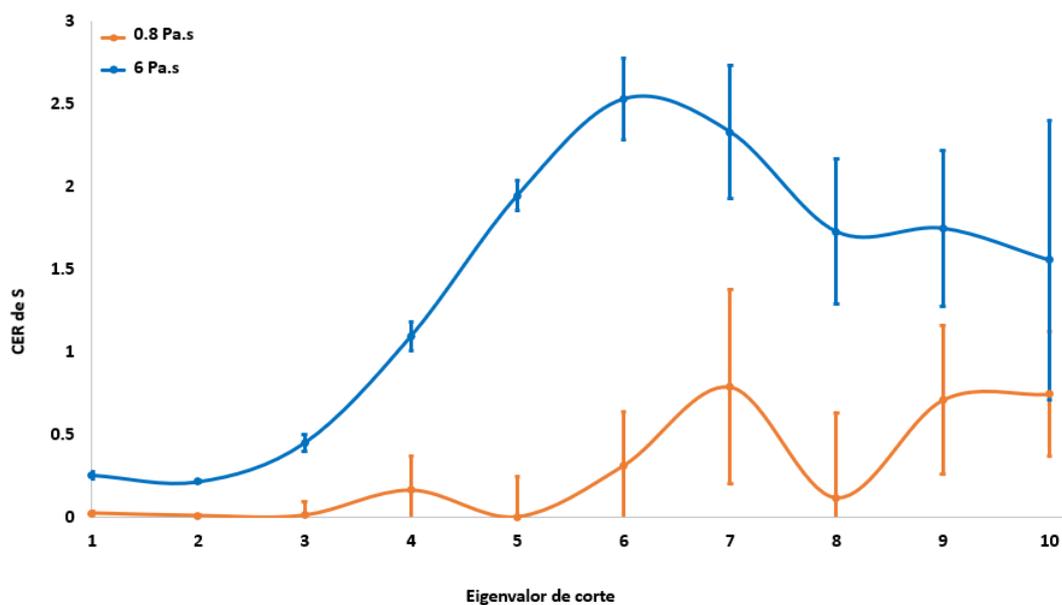


Figura 4.12: Razón contraste-error total (CER) en función del índice del eigenvalor de corte para medios con viscosidad de 1.2 Pa.s (curva azul) y 6.0 Pa.s (curva naranja). El nivel de ruido es $K=0.1$.

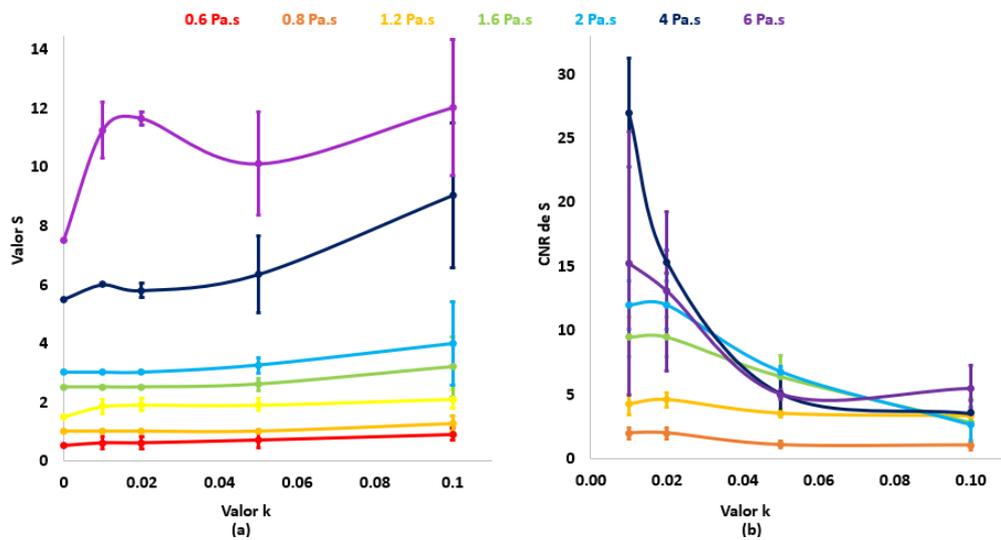


Figura 4.13: Valores de S (izquierda) y la CNR de S (derecha) calculados con el filtro por descomposición de valores singulares. Cada curva representa los distintos niveles de viscosidad del medio.

4.3.3. Comparación de CNR de R y S con estrategia de reducción de ruido

Las figuras 4.14 (a) y (b) muestran la razón contraste a ruido para R (curva azul) y S (curva naranja) como función del nivel de ruido para el material con 1.2 Pa.s como el de 6.0 Pa.s, respectivamente. Las curvas punteadas corresponden a los resultados con descomposición de valores singulares, en tanto que las sólidas corresponden a los resultados sin reducción de ruido presentados en la figura 4.7. A diferencia de la figura 4.7, la CNR de S con SVD es 22 veces mayor que la de S sin SVD y 12 veces mayor que la de R con SVD para los niveles más altos de ruido para el material más viscoso. Por tanto se decidió utilizar el parámetro S con la estrategia de SVD para analizar cambios en la dispersión del cérvix en el modelo animal.

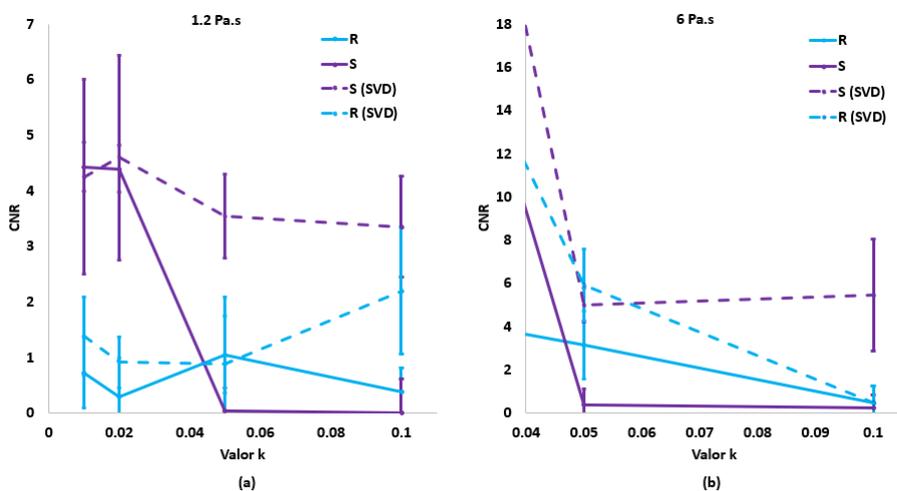


Figura 4.14: Razón contraste-ruido (CNR) para los valores de R y S con (curvas sólidas) y sin (curvas punteadas) reducción de ruido por SVD. (a) Medio con 1.2 Pa.s (b) Medio con 6.0 Pa.s.

4.4. Resultados de estudio en modelo animal

4.4.1. Pre-selección de datos

Habiendo decidido que S era el parámetro óptimo al calcularse con un filtro SVD se prosiguió a su aplicación a los datos del estudio longitudinal en macacos Rhesus embarazadas descrito en la sección 3.4.1. De inicio se contó con un conjunto total para los 18 macacos de 80 datos para la semana 10 y 88 datos para la semana 23. De ellos, 12 datos de la semana 10 y 8 de la semana 23 no pasaron los criterios descritos (Tabla 4.1). Utilizando el segundo criterio de selección se determinó que sólo 20 datos de la semana 10 y 61 de la 23 eran útiles para el análisis siguiente (ver el apéndice B1 para consultar la tabla de valores S así como sus variables asociadas). De los 18 macacos iniciales únicamente 15 pasaron todos los procesos de selección.

Se calculó el valor de S utilizando el filtro SVD con el eigenvalor de corte 7, así como los mapas de desplazamientos y los espectros de energía en el espacio de Fourier para los 68 y 80 datos de la semana 10 y 23 respectivamente. La figura 4.15 es un ejemplo de los desplazamientos de partícula, las velocidades de partícula y la curva de dispersión para un macaco en la semana 10 y 23 de gestación. Se observa que en las primeras semanas el desplazamiento y velocidad de partícula poseen una mayor pendiente, lo que significa que el frente de onda se propaga con mayor facilidad debido a la baja viscosidad del medio, sin embargo, en la curva de dispersión se observa que en las primeras semanas la curva tiene a incrementar en función de la frecuencia espacial, a diferencia de la semana 23 en donde el comportamiento parece más constante.

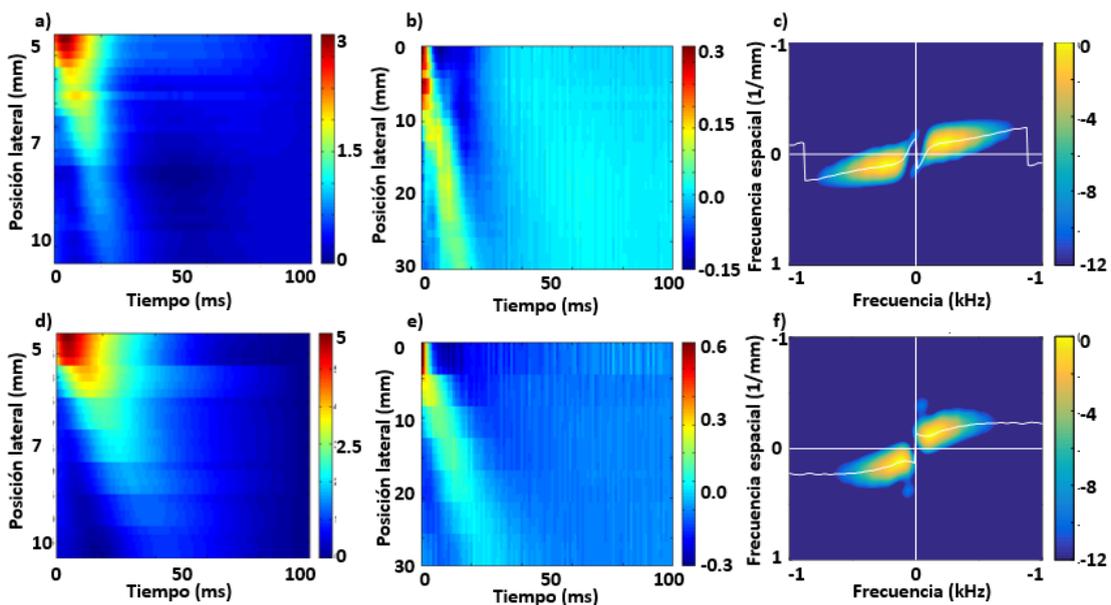


Figura 4.15: Desplazamientos de partícula (izquierda), velocidades de partícula (centro) y curva de dispersión (derecha) para el sujeto R0039 en la semana 10 (a, b) y c) y 23 (d, e) y f) de gestación

Tabla 4.1: Cantidad de datos que pasaron y no pasaron cada criterio de pre-selección del 1 al 4 descritos en el capítulo anterior. La semana 10 tuvo un total de 80 datos para los macacos que pasaron los criterios. La semana 23, 88.

Criterio	Semana 10		Semana 23	
	Datos que pasaron	Datos que no pasaron	Datos que pasaron	Datos que no pasaron
Mapa de los desplazamientos axiales en función de los laterales	73	3	85	3
Intensidad de los desplazamientos mayores que la intensidad del ruido	69	11	84	4
Desplazamiento lateral promedio en función del tiempo	78	2	84	4
Velocidad de partícula lateral vs. tiempo	70	10	81	7

4.5. Evaluación de los grupos con significancia estadística

4.5.1. Prueba de Shapiro-Wilk para confirmar normalidad

Para poder aplicar el modelo lineal de efectos mixtos se realizó la prueba Shapiro-Wilk a 4 conjuntos de datos separados por semana de gestación y región anatómica en donde se adquirió la muestra, esto con la finalidad de validar la aplicación del modelo lineal de efectos mixtos. La tabla 4.2 muestra los resultados obtenidos por la prueba en cada grupo. Es importante notar que el grupo perteneciente a la semana 23 de la región posterior es el único que no cumple con la hipótesis nula, esto porque su valor calculado está 0.01 por debajo del límite impuesto por α . Pese a esto se decidió conservar el modelo debido a que la diferencia con el valor límite para declarar normalidad es solo de 1 un punto porcentual y a que las mayores diferencias se observaron en la porción anterior.

Tabla 4.2: Resultados de la prueba Shapiro-Wilk para los cuatro grupos seleccionados con una valor $\alpha = 0.05$

Datos	Muestras	Promedio	Mediana	Desv. est.	Valor P	Estadística SW	¿Cumple la hipótesis?
Anterior / 10	8	8.76	8.51	3.09	0.807	0.951	SI
Anterior / 23	26	4.66	4.01	2.66	0.174	0.945	Si
Posterior / 10	12	6.05	6.51	2.71	0.939	0.973	Si
Posterior / 23	35	4.67	4.51	1.46	0.040	0.935	No

4.5.2. Cálculo de los parámetros del modelo lineal de efectos mixtos

Se utilizó la función *fitlme* de matlab para modelar la ecuación (2.24) en un proceso de 4 pasos. El primer paso consistió en calcular todos los valores fijos de la ecuación original y remover después aquellos cuyo valor p fuera mayor que 0.5. En el segundo paso se calculó el nuevo modelo sin los valores removidos y después se eliminaron todos aquellos términos con un valor p mayor que 0.1. En el tercer paso se ajustó el nuevo modelo y se eliminaron todos los coeficientes con un valor p mayor que 0.05. En el último paso se recalculó el modelo restante para comprobar que todos los valores fijos calculados tuvieran un valor p menor que 0.05 (4.3). (Para consultar la información de todos los valores fijos calculados ir al apéndice B2).

Tabla 4.3: Valores estimados (pendientes), desviaciones estándar, valor p y valores mínimo y máximo de los coeficientes del modelo lineal de efectos mixtos con significancia

Variable	Estimado	Desviación Estándar	Valor p	Valor mínimo	Valor máximo
Ordenada	15.51	1.91	6.5E-12	11.78	19.31
Edad	-0.44	0.16	0.00839	-0.76	-0.12
Semana	-0.37	0.07	9.6E-07	-0.50	-0.23
ROI	-8.46	2.41	0.00079	-13.28	-3.64
Edad*ROI	0.45	0.19	0.02096	0.07	0.82
Semana*ROI	0.26	0.09	0.00462	0.08	0.44

4.5.3. S como función de la semana de gestación y la región de interés

De los resultados anteriores se encontró que la ecuación que mejor describe al parámetro S es:

$$S = S_0 - 0.37Semana - 0.44Edad - 8.45ROI + 0.45(EdadROI) + 0.26(SemanaROI) \quad (4.1)$$

donde S_0 es la ordenada al origen, Semana es el momento de la gestación en donde se adquirieron los datos (10 o 23), Edad es una variable en años y ROI vale 1 cuando se toma la región posterior y 0 cuando se toma la anterior. La tabla 4.3 muestra el valor de las constantes calculadas, su desviación estándar, valor p , así como los valores máximo y mínimo de cada parámetro. El estimado de la ordenada al origen representa el valor de S a la semana 0 de gestación, el coeficiente de la edad indica que el nivel de dispersión decrece un 2.8 % con la edad, pero 2.4 % para la semana de gestación. Para el estimado de la ROI se observa que hay una diferencia considerable en el cálculo del parámetro de acuerdo a la región en donde se haga la adquisición ya que S tendrá valor más bajos si se calcula en la región posterior. Por último, los valores estimados para las correlaciones muestran un aumento en S conforme incrementan la edad y la semana de gestación en la región posterior.

Las figuras 3.18 (a) y (b) muestran las gráficas de cajas del parámetro S en las porciones (a) anterior y (b) posterior del cérvix. Cada caja muestra el promedio (cruz interna), la mediana (línea interna), el intervalo intercuartil (extremos superior e inferior) y el rango (bigotes). Cada punto corresponde a un sujeto diferente. Se observó que en general el parámetro S tiende a decrecer conforme incrementa la semana de gestación, además la distribución de la región anterior mostró una mayor diferencia estadística que la posterior. Aunque la edad del macaco resultó significativa, debido al bajo número de datos no es posible realizar un conjunto de gráficas para cada edad.

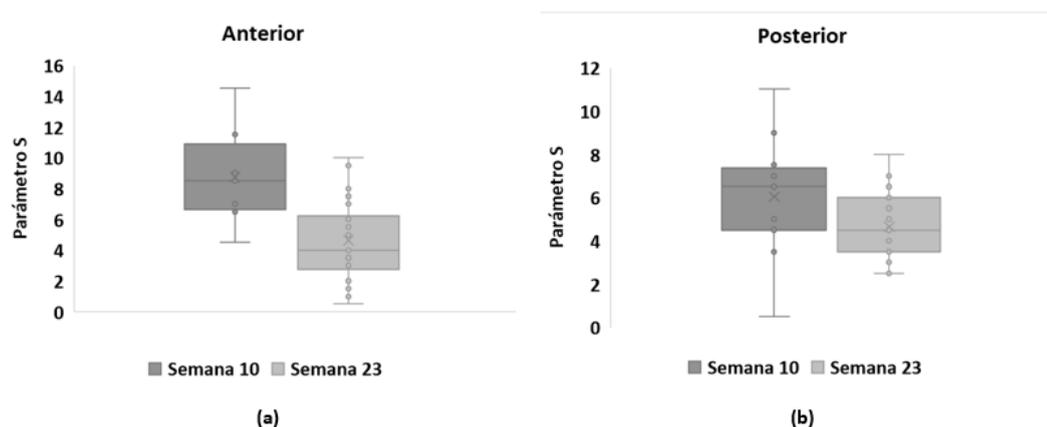


Figura 4.16: Gráficas de cajas y bigotes para el parámetro S en función de la semana de gestación para la región anterior (izquierda) y posterior (derecha del cérvix).

Capítulo 5

Discusión

El objetivo general de la tesis fue desarrollar parámetros de elastografía por onda de corte que describieran directa o indirectamente la relación de dispersión de ondas transversales para su uso como biomarcadores de remodelación cervical. Para estudiar estos parámetros se utilizaron simulaciones de la aplicación de un impulso de fuerza de radiación acústica con distribución espacial Gaussiana en un sólido viscoelástico lineal. En estas simulaciones se utilizaron distintos grados de viscosidad, ruido, ancho y duración de pulso. A partir de los desplazamientos inducidos se propusieron y analizaron dos parámetros para cuantificar la dispersión de ondas cortantes en el medio: Un parámetro definido en el dominio temporal R , que es el cociente de la velocidad de grupo calculada con la velocidad de partícula sobre la calculada con el desplazamiento de partícula y el parámetro definido en el dominio de frecuencias S que es la pendiente de una recta que modela la dependencia de la velocidad de fase respecto de la frecuencia.

En general, para campos ARF angostos, se observó un aumento del valor del parámetro R como función de la viscosidad del medio (Fig. 4.1), esto se debe a la definición del parámetro. La velocidad de partícula de cada componente armónico es equivalente en estas condiciones al desplazamiento de partícula pesado por un factor ω en el espacio de Fourier. Conforme aumenta la viscosidad del medio, aumenta la dependencia de la velocidad de grupo con el contenido de frecuencias de la onda, esto genera que el peso de ω sobre las velocidades de partícula aumente, lo que provoca que R tienda a incrementar en función de la viscosidad. Respecto a las condiciones del ancho y duración del pulso, se observó que los valores de menor duración son los que maximizan el contraste (Fig. 4.2 a). Esto se debe a que, para generar un pulso de menor dimensión temporal, se necesita la contribución de un mayor contenido de frecuencias, esto vuelve al parámetro más sensible a cambios en la dispersión. Cabe señalar que el hecho de utilizar estímulos de menor duración favorece la recomendación de minimizar el tiempo de exposición al estímulo de fuerza de radiación acústica. Respecto al ancho del pulso, pulsos de menor ancho permiten ver el comportamiento esperado de R a incrementar conforme aumenta el nivel de viscosidad del medio, pero en pulsos más anchos la propagación de

la onda de corte no logra alejarse del todo de la región de inducción del estímulo, por lo que no queda una contribución suficiente de la onda para analizar (Fig. 4.2 b). Respecto a la amplitud del estímulo, se ha observado que variables como el módulo de almacenamiento complejo E y la tangente de pérdida $\tan(\delta)$ dependen de la amplitud del pulso [98], sin embargo, en técnicas de SWEI las deformaciones inducidas son tan pequeñas (algunas cuantas micras) que permiten despreciar los términos de segundo orden que pudieran estar asociados al comportamiento no lineal del cérvix.

Al igual que R , el valor de S tiende a incrementar conforme aumenta el ancho y duración del pulso (Fig. 4.3). Esto se debe a la naturaleza del medio en donde se está evaluando S , en este caso un tejido, o un medio tejido-equivalente. Estos tipos de medios son dispersivos anómalos, lo que implica que la rapidez de grupo siempre es mayor a la rapidez de fase (a diferencia de un medio dispersivo normal donde es menor). La fórmula de Rayleigh asegura que si la rapidez de grupo es mayor que la rapidez de fase a la frecuencia central, entonces la velocidad de fase incrementará en función de la frecuencia. El aumento de S en función del ancho y duración del pulso no es de manera lineal. Como se ha observado en estudios *ex vivo*, la velocidad de fase aumenta abruptamente en el rango de bajas frecuencias y luego continúa creciendo a una razón menor [3]. Un muestreo con un ancho y duración de pulso mayor significa un muestreo con un menor contenido de frecuencias, por esta razón la pendiente del ajuste adquiere mayores valores. Sin embargo, al igual que R el contraste de S es mayor para valores bajos de ancho y duración de pulso (Fig. 4.4), ya que los efectos de la dispersión son más notorios a altas frecuencias. A partir de esto se determinó que las condiciones óptimas para el cálculo de ambos parámetros fueron utilizando el menor ancho y duración del pulso.

Debido a que los parámetros R y S son calculados a partir de los desplazamientos inducidos en el medio, es necesario considerar la influencia del ruido que es propio de este tipo de mediciones. Para la evaluación computacional de R y S el ruido se definió en función de los desplazamientos máximos, y pretendió simular principalmente el ruido del patrón de moteado. La razón de utilizar el desplazamiento máximo como un parámetro regulador del nivel de ruido se debió a resultados previos de la literatura en donde demuestran que la incertidumbre asociada al tiempo de vuelo empleado para calcular la velocidad de la onda de corte, es proporcional al cuadrado de esta última [99]. Por otro lado, se sabe que en los materiales rígidos, la velocidad de propagación de una onda mecánica es igual o mayor que en los materiales blandos. Esto implicaría que las medidas adquiridas en medios rígidos poseen una mayor contribución de ruido. Esto explica por qué la mayor parte de las técnicas de SWEI se han desarrollado en tejidos como el hígado, que es más blando que el cérvix, el cual, de acuerdo a estudios preeliminares en macacos ha demostrado que posee un módulo de corte de 4 a 9 veces mayor que el hígado, lo que implicaría una velocidad de onda de corte de 2 a 3 veces mayor, y un nivel de ruido de hasta 10 veces más grande que en la mayor parte de las aplicaciones clínicas de SWEI. Este efecto se pudo ver al hacer la pre-selección de datos del estudio

longitudinal en macacos, en donde las medidas de la semana de gestación temprana presentaron una mayor influencia del ruido que las de la semana tardía, lo que llevó a obtener un número reducido de mediciones útiles para la semana 10, y la imposibilidad de usar los datos adquiridos a etapas previas como la semana 4. Por tanto, nos dimos a la tarea de optimizar la medición de la dispersión a través de un estudio sistemático de la sensibilidad de los parámetros R y S considerando el compromiso entre la capacidad de distinguir cambios en viscosidad, y la influencia del ruido en los valores estimados de ambos parámetros. Para esto, la evaluación de la sensibilidad se realizó mediante la razón contraste-ruido, en donde se buscó maximizar la CNR de R y S a cambios en la dispersión del medio (viscosidad en las simulaciones) en condiciones con un relativo alto nivel de ruido, que se asemejan a las condiciones experimentales reales de las medidas de SWEI.

Para la CNR se observó un máximo en la influencia del ruido a bajos valores de viscosidad para el parámetro R. Esto generó un incremento en los valores de R para bajas viscosidades y una disminución debido a un sesgo a altas viscosidades. Por otro lado, el parámetro S mostró tener un incremento monótono de la influencia del ruido. Esto significó que para altos valores de viscosidad y ruido la CNR del parámetro S fuera prácticamente cero, mientras que la CNR de R logró mantenerse por encima de S. Lo anterior propició que el parámetro S tuviera un mayor CNR a bajos niveles de ruido, pero al incrementar el valor K la CNR de R fuera mayor (Fig. 4.7).

De los dos métodos de reducción de ruido se observó que el filtro basado en la descomposición por valores singulares resultó el mejor para aumentar la CNR de tanto R como S para los máximos niveles de ruido. Esta técnica se ha utilizado en diversos estudios de ecografía, ultrasonido Doppler continuo y Doppler pulsado, entre otras aplicaciones [100] [101] [102]. Por otro lado la aplicación del filtro pasa baja mejoró ligeramente la CNR de S, debido a que este filtro sólo considera las frecuencias temporales, aún continúa presente la componente de ruido en la dimensión espacial (Fig. 4.9). A diferencia del filtro pasa bajas, el filtraje por el método SVD se hace a partir de una matriz diagonal que multiplica a la matriz de eigenvectores de la señal espacial y temporal. Esto resulta en que la reducción del ruido tome en cuenta componentes espaciales y temporales (Fig. 4.13). Una de las desventajas de este método es la determinación del eigenvalor de corte, ya que al igual que la frecuencia de corte del filtro pasa bajas, se espera que el eigenvalor de corte cambie de acuerdo a las condiciones del medio y del proceso de medición. Por ejemplo, en un estudio in vivo la señal asociada a movimientos biológicos como la respiración posee una contribución a frecuencias menores. Al hacer el filtrado, los primeros valores de la matriz diagonal serían ocupados por esta señal y la contribución debida a la onda de corte se vería desplazada a los elementos posteriores. Por esta razón si se mantiene el mismo eigenvalor de corte en una señal con y sin movimientos de respiración se obtendrían diferentes resultados. Otro factor a considerar es el sesgo producido por el filtro SVD. Comparando la CNR de R y S con este método se observó que para el nivel de ruido más alto (k

= 0.1) la desviación estándar de la CNR de R llegó a presentar un sesgo de 300 veces respecto al nivel $k = 0.1$, a diferencia de la de S que no cambió significativamente (Tablas 7.18, 7.19, 7.20 y 7.21 del apéndice). Por tanto, para determinar el eigenvalor de corte a utilizar se decidió estudiar la razón contraste-error cuadrático medio (CER) ya que se obtuvieron sesgos de hasta 50 veces el valor esperado de S (Fig. 4.13). Mediante la gráfica de CER vs. el índice del eigenvalor de corte se optó por seleccionar aquel en el cual la CER tuviera un máximo para el medio más y menos viscoso (Fig. 4.12). Esto aseguraría que el contraste de los parámetros fuera óptimo respecto a la influencia del error total. Se debe tener en cuenta que, si bien este filtro mejoró el cálculo de la CER y la CNR, los valores obtenidos para S no representan ahora una medida directa de la dispersión del medio, ya que habrá una sobre-estimación en el cálculo de sus valores.

Para la evaluación en el estudio del modelo animal se observó que el parámetro S disminuyó entre la semana 10 y la semana 23 de gestación. Como se mencionó en la introducción, la concentración de glicosaminoglicanos aumenta en el cérvix humano durante la gestación. Debido a la similitud estructural entre el modelo animal y el cérvix humano, es posible esperar cambios similares en este estudio. Esto sugeriría que la dispersión, y por tanto el valor de S, debiera aumentar durante la gestación. Sin embargo, la figura 4.16 mostró lo contrario: S disminuyó significativamente de la semana 10 a la 23. La diferencia entre las simulaciones y el modelo animal radica en que el modelo computacional del cérvix supuso un modelo isotrópico en donde únicamente se varió el grado de la componente viscosa, así como del ruido. Esto implica que la evaluación de la dispersión en las simulaciones, únicamente consideró cambios en la viscosidad del medio, y no cambios debido a la anisotropía del mismo. Como se describió en la introducción las fibras de colágeno, que determinan las propiedades elásticas del cérvix, cambian dramáticamente su estructura sin alterar considerablemente su concentración [30]. Lo anterior implica que el incremento en la concentración de glicosaminoglicanos es más drástico que el cambio en la concentración de las fibras de colágeno. Sin embargo la anisotropía de las fibras de colágeno también contribuye al comportamiento dispersivo del cérvix. Se ha demostrado que en medios con isotropía transversal, la dispersión está determinada principalmente por las organización de las fibras de colágeno en el plano longitudinal, y por la viscosidad en el plano transversal. [103]. Por tanto, la influencia de la componente estructural en un estudio in vivo en el cérvix de macacos embarazadas es más significativa que los cambios de viscosidad del medio.

Por otro lado, el cambio no homogéneo en la estructura del cérvix genera distintos gradientes de rigidez. Se ha observado un incremento en la rigidez longitudinal dentro del cérvix que va de las partes externas a internas, así como un gradiente entre las zonas anterior y posterior que es más notable en la zona interna del tejido [104], por esta razón muchos estudios de elastografía en el cérvix se basan en medidas tomadas en la parte anterior e interna del cérvix. Además el cérvix uterino es afectado por distintas fuentes de presión, tales como la respiración de las embarazadas, las pulsacio-

nes arteriales, el movimiento fetal, o los movimientos del operador. Esto suele generar mediciones poco precisas. En aplicaciones en el cérvix se ha reportado que las imágenes obtenidas por este proceso pueden ser meramente un reflejo de la fuerza de contacto aplicada por el transductor [105]. Por otro lado, en este tipo de tejidos se ha establecido que los mecanismos de deformación dependientes del tiempo incluyen una contribución viscoelástica por parte de la red de fibras de colágeno y la matriz circundante de glicosaminoglicanos, y otra parte poroelástica del líquido intersticial presuizado [68] [106]. Estos factores generan complicaciones en el análisis de datos de los artículos de elastografía cuasi-estática en el cérvix. Estudios clínicos basados en elastografía cuasi-estática demuestran que existe una menor correlación entre la disminución de los índices asociados a la rigidez cervical basados en elastografía cuasiestática y la edad gestacional que con la longitud cervical (que es la técnica que comúnmente se emplea en los estudios clínicos) [51]. Sin embargo otros autores afirman justamente lo contrario al realizar mediciones con la técnica de elastografía dinámica [104]. Estos últimos aseguran que la discrepancia se debe a las limitaciones de la elastografía cuasi-estática (la cual es una técnica cualitativa) y las regiones de interés relativamente grandes que se emplearon en el estudio. La única región del cérvix donde la evaluación relativa de la dureza cervical y la longitud cervical tienen buena correlación es en la apertura interna [104] [107].

Afortunadamente, hay métodos que permiten reducir la influencia estructural del medio. Sin embargo, la geometría de los transductores transvaginales actuales sólo permiten evaluar el cérvix en el plano longitudinal. Dada la complejidad del tejido y de su proceso de reestructuración durante el embarazo, la cuantificación de S en un estudio in-vivo estará siempre influenciada por la contribución de la componente estructural del medio. Aún así, se probó que el parámetro S fue sensible para detectar tanto cambios en las propiedades dispersivas del medio debidas al proceso de remodelación cervical durante el embarazo al igual que las debidas a cambios en la viscosidad. Igualmente se detectó la influencia de varios factores como la edad y el lugar de medición. Esta dependencia ya se ha visto en estudios previos [75]. Para ahondar en el entendimiento sobre la influencia de la estructura de colágeno del cérvix en las mediciones de dispersión a través de elastografía por onda cortante, nuestro laboratorio está desarrollando herramientas de simulación basadas en el método de elemento finito.

Respecto a otras técnicas de SWEI y de evaluación viscoelástica en el cérvix, el uso del parámetro S como posible biomarcador presenta ciertas ventajas y desventajas. En relación con técnicas como la nanoindentación, espectroscopía Raman e impedancia acústica, el cálculo de S se realiza a partir de una porción del cérvix que no es estrictamente la asociada a la apertura externa (una de las principales limitaciones de estas técnicas), ya que como se ha discutido, existen gradientes de esfuerzo y procesos bioquímicos asociados a la señalización por parte de la placenta y el feto que generan un cambio gradual en las componentes dispersivas del tejido, comenzando desde la porción

interna a la porción externa. Además por tratarse de un parámetro de ultrasonido, su adquisición es no invasiva. Respecto a otras técnicas de SWEI, se procuró que S considerara la dispersión del medio para utilizar un modelo físico más representativo del cérvix, sin embargo, no se esperaba que la influencia de los cambios microestructurales en la dispersión fuera a dominar. Entre las desventajas con otras técnicas se encuentra que, a pesar de que el parámetro S tiene cierto potencial en detectar cambios en las componentes viscosas y estructurales del cérvix, no permite cuantificar directamente el nivel de cambio en la concentración o la componente viscosa, a diferencia de otras técnicas.

Es importante resaltar que en técnicas de elastografía se debe tener control sobre el posible daño al tejido, esto se logra mediante los índices térmico (IT) y mecánicos (IM), cuyo efecto biológico ha sido estudiado por diversos autores [108] [109] [110]. A la fecha no hay estudios que demuestren los efectos biológicos del ultrasonido durante el embarazo [111], sin embargo se ha señalado que para el caso de SWEI estos índices no son suficientes para evaluar el posible riesgo latente de esta técnica ya que existen estudios que muestran que para algunos equipos de ultrasonido un índice térmico bajo no implica necesariamente una bajo promedio temporal y en pulso de la intensidad, cuyos valores altos se pueden asociar a posibles efectos biológicos en tejido [112] [113]. Finalmente para lograr la exitosa traslación clínica de las técnicas desarrolladas en esta tesis es necesario contar con protocolos de pruebas de control de calidad en la operación del equipo, así como protocolos de adquisición bien definidos que aseguren la reproducibilidad y repetibilidad del experimento. Estas pruebas tomarían como base los métodos de control de calidad de elastografía que ya existen [114] [115]. Se sugiere que estas pruebas consten de al menos dos partes (independientes de las pruebas de control de calidad propias del equipo de ultrasonido). La primera parte sería utilizar un maniquí isotrópico tejido-equivalente con propiedades viscoelásticas homogéneas. En la segunda prueba se propone la adquisición de desplazamientos en uno (o varios) maniqués tejido-equivalente isotrópicos y con distintos grados de viscosidad. En el cálculo de S se debe observar la tendencia de este parámetro a incrementar como función de la viscosidad (como se observó en los resultados de las simulaciones).

Con todo lo anterior, el siguiente objetivo a largo plazo es la optimización en la adquisición del parámetro S para ser implementado como un biomarcador de remodelación cervical aplicable a la clínica. Sin embargo, habría que tener en consideración ciertos factores como su dependencia con variables no incluidas en el estudio (como etnia, posición socioeconómica, condiciones sociales como el estrés, etc.) así como confirmar que el comportamiento del parámetro en un estudio de embarazos a tiempo es comparable, o se puede aplicar de igual manera a condiciones reales de un parto extemporáneo.

Capítulo 6

Conclusión

El objetivo general de este trabajo fue identificar parámetros de elastografía por onda de corte que describan directa o indirectamente la relación de dispersión de ondas transversales para su uso como biomarcadores de remodelación cervical durante el embarazo. De los dos parámetros propuestos el que mejor cumplió este objetivo fue aquel definido en el dominio de Fourier. Para evaluar ambos parámetros este estudio se dividió en tres partes: La definición de dos parámetros de SWEI basados en elastografía por onda de corte que consideran la dispersión del medio así como su sensibilidad a cambios en el nivel de dispersión en el medio, considerando la influencia del ruido en las mediciones, la implementación de filtros para reducir la influencia del ruido y la aplicación del parámetro y filtro determinados como óptimos en un estudio longitudinal de 18 macacos Rhesus del Centro Nacional de Investigación de Primates de Wisconsin (WNPRC). Durante la primera parte se introdujeron los parámetros R y S (definidos en los dominios temporal y de Fourier respectivamente) como parámetros de cuantificación de dispersión. El parámetro S que cuantifica directamente la dispersión mostró tener una mejor sensibilidad a cambios en la viscosidad del medio, pero también resultó ser más sensible a la influencia del ruido. Tras la implementación de una estrategia de reducción de ruido basada en descomposición por valores singulares se logró reducir el compromiso de S entre el poder de detección de cambios en las propiedades dispersivas del medio y la influencia del ruido.

En la tercera parte se aplicó el cálculo del parámetro S junto con el método optimizado del filtro basado en la descomposición por valores singulares a un estudio longitudinal de 18 macacos, de los cuales sólo 15 pasaron los criterios de selección. A partir de un modelo lineal de efectos mixtos se observó una tendencia de S a disminuir durante la gestación, así como la dependencia de los valores observados respecto a la edad de la madre y la región anatómica donde se adquirieron los desplazamientos. De acuerdo a resultados previos en la literatura se dedujo que el cálculo optimizado de S permite evaluar ambos componentes de la dispersión: viscosa y estructural, siendo ésta última la que más influye a la hora de cuantificar el parámetro en el modelo animal.

Como trabajo a futuro se podrán desarrollar métodos de simulación que representen con mayor fidelidad las propiedades microestructurales del cérvix y se aplicará el biomarcador a datos de un estudio longitudinal en mujeres embarazadas. A largo plazo se podrá estudiar la sensibilidad y especificidad de SWEI para establecer el riesgo de un parto prematuro espontáneo. Al utilizar equipos de ultrasonido disponibles en un gran número de hospitales se espera que los resultados de este estudio contribuyan a mejorar las condiciones de salud de madres y recién nacidos.

Capítulo 7

Apéndice A: Valores calculados en simulaciones

7.1. Parámetros, Contraste, Ruido y CNR

Tabla 7.1: Valores calculados de R (izquierda) y S (derecha) en cada una de las repeticiones independientes para los 4 niveles de ruido y una viscosidad de 0.6 Pa.s. Los valores esperados de cada parámetro son $R = 1.13$ y $S = 0.51$

Repetición	R				S (mm)			
	k = 0.01	k = 0.02	k = 0.05	k = 0.10	k = 0.01	k = 0.02	k = 0.05	k = 0.10
1	1.29	1.09	1.31	0.9	0.51	0.51	1.01	27.51
2	1.14	1.29	1.23	1.26	0.51	0.51	4.01	1.51
3	1.01	1.35	1.17	14.19	0.51	0.51	4.01	0.01
4	1.47	1.11	1.13	2.89	0.51	0.51	3.51	2.51
5	1.22	1.25	1.07	2.08	0.51	0.51	3.01	4.01
6	1.47	1.05	1.13	1.72	0.51	0.51	0.51	0.51
7	1.22	1.19	1.17	2.89	0.51	0.51	2.01	0.51
8	1.17	1.19	1.12	1.41	0.51	0.51	2.51	0.01
9	1.14	1.25	1.06	2.69	0.51	0.51	1.51	14.51
10	1.24	1.29	1.12	2.11	0.51	0.51	2.51	1.51
11	1.00	1.13	1.07	1.72	0.51	0.51	3.01	1.51
12	1.29	1.09	1.37	2.69	0.51	0.51	3.01	0.51
13	1.16	1.05	1.31	1.8	0.51	0.51	1.51	0.51
14	1.24	1.11	1.35	1.41	0.51	0.51	1.01	3.01
15	1.00	1.37	1.37	1.8	0.51	0.51	2.01	0.51
16	1.30	1.13	1.35	14.19	0.51	0.51	2.51	1.01
17	1.17	1.35	1.19	0.9	0.51	0.51	3.51	3.51
18	1.16	1.28	1.06	1.26	0.51	0.51	2.01	2.51
19	1.01	1.28	1.23	2.11	0.51	0.51	3.01	1.01
20	1.30	1.37	1.19	2.08	0.51	0.51	0.51	0.01

Tabla 7.2: Valores calculados de R (izquierda) y S (derecha) en cada una de las repeticiones independientes para los 4 niveles de ruido y una viscosidad de 1.2 Pa.s. Los valores esperados de cada parámetro son R = 1.17 y S = 1.51

Repetición	R				S (mm)			
	k = 0.01	k = 0.02	k = 0.05	k = 0.10	k = 0.01	k = 0.02	k = 0.05	k = 0.10
1	1.42	1.62	3.87	6.59	2.01	2.01	3.01	1.51
2	1.93	1.23	3.13	6.59	1.51	1.51	1.01	1.01
3	1.69	1.73	1.30	13.08	1.51	1.51	2.01	27.51
4	1.17	1.37	1.73	1.59	2.01	1.51	0.51	4.01
5	1.42	1.14	1.61	10.11	1.51	2.01	3.01	0.01
6	1.34	1.38	1.25	5.71	1.51	2.01	4.01	0.01
7	1.05	1.38	3.51	10.11	2.01	1.51	0.51	1.51
8	1.27	0.91	1.36	3.35	2.01	1.51	7.01	1.01
9	1.27	0.91	1.42	2.87	1.51	1.51	1.01	0.51
10	1.40	1.62	2.43	2.67	1.51	2.01	1.01	2.51
11	1.27	1.12	3.87	1.75	2.01	1.51	3.51	1.01
12	1.69	1.14	3.13	3.35	2.01	1.51	2.51	0.51
13	1.05	1.37	1.30	1.75	1.51	1.51	1.01	3.01
14	1.34	1.12	1.73	2.87	1.51	2.01	4.01	2.51
15	1.17	1.73	1.61	5.71	1.51	2.01	0.51	0.51
16	1.93	1.23	1.25	1.98	1.51	1.51	2.01	14.51
17	1.40	1.16	3.51	13.08	2.01	2.01	2.51	2.51
18	1.34	1.16	1.36	2.67	1.51	1.51	4.51	0.01
19	1.27	1.12	1.42	1.59	1.51	1.51	1.01	0.51
20	1.34	1.12	2.43	1.98	1.51	2.01	3.51	1.51

Tabla 7.3: Valores calculados de R (izquierda) y S (derecha) en cada una de las repeticiones independientes para los 4 niveles de ruido y una viscosidad de 4 Pa.s. Los valores esperados de cada parámetro son R = 2.66 y S = 5.51

Repetición	R				S (mm)			
	k = 0.01	k = 0.02	k = 0.05	k = 0.10	k = 0.01	k = 0.02	k = 0.05	k = 0.10
1	2.45	3.03	2.46	1.68	5.51	6.01	1.51	1.01
2	2.66	3.03	3.36	2.06	6.01	5.51	0.51	3.51
3	2.71	2.23	2.95	1.09	5.51	6.01	0.51	1.51
4	2.98	1.97	2.59	2.67	5.51	5.51	5.01	14.51
5	3.24	2.66	2.2	1.37	5.51	5.51	27.51	2.51
6	2.49	2.8	2.12	2.06	5.51	6.01	0.01	0.51
7	2.77	2.75	2.81	1.69	5.51	6.01	1.01	0.01
8	2.56	2.8	1.58	1.37	6.01	5.51	2.51	1.01
9	3.06	2.23	3.15	2.44	5.51	6.01	1.01	2.51
10	3.09	2.26	2.95	1.17	6.01	5.51	0.01	2.51
11	2.1	2.16	1.58	2.8	5.51	6.01	1.51	0.01
12	2.34	2.72	1.29	1.48	5.51	5.51	3.01	1.51
13	2.66	2.68	1.29	1.48	5.51	5.51	2.01	0.51
14	2.46	2.54	2.12	1.17	5.51	5.51	2.51	27.51
15	3.08	2.26	2.23	1.68	6.01	5.51	1.51	0.51
16	2.1	2.54	3.15	1.09	5.51	6.01	2.51	3.01
17	3.08	1.97	2.59	1.69	5.51	6.01	0.01	1.51
18	2.66	2.66	2.81	2.67	5.51	5.51	1.51	4.01
19	2.43	2.68	2.23	2.96	5.51	6.01	3.51	0.51
20	3.11	2.75	2.2	2.44	6.01	5.51	0.01	0.01

Tabla 7.4: Valores calculados de R (izquierda) y S (derecha) en cada una de las repeticiones independientes para los 4 niveles de ruido y una viscosidad de 6 Pa.s. Los valores esperados de cada parámetro son R = 2.64 y S = 7.51

Repetición	R				S (mm)			
	k = 0.01	k = 0.02	k = 0.05	k = 0.10	k = 0.01	k = 0.02	k = 0.05	k = 0.10
1	2.79	2.29	2.59	1.64	8.01	8.01	1.01	1.51
2	2.75	2.68	2.33	1.26	8.01	7.51	1.01	0.51
3	2.64	2.33	2.65	1.32	7.51	7.51	0.01	2.51
4	62.26	2.65	2.49	2.93	8.01	8.01	2.51	27.51
5	2.64	2.56	2.23	1.9	8.01	8.01	0.01	1.51
6	2.57	2.62	1.42	0.75	8.01	7.51	3.51	1.01
7	2.74	2.86	2.11	1.69	7.51	8.01	1.01	0.01
8	2.62	2.29	2.46	1.69	7.51	8.01	27.51	2.51
9	2.21	1.77	2.54	3.05	8.01	7.51	2.51	14.51
10	2.57	2.67	2.81	2.11	7.51	8.01	4.01	0.51
11	2.74	2.69	2.49	2.23	7.51	7.51	47.51	47.51
12	2.54	2.56	2.48	1.26	8.01	7.51	2.51	0.01
13	2.3	2.16	2.33	1.5	7.51	8.01	1.51	3.51
14	2.66	2.43	2.25	1.7	7.51	8.01	1.51	1.01
15	2.5	2.55	1.87	0.93	7.51	7.51	0.51	1.51
16	2.64	2.52	2.46	1.37	8.01	8.01	1.51	4.01
17	2.21	2.85	1.79	2.07	8.01	7.51	0.01	0.01
18	2.03	2.28	2.13	2.5	8.01	7.51	0.01	0.51
19	2.31	2.85	2.89	2.33	8.01	8.01	5.01	3.01
20	2.51	1.99	2.7	1.54	8.01	8.01	0.51	2.51

Tabla 7.5: Valores calculados del promedio, contraste, ruido, y CNR de R para distintos niveles de ruido y viscosidad. Por tratarse del medio de referencia, los parámetros de contraste no están definidos para el nivel de viscosidad de 0.6 Pa.s.

Viscosidad (Pa.s)	Valor k	\bar{R}	$\sigma_{\bar{R}}$	Contraste	σ_{Cont}	Ruido	σ_{Ruido}	CNR	σ_{CNR}
0.6	0.00	1.13	-	-	-	-	-	-	-
1.2	0.00	1.17	-	-	-	-	-	-	-
4	0.00	2.66	-	-	-	-	-	-	-
6	0.00	2.64	-	-	-	-	-	-	-
0.6	0.01	1.20	0.04	-	-	0.14	0.06	-	-
1.2	0.01	1.39	0.14	15.41	12.42	0.21	0.11	0.73	0.64
4	.01	2.70	0.09	124.70	10.63	0.37	0.07	3.80	0.72
6	0.01	2.51	0.09	108.86	10.55	0.21	0.08	5.12	1.50
0.6	0.02	1.21	0.04	-	-	0.11	0.02	-	-
1.2	0.02	1.28	0.16	5.59	13.91	0.21	0.06	0.28	0.71
4	0.02	2.54	0.16	109.27	15.37	0.31	0.06	3.97	0.87
6	0.02	2.48	0.19	104.66	17.13	0.25	0.09	4.63	1.50
0.6	0.05	1.20	0.06	-	-	0.10	0.04	-	-
1.2	0.05	2.16	0.49	79.99	41.57	0.91	0.38	1.05	0.69
4	0.05	2.38	0.18	98.33	18.41	0.66	0.12	1.78	0.43
6	0.05	2.35	0.10	95.71	13.09	0.35	0.19	3.14	1.57
0.6	0.10	3.10	1.76	-	-	2.80	3.06	-	-
1.2	0.10	4.97	0.84	60.10	94.66	4.01	1.41	0.38	0.43
4	0.10	1.85	0.28	40.31	35.03	0.62	0.06	0.44	0.77
6	0.10	1.79	0.35	42.34	34.57	0.55	0.19	0.46	0.79

Tabla 7.6: Valores calculados del promedio, contraste, ruido, y CNR de S para distintos niveles de ruido y viscosidad. Por tratarse del medio de referencia, los parámetros de contraste no están definidos para el nivel de viscosidad de 0.6 Pa.s.

Viscosidad (Pa.s)	Valor k	$\bar{S}(mm)$	$\sigma_{\bar{S}}(mm)$	Contraste	σ_{Cont}	Ruido	σ_{Ruido}	CNR	σ_{CNR}
0.6	0.00	0.51	-	-	-	-	-	-	-
1.2	0.00	1.51	-	-	-	-	-	-	-
4	0.00	5.51	-	-	-	-	-	-	-
6	0.00	7.51	-	-	-	-	-	-	-
0.6	0.01	0.51	0.00	-	-	0.00	0.00	-	-
1.2	0.01	1.69	0.07	230.39	13.42	0.27	0.02	4.43	0.44
4	0.01	5.64	0.01	1004.90	1.00	0.25	0.01	20.77	0.62
6	0.01	7.81	0.11	1431.37	21.92	0.26	0.02	28.32	1.95
0.6	0.02	0.51	0.00	-	-	0.00	0.00	-	-
1.2	0.02	1.71	0.07	235.29	13.42	0.27	0.02	4.39	0.42
4	0.02	5.74	0.06	1024.51	10.96	0.28	0.02	18.60	1.16
6	0.02	7.79	0.10	1426.47	20.51	0.27	0.02	27.40	2.22
0.6	0.05	2.34	0.52	-	-	1.03	0.39	-	-
1.2	0.05	2.41	0.60	3.21	34.54	1.64	0.86	0.04	0.41
4	0.05	2.89	2.70	23.55	118.67	3.61	5.47	0.15	0.76
6	0.05	5.19	4.85	122.06	213.54	8.02	10.08	0.35	0.74
0.6	0.10	3.34	2.75	-	-	4.74	5.35	-	-
1.2	0.10	3.31	2.97	0.75	120.85	4.59	5.38	0.00	0.61
4	0.10	3.44	2.87	3.00	120.95	4.66	5.32	0.02	0.60
6	0.10	5.79	5.03	73.46	207.80	8.89	0.9.27	0.24	0.61

7.2. Filtro Pasa-baja y SVD

Tabla 7.7: Valores calculados de S para el filtro pasa bajas (izquierda) y el filtro basado en descomposición de valores singulares (derecha) para los 4 niveles de ruido y una viscosidad de 0.6 Pa.s. El valor esperado de S es de 0.51

Repetición	S LPF (mm)				S SVD (mm)			
	k = 0.01	k = 0.02	k = 0.05	k = 0.10	k = 0.01	k = 0.02	k = 0.05	k = 0.10
1	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	1.01
2	0.51	0.51	0.51	1.01	1.01	0.51	1.01	0.51
3	0.51	0.51	0.51	3.51	0.51	1.01	1.01	1.01
4	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	1.01
5	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	1.01
6	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	1.01
7	0.51	0.51	0.51	0.51	1.01	0.51	0.51	1.01
8	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	1.01	0.51
9	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	1.01	0.51	1.01
10	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	1.01	1.01
11	0.51	0.51	1.01	0.51	0.51	0.51	0.51	1.01
12	0.51	0.51	0.51	0.51	1.01	0.51	1.01	0.51
13	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	1.01	1.01	1.01
14	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	1.01
15	0.51	0.51	0.51	1.01	0.51	0.51	0.51	1.01
16	0.51	0.51	0.51	0.01	0.51	0.51	0.51	1.01
17	0.51	0.51	0.51	0.51	1.01	0.51	0.51	1.01
18	0.51	0.51	0.51	1.01	0.51	0.51	1.01	0.51
19	0.51	0.51	0.51	1.01	0.51	1.01	0.51	1.01
20	0.51	0.51	1.01	1.01	0.51	0.51	1.01	1.01

Tabla 7.8: Valores calculados de S para el filtro pasa bajas (izquierda) y el filtro basado en descomposición de valores singulares (derecha) para los 4 niveles de ruido y una viscosidad de 0.8 Pa.s. El valor esperado de S es de 1.01

Repetición	S LPF (mm)				S SVD (mm)			
	k = 0.01	k = 0.02	k = 0.05	k = 0.10	k = 0.01	k = 0.02	k = 0.05	k = 0.10
1	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01
2	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01
3	1.01	0.51	0.51	0.51	1.01	1.01	1.01	1.01
4	1.01	1.01	1.01	0.51	1.01	1.01	1.01	1.51
5	1.01	1.01	0.51	0.51	1.01	1.01	1.01	1.51
6	1.01	1.01	1.01	1.51	1.01	1.01	1.01	1.01
7	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.51
8	1.01	1.01	0.51	0.51	1.01	1.01	1.01	1.51
9	1.01	1.01	1.01	0.51	1.01	1.01	1.01	1.01
10	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.51
11	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01
12	1.01	1.01	1.01	0.51	1.01	1.01	1.01	1.01
13	1.01	0.51	0.51	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01
14	1.01	1.01	1.01	4.01	1.01	1.01	1.01	1.51
15	1.01	0.51	1.01	0.51	1.01	1.01	1.01	1.51
16	1.01	1.01	0.51	0.51	1.01	1.01	1.01	1.01
17	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.51
18	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.51
19	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01
20	1.01	1.01	1.01	0.51	1.01	1.01	1.01	1.51

Tabla 7.9: Valores calculados de S para el filtro pasa bajas (izquierda) y el filtro basado en descomposición de valores singulares (derecha) para los 4 niveles de ruido y una viscosidad de 1.2 Pa.s. El valor esperado de S es de 1.51

Repetición	S LPF (mm)				S SVD (mm)			
	k = 0.01	k = 0.02	k = 0.05	k = 0.10	k = 0.01	k = 0.02	k = 0.05	k = 0.10
1	1.51	1.51	1.51	5.01	2.01	2.01	2.01	2.01
2	1.51	1.51	1.01	5.01	2.01	1.51	2.01	1.51
3	1.51	1.51	1.51	1.51	2.01	2.01	1.51	2.01
4	1.51	1.51	1.51	1.01	2.01	2.01	2.01	2.01
5	1.51	1.51	1.51	1.51	2.01	2.01	2.01	2.51
6	1.51	1.51	1.51	1.51	1.51	2.01	2.01	2.51
7	1.51	1.51	1.51	1.51	1.51	2.01	2.01	2.01
8	1.51	1.51	1.01	5.01	2.01	1.51	1.51	2.01
9	1.51	1.51	1.51	1.51	2.01	2.01	2.01	2.51
10	1.51	1.51	1.51	1.51	1.51	2.01	2.01	2.01
11	1.51	1.51	1.51	2.51	2.01	2.01	2.01	2.01
12	1.51	1.51	1.51	4.51	2.01	1.51	2.01	1.51
13	1.51	1.51	1.01	1.01	2.01	2.01	1.51	2.01
14	1.51	1.51	1.51	1.51	2.01	2.01	2.01	2.01
15	1.51	1.51	5.01	1.51	2.01	2.01	2.01	2.51
16	1.51	1.51	1.51	1.51	1.51	2.01	2.01	2.51
17	1.51	1.51	1.51	1.51	1.51	2.01	2.01	2.01
18	1.51	1.51	1.51	1.51	2.01	1.51	1.51	2.01
19	1.51	1.51	1.01	1.51	2.01	2.01	2.01	2.51
20	1.51	1.51	1.51	1.01	1.51	2.01	2.01	2.01

Tabla 7.10: Valores calculados de S para el filtro pasa bajas (izquierda) y el filtro basado en descomposición de valores singulares (derecha) para los 4 niveles de ruido y una viscosidad de 1.6 Pa.s. El valor esperado de S es de 2.51

Repetición	S LPF (mm)				S SVD (mm)			
	k = 0.01	k = 0.02	k = 0.05	k = 0.10	k = 0.01	k = 0.02	k = 0.05	k = 0.10
1	2.01	2.51	5.51	6.01	2.51	2.51	3.01	2.51
2	2.01	2.01	2.01	0.51	2.51	2.51	3.01	3.01
3	2.01	2.51	2.51	1.51	2.51	2.51	2.51	2.51
4	2.01	2.51	2.01	3.01	2.51	2.51	2.51	2.51
5	2.01	2.01	2.01	3.01	2.51	2.51	2.51	2.51
6	2.01	2.01	2.01	5.51	2.51	2.51	2.51	3.01
7	2.01	2.01	2.01	7.01	2.51	2.51	2.51	6.01
8	2.01	2.01	6.01	2.51	2.51	2.51	2.51	3.01
9	2.01	2.01	2.01	2.01	2.51	2.51	2.51	3.51
10	2.01	2.01	1.51	2.01	2.51	2.51	2.51	3.51
11	2.01	2.01	2.01	2.01	2.51	2.51	3.01	2.51
12	2.01	2.51	2.51	1.51	2.51	2.51	3.01	3.01
13	2.01	2.01	2.01	6.51	2.51	2.51	2.51	2.51
14	2.51	2.51	2.51	2.01	2.51	2.51	2.51	2.51
15	2.01	2.01	3.01	5.51	2.51	2.51	2.51	2.51
16	2.01	2.51	5.51	1.51	2.51	2.51	2.51	3.01
17	2.01	2.01	2.01	1.51	2.51	2.51	2.51	6.01
18	2.01	2.51	2.01	2.01	2.51	2.51	2.51	3.01
19	2.01	2.51	1.51	2.51	2.51	2.51	2.51	3.51
20	2.01	2.01	2.01	6.51	2.51	2.51	2.51	3.51

Tabla 7.11: Valores calculados de S para el filtro pasa bajas (izquierda) y el filtro basado en descomposición de valores singulares (derecha) para los 4 niveles de ruido y una viscosidad de 2 Pa.s. El valor esperado de S es de 3.01

Repetición	S LPF (mm)				S SVD (mm)			
	k = 0.01	k = 0.02	k = 0.05	k = 0.10	k = 0.01	k = 0.02	k = 0.05	k = 0.10
1	3.01	3.01	2.51	2.51	3.01	3.01	3.01	4.01
2	2.51	2.51	2.51	0.01	3.01	3.01	3.51	3.01
3	3.01	3.01	2.51	3.01	3.01	3.01	3.51	3.51
4	3.01	2.51	2.51	8.01	3.01	3.01	3.51	3.51
5	2.51	3.01	3.01	2.51	3.01	3.01	3.51	8.01
6	3.01	6.51	2.51	2.01	3.01	3.01	3.01	4.01
7	3.01	2.51	2.51	7.01	3.01	3.01	3.51	3.51
8	3.01	3.01	3.01	0.01	3.01	3.01	3.01	3.51
9	2.51	2.51	2.51	2.01	3.01	3.01	3.01	3.01
10	3.01	3.01	3.01	6.51	3.01	3.01	3.01	4.01
11	2.51	2.51	7.01	6.51	3.01	3.01	3.01	4.01
12	2.51	3.01	3.01	7.01	3.01	3.01	3.51	3.01
13	3.01	2.51	3.01	2.51	3.01	3.01	3.51	3.51
14	2.51	3.01	6.01	3.51	3.01	3.01	3.51	3.51
15	3.01	2.51	7.01	2.01	3.01	3.01	3.51	8.01
16	3.01	3.01	6.51	2.01	3.01	3.01	3.01	4.01
17	3.01	3.01	6.51	3.01	3.01	3.01	3.51	3.51
18	2.51	3.01	6.51	6.51	3.01	3.01	3.01	3.51
19	3.01	3.01	2.01	2.51	3.01	3.01	3.01	3.01
20	3.01	3.01	2.51	7.01	3.01	3.01	3.01	4.01

Tabla 7.12: Valores calculados de S para el filtro pasa bajas (izquierda) y el filtro basado en descomposición de valores singulares (derecha) para los 4 niveles de ruido y una viscosidad de 4 Pa.s. El valor esperado de S es de 5.51

Repetición	S LPF (mm)				S SVD (mm)			
	k = 0.01	k = 0.02	k = 0.05	k = 0.10	k = 0.01	k = 0.02	k = 0.05	k = 0.10
1	5.51	6.01	5.51	4.01	6.01	5.51	5.51	10.51
2	6.01	5.51	10.01	8.51	6.01	6.01	6.01	10.51
3	5.51	6.01	6.01	5.01	6.01	6.01	5.51	10.51
4	5.51	5.01	5.01	9.51	6.01	6.01	10.01	10.01
5	5.01	5.51	9.01	9.01	6.01	5.51	5.51	11.51
6	5.51	5.51	5.01	5.51	6.01	6.01	6.01	6.51
7	5.51	5.51	5.51	11.01	6.01	6.01	6.51	10.01
8	5.01	5.01	5.01	6.51	6.01	5.51	6.51	8.51
9	5.51	5.01	5.51	14.51	6.01	5.51	6.01	9.51
10	5.51	6.01	4.51	4.01	6.01	6.01	6.01	3.01
11	5.51	5.51	5.51	9.51	6.01	5.51	5.51	10.51
12	5.01	5.51	5.01	2.01	6.01	6.01	6.01	10.51
13	5.51	5.01	9.51	10.01	6.01	6.01	5.51	10.51
14	5.51	5.01	4.51	9.01	6.01	6.01	10.01	10.01
15	5.01	5.51	8.51	9.01	6.01	5.51	5.51	11.51
16	5.51	5.51	6.01	10.51	6.01	6.01	6.01	6.51
17	5.51	5.51	4.51	5.51	6.01	6.01	6.51	10.01
18	5.51	5.01	5.51	8.51	6.01	5.51	6.51	8.51
19	5.51	5.01	9.01	9.51	6.01	5.51	6.01	9.51
20	5.51	5.01	5.01	3.51	6.01	6.01	6.01	3.01

Tabla 7.13: Valores calculados de S para el filtro pasa bajas (izquierda) y el filtro basado en descomposición de valores singulares (derecha) para los 4 niveles de ruido y una viscosidad de 6 Pa.s. El valor esperado de S es de 7.51

Repetición	S LPF (mm)				S SVD (mm)			
	k = 0.01	k = 0.02	k = 0.05	k = 0.10	k = 0.01	k = 0.02	k = 0.05	k = 0.10
1	4.51	4.51	4.01	11.01	12.01	12.01	11.51	13.01
2	4.51	4.51	6.51	7.01	11.51	12.01	8.51	8.51
3	4.01	4.01	4.01	6.51	11.51	12.01	8.51	11.01
4	4.51	4.51	4.51	7.01	8.51	11.51	8.51	11.51
5	4.51	4.51	4.51	15.01	11.51	11.51	12.01	12.01
6	4.51	4.51	4.01	4.01	11.51	11.51	11.51	12.51
7	4.51	4.51	7.51	8.01	11.51	11.51	8.51	13.01
8	4.51	4.51	7.51	5.51	11.51	11.51	12.01	17.01
9	4.51	4.51	4.51	6.51	11.51	11.51	12.01	9.01
10	4.51	4.01	6.51	10.01	11.51	11.51	8.01	13.01
11	4.51	4.51	7.01	3.51	12.01	12.01	11.51	8.51
12	4.51	4.51	7.51	11.01	11.51	12.01	8.51	11.01
13	4.51	6.51	6.51	4.51	11.51	12.01	8.51	11.51
14	4.51	4.51	7.01	7.51	8.51	11.51	8.51	12.01
15	4.51	6.51	7.51	6.51	11.51	11.51	12.01	12.51
16	4.51	4.51	11.51	11.01	11.51	11.51	11.51	13.01
17	4.51	4.51	4.01	4.51	11.51	11.51	8.51	17.01
18	4.51	4.51	6.51	3.51	11.51	11.51	12.01	9.01
19	4.51	4.51	6.01	4.01	11.51	11.51	12.01	12.51
20	4.51	4.51	4.51	6.51	11.51	11.51	8.01	13.01

Tabla 7.14: Valores calculados de R (izquierda) y S (derecha) para el filtro basado en descomposición de valores singulares con el valor de corte igual a 7 para los 4 niveles de ruido y una viscosidad de 0.6 Pa.s. Los valores esperados de cada parámetro son R = 1.13 y S = 0.51

Repetición	R				S (mm)			
	k = 0.01	k = 0.02	k = 0.05	k = 0.10	k = 0.01	k = 0.02	k = 0.05	k = 0.10
1	1.14	1.13	1.21	2.08	0.51	0.51	0.51	1.01
2	1.16	1.13	1.18	1.72	1.01	0.51	1.01	0.51
3	1.15	1.12	1.13	2.11	0.51	1.01	1.01	1.01
4	1.15	1.17	1.22	1.26	0.51	0.51	0.51	1.01
5	1.16	1.13	1.07	2.89	0.51	0.51	0.51	1.01
6	1.14	1.16	1.17	14.19	0.51	0.51	0.51	1.01
7	1.21	1.16	1.13	0.90	1.01	0.51	0.51	1.01
8	1.14	1.15	1.13	1.80	0.51	0.51	1.01	0.51
9	1.15	1.17	1.18	2.69	0.51	1.01	0.51	1.01
10	1.16	1.16	1.11	1.41	0.51	0.51	1.01	1.01
11	1.14	1.13	1.21	2.08	0.51	0.51	0.51	1.01
12	1.16	1.13	1.18	1.72	1.01	0.51	1.01	0.51
13	1.15	1.12	1.13	2.11	0.51	1.01	1.01	1.01
14	1.15	1.17	1.22	1.26	0.51	0.51	0.51	1.01
15	1.16	1.13	1.07	2.89	0.51	0.51	0.51	1.01
16	1.14	1.16	1.17	14.19	0.51	0.51	0.51	1.01
17	1.21	1.16	1.13	0.90	1.01	0.51	0.51	1.01
18	1.14	1.15	1.13	1.80	0.51	0.51	1.01	0.51
19	1.15	1.17	1.18	2.69	0.51	1.01	0.51	1.01
20	1.16	1.16	1.11	1.41	0.51	0.51	1.01	1.01

Tabla 7.15: Valores calculados de R (izquierda) y S (derecha) para el filtro basado en descomposición de valores singulares con el valor de corte igual a 7 para los 4 niveles de ruido y una viscosidad de 1.2 Pa.s. Los valores esperados de cada parámetro son $R = 1.17$ y $S = 1.51$

Repetición	R				S (mm)			
	k = 0.01	k = 0.02	k = 0.05	k = 0.10	k = 0.01	k = 0.02	k = 0.05	k = 0.10
1	1.18	1.20	1.07	14.42	2.01	2.01	2.01	2.01
2	1.20	1.21	1.18	20.65	2.01	1.51	2.01	1.51
3	1.17	1.23	18.05	21.88	2.01	2.01	1.51	2.01
4	1.17	1.17	11.59	22.41	2.01	2.01	2.01	2.01
5	1.17	1.10	21.53	20.00	2.01	2.01	2.01	2.51
6	1.22	1.27	1.38	1.30	1.51	2.01	2.01	2.51
7	1.18	1.18	1.16	18.00	1.51	2.01	2.01	2.01
8	1.22	1.16	1.57	13.52	2.01	1.51	1.51	2.01
9	1.22	1.25	1.21	22.00	2.01	2.01	2.01	2.51
10	1.19	1.18	1.15	22.12	1.51	2.01	2.01	2.01
11	1.18	1.20	1.07	14.42	2.01	2.01	2.01	2.01
12	1.20	1.21	1.18	20.65	2.01	1.51	2.01	1.51
13	1.17	1.23	18.05	21.88	2.01	2.01	1.51	2.01
14	1.17	1.17	11.59	22.41	2.01	2.01	2.01	2.01
15	1.17	1.10	21.53	20.00	2.01	2.01	2.01	2.51
16	1.22	1.27	1.38	1.30	1.51	2.01	2.01	2.51
17	1.18	1.18	1.16	18.00	1.51	2.01	2.01	2.01
18	1.22	1.16	1.57	13.52	2.01	1.51	1.51	2.01
19	1.22	1.25	1.21	22.00	2.01	2.01	2.01	2.51
20	1.19	1.18	1.15	22.12	1.51	2.01	2.01	2.01

Tabla 7.16: Valores calculados de R (izquierda) y S (derecha) para el filtro basado en descomposición de valores singulares con el valor de corte igual a 7 para los 4 niveles de ruido y una viscosidad de 4 Pa.s. Los valores esperados de cada parámetro son $R = 2.66$ y $S = 5.51$

Repetición	R				S (mm)			
	k = 0.01	k = 0.02	k = 0.05	k = 0.10	k = 0.01	k = 0.02	k = 0.05	k = 0.10
1	2.17	2.06	1.84	3.50	6.01	5.51	5.51	10.51
2	2.09	2.03	2.26	20.76	6.01	6.01	6.01	10.51
3	2.13	1.95	2.49	2.17	6.01	6.01	5.51	10.51
4	2.08	2.06	2.16	19.53	6.01	6.01	10.01	10.01
5	2.08	2.05	1.91	17.82	6.01	5.51	5.51	11.51
6	2.19	1.99	2.43	18.79	6.01	6.01	6.01	6.51
7	2.12	2.23	1.72	1.94	6.01	6.01	6.51	10.01
8	2.22	2.08	1.98	23.35	6.01	5.51	6.51	8.51
9	2.06	2.15	2.41	20.24	6.01	5.51	6.01	9.51
10	2.02	2.17	2.06	2.39	6.01	6.01	6.01	3.01
11	2.17	2.06	1.84	3.50	6.01	5.51	5.51	10.51
12	2.09	2.03	2.26	20.76	6.01	6.01	6.01	10.51
13	2.13	1.95	2.49	2.17	6.01	6.01	5.51	10.51
14	2.08	2.06	2.16	19.53	6.01	6.01	10.01	10.01
15	2.08	2.05	1.91	17.82	6.01	5.51	5.51	11.51
16	2.19	1.99	2.43	18.79	6.01	6.01	6.01	6.51
17	2.12	2.23	1.72	1.94	6.01	6.01	6.51	10.01
18	2.22	2.08	1.98	23.35	6.01	5.51	6.51	8.51
19	2.06	2.15	2.41	20.24	6.01	5.51	6.01	9.51
20	2.02	2.17	2.06	2.39	6.01	6.01	6.01	3.01

Tabla 7.17: Valores calculados de R (izquierda) y S (derecha) para el filtro basado en descomposición de valores singulares con el valor de corte igual a 7 para los 4 niveles de ruido y una viscosidad de 6 Pa.s. Los valores esperados de cada parámetro son $R = 2.64$ y $S = 7.51$

Repetición	R				S (mm)			
	k = 0.01	k = 0.02	k = 0.05	k = 0.10	k = 0.01	k = 0.02	k = 0.05	k = 0.10
1	2.96	2.95	3.05	4.00	12.01	12.01	11.51	13.01
2	2.94	2.99	3.01	3.24	11.51	12.01	8.51	8.51
3	2.97	2.98	2.64	3.44	11.51	12.01	8.51	11.01
4	2.96	2.99	2.93	3.25	8.51	11.51	8.51	11.51
5	2.95	2.93	2.62	9.20	11.51	11.51	12.01	12.01
6	2.91	2.97	3.33	3.52	11.51	11.51	11.51	12.51
7	2.96	2.87	2.61	6.17	11.51	11.51	8.51	13.01
8	2.88	2.97	3.23	7.71	11.51	11.51	12.01	17.01
9	2.93	3.17	2.78	2.73	11.51	11.51	12.01	9.01
10	2.92	2.82	2.57	3.20	11.51	11.51	8.01	13.01
11	2.96	2.95	3.05	4.00	12.01	12.01	11.51	8.51
12	2.94	2.99	3.01	3.24	11.51	12.01	8.51	11.01
13	2.97	2.98	2.64	3.44	11.51	12.01	8.51	11.51
14	2.96	2.99	2.93	3.25	8.51	11.51	8.51	12.01
15	2.95	2.93	2.62	9.20	11.51	11.51	12.01	12.51
16	2.91	2.97	3.33	3.52	11.51	11.51	11.51	13.01
17	2.96	2.87	2.61	6.17	11.51	11.51	8.51	17.01
18	2.88	2.97	3.23	7.71	11.51	11.51	12.01	9.01
19	2.93	3.17	2.78	2.73	11.51	11.51	12.01	12.51
20	2.92	2.82	2.57	3.20	11.51	11.51	8.01	13.01

Tabla 7.18: Valores calculados del promedio y la CNR de R y S después de la aplicación del filtro SVD con valor de corte 7 para distintos niveles de ruido en un medio con una viscosidad de 0.6 Pa.s. Por ser el medio de referencia, la CNR de estos valores es cero.

Valor k	\bar{R}	$\sigma_{\bar{R}}$	$\bar{S}(mm)$	$\sigma_{\bar{S}}(mm)$	$CNR_{\bar{R}}$	$\sigma_{CNR-\bar{R}}$	$CNR_{\bar{S}}$	$\sigma_{CNR-\bar{S}}$
0.01	1.156	0.017	0.610	0.200	-	-	-	-
0.02	1.149	0.017	0.610	0.200	-	-	-	-
0.05	1.154	0.042	0.710	0.273	-	-	-	-
0.10	3.105	2.799	0.910	0.200	-	-	-	-

Tabla 7.19: Valores calculados del promedio y la CNR de R y S después de la aplicación del filtro SVD con valor de corte 7 para distintos niveles de ruido en un medio con una viscosidad de 1.2 Pa.s

Valor k	\bar{R}	$\sigma_{\bar{R}}$	$\bar{S}(mm)$	$\sigma_{\bar{S}}(mm)$	$CNR_{\bar{R}}$	$\sigma_{CNR-\bar{R}}$	$CNR_{\bar{S}}$	$\sigma_{CNR-\bar{S}}$
0.01	1.193	0.020	1.860	0.215	1.385	0.694	4.252	1.745
0.02	1.194	0.047	1.910	0.200	0.910	0.455	4.596	1.838
0.05	5.990	5.507	1.910	0.200	0.878	1.206	3.544	0.760
0.10	17.630	5.981	2.110	0.297	2.199	1.136	3.350	0.909

Tabla 7.20: Valores calculados del promedio y la CNR de R y S después de la aplicación del filtro SVD con valor de corte 7 para distintos niveles de ruido en un medio con una viscosidad de 4 Pa.s

Valor k	\bar{R}	$\sigma_{\bar{R}}$	$\bar{S}(mm)$	$\sigma_{\bar{S}}(mm)$	$CNR_{\bar{R}}$	$\sigma_{CNR-\bar{R}}$	$CNR_{\bar{S}}$	$\sigma_{CNR-\bar{S}}$
0.01	2.117	0.062	6.010	0.000	15.024	3.686	27.000	15.096
0.02	2.076	0.066	5.810	0.273	13.698	3.992	15.358	3.105
0.05	2.126	0.274	6.360	1.075	3.509	0.454	5.093	4.515
0.10	13.050	9.843	9.060	2.280	0.972	0.281	3.560	2.074

Tabla 7.21: Valores calculados del promedio y la CNR de R y S después de la aplicación del filtro SVD con valor de corte 7 para distintos niveles de ruido en un medio con una viscosidad de 6 Pa.s

Valor k	R	$\sigma_{\bar{R}}$	$S(mm)$	$\sigma_{\bar{S}}(mm)$	CNR_R	σ_{CNR-R}	CNR_S	σ_{CNR-S}
0.01	2.940	0.024	11.260	0.670	59.905	23.377	15.228	16.941
0.02	2.965	0.079	11.660	0.158	22.621	18.538	43.382	21.387
0.05	2.878	0.288	10.110	1.857	5.926	1.665	5.007	0.788
0.10	4.645	1.719	12.035	2.027	0.469	0.777	5.462	2.601

Capítulo 8

Apéndice B: Valores calculados de S para los datos significativos

8.1. Valores calculados para S con el filtro SVD

Tabla 8.1: Variables asociadas a cada valor calculado de S para el conjunto de datos que pasaron las dos pruebas de selección. Una ROI con valor igual a 1 indica la región posterior y con 0 anterior.

ID Macaco	Edad	Peso (kg)	Número de partos previos	Dur. (Sem)	Semana	ROI	Dirección	S
R04100	11.3	9.31	3	24.86	23	1	1	6.51
R04100	11.3	9.31	3	24.86	23	1	2	3.51
R04171	10.3	6.7	2	24.14	10	0	2	8.51
R04171	10.3	6.7	2	24.14	10	1	1	5.01
R04171	10.3	6.7	2	24.14	10	1	2	11.01
R04171	10.3	6.7	2	24.14	23	0	1	2.01
R04171	10.3	6.7	2	24.14	23	0	2	4.01
R04171	10.3	6.7	2	24.14	23	1	1	6.01
R04171	10.3	6.7	2	24.14	23	1	2	4.01
R05003	10.2	7.52	3	25.43	10	0	1	8.51
R05003	10.2	7.52	3	25.43	10	0	2	6.51
R05003	10.2	7.52	3	25.43	10	1	2	7.51
R05003	10.2	7.52	3	25.43	23	0	1	1.01
R05003	10.2	7.52	3	25.43	23	0	2	2.01

80CAPÍTULO 8. APÉNDICE B: VALORES CALCULADOS DE S PARA LOS DATOS SIGNIFICATIVOS

R05003	10.2	7.52	3	25.43	23	1	1	3.01
R05003	10.2	7.52	3	25.43	23	1	2	3.01
R05003	10.2	7.52	3	25.43	23	1	1	4.51
R05003	10.2	7.52	3	25.43	23	1	2	3.51
R09066	5.8	6.8	0	23.71	10	0	1	9.01
R09066	5.8	6.8	0	23.71	10	0	2	4.51
R09066	5.8	6.8	0	23.71	10	1	1	3.51
R09066	5.8	6.8	0	23.71	10	1	2	9.01
R09066	5.8	6.8	0	23.71	23	0	1	5.01
R09066	5.8	6.8	0	23.71	23	0	2	4.01
R09066	5.8	6.8	0	23.71	23	0	1	7.01
R09066	5.8	6.8	0	23.71	23	0	2	4.01
R09066	5.8	6.8	0	23.71	23	1	1	4.01
R09066	5.8	6.8	0	23.71	23	1	2	6.51
R09066	5.8	6.8	0	23.71	23	1	1	4.01
R09066	5.8	6.8	0	23.71	23	1	2	4.51
R10066	4.6	6.5	0	24.43	10	0	1	11.51
R10066	4.6	6.5	0	24.43	10	0	2	14.51
R10066	4.6	6.5	0	24.43	10	1	1	6.51
R10066	4.6	6.5	0	24.43	23	0	1	0.51
R10066	4.6	6.5	0	24.43	23	0	2	3.01
R10066	4.6	6.5	0	24.43	23	0	1	6.01
R10066	4.6	6.5	0	24.43	23	0	2	2.01
R10066	4.6	6.5	0	24.43	23	1	1	4.01
R10066	4.6	6.5	0	24.43	23	1	2	3.51
R10081	5.2	7.34	1	24.57	10	1	2	6.51
R10081	5.2	7.34	1	24.57	23	0	1	5.51
R10081	5.2	7.34	1	24.57	23	0	2	10.01
R10081	5.2	7.34	1	24.57	23	0	1	5.01
R10081	5.2	7.34	1	24.57	23	1	1	4.51
R10081	5.2	7.34	1	24.57	23	1	2	3.01
R10097	4.3	6.79	0	23.29	10	1	2	4.51
R10097	4.3	6.79	0	23.29	10	1	2	7.01
R10097	4.3	6.79	0	23.29	23	0	1	4.01
R10097	4.3	6.79	0	23.29	23	0	2	7.51
R10097	4.3	6.79	0	23.29	23	1	1	5.51
R10097	4.3	6.79	0	23.29	23	1	1	8.01

R10097	4.3	6.79	0	23.29	23	1	2	7.01
R10100	4.3	8.25	0	23.71	23	0	1	3.51
R10100	4.3	8.25	0	23.71	23	0	2	1.51
R10100	4.3	8.25	0	23.71	23	1	1	3.01
R10100	4.3	8.25	0	23.71	23	1	2	2.51
R11023	4.8	7.49	0	25.00	23	1	1	4.51
R11023	4.8	7.49	0	25.00	23	1	2	3.51
R11087	4.2	7.76	0	24.71	23	1	1	5.51
R11087	4.2	7.76	0	24.71	23	1	2	6.01
R12019	3.9	6.45	0	24.29	23	0	1	3.01
R12019	3.9	6.45	0	24.29	23	0	2	3.51
R12019	3.9	6.45	0	24.29	23	1	1	5.01
R12019	3.9	6.45	0	24.29	23	1	2	2.51
R12019	3.9	6.45	0	24.29	23	1	1	5.01
R12019	3.9	6.45	0	24.29	23	1	2	4.01
R12028	3.8	5.26	0	23.86	23	0	1	4.01
R12028	3.8	5.26	0	23.86	23	0	2	6.01
R12028	3.8	5.26	0	23.86	23	1	1	3.51
R12028	3.8	5.26	0	23.86	23	1	2	4.01
R12044	3.6	6.89	0	24.57	23	0	1	9.51
R12044	3.6	6.89	0	24.57	23	0	2	8.01
R12044	3.6	6.89	0	24.57	23	1	1	6.51
R12044	3.6	6.89	0	24.57	23	1	2	7.01
RH2015	17	8.07	8	24.57	10	1	1	7.01
RH2015	17	8.07	8	24.57	10	1	2	4.51
RH2551	4.6	5.21	0	25.57	10	0	1	7.01
RH2551	4.6	5.21	0	25.57	10	1	2	0.51
RH2551	4.6	5.21	0	25.57	23	0	1	9.51
RH2551	4.6	5.21	0	25.57	23	1	1	7.01
RH2551	4.6	5.21	0	25.57	23	1	2	5.01

8.2. Variables del MLEM asociadas a cada valor de S

Tabla 8.2: Valores asociados a cada efecto fijo y sus interacciones para el modelo lineal de efectos mixtos de segundo orden que considera la interacción de todas las variables entre si.

Valor Fijo	Estimado	Desv. Est. del estimado	Valor p	Mínimo	Máximo
Intersección	-51.4	200.09	0.8	-452.91	350.11
Edad	0.49	23.06	0.98	-45.78	46.77
Peso	0.86	14.8	0.95	-28.83	30.56
Nacimientos	15.59	43.63	0.72	-71.95	103.13
Duración	-0.75	9.1	0.93	-19.01	17.5
Semana	3.91	4.38	0.38	-4.87	12.69
ROI	8.06	28.93	0.78	-49.99	66.11
Push	20.62	19.82	0.3	-19.15	60.4
Edad:Peso	-1.3	1.38	0.35	-4.06	1.46
Edad:Nacimientos	-0.11	0.14	0.45	-0.38	0.17
Peso:Nacimientos	3.17	3.22	0.33	-3.28	9.63
Edad:Duración	0.36	1.25	0.77	-2.14	2.87
Peso:Duración	0.45	0.71	0.53	-0.98	1.87
Nacimientos:Semana	-1.61	2.44	0.51	-6.51	3.28
Edad:Semana	-0.06	0.08	0.45	-0.22	0.1
Peso:Semana	-0.28	0.15	0.06	-0.57	0.02
Nacimientos:Semana	0.17	0.22	0.46	-0.28	0.62
Duración:Semana	-0.08	0.13	0.53	-0.35	0.18
Edad:ROI	0.93	0.61	0.13	-0.29	2.14
Peso:ROI	0.43	0.75	0.57	-1.08	1.93
Nacimientos:ROI	-0.81	1.56	0.61	-3.94	2.31
Duración:ROI	-0.89	1.02	0.39	-2.95	1.17
Semana:ROI	0.28	0.09	0.004	0.09	0.47
Edad:Push	0.22	0.45	0.63	-0.68	1.12
Peso:Push	-0.27	0.61	0.67	-1.5	0.97
Nacimientos:Push	-0.38	0.87	0.67	-2.12	1.37
Duración:Push	-0.76	0.78	0.33	-2.3	0.79
Semana:Push	-0.07	0.09	0.44	-0.25	0.11
ROI:Push	-0.21	0.89	0.82	-1.99	1.58

Tabla 8.3: Valores recalculados eliminando la contribución de los coeficientes cruzados con un valor p mayor a 0.5

Valor Fijo	Estimado	Desv. Est. del estimado	Valor p	Mínimo	Máximo
Intersección	34.51	79.15	0.66	-123.71	192.72
Edad	7.57	6.25	0.23	-4.92	20.06
Peso	-10.8	11.93	0.37	-34.66	13.06
Nacimientos	-16.9	14.9	0.26	-46.69	12.89
Duración	-2.29	3.65	0.53	-9.58	5.02
Semana	-0.07	0.29	0.81	-0.66	0.52
ROI	15.02	18.76	0.43	-22.47	52.51
Push	24.39	16.91	0.15	-9.42	58.2
Edad:Peso	-1.07	0.84	0.21	-2.76	0.61
Edad:Nacimientos	-0.17	0.11	0.11	-0.39	0.04
Peso:Nacimientos	2.64	2.09	0.21	-1.52	6.81
Edad:Semana	-0.02	0.05	0.65	-0.12	0.08
Peso:Semana	0.62	0.55	0.26	-0.48	1.72
Nacimientos:Semana	-0.03	0.1	0.81	-0.23	0.18
Edad:ROI	0.63	0.22	0.01	0.2	1.07
Duración:ROI	-1.01	0.78	0.2	-2.58	0.55
Semana:ROI	0.27	0.09	0.004	0.09	0.45
Duración:Push	-0.94	0.69	0.18	-2.32	0.44
Semana:Push	-0.08	0.08	0.37	-0.24	0.09

Tabla 8.4: Valores recalculados eliminando la contribución de los coeficientes cruzados con un valor p mayor a 0.1

Valor Fijo	Estimado	Desv. Est. del estimado	Valor p	Mínimo	Máximo
Intersección	15.75	2.24	8.8e-10	11.29	20.21
Edad	-0.49	0.29	0.09	-1.06	0.09
Nacimientos	0.36	0.9	0.69	-1.43	2.15
Semana	-0.37	0.07	9.7e-07	-0.51	-0.23
ROI	-8.59	2.43	0.001	-13.42	-3.75
Edad:Nacimientos	-0.02	0.05	0.6	-0.11	0.07
Edad:ROI	0.48	0.2	0.02	0.08	0.89
Semana:ROI	0.26	0.09	0.01	0.08	0.44

Tabla 8.5: Valores recalculados eliminando la contribución de los coeficientes cruzados con un valor p mayor a 0.05

Valor Fijo	Estimado	Desv. Est. del estimado	Valor p	Mínimo	Máximo
Intersección	15.51	1.91	6.5e-12	11.72	19.31
Edad	-0.44	0.16	0.01	-0.76	-0.12
Semana	-0.37	0.07	9.6e-07	-0.5	-0.23
ROI	-8.46	2.42	0.001	-13.28	-3.64
Edad:ROI	0.45	0.19	0.02	0.07	0.82
Semana:ROI	0.26	0.09	0.004	0.08	0.44

Bibliografía

- [1] Hayelom Gebrekirstos Mengesha¹, Wondwossen Terefe Lerebo, Abadi Kidanemariam, Gebremedhinand Gebrezgiabher, and Yemane Berhane. Pre-term and post-term births: predictors and implications on neonatal mortality in northern ethiopia. *Mengesha et al. BMC Nursing*, 2016.
- [2] Committee on Obstetric Practice Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee opinion: Definition of term pregnancy. *The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice Society for Maternal-Fetal Medicine*, 2013.
- [3] Ivan M Rosado-Mendez, Mark L Palmeri, Lindsey C Drehfal, Quinton W Guerrero, Heather Simmons, Helen Feltovich, and Timothy J Hall. Assessment of structural heterogeneity and viscosity in the cervix using shear wave elasticity imaging: Initial results from a Rhesus macaque model. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 43(4):790–803, 2017.
- [4] Helen Feltovich, Timothy J Hall, and Vincenzo Berghella. Beyond cervical length: emerging technologies for assessing the pregnant cervix. *American journal of obstetrics and gynecology*, 207(5):345–354, 2012.
- [5] Kyle Strimbu and Jorge A Tavel. What are biomarkers? *Current Opinion in HIV and AIDS*, 5(6):463, 2010.
- [6] Stacy Beck, Daniel Wojdyla, Lale Say, Ana Pilar Betran, Mario Merialdi, Jennifer Harris Requejo, Craig Rubens, Ramkumar Menon, and Paul FA Van Look. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bulletin of the World Health Organization*, 88:31–38, 2010.
- [7] Gian Carlo Di Renzo, Irene Giardina, Alessia Rosati, Graziano Clerici, Michela Torricelli, Felice Petraglia, Italian Preterm Network Study Group, et al. Maternal risk factors for preterm birth: a country-based population analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 159(2):342–346, 2011.
- [8] Shahrzad Zadeh-Modarres, Babak Amooian, Saeed Bayat-Movahed, and Mansoureh Mohammadi. Periodontal health in mothers of preterm and term infants. *Taiwanese Journal of obstetrics and Gynecology*, 46(2):157–161, 2007.

- [9] Stavros Petrou. The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 112:10–15, 2005.
- [10] Arrigo Fruscalzo, Edoardo Mazza, Helen Feltovich, and Ralf Schmitz. Cervical elastography during pregnancy: a critical review of current approaches with a focus on controversies and limitations. *Journal of Medical Ultrasonics*, 43(4):493–504, 2016.
- [11] Joy Y Vink, Sisi Qin, Clifton O Brock, Noelia M Zork, Helen M Feltovich, Xiaowei Chen, Paul Urie, Kristin M Myers, Timothy J Hall, Ronald Wapner, et al. A new paradigm for the role of smooth muscle cells in the human cervix. *American journal of obstetrics and gynecology*, 215(4):478–e1, 2016.
- [12] Matthias Winkler and W Rath. Changes in the cervical extracellular matrix during pregnancy and parturition. *Journal of perinatal medicine*, 27(1):45–61, 1999.
- [13] George Y Liu, Ritu Agarwal, Kathryn R Ko, Douglas M Ruthven, Hady T Sarhan, and John P Frampton. Templated assembly of collagen fibers directs cell growth in 2d and 3d. *Scientific reports*, 7(1):9628, 2017.
- [14] Kristin M Myers, Helen Feltovich, Edoardo Mazza, Joy Vink, Michael Bajka, Ronald J Wapner, Timothy J Hall, and Michael House. The mechanical role of the cervix in pregnancy. *Journal of biomechanics*, 48(9):1511–1523, 2015.
- [15] Wang Yao, Yu Gan, Kristin M Myers, Joy Y Vink, Ronald J Wapner, and Christine P Hendon. Collagen fiber orientation and dispersion in the upper cervix of non-pregnant and pregnant women. *PloS one*, 11(11):e0166709, 2016.
- [16] Barbara L McFarlin, Jennifer Balash, Viksit Kumar, Timothy A Bigelow, Xavier Pombar, Jacques S Abramowicz, and William D O’Brien Jr. Development of an ultrasonic method to detect cervical remodeling in vivo in full-term pregnant women. *Ultrasound in medicine & biology*, 41(9):2533–2539, 2015.
- [17] Joy Vink and Helen Feltovich. Cervical etiology of spontaneous preterm birth. 21(2):106–112, 2016.
- [18] Birgitte S Oxlund, Gitte Ørtoft, Annemarie Brüel, Carl Christian Danielsen, Hans Oxlund, and Niels Uldbjerg. Cervical collagen and biomechanical strength in non-pregnant women with a history of cervical insufficiency. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 8(1):92, 2010.
- [19] Niels Uldbjerg, Gunvor Ekman, Anders Malmström, Kjell Olsson, and Ulf Ulmsten. Ripening of the human uterine cervix related to changes in collagen, glycosaminoglycans, and collagenolytic activity. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 147(6):662–666, 1983.

- [20] David N Danforth, Arthur Veis, Moira Breen, Hyman G Weinstein, John C Buckingham, and Pacita Manalo. The effect of pregnancy and labor on the human cervix: changes in collagen, glycoproteins, and glycosaminoglycans. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 120(5):641–651, 1974.
- [21] Takeo Shimizu, Masahiko Endo, and Zensaku Yosizawa. Glycoconjugates (glycosaminoglycans and glycoproteins) and glycogen in the human cervix uteri. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 131(3):289–299, 1980.
- [22] Tomasz Rechberger, Niels Uldbjerg, and Hans Oxlund. Connective tissue changes in the cervix during normal pregnancy and pregnancy complicated by cervical incompetence. *Obstetrics and Gynecology*, 71(4):563–567, 1988.
- [23] Dietmar Schlembach, Lynette MacKay, Leili Shi, William L Maner, Robert E Garfield, and Holger Maul. Cervical ripening and insufficiency: from biochemical and molecular studies to in vivo clinical examination. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 144:S70–S76, 2009.
- [24] Michael House and Simona Socrate. The cervix as a biomechanical structure. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 28(6):745–749, 2006.
- [25] R Ann Word, Xiang-Hong Li, Michael Hnat, and Kelley Carrick. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. In *Seminars in reproductive medicine*, volume 25, pages 069–079. Copyright© 2007 by Thieme Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA., 2007.
- [26] Melissa S Mancuso, Jeff M Szychowski, John Owen, Gary Hankins, Jay D Iams, Jeanne S Sheffield, Annette Perez-Delboy, Vincenzo Berghella, Debora A Wing, Edwin R Guzman, et al. Cervical funneling: effect on gestational length and ultrasound-indicated cerclage in high-risk women. *American journal of obstetrics and gynecology*, 203(3):259–e1, 2010.
- [27] Michael Fernandez, Michael House, Samir Jambawalikar, Noelia Zork, Joy Vink, Ronald Wapner, and Kristin Myers. Investigating the mechanical function of the cervix during pregnancy using finite element models derived from high-resolution 3d mri. *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*, 19(4):404–417, 2016.
- [28] Andrea R Westervelt, Michael Fernandez, Edoardo Mazza, Alexander Ehret, Joy Vink, Chia-Ling Nhan-Chang, Ronald Wapner, Michael House, and Kristin Myers. Biomechanical simulations of pregnancy: Fetal membrane properties influence cervical tissue stretch at the internal os. 24:243A–244A, 2017.

- [29] Ramkumar Menon, Elizabeth A Bonney, Jennifer Condon, Sam Mesiano, and Robert N Taylor. Novel concepts on pregnancy clocks and alarms: redundancy and synergy in human parturition. *Human reproduction update*, 22(5):535–560, 2016.
- [30] Lisa M Reusch, Helen Feltovich, Lindsey C Carlson, Gunnsteinn Hall, Paul J Campagnola, Kevin W Eliceiri, and Timothy J Hall. Nonlinear optical microscopy and ultrasound imaging of human cervical structure. *Journal of biomedical optics*, 18(3):031110, 2013.
- [31] Jay D Iams, Robert L Goldenberg, Paul J Meis, Brian M Mercer, Atef Moawad, Anita Das, Elizabeth Thom, Donald McNellis, Rachel L Copper, Francee Johnson, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *New England Journal of Medicine*, 334(9):567–573, 1996.
- [32] Nargess Afzali, Marzieh Mohajeri, Abdolreza Malek, and Atefeh Alamatian. Cervical gland area: a new sonographic marker in predicting preterm delivery. *Archives of gynecology and obstetrics*, 285(1):255–258, 2012.
- [33] Sharon Maslovitz, Joseph Hartoov, Igal Wolman, Ariel Jaffa, Joseph B Lessing, and Gideon Fait. Cervical length in the early second trimester for detection of triplet pregnancies at risk for preterm birth. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 23(9):1187–1191, 2004.
- [34] Lindsey C Carlson, Stephanie T Romero, Mark L Palmeri, A Muñoz del Rio, Sean M Esplin, Veronica M Rotemberg, Timothy J Hall, and Helen Feltovich. Changes in shear wave speed pre-and post-induction of labor: a feasibility study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 46(1):93–98, 2015.
- [35] Roger B Newman, Robert L Goldenberg, Jay D Iams, Paul J Meis, Brian M Mercer, Atef H Moawad, Elizabeth Thom, Menachem Miodovnik, Steve N Caritis, Mitchell Dombrowski, et al. Preterm prediction study: comparison of the cervical score and bishop score for prediction of spontaneous preterm delivery. *Obstetrics and gynecology*, 112(3):508, 2008.
- [36] James P Nott, Elizabeth A Bonney, James D Pickering, and Nigel AB Simpson. The structure and function of the cervix during pregnancy. *Translational Research in Anatomy*, 2:1–7, 2016.
- [37] Edward H Bishop. Pelvic scoring for elective induction. *Obstetrics & Gynecology*, 24(2):266–268, 1964.
- [38] Narendra Malhotra, PK Shah, Pratap Kumar, Prashant Acharya, Sonal Panchal, and Jaideep Malhotra. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. JP Medical Ltd, 2014.
- [39] Michael P O’Connell, John Tidy, Steve J Wisher, Nick J Avis, Brian H Brown, and Stephen W Lindow. An in vivo comparative study of the pregnant and nonpregnant cervix using electrical impedance measurements. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 107(8):1040–1041, 2000.

- [40] Barbara L McFarlin, Timothy A Bigelow, Y Laybed, WD O'brien, Michael L Oelze, and JS Abramowicz. Ultrasonic attenuation estimation of the pregnant cervix: a preliminary report. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 36(2):218–225, 2010.
- [41] Anant Agrawal, Urs Utzinger, Carrie Brookner, Costas Pitris, Michele Follen Mitchell, and Rebecca Richards-Kortum. Fluorescence spectroscopy of the cervix: influence of acetic acid, cervical mucus, and vaginal medications. *Lasers in surgery and medicine*, 25(3):237–249, 1999.
- [42] Lisa M Reusch, Janelle Anderson, Lindsey C Carlson, Heather A Simmons, Carolyn Retake, Kevin Eliceiri, Helen Feltovich, and Timothy J Hall. Detecting cervical microstructure via ultrasound and optical microscopy. pages 724–727, 2010.
- [43] Christine M O'Brien, Katherine J Cochran, Laura E Masson, Mack Goldberg, Eric Marple, Kelly A Bennett, Jeff Reese, James C Slaughter, and Anita Mahadevan-Jansen. Development of a visually guided raman spectroscopy probe for cervical assessment during pregnancy. *Journal of biophotonics*, 12(2):e201800138, 2019.
- [44] Miguel Parra-Saavedra, Luis Gomez, Antonio Barrero, Guillermo Parra, Fernando Vergara, and Elena Navarro. Prediction of preterm birth using the cervical consistency index. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 38(1):44–51, 2011.
- [45] Jonathan Ophir, Ignacio Cespedes, Hm Ponnekanti, Youseph Yazdi, and Xin Li. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasonic imaging*, 13(2):111–134, 1991.
- [46] Hyunjung Kim and Han Sung Hwang. Elastographic measurement of the cervix during pregnancy: Current status and future challenges. *Obstetrics & gynecology science*, 60(1):1–7, 2017.
- [47] Christoph F Dietrich, Richard G Barr, André Farrokh, Manjiri Dighe, Michael Hocke, Christian Jenssen, Yi Dong, Adrian Saftoiu, and Roald Flesland Havre. Strain elastography-how to do it? *Ultrasound international open*, 3(04):E137–E149, 2017.
- [48] Tetsuo Ono, Daisuke Katsura, Kazutaka Yamada, Kaori Hayashi, Akiko Ishiko, Shunichiro Tsuji, Fuminori Kimura, Kentaro Takahashi, and Takashi Murakami. Use of ultrasound shear-wave elastography to evaluate change in cervical stiffness during pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 43(9):1405–1410, 2017.
- [49] Francisca S Molina, Luis F Gomez, Marcelo C Padilla, and Kypros H Nicolaides. Quantification of cervical elastography: a reproducibility study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 39(6):685–689, 2012.

- [50] Arrigo Fruscalzo, Ralf Schmitz, Walter Klockenbusch, and Johannes Steinhard. Reliability of cervix elastography in the late first and second trimester of pregnancy. *Ultraschall in der Medizin*, 33(7):E101, 2012.
- [51] Edgar Hernandez-Andrade, Sonia S Hassan, Hyunyoung Ahn, Steven J Korzeniewski, Lami Yeo, Tinnakorn Chaiworapongsa, and Roberto Romero. Evaluation of cervical stiffness during pregnancy using semiquantitative ultrasound elastography. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 41(2):152–161, 2013.
- [52] Jeffrey Bamber, David Cosgrove, Christoph F Dietrich, J Fromageau, J Bojunga, F Calliada, V Cantisani, Jean-Michel Correas, M D'onofrio, EE Drakonaki, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*, 34(02):169–184, 2013.
- [53] Vijay Shamdasani and Yongmin Kim. Two-dimensional autocorrelation method for ultrasound-based strain estimation. In *Engineering in Medicine and Biology Society, 2004. IEMBS'04. 26th Annual International Conference of the IEEE*, volume 1, pages 1380–1383. IEEE, 2004.
- [54] Seungsoo Kim, Salavat R Aglyamov, Suhyun Park, Matthew O'Donnell, and Stanislav Y Emelianov. An autocorrelation-based method for improvement of sub-pixel displacement estimation in ultrasound strain imaging. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 58(4):838–843, 2011.
- [55] Tsuyoshi Shiina, Kathryn R Nightingale, Mark L Palmeri, Timothy J Hall, Jeffrey C Bamber, Richard G Barr, Laurent Castera, Byung Ihn Choi, Yi-Hong Chou, David Cosgrove, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound in medicine & biology*, 41(5):1126–1147, 2015.
- [56] Armen P Sarvazyan, Oleg V Rudenko, and Wesley L Nyborg. Biomedical applications of radiation force of ultrasound: historical roots and physical basis. *Ultrasound in medicine & biology*, 36(9):1379–1394, 2010.
- [57] Armen P Sarvazyan, Matthew W Urban, and James F Greenleaf. Acoustic waves in medical imaging and diagnostics. *Ultrasound in medicine & biology*, 39(7):1133–1146, 2013.
- [58] Lindsey C Carlson, Helen Feltovich, Mark L Palmeri, Alejandro Munoz del Rio, and Timothy J Hall. Statistical analysis of shear wave speed in the uterine cervix. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 61(10):1651–1660, 2014.
- [59] Ivan M Rosado-Mendez, Quinton W Guerrero, Lindsey C Drehfal, Andrew P Santoso, Swetha Subramanian, Sarah Kohn, Michele Shotzko, Mark L Palmeri, Helen Feltovich, and Timothy J

- Hall. Changes in cervical stiffness during pregnancy: Preliminary assessment with shear wave elasticity imaging in the Rhesus macaque. In *AIP Conference Proceedings*, volume 1747, page 050002. AIP Publishing, 2016.
- [60] Sandra O'Hara, Marilyn Zelesco, and Zhonghua Sun. Shear wave elastography on the uterine cervix: Technical development for the transvaginal approach. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 38(4):1049–1060, 2019.
- [61] Sandra O'Hara, Marilyn Zelesco, and Zhonghua Sun. Shear wave elastography of the maternal cervix: A transabdominal technique. *Australasian Journal of Ultrasound in Medicine*, 22(2):96–103, 2019.
- [62] Bo Wang, Yong Zhang, Shuangshuang Chen, Xiaowei Xiang, Juan Wen, Mei Yi, Baiyun He, and Bing Hu. Diagnostic accuracy of cervical elastography in predicting preterm delivery: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 98(29):e16449, 2019.
- [63] Lindsey C Carlson, Timothy J Hall, Ivan M Rosado-Mendez, Lu Mao, and Helen Feltovich. Quantitative assessment of cervical softening during pregnancy with shear wave elasticity imaging: an in vivo longitudinal study. *Interface focus*, 9(5):20190030, 2019.
- [64] Edgar Hernandez-Andrade, Eli Maymon, Suchaya Luewan, Gaurav Bhatti, Mohammad Mehrmohammadi, Offer Erez, Percy Pacora, Bogdan Done, Sonia S Hassan, and Roberto Romero. A soft cervix, categorized by shear-wave elastography, in women with short or with normal cervical length at 18–24 weeks is associated with a higher prevalence of spontaneous preterm delivery. *Journal of perinatal medicine*, 46(5):489–501, 2018.
- [65] Marie Muller, Dora Ait-Belkacem, Mahdiah Hessabi, Jean-Luc Gennisson, Gilles Grangé, François Goffinet, Edouard Lecarpentier, Dominique Cabrol, Mickaël Tanter, and Vassilis Tsatsaris. Assessment of the cervix in pregnant women using shear wave elastography: a feasibility study. *Ultrasound in medicine & biology*, 41(11):2789–2797, 2015.
- [66] Matthew Graham JE. Measuring tissue stiffness using ultrasound.
- [67] Kristin Myers, Simona Socrate, Dimitrios Tzeranis, and Michael House. Changes in the biochemical constituents and morphologic appearance of the human cervical stroma during pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 144:S82–S89, 2009.
- [68] Kristin M Myers, Anastassia P Paskaleva, Michael House, and Simona Socrate. Mechanical and biochemical properties of human cervical tissue. *Acta biomaterialia*, 4(1):104–116, 2008.
- [69] Keisuke Imada, Takashi Sato, Kazuyoshi Hashizume, Akihide Tanimoto, Yasuyuki Sasaguri, and Akira Ito. The extracellular matrix of the uterus, cervix and fetal membranes: Synthesis,

- degradation and hormonal regulation the extracellular matrix of the uterus, cervix and fetal membranes: Synthesis, degradation and hormonal regulation. *Biological & pharmaceutical bulletin*, 25(9):1223–1227, 2002.
- [70] Klaus Von Maillot and Barbara K Zimmermann. The solubility of collagen of the uterine cervix during pregnancy and labour. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 220(4):275–280, 1976.
- [71] HP Kleissl, Michel Van Der Rest, Frederick Naftolin, Francis H Glorieux, and Alberto De Leon. Collagen changes in the human uterine cervix at parturition. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 130(7):748–753, 1978.
- [72] Robert E Garfield, George Saade, Catalin Buhimschi, Irina Buhimschi, Li Shi, Song Q Shi, and Kristof Chwalisz. Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labour. *Human Reproduction Update*, 4(5):673–695, 1998.
- [73] Akira Ito, Kenji Kitamura, Yo Mori, and Shun Hirakawa. The change in solubility of type i collagen in human uterine cervix in pregnancy at term. *Biochemical medicine*, 21(3):262–270, 1979.
- [74] Lena Granström, Gosta Ekman, and Anders Malmström. Insufficient remodelling of the uterine connective tissue in women with protracted labour. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 98(12):1212–1216, 1991.
- [75] Bin Huang, Lindsey Carlson Drehfal, Ivan M Rosado-Mendez, Quinton W Guerrero, Mark L Palmeri, Heather A Simmons, Helen Feltovich, and Timothy J Hall. Estimation of shear wave speed in the Rhesus macaques’ uterine cervix. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 63(9):1243–1252, 2016.
- [76] Ivan M Rosado-Mendez, Lindsey C Carlson, Kaitlin M Woo, Andrew P Santoso, Quinton W Guerrero, Mark L Palmeri, Helen Feltovich, and Timothy J Hall. Quantitative assessment of cervical softening during pregnancy in the Rhesus macaque with shear wave elasticity imaging. *Physics in Medicine & Biology*, 63(8):085016, 2018.
- [77] Roderic Lakes and Roderic S Lakes. *Viscoelastic materials*. Cambridge University Press, 2009.
- [78] W Michael Lai, David H Rubin, Erhard Krempl, and David Rubin. *Introduction to continuum mechanics*. Butterworth-Heinemann, 2009.
- [79] Ned C Rouze, Mark L Palmeri, and Kathryn R Nightingale. An analytic, Fourier domain description of shear wave propagation in a viscoelastic medium using asymmetric Gaussian sources. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 138(2):1012–1022, 2015.

- [80] Ned C Rouze, Yufeng Deng, Courtney A Trutna, Mark L Palmeri, and Kathryn R Nightingale. Characterization of viscoelastic materials using group shear wave speeds. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 65(5):780–794, 2018.
- [81] Wang Yao, Kyoko Yoshida, Michael Fernandez, Joy Vink, Ronald J Wapner, Cande V Ananth, Michelle L Oyen, and Kristin M Myers. Measuring the compressive viscoelastic mechanical properties of human cervical tissue using indentation. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 34:18–26, 2014.
- [82] Ned C Rouze, Michael H Wang, Mark L Palmeri, and Kathryn R Nightingale. Robust estimation of time-of-flight shear wave speed using a radon sum transformation. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 57(12):2662–2670, 2010.
- [83] Thomas Deffieux, Gabriel Montaldo, Mickaël Tanter, and Mathias Fink. Shear wave spectroscopy for in vivo quantification of human soft tissues visco-elasticity. *IEEE transactions on medical imaging*, 28(3):313–322, 2009.
- [84] Kathryn R Nightingale, Ned C Rouze, Stephen J Rosenzweig, Michael H Wang, Manal F Abdelmalek, Cynthia D Guy, and Mark L Palmeri. Derivation and analysis of viscoelastic properties in human liver: impact of frequency on fibrosis and steatosis staging. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 62(1):165, 2015.
- [85] Tsvi Meidav. Viscoelastic properties of the standard linear solid. *Geophysical Prospecting*, 12(1):80–99, 1964.
- [86] Juan Tomás Celigüeta Lizarza. *Método de los elementos finitos para análisis estructural*. Escuela Superior de Ingenieros Industriales, Universidad de Navarra, 2000.
- [87] Wilhelmus A Van Duyl, ATM van der Zon, and Aat C Drogendijk. Stress relaxation of the human cervix: a new tool for diagnosis of cervical incompetence. *Clinical Physics and Physiological Measurement*, 5(3):207–218, 1984.
- [88] William R Barone, Andrew J Feola, Pam A Moalli, and Steven D Abramowitch. Viscoelastic behavior of the rat uterine cervix at mid-pregnancy. In *ASME 2010 Summer Bioengineering Conference*, pages 697–698. American Society of Mechanical Engineers, 2010.
- [89] Kristin M Myers, Simona Socrate, Anastassia Paskaleva, and Michael House. A study of the anisotropy and tension/compression behavior of human cervical tissue. *Journal of biomechanical engineering*, 132(2):021003, 2010.
- [90] Laura Peralta, Guillermo Rus, Nicolas Bochud, and Francisca S Molina. Assessing viscoelasticity of shear wave propagation in cervical tissue by multiscale computational simulation. *Journal of biomechanics*, 48(9):1549–1556, 2015.

- [91] Alin Achim, Anastasios Bezerianos, and Panagiotis Tsakalides. Novel bayesian multiscale method for speckle removal in medical ultrasound images. *IEEE transactions on medical imaging*, 20(8):772–783, 2001.
- [92] Daniel Grolemond and Chen S Tsai. Statistical moments of backscattered ultrasound in porous fiber reinforced composites. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 45(2):295–304, 1998.
- [93] Douglas Dumont, Mark Palmeri, Stephanie Eyerly, Patrick Wolf, and Brett Byram. Feasibility of using a generalized-gaussian Markov random field prior for bayesian speckle tracking of small displacements. In *Ultrasonics Symposium (IUS), 2014 IEEE International*, pages 1845–1848. IEEE, 2014.
- [94] Charlie Demené, Thomas Deffieux, Mathieu Pernot, Bruno-Félix Osmanski, Valérie Biran, Jean-Luc Gennisson, Lim-Anna Sieu, Antoine Bergel, Stephanie Franqui, Jean-Michel Cooreas, et al. Spatiotemporal clutter filtering of ultrafast ultrasound data highly increases Doppler and fUltrasound sensitivity. *IEEE transactions on medical imaging*, 34(11):2271–2285, 2015.
- [95] Charles F Van Loan. Generalizing the singular value decomposition. *SIAM Journal on Numerical Analysis*, 13(1):76–83, 1976.
- [96] Louis L Scharf. Statistical signal processing. 98, 1991.
- [97] Samuel Sanford Shapiro and Martin B Wilk. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*, 52(3/4):591–611, 1965.
- [98] Miklos Z Kiss, Maritza A Hobson, Tomy Varghese, Josephine Harter, Mark A Kliever, Ellen M Hartenbach, and James A Zagzebski. Frequency-dependent complex modulus of the uterus: preliminary results. *Physics in Medicine & Biology*, 51(15):3683, 2006.
- [99] Michael Wang, Brett Byram, Mark Palmeri, Ned Rouze, and Kathryn Nightingale. On the precision of time-of-flight shear wave speed estimation in homogeneous soft solids: initial results using a matrix array transducer. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 60(4):758–770, 2013.
- [100] Guangming Shi, Chongyu Chen, Jie Lin, Xuemei Xie, and Xuyang Chen. Narrowband ultrasonic detection with high range resolution: separating echoes via compressed sensing and singular value decomposition. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 59(10):2237–2253, 2012.
- [101] Flemming Forsberg. On the usefulness of singular value decomposition-arma models in Doppler ultrasound. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 38(5):418–428, 1991.

- [102] Cristiana Golfetto, Ingvild Kinn Ekroll, Hans Torp, and Jørgen Avdal. 3d coronary blood flow imaging: A comparison of automatic adaptive clutter filters. In *2018 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS)*, pages 1–4. IEEE, 2018.
- [103] Javier Brum, Miguel Bernal, Jean L Gennisson, and Mickael Tanter. In vivo evaluation of the elastic anisotropy of the human achilles tendon using shear wave dispersion analysis. *Physics in Medicine & Biology*, 59(3):505, 2014.
- [104] Laura Peralta, Francisca Sonia Molina, Juan Melchor, Luisa Fernanda Gómez, Paloma Mas-só, Jesús Florido, and Guillermo Rus. Transient elastography to assess the cervical ripening during pregnancy: A preliminary study. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*, 38(04):395–402, 2017.
- [105] Helen Feltovich. Evaluación cervical. *Obstet Gynecol*, 130:51–63, 2017.
- [106] Michael House, David L Kaplan, and Simona Socrate. Relationships between mechanical properties and extracellular matrix constituents of the cervical stroma during pregnancy. 33(5):300–307, 2009.
- [107] Slawomir Wozniak, Piotr Czuczwar, Piotr Szkodziak, Pawel Milart, Ewa Wozniakowska, and Tomasz Paszkowski. Elastography in predicting preterm delivery in asymptomatic, low-risk women: a prospective observational study. *BMC pregnancy and childbirth*, 14(1):238, 2014.
- [108] David R Bacon and Adam Shaw. Experimental validation of predicted temperature rises in tissue-mimicking materials. *Physics in Medicine & Biology*, 38(11):1647, 1993.
- [109] Claire Doody, Helen Porter, Francis A Duck, and Victor F Humphrey. In vitro heating of human fetal vertebra by pulsed diagnostic ultrasound. *Ultrasound in medicine & biology*, 25(8):1289–1294, 1999.
- [110] Eyal Sheiner, Ilana Shoham-Vardi, Xavier Pombar, Michael J Hussey, Howard T Strassner, and Jacques S Abramowicz. An increased thermal index can be achieved when performing Doppler studies in obstetric sonography. *Journal of ultrasound in medicine*, 26(1):71–76, 2007.
- [111] Maha Issaoui, A Debost-Legrand, Katrin Skerl, Benoit Chauveau, Benoit Magnin, Amélie Delabaere, Louis Boyer, M-P Sauvart-Rochat, and Didier Lémery. Shear wave elastography safety in fetus: A quantitative health risk assessment. *Diagnostic and interventional imaging*, 99(9):519–524, 2018.
- [112] Caroline Diguisto, Emmanuel G Simon, Samuel Callé, Redouane Ternifi, Jean-Pierre Reme-niéras, Philippe Hervé, and Franck Perrotin. Ultrasonic elastography exploration of the foetal brain: A case of atypical choroid plexus papilloma. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 37(4):525–527, 2017.

- [113] Kathinka Retz, Spiros Kotopoulos, Torvid Kiserud, Knut Matre, Geir E Eide, and Ragnar Sande. Measured acoustic intensities for clinical diagnostic ultrasound transducers and correlation with thermal index. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 50(2):236–241, 2017.
- [114] Tina Fuhrmann, Reinhard Kubale, Walter Krämer, Jonas Ströder, and Adam Buecker. Quality control of elastography measurements—influencing factors and pitfalls. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*, 37(S 01):P4–23, 2016.
- [115] Sean Cournane, Andrew J Fagan, and Jon E Browne. Review of ultrasound elastography quality control and training test phantoms. *Ultrasound*, 20(1):16–23, 2012.

Índice de figuras

1.1	(a) Diagrama general del sistema reproductor femenino (Modificado de salud.uncomo.com). (b) Imagen por segundo armónico del canal cervical en humanos (izquierda) y primates (derecha) que muestra el arreglo circunferencial de fibras de colágeno [30].	7
1.2	Imagen de ultrasonido transvaginal que cuantifica la longitud del cérvix en una paciente en la semana 22 (izquierda) y 28 (derecha. La línea amarilla denota la longitud del cérvix [31].) . . .	8
1.3	Ejemplos de una adquisición de imagen de elastografía cuasiestática en un cáncer de mama con un compresión adecuada (izquierda) y excesiva (derecha). Debido a la alinealidad del tejido, en presencia de una presión excesiva se reducirá el contraste del módulo de Young del carcinoma y del tejido adiposo [55].	12
1.4	a) Esquema de la generación de una onda transversal a través de un impulso de fuerza de radiación acústica (ARF por sus siglas en inglés) y b) el análisis de su propagación con haces de ultrasonido convencionales [66].	13
2.1	Esquema de la deformación progresiva en un medio elástico, viscoso y viscoelástico sometido a una tensión constante (Creep) σ_0 . (Modificado de [77])	20
2.2	Mapas de desplazamientos 2D generados por un impulso de fuerza radiación acústica (duración = 100 ms) a partir del cual se elige un perfil a lo largo de un eje transversal x para maniqués computacionales con viscosidad a) b) y c) $\eta = 0.6Pa \cdot s$ y d) e) y f) $\eta = 6Pa \cdot s$ a un tiempo $t = 100$ ms. Gráficas de desplazamientos inducidos a lo largo del perfil lateral vs. tiempo para (b) el medio menos y (e) más viscoso. Velocidades de partícula a lo largo del perfil lateral vs. tiempo para (c) el medio menos y (f) más viscoso. La línea blanca representa la trayectoria que parametriza los máximos a lo largo del tiempo. En el medio menos viscoso las pendientes de las rectas b) y c) tienden a parecerse, mientras que en el de mayor viscosidad difieren. Esto se debe a que en el medio más viscoso, el factor de peso de la ecuación 2.12 da mayor peso a mayores frecuencias que en un medio menos viscoso.	22

2.3	a) Mapa 2D de las velocidades de partícula inducidas mediante un impulso de fuerza de radiación acústica en un medio con $\eta = 6 Pa \cdot s$ a $t = 100$ ms. A partir de este mapa se aplica una transformada de Fourier bidimensional para analizar la distribución de energía a cada frecuencia espacial y temporal. b) Transformada bidimensional del mapa de velocidades de partícula en función del tiempo. La línea blanca es la curva Z que parametriza la frecuencia espacial óptima en función de la frecuencia temporal. c) Método de Radón propuesto por Nightingale et al [84] para encontrar el punto al cuál ocurre la máxima energía (punto blanco) d) Ejemplos de distintas curvas de dispersión que demuestran la dependencia de la velocidad de fase en función de la frecuencia para medios con distintos grados de viscosidad. La línea azul representa un medio 10 veces más viscosos que el de la línea café en donde no parece haber una dependencia de C_p con la frecuencia	24
2.4	Diagrama del modelo del sólido lineal estándar. Este sistema consta de dos contribuciones conectadas en paralelo. La primera parte es puramente elástica y está descrita por un resorte con módulo de Young E_1 . La segunda parte es la componente viscoelástica compuesta por un resorte de módulo de Young E_2 conectado en serie a un amortiguador con viscosidad η	24
3.1	Esquema del experimento simulado. Se genera una onda de corte mediante un impulso de fuerza de radiación acústica creado por un transductor externo y en contacto con el medio. La simetría del pulso es gaussiana con un ancho del haz determinado (línea roja). Se modelan los desplazamientos inducidos dentro de la ventana de simulación de 20×60 mm.	27
3.2	Curvas del módulo de relajación $G(t)$ (azul y naranja), pertenecientes al artículo de <i>Peralta et. al</i> y las de materiales simulados en esta tesis. Como las curvas de las simulaciones están delimitadas por las curvas correspondientes a trabajos previos, se puede decir que el módulo de relajación de las simulaciones es representativo de un cervix.	29
3.3	Diagrama de la suma de fasores producidos por la dispersión de la onda de ultrasonido que atraviesa un medio. El fasor resultante posee una amplitud con distribución de Rayleigh y una fase de distribución uniforme	30
3.4	Espectros proyectados de velocidades de partícula para un medio de viscosidad de $6 Pa \cdot s$ con y sin influencia de ruido añadido (curvas naranja y azul respectivamente). Se observa que el espectro aumenta en función de la frecuencia cuando existe una componente de ruido, y tiende a cero sin ella. Las líneas amarilla y verde son la parametrización del espectro con ruido a altas y bajas frecuencias. La intersección de ambas permite determinar la frecuencia de corte.	34
3.5	Ejemplo de la matriz de covarianza de la señal espacio-temporal (izquierda) y el espectro de valores singulares (derecha) de un medio simulado sin ruido.	36
3.6	Diagrama de la adquisición de datos en macacos vía transrectal utilizando un transductor intracavitario (izquierda). Imagen en modo B adquiridas del cervix en donde se señalan las regiones anterior y posterior del tejido [76].	37

3.7 Ejemplo de una medición que pasó (a), b), c) y d)) y no pasó (e), f), g) y h)) cada uno de los cuatro criterios de selección. De izquierda a derecha: a) y e) mapa del promedio temporal de los desplazamientos axiales en función de los laterales. b) y f) intensidad de los desplazamientos promedios (líneas rosas) comparados con el nivel de ruido de la adquisición de referencia (líneas negras), la línea punteada negra representa el promedio de la línea sólida negra, y la línea puntada roja 3 desviaciones estándar de la línea punteada negra. c) y g) desplazamiento lateral promedio en función del tiempo que permite identificar si aún hay influencia del estímulo. d) y h) velocidad de partícula lateral vs. tiempo. 39

3.8 Ejemplo de una medición que pasó (a), b) y c)) y no pasó (d,) e) y f)) el criterio de los -6 dB: a) y d) espectro de potencias de k vs frecuencia temporal, b)y e) desplazamiento lateral promedio en función del tiempo y c) y f) velocidad de partícula lateral vs. tiempo. 39

4.1 Valores de R para los pulsos de 100 μm (a) y 400 μm (b) en las simulaciones sin ruido. 44

4.2 Valores del contraste de R para los pulsos de 100 μm (a) y 400 μm (b) para diferentes duraciones de estímulo en las simulaciones sin ruido. 44

4.3 Gráficas del parámetro S para los pulsos de 100 μm (a) y 400 μm (b) en las simulaciones sin ruido. 45

4.4 Valores del contraste de R para los pulsos de 100 μm (a) y 400 μm (b) para diferentes duraciones de estímulo en las simulaciones sin ruido. 45

4.5 Comparación de los desplazamientos inducidos a $t_{max} = 100$ ms para el medio menos viscoso (a) y más viscoso (b) con un nivel de ruido de $k = 0.02$. Las imágenes de la izquierda representan a las simulaciones sin ruido. Las de la derecha, con ruido. 46

4.6 Valores de la CNR de R y S en función de la viscosidad para los distintos niveles de ruido utilizando el menor ancho y duración de pulso. 47

4.7 Razón contraste a ruido (CNR) de los parámetros R y S como función del ruido para medios de baja viscosidad (1.2 Pa.s) y de alta viscosidad (6 Pa.s). 48

4.8 Valores de frecuencia de corte obtenidos a través del método automatizado descrito en la sección 2.3.1, como función del parámetro de ruido K. Cada curva corresponde a un valor de viscosidad diferente. 49

4.9 Valores de S (izquierda) y la CNR de S (derecha) calculados con el filtro pasa baja con frecuencia de corte automaitzada. Cada curva representa los distintos niveles de viscosidad del medio. Para la CNR, las curvas que no se reportaron tuvieron desviación estándar cero. . . 49

4.10 Valores de CNR en función del eigenvalor de corte para el medio más viscoso (6 Pa.s) y menos viscoso (0.8 Pa.s). 50

4.11 Valores calculados de S en función del eigenvalor de corte comparado con el valor esperado de la simulación sin ruido (líneas punteadas naranja) para un medio de 0.6 (izquierda) y 6 (derecha) Pa.s 50

4.12 Razón contraste-error total (CER) en función del índice del eigenvalor de corte para medios con viscosidad de 1.2 Pa.s (curva azul) y 6.0 Pa.s (curva naranja). El nivel de ruido es $K=0.1$. . .	51
4.13 Valores de S (izquierda) y la CNR de S (derecha) calculados con el filtro por descomposición de valores singulares. Cada curva representa los distintos niveles de viscosidad del medio. . .	52
4.14 Razón contraste-ruido (CNR) para los valores de R y S con (curvas sólidas) y sin (curvas punteadas) reducción de ruido por SVD. (a) Medio con 1.2 Pa.s (b) Medio con 6.0 Pa.s. . . .	52
4.15 Desplazamientos de partícula (izquierda), velocidades de partícula (centro) y curva de dispersión (derecha) para el sujeto R0039 en la semana 10 (a, b) y c)) y 23 (d, e) y f)) de gestación	53
4.16 Gráficas de cajas y bigotes para el parámetro S en función de la semana de gestación para la región anterior (izquierda) y posterior (derecha del cérvix).	56

Índice de cuadros

1.1	VARIABLES DEL PUNTAJE DE BISHOP: Dilatación, que indica qué tan abierto está el canal de la apertura externa. Estación, que se mide respecto a la espina ciática, negativo si la cabeza del feto está por delante de la espina y positivo si está debajo. Maduración, que indica qué tanto se ha acortado la longitud del cérvix respecto a su tamaño original. Consistencia del botón cervical de la apertura externa. Posición, que conforme aumenta la edad de gestación el cérvix suele acercarse más a la región anterior. El médico ginecobstetra asigna a su criterio un puntaje (del 0 al 3) para cada una de las componentes de acuerdo a las características del cérvix. El puntaje total es la suma del valor de cada componente. Un puntaje total de 5 o menos sugiere que la labor de parto aún va a tardar en comenzar. Un puntaje total de 9 o más indica que la labor de parto puede ocurrir en cualquier momento [37].	9
2.1	Ventajas y desventajas de los métodos de análisis de velocidad de grupo en el dominio temporal y velocidad de fase en el dominio de frecuencias.	23
3.1	Características de los macacos del estudio. Para cada macaco se tomaron medidas del tejido en la región anterior y posterior respecto al canal cervical durante las semanas de gestación 10 y 23. Estas dos semanas fueron los datos adquiridos más próximos al inicio y final del embarazo que lograron pasar los criterios de exclusión.	37
4.1	Cantidad de datos que pasaron y no pasaron cada criterio de pre-selección del 1 al 4 descritos en el capítulo anterior. La semana 10 tuvo un total de 80 datos para los macacos que pasaron los criterios. La semana 23, 88.	54
4.2	Resultados de la prueba Shapiro-Wilk para los cuatro grupos seleccionados con un valor $\alpha = 0.05$	54
4.3	Valores estimados (pendientes), desviaciones estándar, valor p y valores mínimo y máximo de los coeficientes del modelo lineal de efectos mixtos con significancia	55
7.1	Valores calculados de R (izquierda) y S (derecha) en cada una de las repeticiones independientes para los 4 niveles de ruido y una viscosidad de 0.6 Pa.s. Los valores esperados de cada parámetro son $R = 1.13$ y $S = 0.51$	65

7.2	Valores calculados de R (izquierda) y S (derecha) en cada una de las repeticiones independientes para los 4 niveles de ruido y una viscosidad de 1.2 Pa.s. Los valores esperados de cada parámetro son $R = 1.17$ y $S = 1.51$	66
7.3	Valores calculados de R (izquierda) y S (derecha) en cada una de las repeticiones independientes para los 4 niveles de ruido y una viscosidad de 4 Pa.s. Los valores esperados de cada parámetro son $R = 2.66$ y $S = 5.51$	67
7.4	Valores calculados de R (izquierda) y S (derecha) en cada una de las repeticiones independientes para los 4 niveles de ruido y una viscosidad de 6 Pa.s. Los valores esperados de cada parámetro son $R = 2.64$ y $S = 7.51$	68
7.5	Valores calculados del promedio, contraste, ruido, y CNR de R para distintos niveles de ruido y viscosidad. Por tratarse del medio de referencia, los parámetros de contraste no están definidos para el nivel de viscosidad de 0.6 Pa.s.	69
7.6	Valores calculados del promedio, contraste, ruido, y CNR de S para distintos niveles de ruido y viscosidad. Por tratarse del medio de referencia, los parámetros de contraste no están definidos para el nivel de viscosidad de 0.6 Pa.s.	70
7.7	Valores calculados de S para el filtro pasa bajas (izquierda) y el filtro basado en descomposición de valores singulares (derecha) para los 4 niveles de ruido y una viscosidad de 0.6 Pa.s. El valor esperado de S es de 0.51	71
7.8	Valores calculados de S para el filtro pasa bajas (izquierda) y el filtro basado en descomposición de valores singulares (derecha) para los 4 niveles de ruido y una viscosidad de 0.8 Pa.s. El valor esperado de S es de 1.01	72
7.9	Valores calculados de S para el filtro pasa bajas (izquierda) y el filtro basado en descomposición de valores singulares (derecha) para los 4 niveles de ruido y una viscosidad de 1.2 Pa.s. El valor esperado de S es de 1.51	73
7.10	Valores calculados de S para el filtro pasa bajas (izquierda) y el filtro basado en descomposición de valores singulares (derecha) para los 4 niveles de ruido y una viscosidad de 1.6 Pa.s. El valor esperado de S es de 2.51	73
7.11	Valores calculados de S para el filtro pasa bajas (izquierda) y el filtro basado en descomposición de valores singulares (derecha) para los 4 niveles de ruido y una viscosidad de 2 Pa.s. El valor esperado de S es de 3.01	74
7.12	Valores calculados de S para el filtro pasa bajas (izquierda) y el filtro basado en descomposición de valores singulares (derecha) para los 4 niveles de ruido y una viscosidad de 4 Pa.s. El valor esperado de S es de 5.51	74
7.13	Valores calculados de S para el filtro pasa bajas (izquierda) y el filtro basado en descomposición de valores singulares (derecha) para los 4 niveles de ruido y una viscosidad de 6 Pa.s. El valor esperado de S es de 7.51	75

7.14 Valores calculados de R (izquierda) y S (derecha) para el filtro basado en descomposición de valores singulares con el valor de corte igual a 7 para los 4 niveles de ruido y una viscosidad de 0.6 Pa.s. Los valores esperados de cada parámetro son $R = 1.13$ y $S = 0.51$ 75

7.15 Valores calculados de R (izquierda) y S (derecha) para el filtro basado en descomposición de valores singulares con el valor de corte igual a 7 para los 4 niveles de ruido y una viscosidad de 1.2 Pa.s. Los valores esperados de cada parámetro son $R = 1.17$ y $S = 1.51$ 76

7.16 Valores calculados de R (izquierda) y S (derecha) para el filtro basado en descomposición de valores singulares con el valor de corte igual a 7 para los 4 niveles de ruido y una viscosidad de 4 Pa.s. Los valores esperados de cada parámetro son $R = 2.66$ y $S = 5.51$ 76

7.17 Valores calculados de R (izquierda) y S (derecha) para el filtro basado en descomposición de valores singulares con el valor de corte igual a 7 para los 4 niveles de ruido y una viscosidad de 6 Pa.s. Los valores esperados de cada parámetro son $R = 2.64$ y $S = 7.51$ 77

7.18 Valores calculados del promedio y la CNR de R y S después de la aplicación del filtro SVD con valor de corte 7 para distintos niveles de ruido en un medio con una viscosidad de 0.6 Pa.s. Por ser el medio de referencia, la CNR de estos valores es cero. 77

7.19 Valores calculados del promedio y la CNR de R y S después de la aplicación del filtro SVD con valor de corte 7 para distintos niveles de ruido en un medio con una viscosidad de 1.2 Pa.s 77

7.20 Valores calculados del promedio y la CNR de R y S después de la aplicación del filtro SVD con valor de corte 7 para distintos niveles de ruido en un medio con una viscosidad de 4 Pa.s 77

7.21 Valores calculados del promedio y la CNR de R y S después de la aplicación del filtro SVD con valor de corte 7 para distintos niveles de ruido en un medio con una viscosidad de 6 Pa.s 78

8.1 Variables asociadas a cada valor calculado de S para el conjunto de datos que pasaron las dos pruebas de selección. Una ROI con valor igual a 1 indica la región posterior y con 0 anterior. 79

8.2 Valores asociados a cada efecto fijo y sus interacciones para el modelo lineal de efectos mixtos de segundo orden que considera la interacción de todas las variables entre si. 82

8.3 Valores recalculados eliminando la contribución de los coeficientes cruzados con un valor p mayor a 0.5 83

8.4	Valores recalculados eliminando la contribución de los coeficientes cruzados con un valor p mayor a 0.1	83
8.5	Valores recalculados eliminando la contribución de los coeficientes cruzados con un valor p mayor a 0.05	83