

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL PERÚ

FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍA



PUCP

**Estudio de técnicas de ultrasonido cuantitativo aplicadas a la detección de
inflamación o IFTA en riñones trasplantados**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA LA OBTENCIÓN DEL
GRADO DE BACHILLER EN CIENCIAS CON MENCIÓN EN
INGENIERÍA ELECTRÓNICA**

AUTOR

Edgar Roberto Acosta Zúñiga

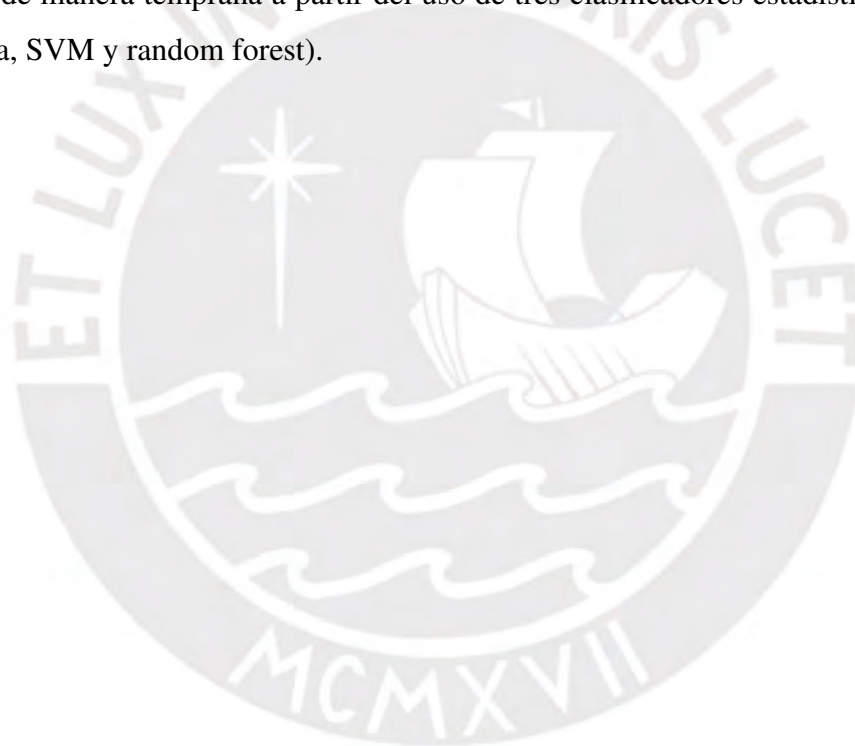
ASESOR:

Roberto Janniel Lavarello Montero

Lima, agosto, 2020

Resumen

El trasplante renal es el tratamiento de elección para pacientes con enfermedades renales en fase terminal. Por este motivo, el monitoreo de los receptores del trasplante es crucial para poder evitar la posible disfunción del injerto, la cual puede conducir a la pérdida de este. La causa más común de falla en el aloinjerto renal es la nefropatía crónica por aloinjerto, caracterizada por un proceso de fibrosis intersticial y atrofia tubular (IFTA). Por tanto, el presente estudio busca realizar un análisis del coeficiente de retrodispersión promedio (aBSC), así como de los parámetros de ultrasonido cuantitativo (QUS) derivados de este, los cuales son el diámetro de dispersión efectivo (ESD) y la concentración acústica efectiva (EAC). Esto con el objetivo de desarrollar un modelo de solución que permita diagnosticar la presencia de inflamación o IFTA en aloinjertos renales de manera temprana a partir del uso de tres clasificadores estadísticos (regresión logística, SVM y random forest).



Índice General

Introducción	1
1. Problemática y antecedentes	2
1.1. Motivación	2
1.2. Estado del Arte	2
1.2.1. Tasa de filtración glomerular estimada (eGFR)	2
1.2.2. Biopsia	3
1.2.3. Imagenología	3
1.2.3.1. Resonancia Magnética (MR)	3
1.2.3.2. Técnicas de Ultrasonido Cuantitativo	4
1.3. Justificación	5
2. Fundamentos teóricos	7
2.1. Visión General	7
2.2. Marco Teórico	7
2.2.1. Puntuaciones de Lesión de Banff	7
2.2.2. Tasa Estimada de Filtración Glomerular (eGFR)	8
2.2.3. Ultrasonido Cuantitativo (QUS)	8
2.2.4. Clasificadores	10
2.2.5. Indicadores de rendimiento	11
2.3. Modelo de Solución	12
Conclusiones	14
Recomendaciones	15
Bibliografía	16

Índice de Figuras

1.1. Análisis de la presencia de IFTA a través del aBCS y la SWS.	5
2.1. Curva ROC (elaboración propia)	12
2.2. Modelo de solución (elaboración propia)	13



Introducción

La nefropatía crónica por aloinjerto (CAN), caracterizada por la presencia de fibrosis intersticial y atrofia tubular (IFTA), es una de las principales causas de pérdida del aloinjerto renal. CAN/IFTA puede progresar en el aloinjerto sin detectarse, esto debido a la falta de marcadores de laboratorio precisos y con la capacidad de detectar la presencia de IFTA de manera temprana [5] [9] [10] [12].

Durante los últimos años, las técnicas de ultrasonido cuantitativo (QUS) basadas en el espectro han demostrado resultados en diversas aplicaciones biomédicas [13]. En base a esto, un estudio preliminar desarrollado por el Laboratorio de Imágenes Médicas de la PUCP, en colaboración con la Clínica Mayo, sugiere la existencia de una relación entre el aumento en magnitud del coeficiente de retrodispersión promedio (aBSC) y la presencia de IFTA [29].

Por tanto, el presente estudio buscará evaluar el desempeño de los parámetros de ultrasonido cuantitativo (ESD¹ y EAC²) en conjunto con el aBSC, a fin de determinar la presencia de inflamación o IFTA en el aloinjerto renal de manera temprana. Esto incluso en los niveles más bajos de la escala de puntuaciones de lesión de Banff.

En el primer capítulo se abordará el estado del arte de las técnicas empleadas actualmente para evaluar lesiones en aloinjertos renales. En el segundo capítulo se desarrollará la teoría de ultrasonido cuantitativo, así como los modelos estadísticos empleados en esta investigación. Finalmente se presentarán las conclusiones y recomendaciones del presente estudio.

¹Diámetro de dispersión efectivo

²Concentración acústica efectiva

Capítulo 1

Problemática y antecedentes

1.1. Motivación

El trasplante renal es el tratamiento de elección para pacientes con enfermedades renales en fase terminal, etapa en la cual los riñones han perdido aproximadamente el 90 % de su capacidad de funcionamiento y filtrado [1] [2]. El trasplante renal proporciona una mejor calidad de vida para el paciente, reduce los costos del tratamiento, reduce las restricciones dietéticas y sobre todo, mejora las expectativas de supervivencia a largo plazo en más de 90 % [3]. Esto contrasta con el tratamiento de diálisis, el cual consiste en la eliminación de los desechos del torrente sanguíneo a través de una máquina, la cual suplente la función de filtrado de los riñones. Por este motivo el monitoreo de los receptores del trasplante es crucial para poder evitar la posible disfunción del injerto, la cual puede conducir a la pérdida de este [4].

1.2. Estado del Arte

En la actualidad, el monitoreo a fin de evaluar la función renal del injerto en el receptor se realiza a través de exámenes de sangre, biopsia y técnicas de imagenología.

1.2.1. Tasa de filtración glomerular estimada (eGFR)

La tasa de filtración glomerular estimada (eGFR por sus siglas en inglés) es un examen realizado a partir de una muestra de sangre, cuya finalidad es evaluar el correcto funcionamiento de los riñones. Este examen consiste en evaluar los niveles de marcadores sustitutos tales como creatinina sérica o cistatina C [5]. Un nivel elevado en alguno de estos marcadores es un posible indicador del desarrollo una de una enfermedad renal crónica, producto de una deficiente

filtración por parte de los glomérulos, que son diminutos filtros localizados en los riñones cuya función es filtrar los residuos de la sangre [6].

- **Creatinina**

Consiste en un producto desecho químico producido por la creatina, la cual es un químico generado por el cuerpo para suministrar energía [7].

- **Cistatina**

Es una proteína con una concentración plasmática estable y eliminación exclusivamente renal [8].

1.2.2. Biopsia

Es un procedimiento efectivo y seguro, realizado con la finalidad de extraer una pequeña muestra de tejido o de células del cuerpo para ser posteriormente analizada en un laboratorio [9]. Este procedimiento permite obtener información sobre el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de pacientes con enfermedad renal, siendo especialmente útil en la evaluación y manejo de pacientes con lesión renal aguda e insuficiencia renal crónica [10] [11]. Si bien la biopsia es un proceso invasivo, este enfoque es actualmente considerado como el “estándar de oro” para el diagnóstico de la mayoría de enfermedades que afectan al riñón trasplantado [12].

1.2.3. Imagenología

La imagenología aplicada a la medicina consiste en un conjunto de técnicas no invasivas, las cuales son usadas en el diagnóstico médico. Estas técnicas pueden ser de naturaleza cualitativa (Ultrasonido en modo-B) o cuantitativa (técnicas basadas en el espectro). La imagenología ha logrado transformar la práctica de la medicina desde la aparición de los rayos-X, manteniéndose en constante evolución [13].

1.2.3.1. Resonancia Magnética (MR)

Es una técnica de imagenología utilizada ampliamente en la evaluación de aloinjertos renales; ya que además de evitar la exposición a la radiación y a los agentes de contraste, también es independiente de la tasa de filtración glomerular. Esta técnica hace uso de un campo magnético y ondas de radiofrecuencia con la finalidad de generar imágenes detalladas de los órganos y tejidos del cuerpo [14].

1.2.3.2. Técnicas de Ultrasonido Cuantitativo

Si bien actualmente existen diversos métodos orientados a la predicción de la enfermedad renal crónica, estos pueden resultar ser **imprecisos y de diagnóstico tardío**, como ocurre en el caso de la eGFR, lo cual puede conducir a un sobrediagnóstico [5]; **invasivos**, tal como ocurre en el caso de la biopsia, la cual además posee la probabilidad de provocar daño en el aloinjerto [9] [10] [11]; o presentar una **correlación inconsistente de resultados** con la histología renal, el cual es el caso de las imágenes de MR, las cuáles además presentan falta de reproducibilidad [12]. Por estos motivos es fundamental el desarrollo de una técnica no invasiva capaz de poder predecir la enfermedad renal crónica (ERC) con mayor precisión, esto con respecto a los métodos utilizados actualmente.

En este sentido, las técnicas de ultrasonido cuantitativo (QUS), basadas en la parametrización del espectro y las estadísticas de envolvente, han demostrado resultados en diversas aplicaciones médicas durante los últimos años. Entre estos resultados se puede apreciar una mejora en la especificidad respecto a las técnicas de imagen actuales, lo cual proporciona capacidades de diagnóstico adicionales [13].

Por tal motivo, miembros del Laboratorio de Imágenes Médicas de la PUCP en colaboración con la Clínica Mayo llevaron a cabo un estudio sobre una muestra de 60 pacientes con aloinjerto renal, a los cuales se les realizó el proceso de biopsia renal de protocolo. Este estudio estuvo enfocado en la obtención y posterior análisis de dos de estos parámetros QUS; los cuales son la velocidad de onda de corte (SWS, la cual proviene de las ondas de corte y cuantifica la rigidez del tejido) y el promedio del coeficiente de retrodispersión (aBSC, el cual se deriva de las ondas longitudinales y cuantifica la eficiencia de dispersión). Se buscó determinar el grado de IFTA en el injerto renal; ya que la presencia no controlada de esta se asocia con resultados estructurales y funcionales adversos, contribuyendo a la posterior pérdida del mismo [15] [16] [17]. Los resultados obtenidos en este estudio demostraron variaciones en la intensidad del aBSC respecto a pacientes con alto grado de IFTA, bajo grado de IFTA y los que carecían de la presencia de esta, tal como se puede observar en la Figura 1.1. Por otro lado, estos resultados mostraron que la SWS no presenta una variación significativa al momento de analizar la presencia de IFTA en aloinjertos renales.

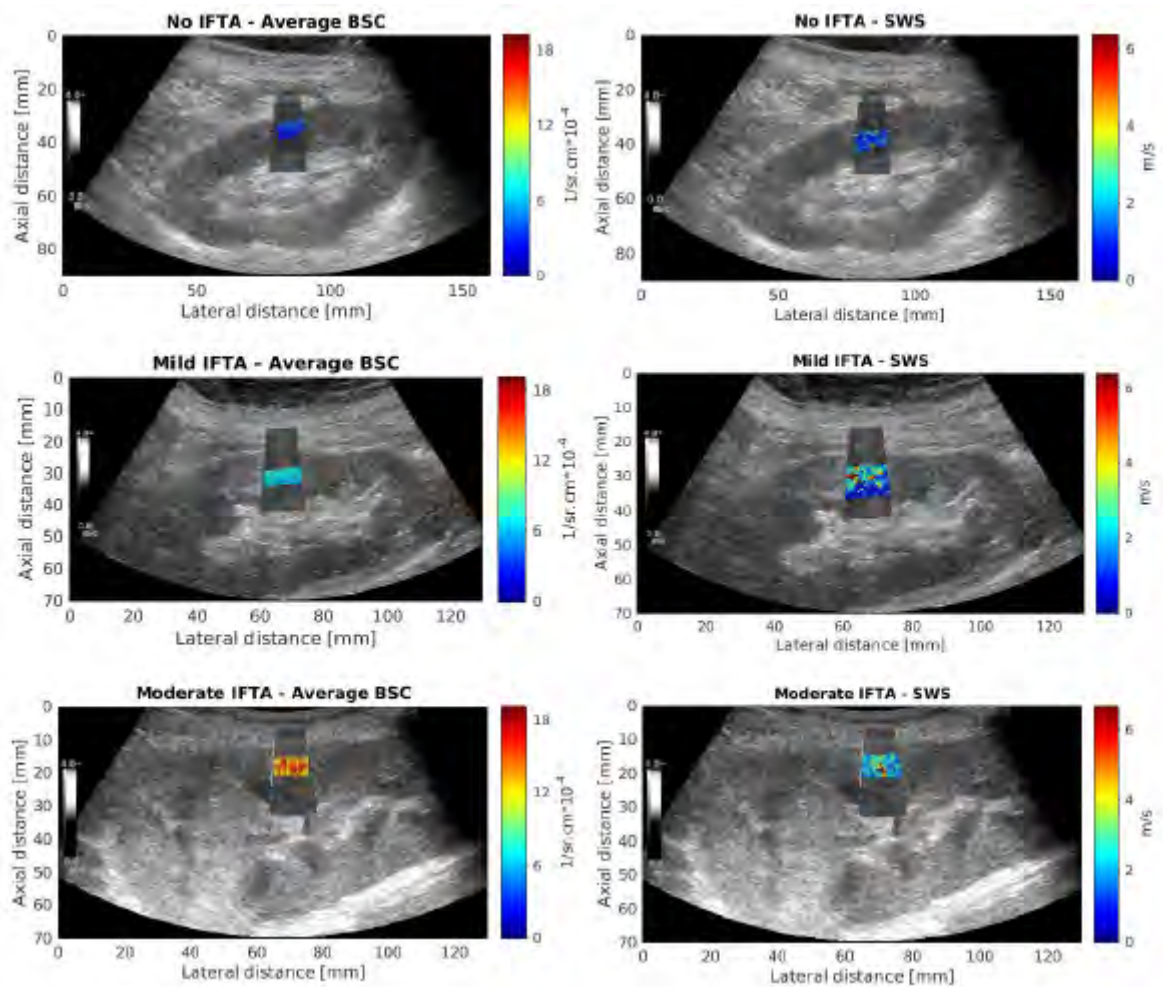


Figura 1.1: Análisis de la presencia de IFTA a través del aBSC y la SWS.

1.3. Justificación

Los resultados previos obtenidos demuestran que la aplicación de los parámetros del aBSC en conjunto con la SWS poseen mayores capacidades de detección de presencia de IFTA en aloinjertos renales en comparación a los métodos no invasivos actuales. Asimismo se debe hacer énfasis en que la solución planteada está basada en el uso de ultrasonido de ondas múltiples, la cual es una técnica no ionizante de aplicación en tiempo real y bajo costo.

El potencial impacto del estudio es su capacidad de detección de la presencia temprana de IFTA aún en los niveles de puntaje más bajo en la escala de Banff; es decir, de la manera más precoz posible. Esto ayudaría a los médicos a realizar un mejor tratamiento para prolongar la vida del aloinjerto.

Para la realización de esta tesis se contará con datos obtenidos de una población total de 80

pacientes receptores de aloinjerto, los cuáles serán suministrados por la Clínica Mayo, a fin de develar mejores métricas estadísticas de sensibilidad, especificidad y precisión.



Capítulo 2

Fundamentos teóricos

2.1. Visión General

El uso de ultrasonido de ondas múltiples basado en la medición del coeficiente de retrodispersión podría dar nuevas luces en la detección de la presencia de IFTA en el aloinjerto renal, la cual está estrechamente relacionada con la enfermedad renal crónica. En este sentido, se utilizarán tres clasificadores estadísticos con la finalidad de determinar una relación entre el aBSC con la presencia de IFTA o inflamación, a fin de predecir la existencia o no de estas en el aloinjerto renal [13].

2.2. Marco Teórico

2.2.1. Puntuaciones de Lesión de Banff

Consiste en una clasificación de consenso internacional, la cual evalúa la presencia y el grado de cambios histopatológicos en el aloinjerto renal a través de la realización de una biopsia. En el desarrollo de este estudio se utilizarán tres casos de puntuación de lesión Banff [18].

- Puntuación de lesión de Banff i (inflamación intersticial)

Este puntaje evalúa el grado de inflamación en áreas no cicatrizadas de la corteza. Su clasificación está dada por:

i0: inflamación en menos del 10 % de parénquima cortical no cicatrizado o inexistente.

i1: inflamación en 10 a 25 % de parénquima cortical no cicatrizado.

i2: inflamación en 26 a 50 % de parénquima cortical no cicatrizado.

i3: inflamación en más del 50 % del parénquima cortical no cicatrizado.

- Puntuación de lesión de Banff ci (fibrosis intersticial)

Este puntaje de lesión evalúa el grado de fibrosis cortical. Su clasificación está dada por:

ci0: fibrosis intersticial en hasta 5 % del área cortical.

ci1: fibrosis intersticial en 6 a 25 % del área cortical (fibrosis intersticial leve).

ci2: fibrosis intersticial en 26 a 50 % del área cortical (fibrosis intersticial moderada).

ci3: fibrosis intersticial en más del 50 % del área cortical (fibrosis intersticial grave).

- Puntuación de lesión de Banff ct (atrofia tubular)

Este puntaje de lesión de Banff evalúa la extensión de la atrofia tubular cortical que generalmente está estrechamente asociada con las áreas afectadas con fibrosis intersticial.

Su clasificación está dada por:

ct0 : no presenta atrofia tubular.

ct1 : atrofia tubular que afecta hasta el 25 % del área de los túbulos corticales.

ct2 : atrofia tubular que afecta del 26 al 50 % del área de los túbulos corticales.

ct3 : atrofia tubular que afecta a más del 50 % del área de los túbulos corticales.

2.2.2. Tasa Estimada de Filtración Glomerular (eGFR)

La eGFR es un examen utilizado para la evaluación de la función renal. Esta se calcula a través de ecuaciones que evalúan los niveles de marcadores sustitutos tales como creatinina sérica o cistatina C [5]. En esta investigación se utilizará la ecuación de cuatro variables derivada del estudio de la modificación de la dieta en enfermedades renales (MDRD) [19].

$$eGFR = 175 * S_{cr(standarizado)}^{-1,154} * edad^{-0,203} * 1,212_{ifblack} * 0,742_{iffemale} \quad (2.1)$$

Asimismo, es necesario indicar que si los valores de GFR son menores a 60 mL/min/1.73 m² en un período de tres meses o más implica la existencia de enfermedad renal crónica [19].

2.2.3. Ultrasonido Cuantitativo (QUS)

Durante la obtención de imágenes médicas de ultrasonido en modo B se puede apreciar la dispersión de ciertas estructuras y órganos en forma de speckle. En este sentido, si las señales de ultrasonido de los tejidos dependen de cambios en las propiedades mecánicas de las estructuras de estos, se hipotetiza que una caracterización apropiada de estas señales podría proveer información no invasiva sobre la microestructura de los tejidos.

Por lo tanto, a fin de caracterizar apropiadamente estas señales se utilizará el método de

parametrización basada en el espectro, el cual está basado en la parametrización del coeficiente de retrodispersión (BSC) del tejido [13].

A Coeficiente de retrodispersión (BSC)

El coeficiente de retrodispersión (BSC) es una propiedad acústica inherente del tejido biológico utilizado para cuantificar las propiedades de dispersión. En este sentido, se define al BSC como la sección transversal de dispersión diferencial por unidad de volumen para un ángulo de dispersión de 180 grados [20].

Para el desarrollo de esta investigación se obtendrá el BSC a partir del método maniquí de referencia. Este método consiste en estimar el BSC de una muestra a partir de la comparación de los datos de eco obtenidos de la muestra con los datos de un maniquí de referencia en el cual los valores de BSC y atenuación son conocidos [13] [21], por lo que se puede obtener el valor del BSC a partir de,

$$\sigma_b^s(f) = \sigma_b^{RPM}(f) e^{-4[\alpha_{RPM}(f)z - \sum_{i=1}^n \alpha_s(f)z_i]} \frac{|S_s(f)|^2}{|S_{RPM}(f)|^2} \quad (2.2)$$

donde $\sigma_b^s(f)$ y $\sigma_b^{RPM}(f)$ son los coeficientes de retrodispersión de la muestra y del maniquí de referencia respectivamente, $|S_s(f)|^2$ y $|S_{RPM}(f)|^2$ son los espectros de potencia promedio de la muestra y de la referencia. Adicionalmente se supone que las mediciones *in vivo* involucran n tejidos (incluido el tejido de interés), por lo cual se define $\alpha_s(f)$ como el coeficiente de atenuación de la muestra (nepers por unidad de distancia) con espesor z_i , mientras que para la referencia se utiliza el coeficiente de atenuación $\alpha_{RPM}(f)$, donde el z que lo acompaña es la distancia existente entre el transductor y el centro de la región de interés.

B Factores de forma

El factor de forma describe la naturaleza geométrica de las partículas de dispersión, en particular el tamaño y la forma, esto lo realiza a partir de la dependencia existente en frecuencia de la intensidad de la onda retrodispersada [22] [23]. Por consiguiente, el BSC puede ser expresado en términos de una función de forma a través de la ecuación,

$$\eta_{(\kappa)} = 0,1112\bar{\eta}\bar{\gamma}_0^2\alpha^6\kappa^4F(\kappa, \alpha) \quad (2.3)$$

donde κ es el número de onda, $\bar{\eta}$ es el número promedio de partículas por unidad de

volumen, γ_0 es el cambio fraccional promedio en la impedancia entre la partícula y el medio que la rodea, y α es el radio del dispersor hipotético. A partir de este último se obtiene el diámetro de dispersión efectivo (ESD), el cual es igual a 2α . Por otra parte, el producto $\bar{\eta}\gamma_0^2$ da como resultado la concentración acústica efectiva (EAC). Ambos parámetros, ESD y EAC, son parámetros QUS, los cuales serán utilizados en este estudio a fin de determinar la existencia de una relación entre estos y la presencia de IFTA en el aloinjert renal.

2.2.4. Clasificadores

Los clasificadores son algoritmos basados en probabilidades, los cuales permiten predecir el valor de una variable dependiente a partir de una o más variables independientes.

a Regresión logística

Este clasificador analiza la relación entre múltiples variables independientes y una variable dependiente categórica. Si la variable dependiente y es dicotómica y la independiente x es numérica, la regresión logística ajusta una curva logística a la relación entre x e y . Este clasificador generalmente muestra el impacto de las variables independientes en términos de probabilidades, por lo cual es necesario ubicar un umbral en el eje x de la curva a fin de obtener como respuesta una variable dependiente categórica y a partir de la comparación de los valores del predictor con el umbral [24].

La respuesta de una regresión logística para múltiples predictores está dada por:

$$y = \frac{e^{\alpha + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k}}{1 + e^{\alpha + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k}} \quad (2.4)$$

donde α es la intersección logística y β es la pendiente.

b Support Vector Machine (SVM)

En esta sección se dará una breve descripción de SVM. Esta es una herramienta de predicción de clasificación y regresión que utiliza la teoría del aprendizaje automático a fin de maximizar la precisión predictiva al mismo tiempo que evita automáticamente el sobreajuste de datos. Este clasificador correlaciona los datos para poder agruparlos en categorías con la finalidad de poder separar los datos en dos clases, en el caso particular de un espacio bidimensional, esto se realiza a través de una función lineal denominada hiperplano. Un hiperplano óptimo se obtiene a partir de la mayor separación entre las dos

clases de datos, esta separación se conoce como margen, el cual a su vez es la distancia que separa a los vectores de soporte. El hiperplano de un espacio bidimensional puede ser calculado según:

$$w \cdot x + b = 0 \quad (2.5)$$

donde w es la normal al hiperplano, $\frac{|b|}{\|w\|}$ es la distancia perpendicular del hiperplano al origen, y $\|w\|$ es la norma Euclídea de w .

En el caso en que los datos no puedan ser separados linealmente, estos serán transferidos a un espacio dimensional más alto n con el objetivo de encontrar una función de dimensión $n - 1$ capaz de poder separar los datos. La función matemática utilizada en la transformación a un espacio dimensional más alto es conocida como kernel, la cual puede ser lineal, polinomial, función de base radial o sigmoide. [25] [26].

c Random Forest

Este clasificador consiste en el empleo de múltiples árboles de decisión, los cuales también son clasificadores. A fin de clasificar un nuevo objeto basado en atributos, cada árbol de decisión da una clasificación, con lo cual la decisión que más se repita será la predicción del algoritmo [27].

2.2.5. Indicadores de rendimiento

Estos son criterios utilizados para valorar la validez y seguridad de las diferentes pruebas diagnósticas realizadas a través de los clasificadores descritos anteriormente [28].

a Sensibilidad: Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo.

$$Sensibilidad = \frac{Enfermos_positivos}{Total_enfermos} = \frac{VP}{VP + FN} \quad (2.6)$$

donde VP son los verdaderos positivos, mientras que FN son los falsos negativos.

b Especificidad: Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano.

$$Especificidad = \frac{Sanos_negativos}{Total_sanos} = \frac{VN}{VN + FP} \quad (2.7)$$

donde VN son los verdaderos negativos, mientras que FP son los falsos positivos.

c Precisión: Es la dispersión del conjunto de valores obtenidos de mediciones repetidas de una magnitud. Cuanto menor es la dispersión de los valores, mayor la precisión.

d Curva ROC: Es un gráfico que compara sensibilidad (eje coordenadas) con 1-especificidad (eje abscisas). Una prueba con discriminación perfecta tiene una curva ROC que pasa por la esquina superior izquierda, donde tanto la sensibilidad como la especificidad toman sus valores máximos (sensibilidad=1 y especificidad=1). Por otro lado, una prueba sin discriminación da lugar a una recta con pendiente de 45° medida desde el origen [28].

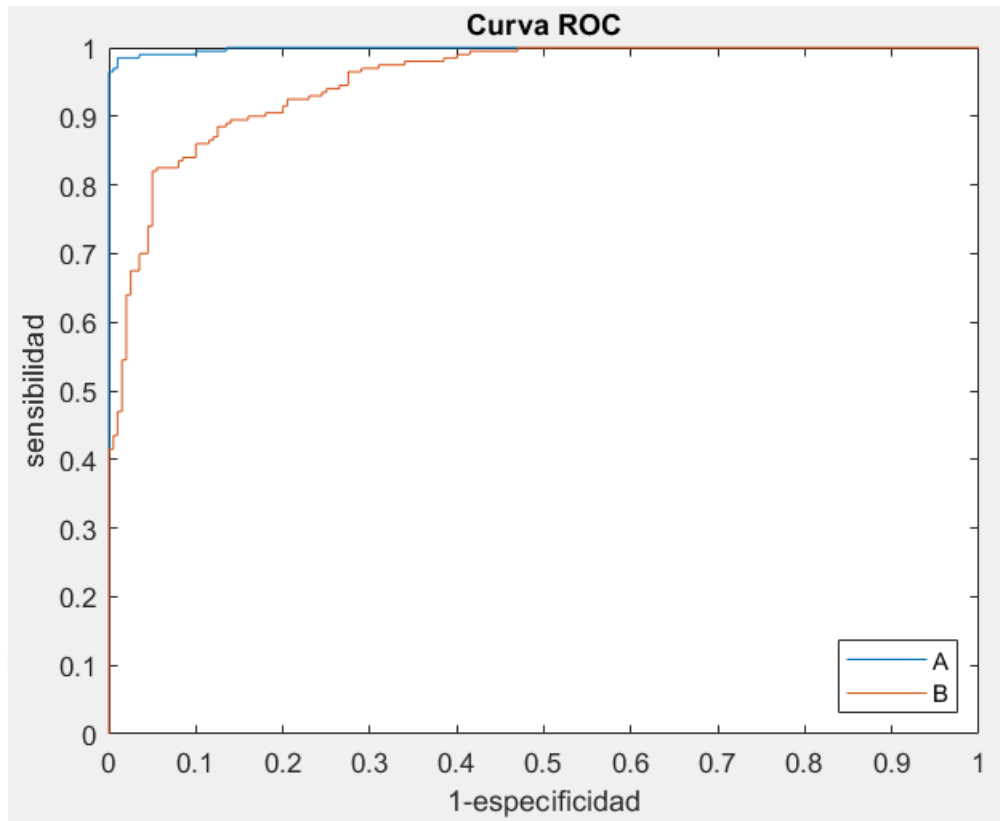


Figura 2.1: Curva ROC (elaboración propia)

En el gráfico anterior se puede observar que la curva *A* indica un mejor rendimiento respecto a la curva *B*, lo cual se puede confirmar con el área bajo la curva ROC (AUC). En el caso de la curva *A*, esta posee un área de 0.9985, mientras que para la curva *B* el valor del área es de 0.9518. Esto confirma el mejor desempeño del clasificador *A* respecto al *B*, ya que a mayor AUC, mejor es el rendimiento del clasificador.

2.3. Modelo de Solución

Realizar un análisis estadístico para determinar la relación existente entre las diversas categorías de la puntuación Banff para evaluar las biopsias renales, tanto con el aBSC, como con la eGFR.

Determinar los valores de los parámetros QUS: diámetro de dispersión efectivo (ESD) y concentración acústica efectiva (EAC) a partir del BSC, utilizando los factores de forma descritos anteriormente. Esto a fin de determinar una relación entre estos y la presencia de inflamación o IFTA.

Evaluar el desempeño de los clasificadores descritos anteriormente, a través de los indicadores de rendimiento, la curva ROC y el área debajo de esta, a fin de poder establecer cuál de los parámetros descritos anteriormente permita determinar de manera óptima la existencia de daño en el aloinjerto; ya sea, por inflamación o por presencia de IFTA.

A continuación se mostrará un esquema con el modelo de solución planteado para el desarrollo de esta investigación .

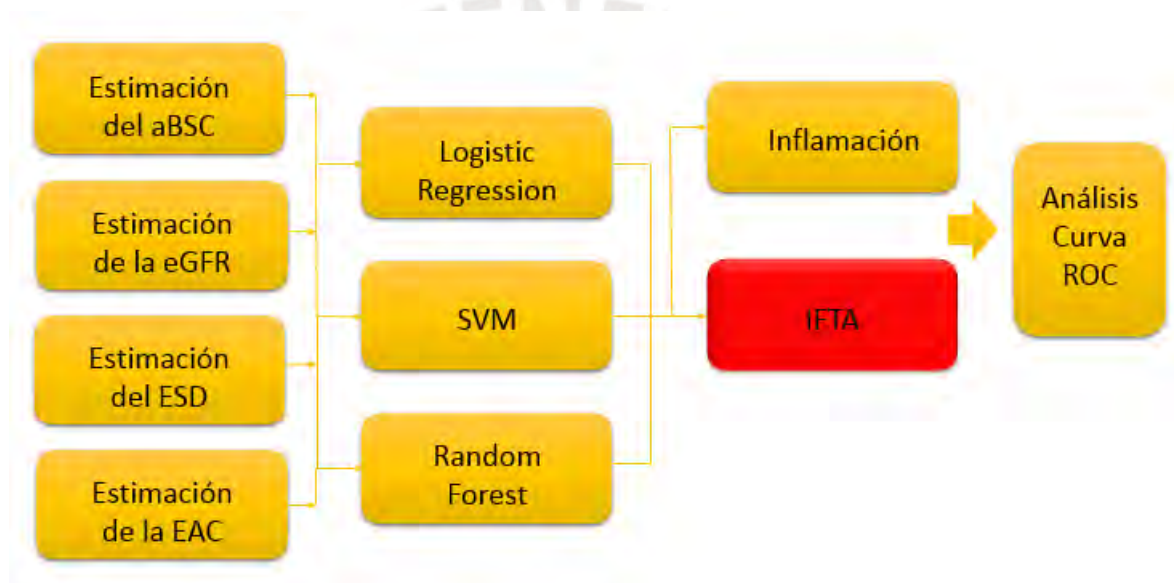


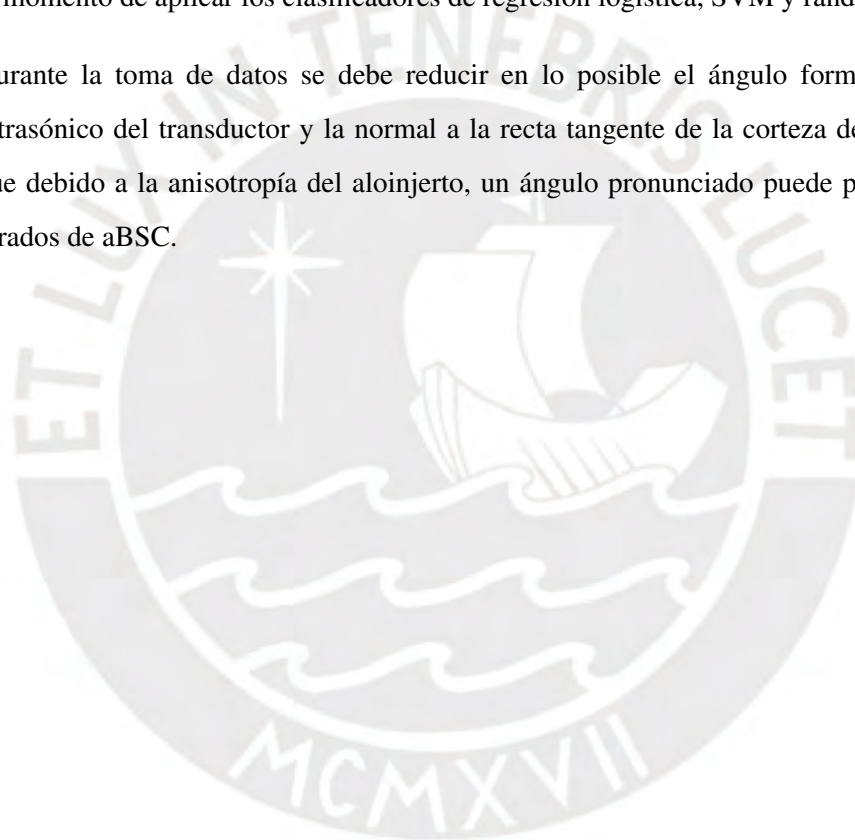
Figura 2.2: Modelo de solución (elaboración propia)

Conclusiones

- La obtención de diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en los valores de aBSC, ESD o EAC puede utilizarse como punto de partida para el desarrollo de predictores de lesiones en el aloinjerto renal.
- La obtención de indicadores de rendimiento mayores a los de la eGFR demostraría que las técnicas de ultrasonido cuantitativo poseen mayores capacidades de diagnóstico de lesiones respecto al método actual.
- Las capas de tejidos presentes en las imágenes de ultrasonido adquiridas deben ser segmentadas por radiólogos especialistas, ya que la profundidad de estos en conjunto con los valores de atenuación dados por la literatura serán los que permitan obtener el BSC de la muestra.

Recomendaciones

- En el presente estudio la cohorte se encontraba limitada a 80 pacientes, por lo cual se recomienda para futuros estudios incrementar esta, a fin de obtener resultados más sólidos al momento de aplicar los clasificadores de regresión logística, SVM y random forest.
- Durante la toma de datos se debe reducir en lo posible el ángulo formado por el haz ultrasónico del transductor y la normal a la recta tangente de la corteza del aloinjerto, ya que debido a la anisotropía del aloinjerto, un ángulo pronunciado puede provocar valores errados de aBSC.



Bibliografía

- [1] J. Zelmer, “The economic burden of end-stage renal disease in canada,” *Kidney International*, vol. 72, no. 9, pp. 1122 – 1129, 2007.
- [2] P. Martín and P. Errasti, “Trasplante renal,” *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, vol. 29, 2006.
- [3] A. Kramer, M. Pippias, M. Noordzij, V. S. Stel, A. M. Andrusev, M. I. Aparicio-Madre, F. E. Arribas Monzón, A. Åsberg, M. Barbullushi, P. Beltrán, *et al.*, “The european renal association–european dialysis and transplant association (era-edta) registry annual report 2016: a summary,” *Clinical kidney journal*, vol. 12, no. 5, pp. 702–720, 2019.
- [4] J. Pascual, M. J. Pérez-Sáez, M. Mir, and M. Crespo, “Chronic renal allograft injury: early detection, accurate diagnosis and management,” *Transplantation Reviews*, vol. 26, no. 4, pp. 280–290, 2012.
- [5] L. A. Inker, C. H. Schmid, H. Tighiouart, J. H. Eckfeldt, H. I. Feldman, T. Greene, J. W. Kusek, J. Manzi, F. Van Lente, Y. L. Zhang, J. Coresh, and A. S. Levey, “Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin c,” *New England Journal of Medicine*, vol. 367, no. 1, pp. 20–29, 2012.
- [6] M. Plebani, R. D. Amico, M. Mussap, G. Montini, N. Ruzzante, R. Marsilio, G. Giordano, and G. Zacchello, “Is serum cystatin c a sensitive marker of glomerular filtration rate (gfr)? a preliminary study on renal transplant patients,” *Renal Failure*, vol. 20, no. 2, pp. 303–309, 1998.
- [7] S. Santana Porbén, “Valores locales de referencia para la excreción urinaria de creatinina: Una actualización,” *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición*, vol. 24, no. 2, pp. 220–230, 2014.
- [8] J. M. G. Acuña, E. González-Babarro, L. G. Shamagian, C. Peña-Gil, R. V. Pérez, A. M. López-Lago, M. G. Feijoó, and J. R. González-Juanatey, “La cistatina c aporta más

- información que otros parámetros de función renal en la estratificación del riesgo de los pacientes con síndrome coronario agudo,” *Revista española de cardiología*, vol. 62, no. 5, pp. 510–519, 2009.
- [9] P. D. Walker, T. Cavallo, and S. M. Bonsib, “Practice guidelines for the renal biopsy,” *Modern Pathology*, vol. 17, no. 12, p. 1555, 2004.
- [10] C. C. Tisher and B. P. Croker, “Chapter 5 - renal biopsy,” in *Nephrology Secrets (Third Edition)* (E. V. Lerma and A. R. Nissenson, eds.), pp. 38 – 42, Saint Louis: Mosby, 3 ed., 2012.
- [11] M. Shehata, F. Taher, M. Ghazal, A. Mahmoud, G. Beache, M. A. El-Ghar, A. C. Dwyer, A. Elmaghraby, and A. El-Baz, “Early assessment of acute renal rejection post-transplantation: A combined imaging and clinical biomarkers protocol,” in *2018 IEEE International Symposium on Signal Processing and Information Technology (ISSPIT)*, pp. 297–302, 2018.
- [12] E. D. Poggio, “Imaging as a noninvasive tool for evaluating interstitial fibrosis in kidney allografts,” 2019.
- [13] M. L. Oelze and J. Mamou, “Review of quantitative ultrasound: Envelope statistics and backscatter coefficient imaging and contributions to diagnostic ultrasound,” *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, vol. 63, no. 2, pp. 336–351, 2016.
- [14] R. A. de Ciencias, “Las tecnologías de la imagen en medicina,”
- [15] B. J. Nankivell, M. Shingde, K. L. Keung, C. L.-S. Fung, R. J. Borrows, P. J. O’Connell, and J. R. Chapman, “The causes, significance and consequences of inflammatory fibrosis in kidney transplantation: the banff i-ifta lesion,” *American Journal of Transplantation*, vol. 18, no. 2, pp. 364–376, 2018.
- [16] T. Syversveen, K. Brabrand, K. Midtvedt, E. H. Strøm, A. Hartmann, J. A. Jakobsen, and A. E. Berstad, “Assessment of renal allograft fibrosis by acoustic radiation force impulse quantification—a pilot study,” *Transplant international*, vol. 24, no. 1, pp. 100–105, 2011.
- [17] B. J. Nankivell and D. R. Kuypers, “Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss,” *The Lancet*, vol. 378, no. 9800, pp. 1428–1437, 2011.

- [18] C. Roufosse, N. Simmonds, M. Clahsen-van Groningen, M. Haas, K. J. Henriksen, C. Horsfield, A. Loupy, M. Mengel, A. Perkowska-Ptasinska, M. Rabant, *et al.*, “A 2018 reference guide to the banff classification of renal allograft pathology,” *Transplantation*, vol. 102, no. 11, pp. 1795–1814, 2018.
- [19] G. L. Myers, W. G. Miller, J. Coresh, J. Fleming, N. Greenberg, T. Greene, T. Hostetter, A. S. Levey, M. Panteghini, M. Welch, *et al.*, “Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the laboratory working group of the national kidney disease education program,” *Clinical chemistry*, vol. 52, no. 1, pp. 5–18, 2006.
- [20] J.-F. Chen, J. A. Zagzebski, and E. L. Madsen, “Tests of backscatter coefficient measurement using broadband pulses,” *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, vol. 40, no. 5, pp. 603–607, 1993.
- [21] K. A. Wear, B. S. Garra, and T. J. Hall, “Measurements of ultrasonic backscatter coefficients in human liver and kidney in vivo,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 98, no. 4, pp. 1852–1857, 1995.
- [22] M. F. Insana, R. F. Wagner, D. G. Brown, and T. J. Hall, “Describing small-scale structure in random media using pulse-echo ultrasound,” *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 87, no. 1, pp. 179–192, 1990.
- [23] J. Rouyer, T. Cueva, T. Yamamoto, A. Portal, and R. J. Lavarello, “In vivo estimation of attenuation and backscatter coefficients from human thyroids,” *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, vol. 63, no. 9, pp. 1253–1261, 2016.
- [24] H. Park, “An introduction to logistic regression: from basic concepts to interpretation with particular attention to nursing domain,” *Journal of Korean Academy of Nursing*, vol. 43, no. 2, pp. 154–164, 2013.
- [25] V. Jakkula, “Tutorial on support vector machine (svm),” *School of EECS, Washington State University*, vol. 37, 2006.
- [26] C. J. Burges, “A tutorial on support vector machines for pattern recognition,” *Data mining and knowledge discovery*, vol. 2, no. 2, pp. 121–167, 1998.
- [27] A. Liaw and M. Wiener, “Classification and regression by randomforest,” *Forest*, vol. 23, 11 2001.

- [28] M. Burgueño, J. García-Bastos, and J. González-Buitrago, “Las curvas roc en la evaluación de las pruebas diagnósticas,” *Med Clin (Barc)*, vol. 104, no. 17, pp. 661–70, 1995.
- [29] A. Coila, R. Laines, C. Salazar, J. Rouyer, G. Jimenez, J. A. Pinto, J. Guerrero, and R. Lavarello, “In vivo attenuation estimation in human thyroid nodules using the regularized spectral log difference technique: Initial pilot study,” in *2017 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS)*, pp. 1–4, IEEE, 2017.

