

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 707 389**

51 Int. Cl.:

G06T 7/00 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2003 PCT/FR2003/003768**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.07.2004 WO04057512**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2003 E 03813627 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018 EP 1576526**

54 Título: **Procedimiento de determinación de una estructura en 3D a partir de una imagen 2D, en particular la estructura de un hueso**

30 Prioridad:

17.12.2002 FR 0216069

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

03.04.2019

73 Titular/es:

**MED-IMAPS (100.0%)
Plateforme Technologie d'Innovation Biomédicale
Hôpital Xavier Arnoz Avenue du Haut-Lévêque
33600 Pessac, FR**

72 Inventor/es:

POTHUAUD, LAURENT

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 707 389 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de determinación de una estructura en 3D a partir de una imagen 2D, en particular la estructura de un hueso.

5

La presente invención se refiere a un procedimiento de determinación de una estructura en 3D a partir de una imagen en 2D, en particular de un hueso.

10

La osteoporosis es una dolencia que afecta en gran número sobre todo a las mujeres después de la menopausia hacia la edad de 50 años, teniendo en cuenta que esta dolencia puede afectar a cualquier persona y en cualquier edad. Se caracteriza por una masa ósea reducida y un deterioro del tejido óseo. Estas degradaciones conducen a riesgos importantes de fracturas, particularmente de la cadera, de la columna vertebral y de la muñeca.

15

Existe evidentemente un cierto número de factores de riesgo pero esto no basta para determinar la probabilidad de que una persona se fracture un elemento de su esqueleto sabiendo que no hay ningún síntoma previo.

Esta dolencia es habitual en la población y debería ir extendiéndose debido a la sedentarización en particular y al envejecimiento de la población.

20

Sin embargo, el tratamiento de las personas afectadas tras una fractura es muy largo y muy costoso ya que se trata de cuidados a largo plazo. Normalmente, las consecuencias son graves puesto que conducen a invalidez, e incluso a la muerte de los pacientes.

25

Asimismo, es necesario prevenir este tipo de afección aunque con la condición de determinar el riesgo de fractura, lo cual es competencia solamente del facultativo.

30

Si se consigue predecir los riesgos, el facultativo dispone, entonces, de tratamientos por hormonoterapia y por toma de otros productos de la farmacopea como la calcitonina o los bifosfonatos, además de consejos para una vida sana con el fin de intentar frenar esta afección.

Existen equipos para determinar la densidad ósea denominados densitómetros.

35

Puede pensarse que, puesto que se conoce la densidad ósea, comparándola con unas curvas patrón, el facultativo puede determinar entonces los riesgos y establecer un diagnóstico adaptado y prescribir un tratamiento satisfactorio.

Esto es lo que se utiliza comúnmente.

40

A partir de la solicitud de patente US nº 5.774.520, se sabe que la probabilidad de una fractura está vinculada directamente a la densidad ósea.

45

Los densitómetros disponibles en el mercado utilizan los rayos X o los rayos gamma de baja energía. Al ser la absorción proporcional a la densidad del hueso, se puede pensar, por tanto, en correlacionar las dos para disponer de un resultado satisfactorio que permita comparaciones. Esta patente prevé trabajar con dos fuentes de emisión de fotones para tratar la dispersión generada por el hecho de que las materias óseas se pueden considerar como homogéneas pero las otras materias líquidas, los tejidos musculares, los cartílagos no pueden considerarse como una materia única, homogénea.

50

Otra patente, US nº 6.385.283, utiliza la densidad, aunque combina esta medición con imágenes que permiten determinar los riesgos de fractura. Estas imágenes se obtienen sobre la columna vertebral del paciente y el profesional determina la presencia de principios de fractura. Además, al igual que en la técnica anterior conocida, estas informaciones se comparan con unos datos adquiridos progresivamente sobre un gran número de casos. Este diagnóstico es precisado por el facultativo a partir de los antecedentes del paciente y mediante la introducción de los factores de riesgo suplementarios.

55

La solicitud de patente WO 86/07531 propone realizar una imagen de un hueso dado, por ejemplo el calcáneo, a una edad en la que el paciente presenta normalmente su plenitud de masa ósea. A continuación, el procedimiento consiste en realizar imágenes sucesivas de este mismo hueso para permitir que el facultativo realice comparaciones y determine la evolución con el fin de sacar una conclusión sobre el grado de riesgo de fractura.

60

Todos estos métodos y otros dispositivos se basan únicamente en la medición de la densidad de la materia ósea.

65

Sin embargo, para que el facultativo llegue a un diagnóstico satisfactorio, es necesario que disponga de informaciones que no sean solamente la densidad.

La definición de la osteoporosis viene dada por la Organización Mundial de la Salud: “*trastorno caracterizado por una masa ósea reducida y alteraciones de la microarquitectura del tejido óseo, que conducen al aumento de la fragilidad del hueso y, consecuentemente, al aumento del riesgo de fractura*”.

5 Es por ello que existen análisis de materia ósea *in vivo* más sofisticados a partir de análisis de sangre y de orina que hacen intervenir marcadores óseos, aunque estos análisis son costosos, incómodos para el paciente y, en cualquier caso, ofrecen indicaciones de composición de la materia pero no indicaciones sobre su estructura.

10 Sin embargo, se puede entender que la materia ósea presenta una resistencia diferente según haya una mayor o menor cantidad de materia como resultado de la medición de la densidad. Por el contrario, para una misma densidad ósea y, por tanto, para una misma cantidad de materia, según la arquitectura de la estructura ósea, la resistencia mecánica puede variar notablemente.

15 Lo que es útil para un facultativo son las propiedades mecánicas del hueso de un paciente que conducen directamente a los riesgos de fractura. Cuando se produce una disminución de la resistencia ósea, hay una conjugación de dos factores, el descenso de la densidad mineral ósea DMO y la alteración de la estructura ósea.

20 Hasta la fecha, no existen medios que permitan determinar la estructura ósea. Se puede utilizar el estudio de imágenes por resonancia magnética o el escáner, pero esto son exámenes complicados y costosos, sobre todo si es necesario efectuar un seguimiento longitudinal de los pacientes.

25 Además, la captura de imágenes en 3D a partir de medios de estudio de imágenes está limitada, por el momento, por las capacidades de estos medios ya que la resolución espacial es superior a las dimensiones de la mayor parte de los tramos de conexión que permiten realizar la conectividad, es decir, las conexiones entre los nodos de la red en tres dimensiones.

A continuación, se describe detalladamente el procedimiento según la presente invención, con el fin de permitir la estimación de los parámetros mecánicos mediante el análisis de una imagen 2D.

30 Según la invención, el procedimiento de determinación de la resistencia mecánica de un hueso según la invención, a partir de una imagen 2D digitalizada, obtenida por formación de imágenes, se caracteriza por que se realiza una correlación entre la densidad mineral ósea DMO determinada a partir de esta imagen 2D por cualquier medio adaptado a este tipo de imagen y un parámetro de estructura obtenido a partir de la misma imagen 2D. Más particularmente, se recurre a una correlación de tipo exponencial.

35 Se utiliza esta correlación que asocia la densidad mineral ósea y dicho parámetro de estructura para determinar la tensión máxima C_u del hueso.

40 De manera más precisa, se determina el parámetro de estructura $\underline{\alpha}$, obtenido por la sucesión de las siguientes etapas:

- a) escoger al azar un píxel de la imagen 2D que está a un nivel de gris $h(0)$,
- b) escoger una recta proveniente de este punto que tiene una dirección asimismo determinada al azar,
- c) desplazarse una distancia r sobre esta recta, siendo $h(r)$ el nivel de gris de este punto nuevo,
- 45 d) calcular la varianza de los niveles de gris con la fórmula: $V(r) = [h(r) - h(0)]^2$,
- e) trazar la curva asociada a $V(r)$ en escala log-log, y
- f) determinar la pendiente de esta curva log-log que representa dicho parámetro $\underline{\alpha}$.

50 Con el fin de mejorar la precisión, las etapas a) a d) se repiten un número de veces suficientemente grande para hacer converger la función varianza $V(r)$, media sobre el conjunto de las iteraciones.

55 Según otra característica de la invención, se realiza una correlación entre la densidad mineral ósea, DMO, obtenida a partir de esta imagen 2D y dicho parámetro $\underline{\alpha}$ evaluado a partir de la misma imagen 2D siguiendo el modelo matemático:

$$C_u' = b_0 + b_1 * \exp(b_2 * DMO) * \alpha$$

- siendo b_0 , b_1 , b_2 unos coeficientes obtenidos por regresión no lineal y siendo C_u' la predicción de la tensión máxima C_u del hueso.

60 Se determina una correlación entre el parámetro $\underline{\alpha}$ y un parámetro 3D de la red trabecular del hueso, y un parámetro 3D puede ser la densidad de conectividad χ_v

65 Para prestar apoyo a esta descripción se adjuntan dibujos, y las figuras que los mismos representan ilustran la descripción y muestran esencialmente resultados obtenidos.

- figura 1: curva de los resultados con un modelo lineal, C_u en función de $C_{u'}$
- figura 2: curva de los resultados con un modelo exponencial, C_u en función de $C_{u'}$
- figura 3: representación gráfica de C_u en función de χ_v
- figura 4: representación de f_s en función de χ_v
- 5 - figura 5: curva de la función $V(r)$
- figura 6: determinación del parámetro α a partir de la curva log-log de la función $V(r)$
- figura 7: curva DMO en función de f_s
- figura 8: curva de α en función de χ_v
- figura 9: curva DMO en función de α
- 10 - figura 10: modelo lineal de C_u en función de DMO
- figura 11: curva de C_u en función de $C_{u'}$.

El estudio trata sobre un hueso trabecular o esponjoso que constituye aproximadamente el 20% de la materia ósea. El hueso cortical que lo rodea garantiza la rigidez del hueso completo y, por tanto, del esqueleto mientras que el hueso trabecular garantiza la recuperación y la resistencia a las fuerzas de compresión.

Según la invención, se considera que la estructura trabecular comprende unos tramos que están interconectados y la resistencia mecánica del conjunto es el resultado de esta conectividad, es decir del número de bucles cerrados. La resistencia mecánica es, así, el resultado del grado de mineralización de estos tramos, mineralización que es un parámetro importante.

El procedimiento consiste en analizar una imagen digitalizada obtenida en el caso presente, a partir de una emisión de rayos X. Esta imagen es una proyección sobre una superficie de una estructura 3D que ha sido atravesada por los fotones emitidos.

Cada píxel que constituye la imagen se puede analizar independientemente pero entonces no se puede determinar más que la densidad mineral ósea DMO, aunque conviene no solamente analizar un píxel de manera aislada sino analizarlos unos con respecto a los otros.

El espectro de la radiación debe ser lo más monocromático posible con el fin de evitar una deriva demasiado fuerte en la energía de los fotones.

En efecto, si la energía varía, la penetración variará y proporcionará tonos de gris sobre la imagen que pueden inducir errores haciendo creer que hay una absorción allí donde no existe ninguna.

A partir de esta imagen obtenida con un espectro estrecho, se sabe que cada volumen elemental experimenta una acción directa de los fotones, perpendicularmente, aunque también una acción indirecta de los rayos incidentes difundidos por los volúmenes elementales vecinos después de que los mismos hayan sido, a su vez, atravesados.

Con el fin de suprimir la parte de difusión, se pueden utilizar, preferentemente, dos energías distintas. Se dispone de 2 ecuaciones con 2 incógnitas y se puede deducir, por tanto, la parte de atenuación real que se refiere, directamente, al presente procedimiento y la parte resultante de la difusión.

Si se busca la tensión máxima C_u (MPa), es necesario tener en cuenta los siguientes parámetros:

- V_0 : volumen de análisis (mm^3)
- V_s : volumen del sólido (mm^3)
- f_s : fracción volumétrica de sólido

con la relación $f_s = V_s / V_0$

- β_0 : número de cúmulos de la parte sólida (es decir, el conjunto de las partes conectadas o desconectadas), este número es generalmente igual a 1.

- β_2 : número de superficies internas, es decir, los orificios resultantes de la microporosidad interna de los tramos, aunque, a la escala de trabajo, esta porosidad no se observa, siendo este número generalmente igual a 0.

- N_{EP} : número de Euler-Poincaré

- χ : conectividad

con la relación $\chi = \beta_0 + \beta_2 - N_{EP}$

- χ_v : densidad de conectividad (mm^{-3})

con la relación $\chi_v = \chi / V_0$

5 El procedimiento según la presente invención busca permitir la correlación de dos parámetros medibles y encontrar la relación que los vincula.

1 / Si se utiliza un modelo lineal tal como:

$$C_u' = a_0 * f_s + a_1$$

10

- siendo C_u' un valor predicho de C_u
- a_0 y a_1 son unos coeficientes de regresión lineal,

15 se trata en este caso de una simple correlación de C_u con f_s .

La curva obtenida se representa en la figura 1 y se constata que la dispersión es muy importante. Si se considera, por ejemplo, con f_s constante, la desviación de los valores de C_u es importante.

20 No se puede escoger este modelo lineal cuyos resultados son insuficientes en cuanto a precisión, pero el mismo puede servir, sin embargo, como comparación.

2/ Si se utiliza un modelo exponencial tal como:

$$C_u' = b_0 + b_1 * \exp(b_2 * f_s) * \chi_v$$

25

Siendo b_0 , b_1 , b_2 unos coeficientes obtenidos por regresión no lineal (método de los mínimos cuadrados generalizado) y C_u' la predicción de la tensión máxima C_u del hueso.

30 La dispersión está fuertemente limitada, véase la figura 2. C_u' se estima a partir de f_s y χ_v .

Estas variaciones se representan en la figura 3.

35 Si f_s y χ_v aumentan, C_u aumenta. Esto es completamente lógico, si la fracción volumétrica de sólido aumenta y la conectividad aumenta, entonces aumenta la tensión máxima.

Si se fija χ_v entonces C_u es directamente función de f_s , de manera exponencial. Con una conectividad constante, la tensión máxima aumenta en función del aumento de la densidad ósea.

40 Si se fija f_s entonces C_u es directamente función de χ_v , de manera lineal, pero la tensión máxima C_u disminuye cuando aumenta la conectividad.

Si la fracción sólida es constante, se constata que la resistencia máxima C_u disminuye linealmente en función de la conectividad.

45 Cuantos más nodos hay en una estructura, más frágil se vuelve esta estructura, y ello de manera sorprendente, contrariamente a un prejuicio ampliamente establecido.

Se puede, entonces, trazar el modelo de representación de la figura 4 que muestra los valores de C_u .

50 Para la determinación de la conectividad, es necesario, por tanto, encontrar un parámetro que siga una misma ley y que sea lo más independiente posible de la densidad ósea para que el mismo no sufra influencias.

55 Se podría realizar un cálculo a partir de dos parámetros medibles como la fracción volumétrica ósea y la conectividad, obteniéndose, particularmente, estos dos parámetros por Formación de Imágenes con Resonancia Magnética.

Por otro lado, la obtención de los valores con este método hace uso de equipos costosos, poco disponibles, lo cual conduce a predicciones de un precio de coste elevado que impide un seguimiento longitudinal y, por lo tanto, una difusión masiva ante los pacientes.

60 Es necesario, por tanto, poder encontrar dos valores medibles, por ejemplo, a partir de una simple densitometría, la cual es, en sí misma, totalmente asequible y se puede repetir de manera regular. En efecto, ya se realizan densitometrías de manera masiva para numerosas aplicaciones. La difusión de cara a los pacientes puede ser muy importante.

65 El procedimiento según la presente invención consiste en determinar estos dos parámetros medibles como la

fracción volumétrica ósea y la conectividad, o, más exactamente, parámetros que podrían estar correlacionados con ellos de manera suficientemente estrecha para ofrecer resultados satisfactorios.

5 El primer parámetro rápidamente medible y fiable es la densidad mineral ósea. Se han desarrollado unos aparatos para efectuar estas mediciones de forma fiable y reproducible. Si se traza la curva DMO en función de f_s , se constata que la dispersión es reducida y que se puede utilizar la DMO en lugar y en calidad de f_s . Véase la figura 7. Se obtiene el primer parámetro.

10 El segundo parámetro se denomina $\underline{\alpha}$ y se determina a partir de una imagen 2D digitalizada, por ejemplo, obtenida con una radiación X.

Para determinar este nuevo parámetro $\underline{\alpha}$, se escoge, en primer lugar, al azar, un píxel de la imagen 2D que está en un nivel de gris $h(0)$.

15 A continuación, se escoge una recta procedente de este punto que tenga una dirección determinada, asimismo al azar.

Se realiza un desplazamiento de una distancia \underline{r} sobre esta recta, siendo $h(r)$ el nivel de gris de este nuevo punto.

20 Entonces, se calcula la varianza de los niveles de gris, lo cual da como resultado:

$$V(r) = [h(r) - h(0)]^2$$

25 El proceso es iterativo, con una repetición de estas etapas un número de veces suficientemente grande, y aleatorio para determinar $\underline{\alpha}$. Así, se hace converger la función de varianza $V(r)$ media sobre el conjunto de las iteraciones. Esto permite obtener, mediante cálculo, un conjunto de puntos y la curva asociada se representa en la figura 5.

30 De este modo, cuanto más se realice la determinación de puntos que tienen un mismo nivel de gris cerca del píxel seleccionado, más se estará en la materia y, por lo tanto, se obtendrá más homogeneidad y se deberían encontrar más nodos de conexión.

35 Si se traza la curva log-log de esta función, figura 6, en los cinco primeros puntos se encuentra, en este caso, un comportamiento lineal, y la pendiente de esta recta es el coeficiente denominado $\underline{\alpha}$ y adecuado para la presente invención.

Si se traza, a continuación, la curva $\underline{\alpha}$ en función de la conectividad volumétrica χ_v , figura 8, se constata que existe una correlación suficiente para que se pueda sustituir χ_v por $\underline{\alpha}$.

40 A partir de estas curvas anteriores se puede deducir el diagrama de la figura 9, diagrama que muestra la relación entre DMO, $\underline{\alpha}$ y C_u .

45 DMO y $\underline{\alpha}$ son dos parámetros directamente medibles y/o cuando menos calculables a partir de una misma imagen en 2D.

En este diagrama se constata que, cuando la densidad mineral ósea se mantiene constante, la tensión máxima disminuye cuando $\underline{\alpha}$ aumenta.

50 Esto es claramente equivalente al modelo exponencial indicado anteriormente con la fracción ósea en función de la conectividad, véase figura 4, salvo que la conectividad χ_v no era medible directamente mientras que $\underline{\alpha}$ se calcula a partir de la imagen 2D, y por lo tanto es cuantificable.

Se puede escribir, por tanto, la misma relación aunque con los parámetros determinables a partir de la misma imagen:

$$55 \quad C_u' = b_0 + b_1 * \exp(b_2 * DMO) * \underline{\alpha}$$

60 Esta es la representación de la figura 9. La curva de la figura 11 caracteriza este modelo exponencial de C_u' en función de $\underline{\alpha}$. Se constata una dispersión débil en comparación con la del modelo lineal cuya curva se menciona en la figura 10.

Esto es un ejemplo no limitativo que muestra la posibilidad de vincular la densidad ósea cuyo valor se determina a partir de una imagen 2D, a un parámetro de estructura determinado a partir de esta misma imagen 2D para obtener la tensión máxima C_u .

65 Se constata que es posible determinar una correlación entre el parámetro $\underline{\alpha}$ evaluado a partir de la imagen 2D y

una característica 3D de la red trabecular del hueso como la densidad de conectividad χ_v .

Se puede, así, ofrecer un ejemplo obtenido a partir de imágenes óseas femorales obtenidas por absorciometría de doble energía que sustituye una imagen obtenida por rayos X o gamma de baja energía.

5

Estas imágenes son una de una mujer joven de 17 años y la otra de una mujer de 69 años de edad. Las imágenes 2D así obtenidas se analizan siguiendo el procedimiento de la invención.

10

En la medida de la DMO se constatan los mismos valores obtenidos directamente por el sistema densitométrico, en los dos casos: $0,730 \text{ g/cm}^2$ en la zona trocantérea.

Los parámetros \underline{a} calculados son, respectivamente, 0,56 para el sujeto joven y 0,71 para el sujeto mayor, revelando así una diferencia notable, y el parámetro \underline{a} más reducido se corresponde con la mejor resistencia mecánica del hueso C_u , la del sujeto de menor edad.

15

REIVINDICACIONES

5 1. Procedimiento de determinación de la resistencia mecánica de un hueso a partir de una imagen 2D digitalizada, obtenida por formación de imágenes y seleccionada en una región que presenta una estructura trabecular, caracterizado por que se realiza una correlación entre la densidad mineral ósea DMO determinada a partir de esta imagen 2D mediante cualquier medio adaptado a este tipo de imagen y un parámetro de estructura obtenido a partir de la misma imagen 2D.

10 2. Procedimiento de determinación de la resistencia mecánica de un hueso según la reivindicación 1, caracterizado por que se recurre a una correlación de tipo exponencial.

15 3. Procedimiento de determinación según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que la correlación que asocia la densidad mineral ósea y dicho parámetro de estructura se utiliza para determinar la tensión máxima C_u del hueso.

4. Procedimiento de determinación de la resistencia mecánica de un hueso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que se determina el parámetro de estructura $\underline{\alpha}$ obtenido mediante la sucesión de las siguientes etapas:

- 20 a) escoger al azar un píxel de la imagen 2D que está a un nivel de gris $h(0)$,
- b) escoger una recta procedente de este punto que tiene una dirección determinada asimismo al azar,
- c) desplazarse una distancia r sobre esta recta, siendo $h(r)$ el nivel de gris de este nuevo punto,
- d) calcular la varianza de los niveles de gris con la fórmula: $V(r) = [h(r) - h(0)]^2$,
- 25 e) trazar la curva asociada a $V(r)$ en escala log-log, y
- f) determinar la pendiente de esta curva log-log que representa dicho parámetro $\underline{\alpha}$.

30 5. Procedimiento de determinación de la resistencia mecánica de un hueso según la reivindicación 4, caracterizado por que se repiten las etapas a) a d) un número de veces suficientemente grande para hacer converger la función varianza $V(r)$, mediada sobre el conjunto de las iteraciones.

6. Procedimiento de determinación de la resistencia mecánica de un hueso según la reivindicación 4 o 5, caracterizado por que se realiza una correlación entre la densidad mineral ósea, DMO, obtenida a partir de esta imagen 2D y dicho parámetro $\underline{\alpha}$ evaluado a partir de la misma imagen 2D siguiendo el modelo matemático:

35
$$C_u' = b_0 + b_1 * \exp(b_2 * DMO) * \alpha$$

- siendo b_0 , b_1 , b_2 unos coeficientes obtenidos por regresión no lineal y siendo C_u' la predicción de la tensión máxima C_u del hueso.

40 7. Procedimiento de determinación de la resistencia mecánica de un hueso según cualquiera de las reivindicaciones 4, 5 o 6, caracterizado por que se determina una correlación entre el parámetro $\underline{\alpha}$ y un parámetro 3D de la red trabecular del hueso.

45 8. Procedimiento de determinación de la resistencia mecánica de un hueso según la reivindicación 7, caracterizado por que el parámetro 3D de la red trabecular del hueso es la densidad de conectividad χ_v .

Modelo lineal

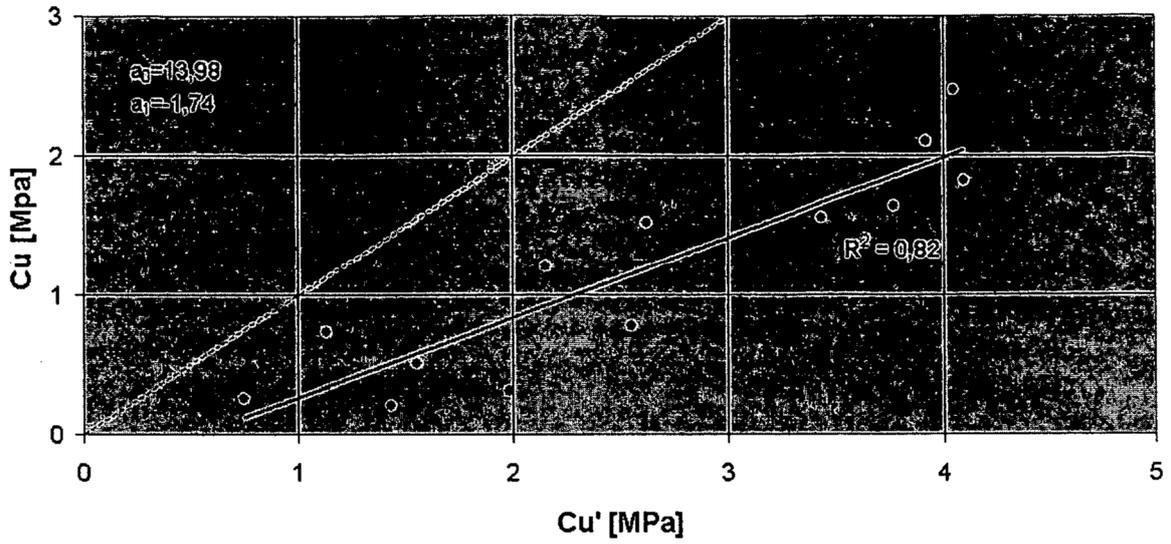


Fig.1

Modelo exponencial

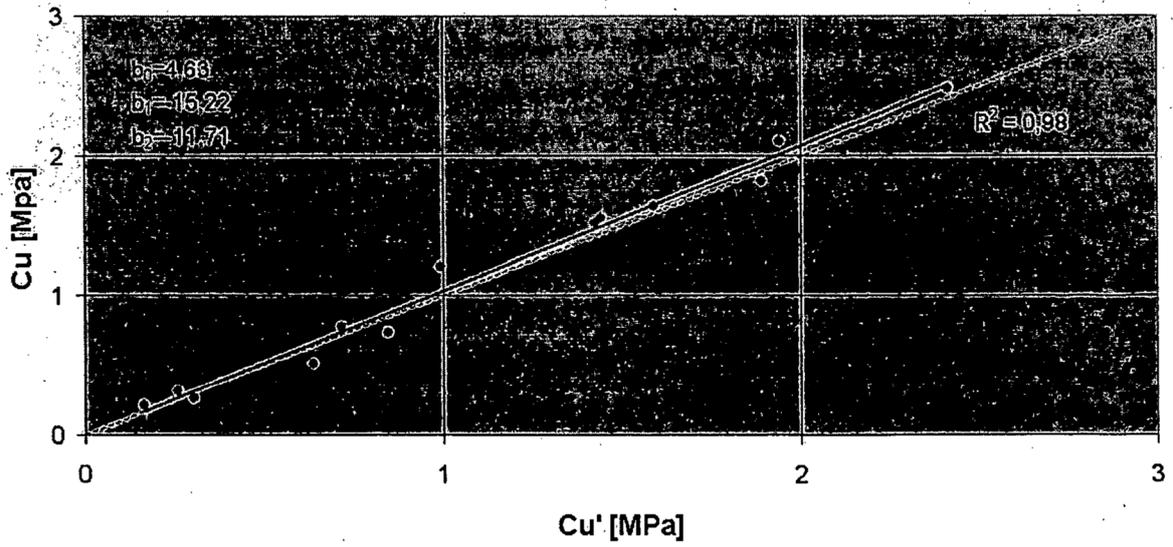


Fig.2

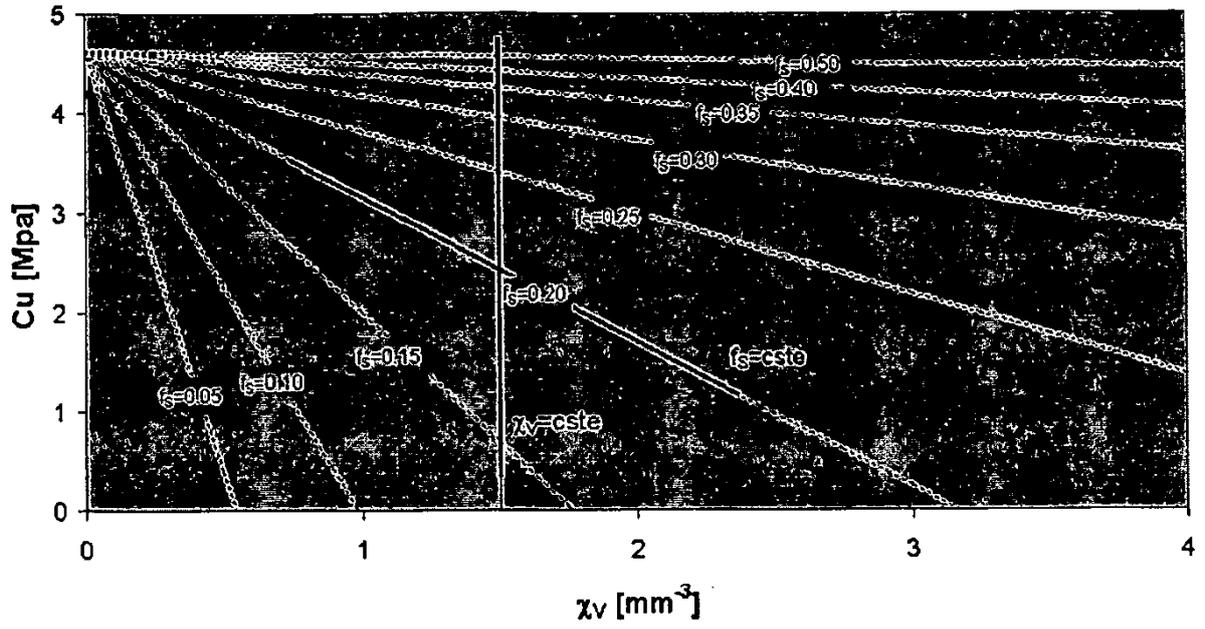


Fig 3

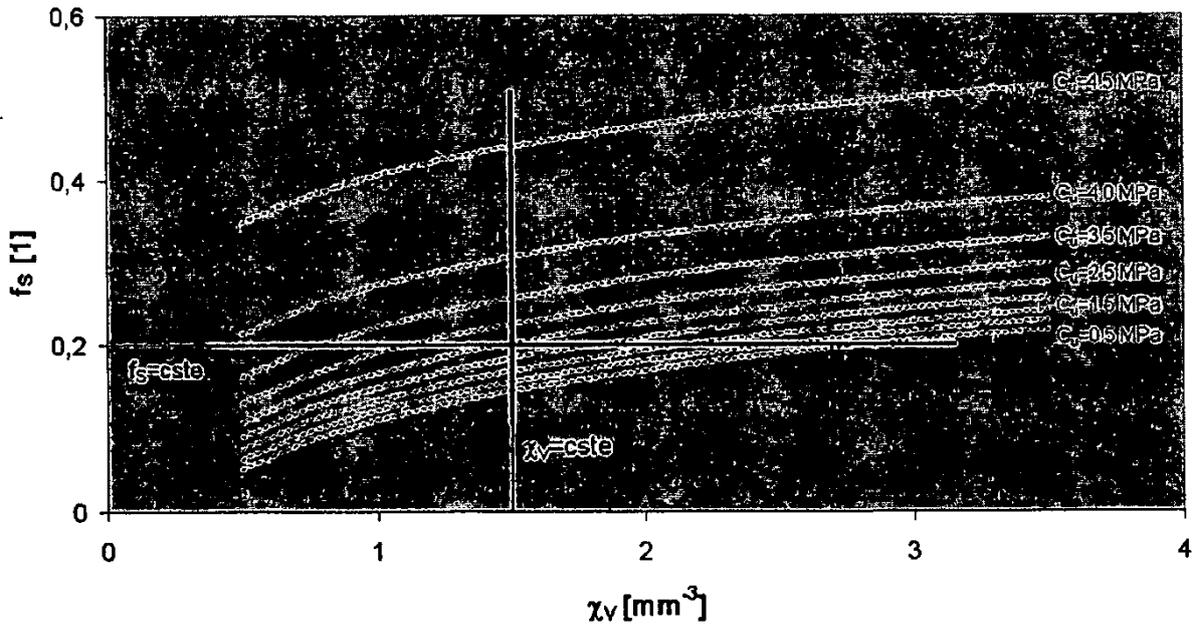


Fig.4

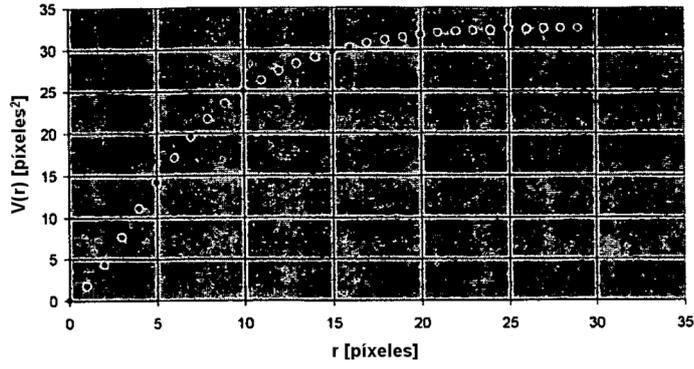


Fig.5

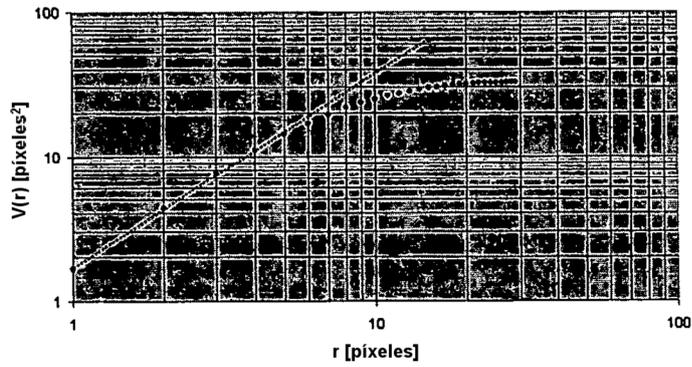


Fig.6

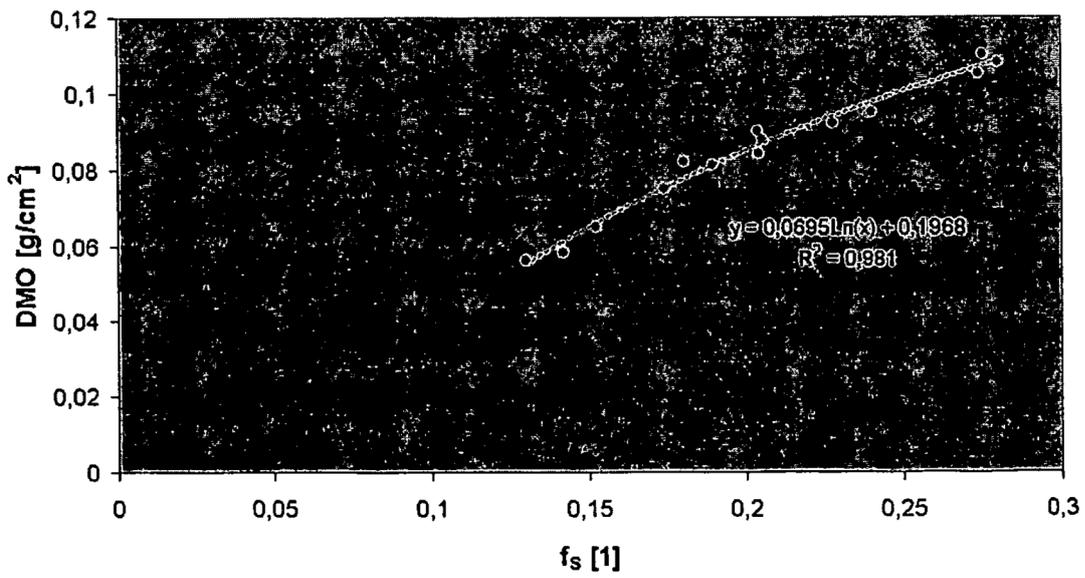


Fig.7

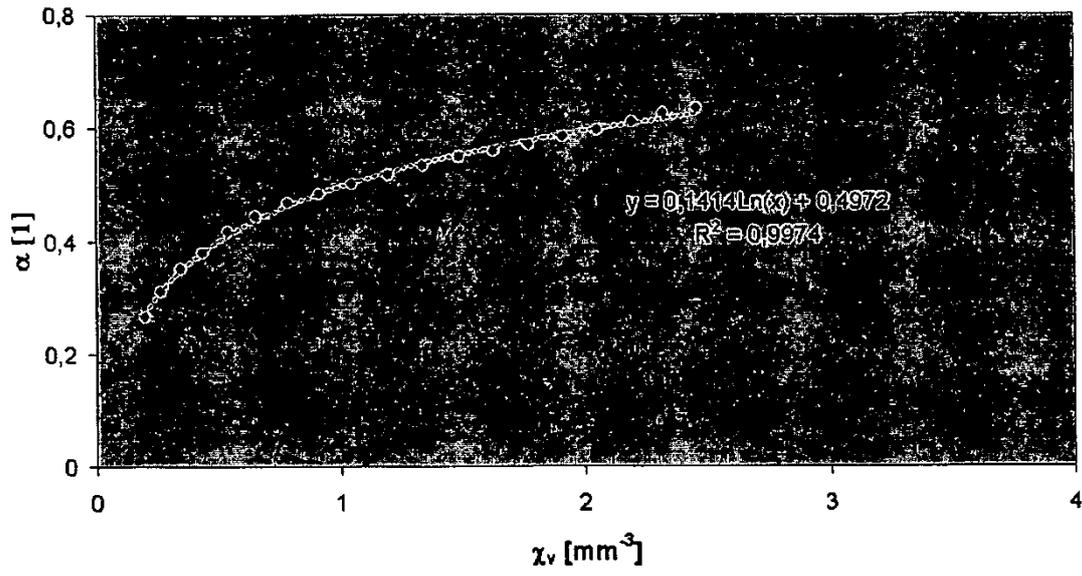


Fig.8

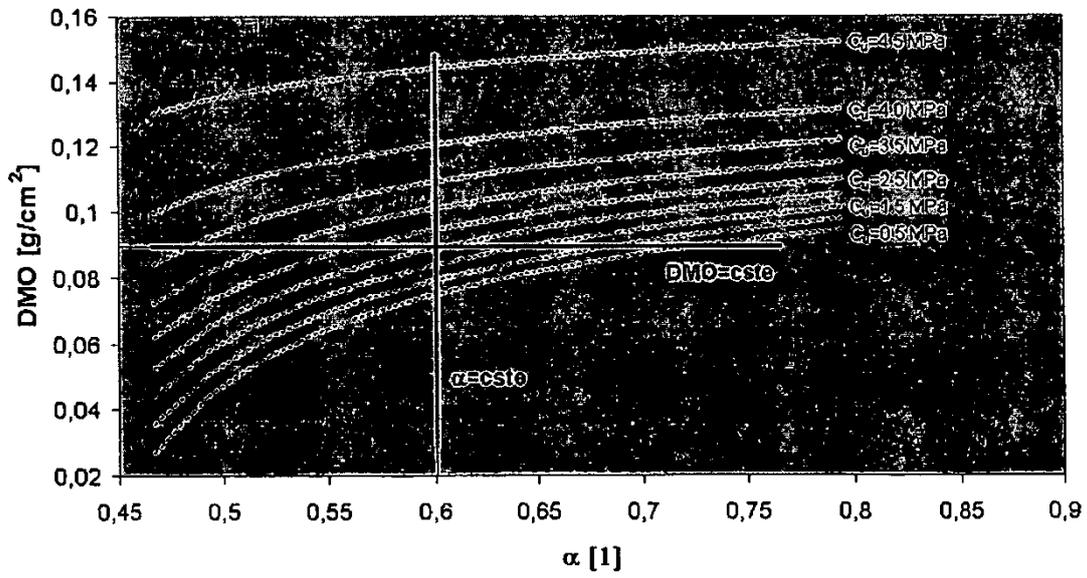


Fig.9

Modelo lineal

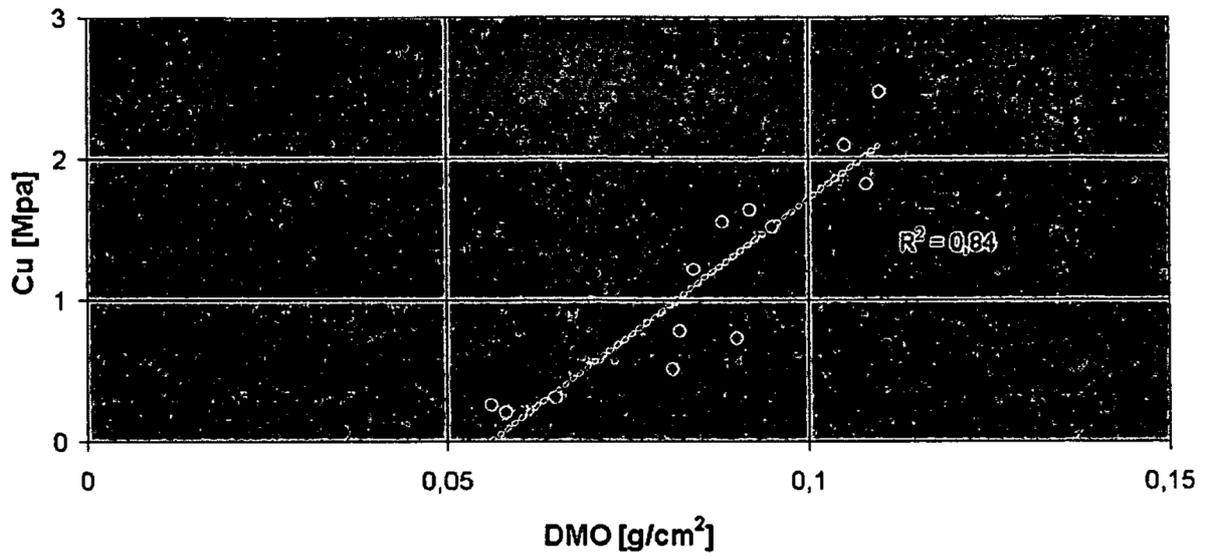


Fig.10

Modelo exponencial

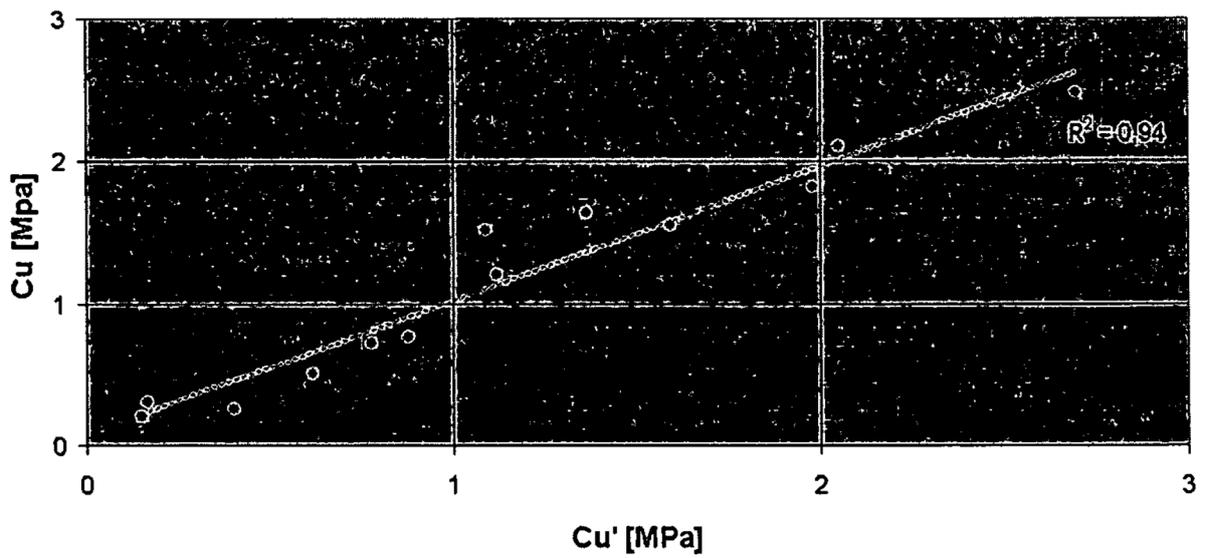


Fig.11