

ACTAS DEL CONGRESO NACIONAL DE TECNOLOGÍA APLICADA A CIENCIAS DE LA SALUD

ACONTACS

VOL. 4
2022



Comité Editorial

Dr. Eduardo Tepichin Rodríguez - Editor en Jefe

Dr. Carlos Treviño Palacios

Dr. Rufino Díaz Uribe

Dr. José Eduardo Espinosa Rosales

Dra. Elsa Chavira Martínez

Dr. Hugo Rojas Chávez

Dra. Elizabeth Galindo Linares

Dra. Andrea Muñoz Potosí

Dr. Luis Gabriel Valdivieso González

Dra. Mahuina Campos Castolo

Dra. Laura Contreras Mioni

Dr. Jesús López Hernández

Dr. Alejandro Alayola Sansores

Dr. Ángel S. Cruz Félix

Lic. Liliana Perea Centeno

Cuerpo Editorial

Lic. Adriana Tecuapetla Moyotl

Actas del Congreso Nacional de Tecnología Aplicada a Ciencias de la Salud Vol. 4 (2022) es una publicación anual editada por el Instituto Nacional de Astrofísica Óptica y Electrónica, Calle Luis Enrique Erro, 1, Santa María Tonantzintla, San Andrés Cholula, Puebla, C.P. 72840, Tel. 2222663100, ext. 1223, <https://www.inaoep.mx>, tecnologia_salud@inaoep.mx
Editor responsable: Eduardo Tepichín Rodríguez. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo No. 04-2023-031712071000-102, ISSN: 2992-6750, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Responsable de la última actualización de este número, Lic. Liliana Josefina Perea Centeno, Instituto Nacional de Astrofísica Óptica y Electrónica, Calle Luis Enrique Erro, 1, Santa María Tonantzintla, San Andrés Cholula, Puebla, C.P. 72840, Tel. 2222663100, ext. 8115. Fecha de última modificación: diciembre de 2022.

El contenido de los textos es responsabilidad de los autores y no refleja forzosamente el punto de vista de los dictaminadores, de los miembros del Comité Editorial o del Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica. Se autoriza la reproducción total o parcial de la revista siempre y cuando se cite la fuente completa y la dirección electrónica de la publicación.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-No Comercial 4.0 Internacional.

Actas del Congreso Nacional de Tecnología Aplicada a Ciencias de la Salud

Vol. 4, diciembre 2022

Instituto Nacional de Astrofísica Óptica y Electrónica

Índice de Contenido

miRNAs como potenciales biomarcadores de la progresión tumoral en melanoma cutáneo: avances y desafíos asociados <i>Hernan Mauricio Rivera Escobar, Esther Natalia Muñoz Roa, Luis Alberto Gómez Grosso</i>	1-9
Convolución para detección de bordes y contornos en imágenes de células cancerígenas usadas para diagnóstico y tratamiento <i>A. Padrón-Godínez, R. Prieto, M. A. Mendoza-Bárceñas, A. Meneses-Acosta</i>	10-18
Prototipos de lentes fabricadas mediante manufactura aditiva para la observación del fondo de ojo <i>Dulce Gonzalez-Utrera, Daniel Aguirre-Aguirre, Brenda Villalobos-Mendoza, Mariana Cervantes-Macias, Natalia Sil-Mejía, Fernanda Carmona-Liceaga, Daniel Paniagua-Herrera, Rufino Díaz-Uribe</i>	19-27
Mathematical modeling in the identification of anomalies in the human body <i>Kevin. A. Sarmiento-Luévano, Jesús Arriaga-Hernández, Bolivia Cuevas-Otahola, María Morín-Castillo, José Oliveros-Oliveros, Ygnacio Martínez-Laguna</i>	28-34
Modelo matemático de las quemaduras inducidas en toma de imágenes por resonancia magnética <i>Luis Manuel Chávez Antonio, Silvia Sandra Hidalgo Tobón</i>	35-40
Construcción de un robot manipulador para el manejo de residuos peligrosos biológicos e infecciosos <i>Daniel Adame Reséndiz, Guillermo Rey Peñaloza Mendoza, Luis Miguel Carreón Silva</i>	41-48
Desarrollo de un analizador para incubadoras neonatales en el área de cuidados intensivos <i>Pedro de Jesús López Cacho, Juana Lizbeth González Casillas, Mayra Denisse Jacqueline Ramírez, Andrea Monserrat del Rayo Cervantes, Joselin Maldonado de Santiago, Anacoreth Ortiz Benavides, Ana Valeria Zumaya García</i>	49-57
Sistema de monitoreo de signos vitales <i>Pedro de Jesús López Cacho, Juana Lizbeth González Casillas, Felipe de Jesús Gamiño Trejo, Alexa Fernanda Gutiérrez Medrano, Tania Judith Mendoza Torres</i>	58-65
Simulación por FEM de hueso trabecular y ecuación de cahn-hilliard advección para diseño y procesamiento de andamios para regeneración ósea <i>Edwyn Hernandez Flores, Ricardo Agustín Serrano, José Isrrael Rodríguez Mora, Miguel Alvarado Flores, Marco A. Morales</i>	66-73
Dos variantes del modelo SIR para modelar la dinámica de la pandemia COVID-19 que considera a la vacunación como mecanismo de control <i>José Carlos Romero Michua, M. Monserrat Morín Castillo, J. Jacobo Oliveros Oliveros, Josefina Castañeda Camacho</i>	74-81
MORÓTHÓN: monitor para portabebés <i>V. M. Espinoza-Quintanilla, A. L. Nájera-Rodríguez, C. U. Villa-Aparicio, R. Ávila-Rodríguez</i>	82-87

Evaluación de la caracterización de enfermedades y disminución de la incertidumbre diagnóstica mediante un SADC altamente específico y basado en guías de práctica clínica nacionales <i>Diego Salas Andrade</i>	88-95
Ojo esquemático para oximetría retinal <i>Ernesto Hernández Sánchez, Ayubu H Mbaga, Carlos Gerardo Treviño Palacios</i>	96-105
Optimización de la terapia fotodinámica antimicrobiana para el hongo <i>sporothrix schenckii</i> con rosa de bengala como fotosensibilizador <i>Vania Déborah Vázquez-Palacios, Alejandra Paula Espinosa-Téxis, Mayra Félix Salazar-Morales, Teresita Spezzia-Mazzocco</i>	106-110
Secuelas presentes en la población mexicana Post-COVID-19 <i>Alba Leonel Adela, Papaqui Alba Samantha, Montes Rodríguez Brandon Gerardo, Papaqui Hernández Joaquín</i>	111-114
Phase recovery to obtain a 3D model of SARS-COV-2 cells from live bioluminescence images <i>J. A. Arriaga-Hernández, Bolivia Cuevas-Otahola, J. J. Oliveros-Oliveros, M. M. Morín-Castillo and Y. Martínez-Laguna</i>	115-120
Morphological analysis of SARS-COV-2 cells from him images applying a 3D isomorphism recovery <i>Bolivia Cuevas-Otahola, J. A. Arriaga-Hernández, J. J. Oliveros-Oliveros, M. M. Morín-Castillo, Y. Martínez-Laguna</i>	121-126
Un algoritmo estable de identificación de fuentes bioeléctricas en el cerebro a partir de datos del EEG Oscar Rafael Arachi Merced, María Blanca Del Carmen Bermúdez Juárez, Carlos Arturo Hernández Gracidas, José Jacobo Oliveros Oliveros	127-134

miRNAs COMO POTENCIALES BIOMARCADORES DE LA PROGRESIÓN TUMORAL EN MELANOMA CUTÁNEO: AVANCES Y DESAFÍOS ASOCIADOS

Hernan Mauricio Rivera Escobar ^a, Esther Natalia Muñoz Roa ^b, Luis Alberto Gómez Grosso ^{b, c}

^aDepartamento de Estudios Interdisciplinarios. IDEAD. Universidad del Tolima. Ibagué. D.C., Colombia, hmauricio@ut.edu.co

^bFacultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia, enmunozro@unal.edu.co, lagomez@unal.edu.co

^cLaboratorio de Fisiología Molecular. Subdivisión Científica y Tecnológica. Instituto Nacional de Salud, Bogotá D.C., Colombia, lgomez@ins.gov.co

RESUMEN

La transformación del melanocito a melanoma cutáneo (MC) y hasta melanoma metastásico, involucra la regulación epigenética ejercida por microRNAs (miRNAs). El objetivo, fue establecer miRNAs como potenciales biomarcadores de la progresión en MC, comparando 19 estudios que reportaban expresión diferencial de microRNAs en muestras de pacientes con MC en diferentes estados de progresión y 43 estudios con confirmación experimental de la unión entre miRNAs y sus mRNAs blanco. Se observaron coincidencias para los miR-211-5p, miR-203, miR-137 y miR-205 a la baja; y para los miR-21, miR-17, miR-106a, miR-93, miR-25 y miR-92 al alta. El enriquecimiento mediante vías KEGG, reveló la potencial regulación de estos microRNAs sobre programas de proliferación, crecimiento y migración, entre otros.

Palabras Claves: miRNAs, Progresión Tumoral, Melanoma

ABSTRACT

Melanocyte transformation to cutaneous melanoma (CM) and even metastatic melanoma involves epigenetic regulation by microRNAs (miRNAs). The objective was to establish miRNAs as potential biomarkers of progression in CM, comparing 19 studies reporting differential expression of miRNAs in samples from patients with CM at different stages of progression and 43 studies with experimental confirmation of binding between miRNAs and their target mRNAs. Matches were observed for miR-211-5p, miR-203, miR-137 y miR-205 at low; and for miR-21, miR-17, miR-106a, miR-93, miR-25, and miR-92 at high. Enrichment by KEGG pathways revealed the potential regulation of these microRNAs on proliferation, growth, and migration programs, among others.

Key Words: miRNAs, Tumor Progression, Melanoma

1. INTRODUCCIÓN

Cáncer es el nombre común para referirse a un conjunto de más de 100 enfermedades neoplásicas, en las cuales un tipo celular desarrolla una serie de huellas que abarcan mantenimiento de la señalización proliferativa, desregulación del metabolismo celular, evasión de supresores de crecimiento, evasión del sistema inmune, habilitación de la inmortalidad replicativa, evasión de muerte celular, inducción de angiogénesis y activación de invasión y metástasis [1]. Este proceso multietapas involucra alteraciones genéticas y epigenéticas que de manera acumulada y en conjunto, podrían conferir ventaja selectiva a algunas células tumorales y generar una alta heterogeneidad celular y molecular, condiciones que podrían relacionarse con la progresión tumoral.

El MC, es un cáncer de melanocitos, células especializadas encargadas de la síntesis de melanina, es altamente agresivo y metastásico, de diagnóstico tardío y bajo pronóstico en etapas avanzadas de progresión y aunque representa tan sólo el 4% de los tumores malignos de piel, es el responsable del 80% de la mortalidad por este cáncer en el mundo [2].

El proceso multietapas que conduce la transformación del melanocito hasta melanoma metastásico, conocido como progresión tumoral, se ha caracterizado histopatológicamente en tres estados de progresión: nevus displásico, melanoma primario de crecimiento en fase radial (RGP) que puede conducir a un melanoma de crecimiento en fase vertical (VGP) y finalmente melanoma metastásico [3]. El grado de avance del MC se correlaciona con bajo pronóstico y sobrevida; a la fecha no existe tratamiento efectivo para estados avanzados de la enfermedad. Los mecanismos celulares y moleculares asociados son un foco actual de investigación; varios cambios sobre oncogenes y genes supresores tumorales asociados a alteraciones genéticas y epigenéticas han sido reportados.

Los miRNAs son pequeños RNAs, no codificantes reguladores postranscripcionales de la expresión de al menos el 60% de los genes que codifican proteínas en mamíferos de una amplia variedad de procesos celulares [4]. Variaciones en la expresión de los miRNAs podrían asociarse con la regulación de diferentes programas celulares alterados y descritos como huellas del cáncer antes citados, en la progresión del melanoma. El establecimiento de miRNAs específicos durante cada etapa de la progresión del melanoma permitiría proponer potenciales marcadores, así como establecer nuevas estrategias de diagnóstico, tratamiento y prevención para esta enfermedad.

Con el propósito de asociar la regulación que ejercen los miRNAs sobre sus mRNAs blanco y la progresión en melanoma cutáneo; en este documento, se describen mediante ejemplos específicos encontrados en la literatura científica, algunos cambios en la expresión de grupos de miRNAs en diferentes estados de la progresión y su asociación con la regulación de procesos celulares.

2. TEORÍA

2.1 Melanoma cutáneo y su progresión

El MC representa el 1% de los cánceres de piel, pero es el responsable de más del 80% de las muertes por este tipo de cáncer. Para el 2020 se diagnosticaron 325.000 casos nuevos de melanoma, lo que representa el 1.7% de los diagnósticos globales de cáncer, con una incidencia en hombres de 3,8 y en mujeres de 3 por cada 100.000 habitantes [5].

Para describir la progresión del MC, se cuenta con un sistema de grados de progresión del 0 al IV propuesto por el Comité Conjunto Americano contra el Cáncer (AJCC) que tiene como criterios principales el tamaño de la masa tumoral, su ubicación y la posibilidad de invasión a otros órganos. Esta caracterización, se complementa con el sistema (TNM), T para describir el espesor del tumor primario; N, para informar presencia de células cancerosas en ganglios linfáticos y M para describir metástasis [6]. El grado de progresión del MC presenta una correlación inversa con el pronóstico de la enfermedad, en estadio I, hasta 90% de supervivencia, que se reduce a un 60 % en estadio II, a un 10 % para el estadio III y con mortalidad total en estadio IV [7].

Para avanzar en el conocimiento de los determinantes moleculares de la progresión del MC, se han realizado aproximaciones omicas que comparan datos experimentales en muestras de tejidos de pacientes diagnosticados con melanoma en diferentes estadios de progresión o líneas celulares derivadas de melanoma, con muestras de tejidos no tumorales o líneas derivadas de melanocitos [8]. Cerca del 10% de los casos de melanoma familiar, involucran mutaciones puntuales en el gen supresor tumoral p16INK4a (CDKN2A) y alteraciones en las vías MAP-quinasa, PI3K/AKT, WNT y MITF, así como mutaciones de ganancia de función en los oncogenes BRAF, NRAS, KIT entre otros [9].

Recientemente, se ha propuesto correlacionar un modelo de progresión del MC con la adquisición de cambios genéticos y epigenéticos. El modelo, presenta una secuencia común de eventos que conduce a la transformación del melanocito hasta melanoma metastásico, donde cada etapa sugerida adiciona cambios con respecto a su predecesora en función de ganancia de mutaciones específicas sobre reguladores mitogénicos como por ejemplo BRAF, NRAS, MYC, en nevus benigno; supresores de la senescencia, como la delección de CDKN2A en nevus displásico y melanoma RGP; mutaciones de genes que participan en apoptosis en melanoma VGP y mutaciones asociadas con la inmortalización como la expresión de TERT. Sin embargo, se ha observado que no todos los melanomas presentan los mismos cambios, ni el mismo orden de eventos a través de cada uno de los tipos de lesión, por lo que se hace necesario explorar otros mecanismos y moléculas asociadas con la regulación de la expresión génica y la progresión tumoral en MC que no sean explicados solamente a partir de variaciones en la secuencia de DNA.

2.2 miRNAs y progresión tumoral en melanoma cutáneo.

Del total de casos de MC reportados, el 10% estaría asociado a melanoma familiar y solo el 40% de los casos esporádicos presenta alteraciones en oncógenos[10]. Otras aproximaciones

se enfocan en el estudio de las variaciones epigenéticas como silenciamiento de genes supresores tumorales mediante la metilación del DNA en regiones promotoras, activación de oncogenes, remodelación de la cromatina y regulación mediada por RNAs no codificantes, como los miRNAs; estos últimos, a través de su regulación de genes implicados en diferentes procesos celulares como proliferación, muerte, control de ciclo celular, senescencia, angiogénesis, diferenciación e incluso metástasis[11].

Los miRNAs son RNAs pequeños no codificantes, entre 18-25 nt de longitud, la mayoría de los miRNAs se derivan de RNAs largos de cadena doble intramolecular, que se escinden secuencialmente por acción de RNAsas tipo III, primero en el núcleo y después en el citoplasma, hasta generar un duplex de microRNA. Tras etapas posteriores, una de las hebras del duplex se asocia a un complejo de silenciamiento inducido por RNA (miRISC) que desencadena la disminución en un mRNA específico por degradación del transcrito o una represión de la traducción del mRNA a proteína [12]. La probabilidad de complementariedad entre la secuencia de un microRNA y el 3'UTR del RNA codificante diana o blanco puede aumentar como consecuencia de los alineamientos múltiples entre varios miRNAs y diferentes regiones 3'UTR de un mismo mRNA, o de los alineamientos entre los 3'UTR de diferentes mRNAs y la secuencia de un mismo microRNA; lo que sugiere que un mismo miRNA tendría la posibilidad de regular diferentes mRNAs, y a su vez, un mismo mRNA puede ser regulado por diferentes miRNAs [13].

Varios estudios se han focalizado en evaluar los niveles de expresión de subconjuntos de miRNAs, a través del análisis completo del perfil de expresión obtenido por diferentes métodos como microarreglos, ensayos de RT-qPCR, y secuenciación de última generación (NGS) y su asociación funcional con blancos mRNAs específicos en la evaluación de programas celulares en melanoma [14]. No obstante, la evidencia experimental es limitada, en parte, debido a los modelos implementados que se fundamentan generalmente, en análisis de expresión y cuantificación de miRNAs desde muestras independientes de pacientes categorizados histopatológicamente en estadios discretos de la progresión y no desde muestras procedentes del mismo tejido a través de la progresión. La alta variabilidad asociada a las muestras (cultivos primarios, líneas celulares), la cantidad de datos a analizar y las condiciones experimentales diferenciales asociadas al uso de diferentes técnicas y plataformas (microarreglos-qRT-PCR-NGS), así como su validación funcional dificultan identificar los microRNAs alterados en MMC durante su progresión [14].

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura con enfoque cualitativo.

Se seleccionaron 19 estudios donde se comparaba la expresión de miRNAs en muestras de tejidos de pacientes diagnosticados con melanoma en diferentes estados de progresión, incluyendo melanocitos, nevus común y líneas celulares derivadas de melanoma. Se revisaron 43 estudios adicionales donde se evaluó la asociación funcional entre un miRNA diferencialmente expresado y su mRNA diana. Se establecieron 5 categorías que intentan

recoger los diferentes estados de la progresión en melanoma cutáneo: de melanocito a melanoma primario, de nevus común a melanoma primario, de melanocito a melanoma metastásico, de nevus a melanoma metastásico y de melanoma primario a melanoma metastásico. En las figuras 1 y 2 se relaciona en detalle el diseño metodológico, así como los criterios de elegibilidad.

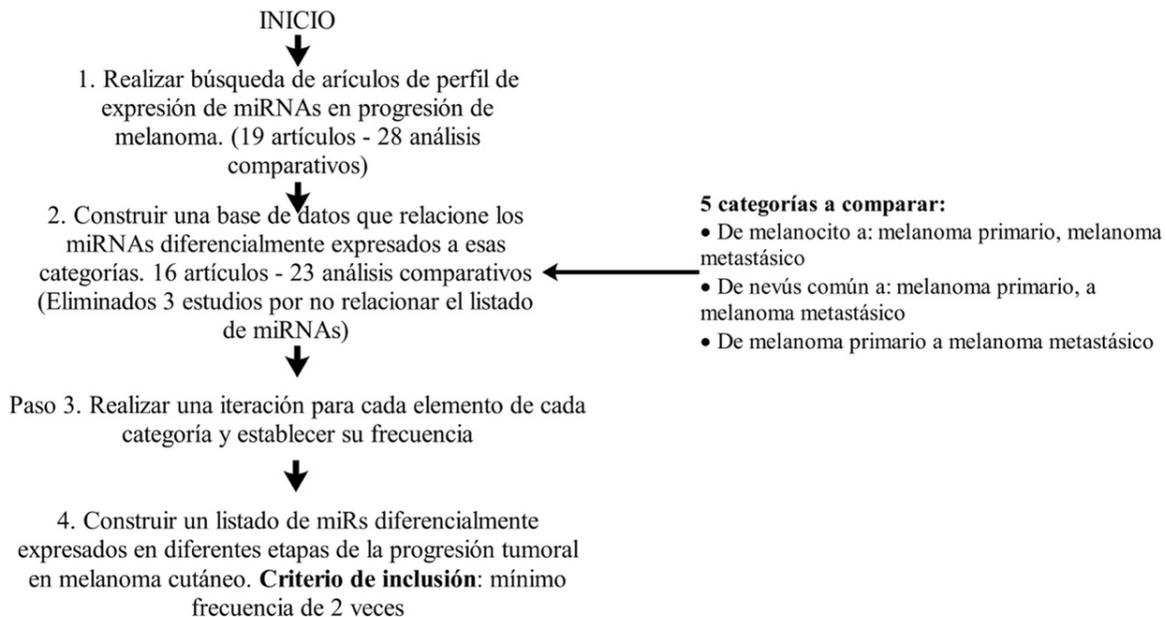


Figura 1. Resumen metodológico para establecer un perfil de miRNAs diferencialmente expresados en MC

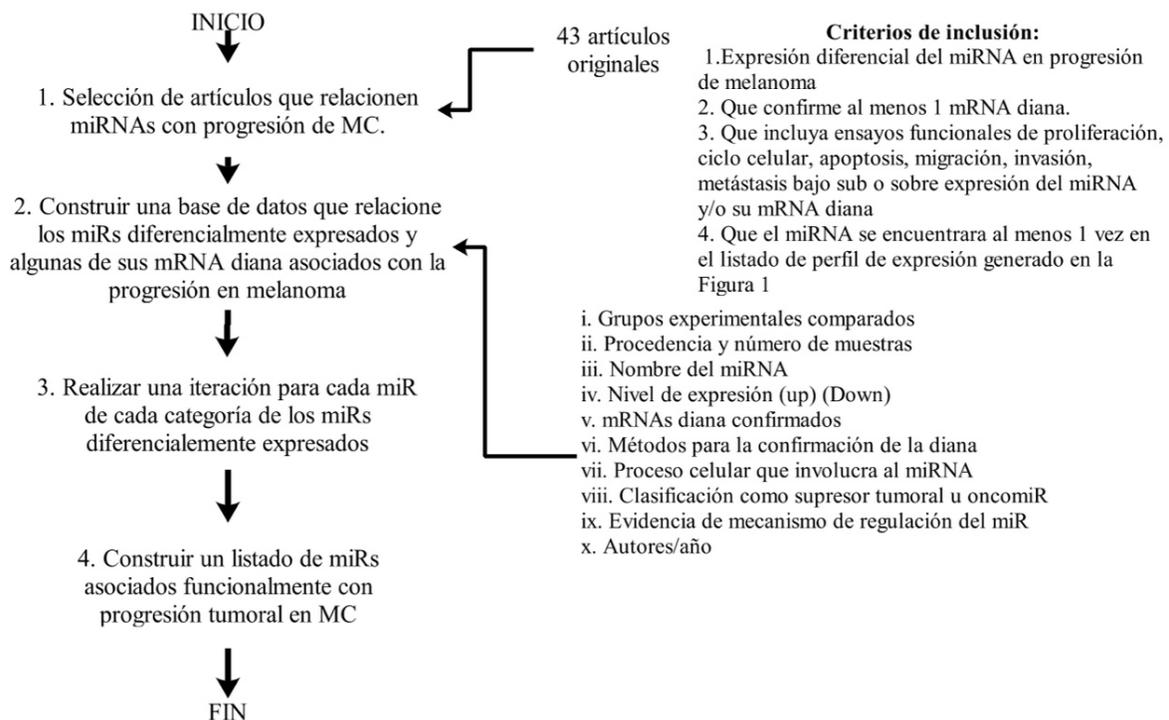


Figura 2. Resumen metodológico para establecer miRNAs diferencialmente expresados con mRNAs confirmadas experimentalmente

3. RESULTADOS

Considerando las limitaciones antes descritas sobre el análisis de miRNAs individuales para explicar fenómenos complejos de regulación de expresión génica durante la progresión de MC, se han propuesto otras aproximaciones como el análisis comparativo entre los perfiles de expresión diferencial de mRNAs y de miRNAs en una misma muestra, donde los análisis de correlación inversa, sumados al establecimiento de los blancos del miRNA y su enriquecimiento funcional, facilitan las tareas de confirmación experimental. En la tabla 1 se relaciona un listado de miRNAs diferencialmente expresados a través de estadios discretos de la progresión tumoral en MC.

Tabla 1. Listado de miRNAs diferencialmente expresados y con confirmación experimental sobre mRNAs blanco asociados con la progresión del melanoma cutáneo

Etapas discretas de progresión	Melanoma primario con respecto a melanocito	Melanoma primario con respecto a nevus común	Melanoma metastásico con respecto a melanocito	Melanoma metastásico con respecto a nevus común	Melanoma metastásico con respecto a melanoma primario
Expresión de miRNAs a la baja	miR-26b, miR-125b, miR-137, miR-211, miR-664, miR-135a, miR-769	let-7b, miR-18b, miR-1280	miR-33a, miR-203, miR-524-5p, miR-573, miR-137, miR-125b, miR-382, miR-143, miR-31, miR-200c, miR-205, let-7i, miR-34, miR-34a, miR-30b, miR-22, miR-138, miR-451a-1, let-7a	miR-193b, miR-205	miR-34b, miR-148, miR-137
Expresión de miRNAs al alta	miR-135a, miR-769		miR-506-514, miR-340, miR-214, miR-17, miR-106a, miR-93, miR-25, miR-92		miR-638, miR-21, miR-182, miR-125b

Sobre los miRNAs 211, 137 y 125b se ha reportado su asociación en MC. El miR-211 se expresa diferencialmente entre los melanocitos normales y líneas celulares de melanoma no pigmentadas y los melanomas primarios de pacientes, disminuyendo el crecimiento y la invasión celular [4]. En cuanto a pigmentación el miRNA 211-5p ha sido propuesto como un regulador indirecto de la pigmentación a través de la unión al receptor TGF β -2, un factor responsable de la transcripción de los genes asociados a la pigmentación Dct, TYRP1, TYR y PMEL17 y la unión al mRNA del inhibidor de TYR, EDEM1; además, MITF puede regular la expresión de miR-211-5p [15]

El miR 125b-3p asocia con regulación de la melanogénesis en estado estacionario. La expresión de miR-125b es inversamente proporcional a los niveles de pigmento y su expresión está regulada por la concentración de cAMP [16]. De hecho, en eventos invasivos y metastásicos, los miR-221 y miR-222, que provienen de un precursor común, se encuentran sobre expresados en fenotipos de melanoma más invasivos, disminuyen la expresión de su blanco molecular común c-Kit y aumentan la proliferación acelerando en ciclo celular [17]. Entre tanto, la familia let-7 se encontró desregulada en melanoma cutáneo maligno en comparación con los nevus benignos, algunos de los blancos moleculares de los miRNAs

pertenecientes a esta familia son NRAS, MYC, CCND1, CCND3, CDK4 e integrina $\beta 3$, relacionados con proliferación, migración e invasión [18]. El miR-125b se une a AKT3, BCL2 y E2F2 influenciando la supervivencia celular e induciendo senescencia en melanomas humanos [19]. Respecto a proliferación celular, se han estudiado los miR-137, miR-148 y miR-182 [20] que se encuentran sub expresados en melanoma, son reguladores negativos de señales proliferativas mediante la unión a MITF.

El estudio actual de perfiles de expresión de cientos de microRNAs ha permitido plantear efectos probablemente sinérgicos de control postranscripcional, en donde conjuntos de miRs se expresan para desarrollar o mantener un programa celular, una hipótesis que aún no se ha comprobado, en parte por el desconocimiento de los mecanismos que regulan la expresión de los miRs y de sus diferentes niveles de expresión, que en conjunto sugieren una maquinaria molecular que podría operar en redes de regulación miRs-mRNAs-miRs.

Se generaron en la plataforma miRNet, 5 redes de regulación entre miRNAs, factores de transcripción y genes por estadio discreto de progresión, ver tabla 2. En la Figura 3, se presenta el análisis de enriquecimiento funcional por vías de señalización KEGG para los miRNAs descritos en la Tabla 1.

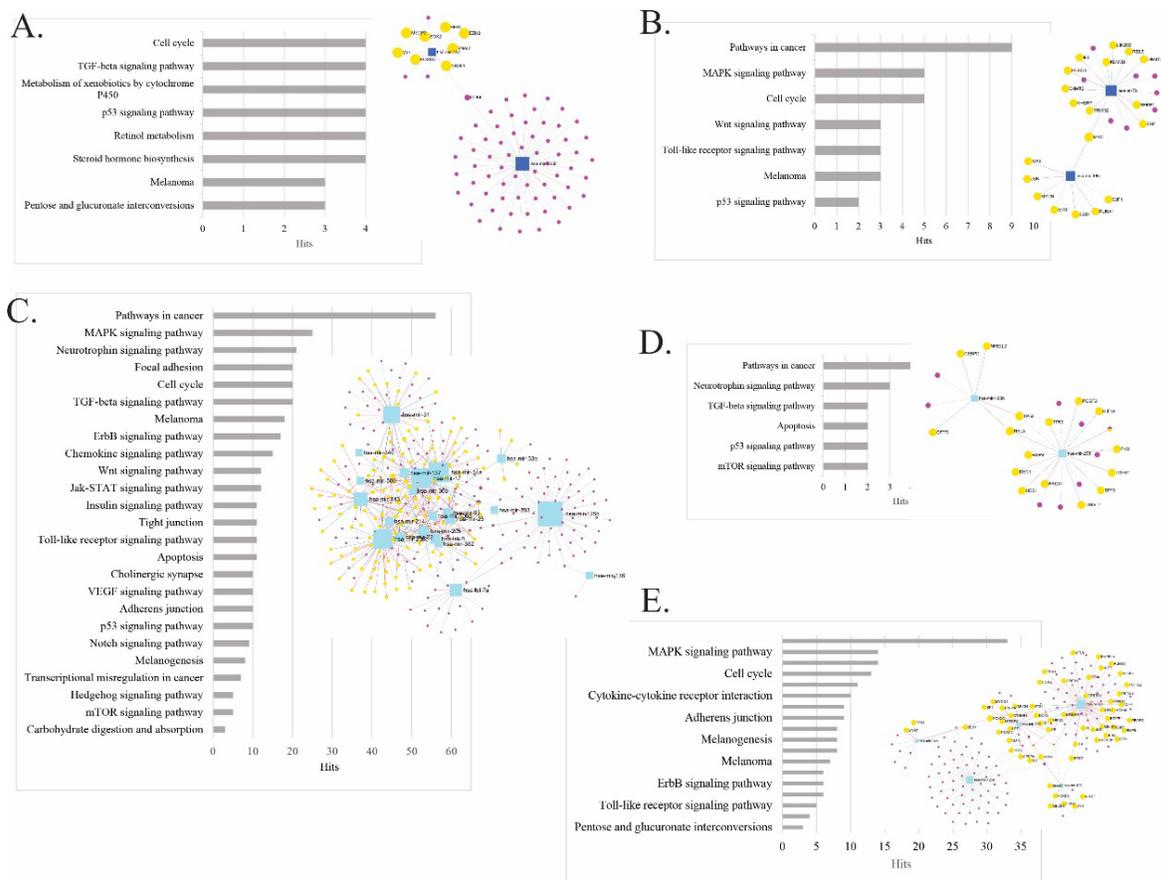


Figura 3. Análisis de enriquecimiento funcional por vías de señalización KEGG de las potenciales interacciones entre los miRNAs diferencialmente expresados y sus blancos moleculares en un modelo de red

Tabla 2. Información sobre las redes generadas en miRNet de regulación entre miRNAs, factores de transcripción y genes asociados con la progresión del melanoma cutáneo

Etapa discreta de progresión	Melanoma primario con respecto a melanocito	Melanoma primario con respecto a nevus común	Melanoma metastásico con respecto a melanocito	Melanoma metastásico con respecto a nevus común	Melanoma metastásico con respecto a melanoma primario
Factores de transcripción - TF	8	19	143	17	65
Genes - mRNAs blanco	67	8	188	9	124
miRNAs confirmados experimentalmente	2	2	22	2	5
Topología de la red - número de puentes	76	28	462	27	199

4. CONCLUSIONES

La tendencia en la investigación en miRNAs y MC ha evolucionado de asociar funcionalmente miRNAs específicos alterados a explorar redes moleculares y conexiones entre miRs y redes de genes, vías de señalización, microambiente y otros mecanismos de regulación durante las etapas de la progresión tumoral. Se espera que esta aproximación facilite el planteamiento de modelos hipotéticos de la evolución y progresión tumoral centrados en miRNAs, que podrían integrar cambios genéticos, epigenéticos, histopatológicos, clínicos y biológicos, lo cual tendría un impacto en potenciales nuevos biomarcadores y por ende en las estrategias futuras de prevención, diagnóstico y tratamiento del MC.

5. REFERENCIAS

- [1] D. Hanahan, “Hallmarks of Cancer: New Dimensions,” *Cancer Discov*, vol. 12, no. 1, pp. 31–46, Jan. 2022, doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.
- [2] A. Esteva et al., “Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks,” *Nature*, vol. 542, p. 115, Jan. 2017, [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1038/nature21056>
- [3] W. H. Clark Jr., “From the melanocyte to melanoma to tumor biology,” *Adv Cancer Res*, vol. 65, pp. 113–140, 1994, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7879663>
- [4] M. N. Aftab, M. E. Dinger, and R. J. Perera, “The role of microRNAs and long non-coding RNAs in the pathology, diagnosis, and management of melanoma,” *Arch Biochem Biophys*, vol. 563, pp. 60–70, Dec. 2014, doi: 10.1016/J.ABB.2014.07.022.
- [5] J. Ferlay et al., “Cancer statistics for the year 2020: An overview,” *Int J Cancer*, vol. 149, no. 4, pp. 778–789, Aug. 2021, doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>.
- [6] G. Frederick L et al., *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th ed. New York: Springer-Verlag New York, 2002. doi: 10.1007/978-1-4757-3656-4.

- [7] D. W. Mueller, M. Rehli, and A. K. Bosserhoff, “miRNA Expression Profiling in Melanocytes and Melanoma Cell Lines Reveals miRNAs Associated with Formation and Progression of Malignant Melanoma,” *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 129, pp. 1740–1751, 2009, doi: 10.1038/jid.2008.452.
- [8] A. H. Shain et al., “The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions,” *N Engl J Med*, vol. 373, no. 20, pp. 1926–1936, 2015, doi: 10.1056/NEJMoal502583.
- [9] D. C. Bennett, “Genetics of melanoma progression: the rise and fall of cell senescence,” *Pigment Cell Melanoma Res*, 2015, doi: 10.1111/pcmr.12422.
- [10] N. H. Matthews, W.-Qing. Li, A. A. Qureshi, M. A. Weinstock, and E. Cho, “Etiology and Therapy,” M. William H. Ward, MD and Jeffrey M. Farma, Ed. Philadelphia, PA, USA, 2017. doi: <http://dx.doi.org/10.15586/codon.cutaneousmelanoma.2017> Edited.
- [11] M. Kunz, “MicroRNAs in Melanoma Biology,” 2013, pp. 103–120. doi: 10.1007/978-94-007-5590-1_6.
- [12] S. L. Ameres and P. D. Zamore, “Diversifying microRNA sequence and function,” *Nat Rev Mol Cell Biol*, vol. 14, no. 8, pp. 475–488, 2013, doi: 10.1038/nrm3611.
- [13] T. Treiber, N. Treiber, and G. Meister, “Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways,” *Nat Rev Mol Cell Biol*, vol. 20, no. 1, pp. 5–20, 2019, doi: 10.1038/s41580-018-0059-1.
- [14] V. F. Bonazzi, M. S. Stark, and N. K. Hayward, “MicroRNA regulation of melanoma progression,” *Melanoma Res*, vol. 22, no. 2, pp. 101–113, 2012, doi: 10.1097/CMR.0b013e32834f6fbb.
- [15] M. Vitiello et al., “Context-dependent miR-204 and miR-211 affect the biological properties of amelanotic and melanotic melanoma cells,” 2017. [Online]. Available: www.impactjournals.com/oncotarget
- [16] K.-H. Kim et al., “Novel inhibitory function of miR-125b in melanogenesis,” *Pigment Cell Melanoma Res*, vol. 27, no. 1, pp. 140–144, Jan. 2014, doi: <https://doi.org/10.1111/pcmr.12179>.
- [17] F. Felicetti et al., “The Promyelocytic Leukemia Zinc Finger–MicroRNA-221/-222 Pathway Controls Melanoma Progression through Multiple Oncogenic Mechanisms,” *Cancer Res*, vol. 68, no. 8, pp. 2745 LP – 2754, Apr. 2008, [Online]. Available: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/68/8/2745.abstract>
- [18] D. W. Muller and A. K. Bosserhoff, “Integrin beta 3 expression is regulated by let-7a miRNA in malignant melanoma,” *Oncogene*, vol. 27, no. 52, pp. 6698–6706, 2008, doi: 10.1038/onc.2008.282.
- [19] M. Glud et al., “Downregulation of miR-125b in metastatic cutaneous malignant melanoma,” *Melanoma Res*, vol. 20, no. 6, pp. 479–484, 2010, doi: 10.1097/CMR.0b013e32833e32a1.
- [20] B. S. Hafliadottir, K. Bergsteinsdottir, C. Praetorius, and E. Steingrimsdottir, “miR-148 regulates Mitf in melanoma cells,” *PLoS One*, vol. 5, no. 7, p. e11574, 2010, doi: 10.1371/journal.pone.0011574.

CONVOLUCIÓN PARA DETECCIÓN DE BORDES Y CONTORNOS EN IMÁGENES DE CÉLULAS CANCERÍGENAS USADAS PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

A. Padrón-Godínez ^a, R. Prieto ^a, M. A. Mendoza-Bárcenas ^b, A. Meneses-Acosta ^c

^a Instituto de Ciencias Aplicadas y Tecnología, UNAM, CDMX. México,

alejandro.padron@icat.unam.mx, rafael.prieto@icat.unam.mx

^b Centro de Desarrollo Aeroespacial, Instituto Politécnico Nacional, CDMX. México,

mmendozab@ipn.mx

^c Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, México,

angelica_meneses@uaem.mx

RESUMEN

En este trabajo aplicamos el método de convolución como procesamiento digital a imágenes de células HEK-293-ADENOVIRUS, desarrollando filtros por ventanas de 3X3 píxeles para la detección de bordes y contornos. Estos filtros de ventanas ya han sido usados para resaltar las regiones de interés en imágenes de muestras biológicas para diagnóstico. Los filtros usados remarcan en algunos casos los bordes y contornos verticales u horizontales, se pueden aplicar mediante la convolución de matrices en imágenes en color y tonos de grises. En particular se aplicaron los filtros pasa bajos y altos, Mask, Frei&Chen y Sob&Kir con varios operadores en imágenes en tonos de grises.

Palabras Clave: Convolución de Matrices, Filtros, Imágenes Biológicas

ABSTRACT

In this work we apply the convolution method as digital processing to images of HEK-293-ADENOVIRUS cells, developing 3X3 pixel window filters for the detection of edges and contours. These window filters have already been used to highlight regions of interest in biological samples images to diagnostic. The filters used highlight in some cases the vertical or horizontal edges and contours, they can be applied by convolution of matrices in images in color and shades of gray. In particular, the filters passed low and high, mask, Frei&Chen and Sob&Kir were applied with several operators in shades of gray images.

Keywords: Matrix Convolution, Filters, Biological Images

1. INTRODUCCIÓN

En el proyecto de “Análisis de la expresión de interferón gamma humano usando el sistema de células HEK-293-ADENOVIRUS en ambientes de microgravedad”, auspiciado por el FOSEC, AEM-CONACYT del proyecto 262872, se desarrolló inicialmente para la

instalación experimental de la instrumentación. Se construyó un sistema para capturar imágenes donde la resolución está restringida por el objetivo del microscopio, el campo de visión dado por el sensor de la cámara, la iluminación sobre las muestras, además del sistema de mecánico de enfoque y de la capacidad del sistema electrónico para el almacenamiento de las imágenes. El sistema se construyó como carga útil de un módulo aeroespacial para que la captura de las imágenes se diera en un ambiente de espacio cercano donde las propiedades fisicoquímicas no son tan propicias para su evolución o desarrollo de las células cancerígenas. El nombre “XIPE” proviene de la cultura mexicana y representa en términos generales, la renovación, el desprendimiento de lo que ya no es útil, la regeneración de la naturaleza, así como del suelo seco en suelo fértil, conceptos que describen de manera general, algunos aspectos relacionados con la temática del proyecto que se describe en este trabajo y que será usado para describir al prototipo. El módulo experimental XIPE-1 es una plataforma tecnológica aeroespacial para la instalación y pruebas de experimentos científicos y desarrollos tecnológicos, Figura 1. No obstante, dada la versatilidad del instrumento, la funcionalidad del módulo permitirá dar cabida a otros experimentos científicos y tecnológicos que requieran validarse o evaluarse en condiciones de espacio cercano. Considerando principalmente bajas temperaturas (en algunos puntos cercanas a los 200 K bajo cero), baja presión barométrica, alta radiación solar y condiciones dinámicas de instalación mecánica (cercanas a los 2g).



Figura 1. Módulo del Microscopio XiPe-1

Por otro lado, el desarrollo tecnológico trae a veces consigo la extinción de algunos especialistas, como el caso de un cardiólogo que hacía sus diagnósticos con base a cardiovectorgramas en 3D. En este sentido tenemos que ser claros que un sistema automático o computadora nunca reemplazará cien por ciento la interpretación o diagnóstico dado por un médico especialista, quien conoce el historial clínico y muchos demás detalles de sus pacientes. Entonces para el desarrollo de este trabajo tenemos presente que los médicos usan instrumentos para la auscultación superficial de sus pacientes, ejemplos de esto son termómetros, lámparas, estetoscopios, por mencionar algunos. Luego para analizar algunas enfermedades internas a veces se piden otros estudios invasivos y no invasivos, como análisis de sangre y en otros casos son imágenes biomédicas que dan soporte a su diagnóstico, [1,2]. Las imágenes capturadas tienen el problema de contraste y nitidez adecuados para hacer el análisis de población requerido para el estudio de diagnóstico y tratamiento del cáncer provocado por este tipo de células. Así en este trabajo se aplicó el método de convolución a las imágenes obtenidas del modelo de ingeniería, desarrollando filtros por ventanas o máscaras de 3X3 píxeles para la detección de bordes y contornos de las células. Los resultados obtenidos son las imágenes de las células cancerígenas en dos dimensiones con nitidez de bordes y contornos definidos para coadyuvar al médico experto en sus estudios

para que puedan mejorar la ubicación, origen, interpretación, diagnóstico y tratamiento de enfermedades [3]. El procesamiento digital de imágenes permite, usando una imagen, obtener arreglos, suavizados, resaltes y otras modificaciones mediante técnicas de filtrado. Estas técnicas son filtros con los que se pueden obtener información detallada de una imagen como detección de bordes, contornos, [4].

2. PRINCIPIOS DE CONVOLUCIÓN

Una de las operaciones más comunes sobre imágenes que se realiza en el dominio espacial es la convolución, en la cual un núcleo de números es multiplicado por cada uno de sus píxeles vecinos en una región pequeña, los resultados sumados obtenidos se colocan en sus lugares originales. Esto se aplica a todos los píxeles de la imagen, así en todos los casos los valores originales de los píxeles son multiplicados y sumados. Los valores obtenidos son usados para producir una nueva imagen, algunas veces estas operaciones se realizan en un lapso muy corto, donde las viejas imágenes son remplazadas por las nuevas. Para esto un núcleo de suavizado simple debe contener los valores como la Tabla 1.

Tabla 1. Máscara o núcleo para el operador del filtro de suavizado de 3x3

0.0625	0.125	0.0625
0.125	0.25	0.125
0.0625	0.125	0.0625

En realidad, esta implementación rápida debería ser para multiplicar los píxeles y sus 8 vecinos inmediatos por enteros 1, 2, o 4, la suma de productos, luego dividir el total entre 16. En este caso usando enteros que son potencias de 2 permite que el cálculo sea rápido (usando solo el bit de corrimiento), con un tamaño pequeño del núcleo (3x3) hace que la aplicación del algoritmo de suavizado sobre el dominio espacial de la imagen sea muy rápida [5].

Existen muchos núcleos en el dominio del espacio, incluyendo unos que toman las primeras derivadas (para detección de bordes y contornos) y las segundas derivadas (como el laplaciano, el cual es un operador no direccional que actúa como un filtro pasa altos para formar puntos y líneas). Estos son presentados generalmente como un conjunto de enteros con el entendido de que hay un divisor (usualmente igual a la suma de todos los valores positivos) que normaliza el resultado. Algunos de estos operadores pueden ser significativamente más grandes que el núcleo de 3x3 de la Tabla 1 mostrado anteriormente, introduciendo y sumando juntos la suma ponderada de los vecinos en una región más grande generalmente, pero no necesariamente cuadrada. Si se toma un núcleo más grande, lo cual implica que tomará más tiempo ya que se recorre como una plantilla sobre la imagen original. Aún si se tiene una computadora con gran poder de cálculo y un código no redundante (optimizado) para el proceso de multiplicaciones y sumas en un orden eficiente, el desempeño de la operación con un núcleo de 25x25 sobre una imagen de 512x512 píxeles se llevaría un tiempo considerable. La convolución en el dominio espacial es exactamente equivalente a la multiplicación en el dominio de frecuencia. Entonces una imagen es una función $f(x,y)$ y el núcleo es $g(x,y)$ describiremos la operación de convolución en la cual el núcleo está posicionado en cualquier parte de la imagen y multiplicado por ella como

$$f(x, y) * g(x, y) = \int \int (f(\alpha, \beta) \cdot g(x - \alpha, y - \beta)) d\alpha d\beta \quad (1)$$

Donde α y β son variables pasivas para la integración, el rango el cual cruza la imagen entera, y el símbolo * indica la convolución. Si la transformada de Fourier de $f(x, y)$ y $g(x, y)$ son $F(u, v)$ y $G(u, v)$ respectivamente, entonces la operación convolución en el dominio de Fourier es simplemente la multiplicación de punto por punto, o

$$f(x, y) * g(x, y) \Leftrightarrow F(u, v) \cdot G(u, v) \quad (2)$$

Existen unas cuantas diferencias prácticas entre las dos operaciones, debido justamente a la aplicación de un núcleo en el dominio del espacio evita los píxeles de la orilla (estos son los más cercanos a la orilla de medio del núcleo), así sus vecinos no existen. Como una práctica alternativa, un núcleo diferente que es de un lado y tiene valores diferentes pesos puede ser aplicado a las orillas. La Figura 2 muestra ejemplos de convolución para suavizado de contornos.



Figura 2. Ejemplos de convolución para suavizado de contornos sobre imágenes digitales, primer renglón en color, segundo renglón en tonos de grises y tercer renglón suavizado a través de un filtro promedio

Puede notarse que la equivalencia de la multiplicación en el dominio de la frecuencia a la convolución en el dominio espacial está restringida a operadores con filtros lineales.

2.1 Convolución de matrices

En esta sección se explica breve y gráficamente en que consiste la convolución de las matrices que se emplean para hacer el procesamiento de las imágenes de muestras biológicas. Así entonces una imagen digital puede representarse como la expresión $z = f(x, y)$ en 2-D, donde x : abscisas e y : ordenadas, son las coordenadas espaciales y z es el parámetro que proporciona el valor de la intensidad de un punto (x, y) en la imagen. Por otro lado, las imágenes analógicas son siempre funciones continuas. Cuando se requiere digitalizar una imagen se lleva a cabo un proceso de discretización tanto para las coordenadas como para la intensidad, similar a como se hace en una señal analógica. En procesamiento de señales la digitalización de las coordenadas se denomina muestreo, lo mismo en imágenes y a su vez la digitalización de la intensidad se denomina cuantización. Esto puede ser útil en imágenes biológicas para soporte de diagnóstico, aplicando métodos que implican modificar píxel por píxel para resaltar bordes y contornos mediante la aplicación de filtros [6].

En el caso de una imagen digital en escala de grises el modelo representativo de la matriz está dado por $z_{ij} = f(x_i, y_j)$. En donde las entradas de la matriz son píxeles y el número total de píxeles es el orden de la matriz, a mayor número de píxeles mejor calidad de la imagen,

pero también mayor el tiempo para procesarla y sabemos también que el orden define la resolución de la imagen digital. Luego los valores en cada pixel están cuantificados por un número de bits desde 0 a 2^p-1 posibles dependiendo del formato de la imagen que proporciona la calidad de imagen, blanco y negro, tonos de grises o los planos RGB. Generalmente en imágenes se usa un $p=8$, por lo que el intervalo de intensidades varía entre 0 y 255. En particular si se emplea una imagen digital coloreada se subdividen en los tres planos R, G y B que corresponden a los colores rojo, verde y azul con sus respectivos valores de intensidades. Cuando se aplican estas máscaras a las matrices de las imágenes mediante operadores, al procedimiento se le llama convolución de matrices. Primero entiéndase a estas matrices como arreglos de $m \times n$ que cumplen con las mismas propiedades de las matrices. Esto puede representarse matemáticamente como sigue: dado un arreglo $A_{m \times n}$ y una máscara $C_{(2N+1) \times (2N+1)}$ con $2N + 1 < m, n$; se denomina la convolución de los arreglos A y C como un nuevo arreglo $D = A * C$ que puede escribirse a partir de la ecuación

$$d_{ij} = \frac{1}{c} \sum_{r=1}^{2N+1} \sum_{s=1}^{2N+1} a_{i-N+r-1, j-N+s-1} cr, s, \text{ donde } c = \sum_{i,j=1}^{2N+1} c_{i,j} \quad (3)$$

(tomando a $c=1$ si $c=0$ para evitar la indeterminación). Obsérvese que d_{ij} está definido para $i=N+1, \dots, m-N-1$ y $j=N+1, \dots, n-N-1$. Por lo tanto, al arreglo o matriz C se le conoce como el núcleo de la convolución. En las dos siguientes Figuras se muestra el proceso de convolución de una matriz dada por otra de orden 3×3 . La Figura 3 recoge el resultado de la convolución correspondientes a las entradas (2, 2), (2, 3) hasta la (4, 4) y también se muestra el resultado final de la convolución, con las entradas de la primera-última fila y primera-última columna manteniendo los valores originales.

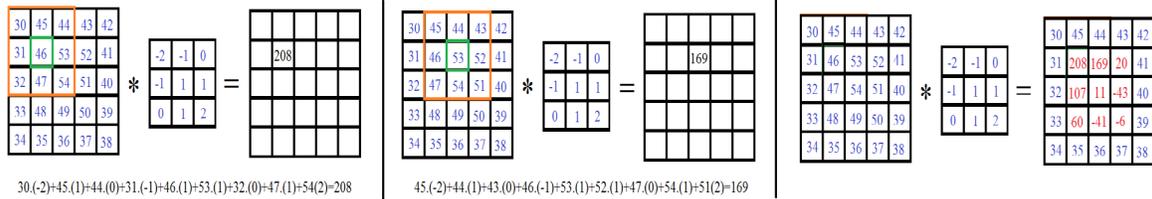


Figura 3. Proceso de la Convolución mediante máscaras de matrices

2.2 Similaridad y Correlación Normalizada

La similaridad entre dos imágenes es una cantidad medible mediante la correlación de normalización cruzada definida como:

$$NC = \frac{\sum_i \sum_j w_{ij} w'_{ij}}{\sum_i \sum_j (w_{ij})^2} \quad (4)$$

donde w_{ij} y w'_{ij} representan los valores de cada píxel en la posición (i, j), en las imágenes biológicas original y en la imagen filtrada, Figura 2. Este procedimiento muestra que tanto alteración y modificación se presentan en la imagen después de aplicar la convolución mediante operadores de máscara, [7,8]. En algunos casos las imágenes biológicas puras, es

decir sistemas que no usan filtros, se ven involucrados en algún tipo de problema para la aplicación de operadores máscara para la convolución. Un caso de esta problemática es la similitud, es decir, que pasa si las máscaras tienen cierta similitud con las imágenes originales. Por tal razón la similitud se define como sigue: sean $S=\{C,M,E,D\}$, donde C es la imagen original, M la máscara, E la imagen filtrada y D el método de convolución. El problema se presenta justamente cuando C y E son perceptualmente similares [9,10], en este sentido se define la similitud como. - sea C un conjunto no vacío, entonces una función $sim: C^2 \rightarrow (-\infty, 1]$ se denomina función C si para x e $y \in C$.

$$sim(x, y) = 1 \Leftrightarrow x = y \tag{5}$$

Para $x \neq y$, si $sim(x, y) < 1$, un ejemplo de esto sería:

$$sim(x, y) = \frac{\sum x_i y_i}{\sqrt{\sum x_i^2}} \tag{6}$$

Condición práctica: $sim(C, E(c, m)) \approx 1$ para toda $m \in M$ y $c \in C$. Para la selección de la imagen se debe seleccionar una imagen que no se modifique significativamente como resultado del proceso de convolución.

$$C = \text{máx } sim(x, E(c, m)) \quad \text{con } x \in C \tag{7}$$

3. METODOLOGÍA

Una vez que se desarrollan los diferentes operadores de convolución para aplicar las técnicas de filtrado mediante matrices (también llamados núcleos o máscaras) en arreglos de 3x3 píxeles, nos proponemos a aplicarlos a imágenes digitales biológicas de 512x512 píxeles, a 300 píxeles por pulgada que obtuvimos del microscopio XiPe-1. Entre las cuales están una imagen del cultivo de las células HEK-93 a una distancia focal 10x y otra a 20x. Se toma cada imagen digital y se convierte en tonos de grises con el objeto de trabajar en un solo plano, se hace recorrer una máscara 3x3 píxeles de cada operador para hacer las operaciones requeridas en el dominio del espacio para la convolución y obtener el filtrado de la imagen. Los operadores desarrollados se encuentran en la Figura 4 y en la Tabla 2 se contabilizan.

Smooth $\begin{bmatrix} 100/160 & 200/160 & 100/160 \\ 200/160 & 400/160 & 200/160 \\ 100/160 & 200/160 & 100/160 \end{bmatrix}$	Media $\begin{bmatrix} 1/9 & 1/9 & 1/9 \\ 1/9 & 1/9 & 1/9 \\ 1/9 & 1/9 & 1/9 \end{bmatrix}$	Prewitt (horizontal y vertical) $\begin{bmatrix} 1 & 0 & -1 \\ -1 & -1 & -1 \\ 1 & 0 & -1 \end{bmatrix}$	Mask $\begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ .166 & .166 & .166 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} 1 & 2 & 1 \\ 2 & 4 & 2 \\ 1 & 2 & 1 \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} 1 & 4 & 1 \\ 1 & 2 & 1 \\ 1 & 4 & 1 \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} 0.5 & 1 & 0.5 \\ 0.5 & 1 & 0.5 \\ 0.5 & 1 & 0.5 \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} 0.25 & 0.5 & 0.25 \\ 0.25 & 0.5 & 0.25 \\ 0.25 & 0.5 & 0.25 \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 \end{bmatrix}$
Roberts (h y v) $\begin{bmatrix} 0 & 0 & -1 \\ -1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$	Sobel (horizontal y vertical) $\begin{bmatrix} 1 & 0 & -1 \\ -1 & -2 & -1 \\ 2 & 0 & 2 \\ 1 & 0 & -1 \end{bmatrix}$	Derivada $\begin{bmatrix} 1 & 0 & -1 \\ 2 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & -1 \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} 2 & 1 & 0 \\ 1 & 2 & 1 \\ 0 & -1 & -2 \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} 1 & 2 & 1 \\ 1 & 1 & 1 \\ -1 & -2 & -1 \end{bmatrix}$	Frei&Chen (los dos últimos son (horizontal y vertical) $\begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} -1 & -\sqrt{2} & -1 \\ 0 & 0 & 0 \\ 1 & \sqrt{2} & 1 \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} -1 & 0 & 1 \\ -\sqrt{2} & 0 & \sqrt{2} \\ -1 & 0 & 1 \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} 0 & -1 & \sqrt{2} \\ 1 & 0 & -1 \\ -\sqrt{2} & 1 & 0 \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} \sqrt{2} & -1 & 0 \\ -1 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & -\sqrt{2} \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ -1 & 0 & 1 \\ 0 & -1 & 0 \end{bmatrix}$
Sharpen $\begin{bmatrix} 1 & -2 & 1 \\ -2 & 5 & -2 \\ 1 & -2 & 1 \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} -1 & -1 & -1 \\ -1 & 9 & -1 \\ -1 & -1 & -1 \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} 0 & -1 & 0 \\ 1 & 5 & 0 \\ 0 & -1 & 0 \end{bmatrix}$	Laplace $\begin{bmatrix} 1 & 2 & 1 \\ 2 & 4 & 2 \\ 1 & 2 & 1 \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} -1 & -1 & -1 \\ -1 & 8 & -1 \\ -1 & -1 & -1 \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 \\ 1 & 7 & 1 \\ 1 & 1 & 1 \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} 0 & -1 & 0 \\ -1 & 4 & -1 \\ 0 & -1 & 0 \end{bmatrix}$	Sob&Kir $\begin{bmatrix} 1 & 0 & -1 \\ 1 & 0 & -1 \\ 1 & 0 & -1 \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} 1 & 0 & -1 \\ 2 & 0 & -2 \\ 1 & 0 & -1 \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} 1 & -1 & -1 \\ 2 & 1 & -1 \\ 1 & -1 & -1 \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} 5 & -3 & -3 \\ 5 & 0 & -3 \\ 5 & -3 & -3 \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} 1 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & -1 \\ 0 & -1 & -1 \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} 2 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & -1 \\ 0 & -1 & -2 \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} 2 & 1 & -1 \\ 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & -1 \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} 1 & 2 & 1 \\ 1 & 2 & 1 \\ -1 & -1 & -1 \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} 5 & 5 & 5 \\ 5 & 0 & -3 \\ -3 & -3 & -3 \end{bmatrix}$	
Pasa Bajos y Pasa Altos $\begin{bmatrix} 0 & 1/10 & 0 \\ 1/10 & 6/10 & 1/10 \\ 0 & 1/10 & 0 \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} 0 & 1/5 & 0 \\ 1/5 & 3/5 & 1/5 \\ 0 & 1/5 & 0 \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} 0 & 1/2 & 0 \\ 1/2 & 1/2 & 1/2 \\ 0 & 1/2 & 0 \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} 1 & -2 & 1 \\ -2 & 4 & -2 \\ 1 & -2 & 1 \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} -1 & -1 & -1 \\ -1 & 8 & -1 \\ -1 & -1 & -1 \end{bmatrix}$ $\begin{bmatrix} 0 & -1 & 0 \\ -1 & 4 & -1 \\ 0 & -1 & 0 \end{bmatrix}$			

Figura 4. Matrices núcleo para los operadores de convolución

Tabla 2. Operadores de filtrado para la convolución

Operador	No. Filtros	Operador	No. Filtros	Operador	No. Filtros
Smooth	1	Sobel	2H y 2V	Passbass&high	3 pb y 3 ph
Media	1	Derivada	3	Mask	7
Prewitt	2H y 2V	Sharpen	3	Frei&Chen	9, 1H y 1V
Roberts	2H y 2V	Laplace	4	Sob&Kir	12

Cuando se obtienen las imágenes de convolución usando los operadores de filtrado y las máscaras de la Tabla 2, se procede a generar las imágenes de la diferencia entre las de convolución y las originales. Se mostrarán las gráficas obtenidas para el número de filtros contra la Normalización Cruzada y contra la Similitud de la diferencia de imágenes de los filtros para algunos operadores. Luego se dan las interpretaciones de las gráficas obtenidas tomando un valor de umbral como referencia. Se desarrolla una breve discusión entre toma de imágenes invasivas y no invasivas, luego se anotan las conclusiones del trabajo en el sentido de la aportación en el área del comportamiento de los cultivos en condiciones extremas.

3.1 Resultados

Se aplicaron todos los operadores de filtrado y cada una de las máscaras, un total de 54, a las 2 imágenes biológicas, es decir 108 imágenes de convolución y otras tantas para la diferencia con las originales. Sin embargo, siguiendo el procedimiento se muestran solo las imágenes digitales que en nuestro caso obtuvieron mejor calidad y nitidez, resaltando los bordes y contornos para las máscaras empleadas, Figura 5. Los operadores con mejores resultados de convolución y diferencia se muestran en la Tabla 3.

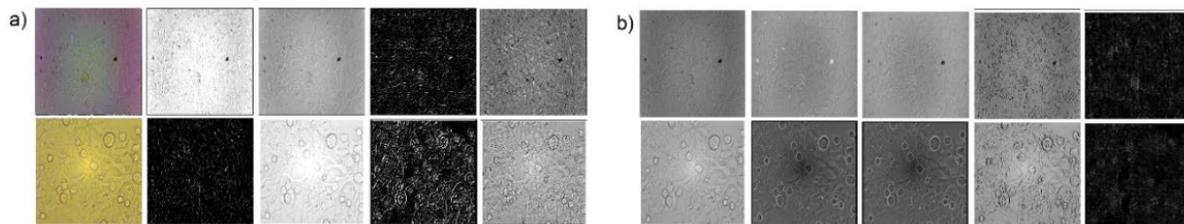


Figura 5. a) Algunas imágenes de convolución, b) diferencias entre la original y la filtrada, 1er fila: 10x, 2a fila: 20x

Tabla 3. Mejores resultados obtenidos por los operadores y las diferencias empleados en las células HEK-293

Operadores de Convolución	Células 10x	Células 20x
Sobel	Sob 1, dif 2	Sob 1, dif 2
Sharpen	Shar 2, dif 2	Shar 2, dif 2
Laplace	dif 1	Lap 3, dif 1
Passbass&high	pb 4, dif 6	Pb 5, dif 6
Mask	dif 5	dif 6
Frei&Chen	Frei 10, dif 1	Frei 11, dif 1
Sob&Kir	S&k 12, dif 6	S&k 8, dif 8

Ahora mostraremos las gráficas para cuatro operadores de filtrado de la Normalización Cruzada y la Similitud entre las imágenes de convolución y las imágenes de las diferencias, Figuras 6 y 7 respectivamente.

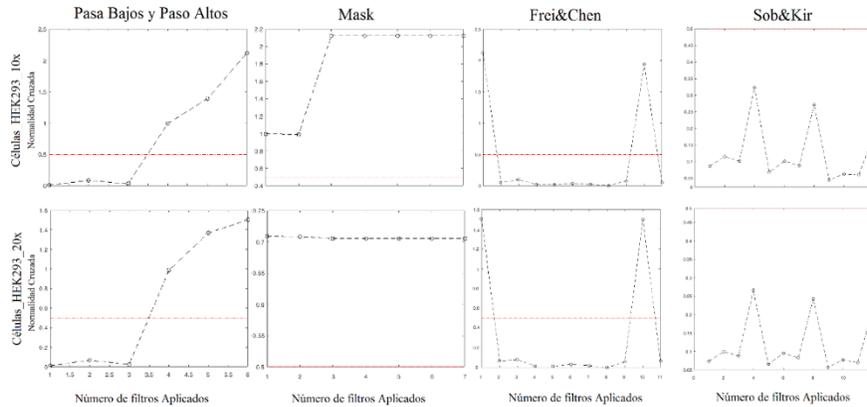


Figura 6. Normalidad Cruzada de los operadores Pasa bajos y altos, Mask, Frei&Chen y Sob&Kir para el angiograma del ojo y la mastografía

En la Figura 6 se muestra como en la Normalidad Cruzada hay valores por debajo del umbral para los filtros Pasa Altos, Frei&Chen y Sob&Kir. En el caso de valores por arriba del umbral están en los operadores Pasa Bajos, Mask pocos en Sob&Kir. En la Figura 7 se muestra como en la Similitud entre imágenes de convolución y las originales casi todos los valores están por debajo del umbral=0.5 lo que indica que si hay gran diferencia entre imágenes originales y filtradas.

4. CONCLUSIONES

Si bien las técnicas de filtrado son clásicas y la mayoría de los casos ya están implementadas en los sistemas de adquisición de imágenes, sólo los filtros estándares, en este trabajo aplicamos el método de convolución mediante las máscaras para los operadores de filtrado con los cuales se obtuvo mejores resultados en resaltar bordes y contornos. Sin embargo, se mostró también que en algunos casos las diferencias entre las imágenes originales y las filtradas tienen mejor contraste y nitidez que nos sirven para resaltar mejor las células cancerígenas. Esto como lo mencionamos desde un principio puede dar soporte a una prescripción o conteo de los cultivos de este tipo de células para dar un diagnóstico o tratamiento. Se presentaron gráficas de la normalidad cruzada y similitud bajo un umbral para tener una medida de la semejanza entre una imagen original y una filtrada.

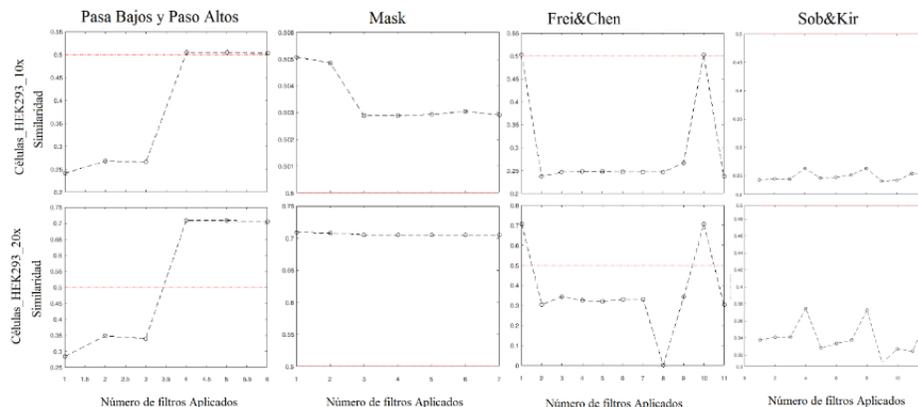


Figura 7. Similitud de los operadores Pasa bajos y altos, Mask, Frei&Chen y Sob&Kir para el angiograma del ojo y la mastografía

5. REFERENCIAS

- [1] Cuevas, E., Zaldívar, D., Pérez, M., “Procesamiento digital de imágenes con Matlab y Simulink”. Ed. Alfaomega, (2010).
- [2] Redondo, R., “Desarrollo de Algoritmos de Optimización Visual en Imágenes Médicas”. Proyecto de fin de Carrera. (2002).
- [3] Padrón, A., Fuentes, R., Pérez Silva, J.L., Garduño, V., “Diagnosis of Anomalies in electrocardiographs (ECC) using ANN”. SOMIBXXI, CIB. (1998).
- [4] Acharya, T., Ray, A.K., “Image processing principles and applications”. Ed. John Wiley & Sons. (2005).
- [5] Russ, J. C., “The image processing, Handbook”. Second Ed. (1994).
- [6] Giménez-Palomares, F., Monsoriu, J.A., Alemany-Martínez, E., “Aplicación de la convolución de matrices al filtrado de imágenes”. Modelling in Science Education and Learning. Vol. 9(2), (2016). DOI: 10.4995/msel.2016.4524.
- [7] Padrón, A., Azuara, L., Prieto, R., et al. “Robustez de Marcas de Agua ante Ataques”. XXIV Congreso Nacional de Instrumentación. Mérida, Yucatán, México. Octubre de (2009).
- [8] Padrón-Godínez, A., Treviño-Palacios, C.G., “Robustez de un ID_óptico con CQR cifrados ante Ataques”. XXXV Congreso de Instrumentación. CDMX-México. (2021).
- [9] Acevedo, M. A., López, J. L., Linares, R., “Marca de agua con la Transformada Haar en archivos de audio”. 3er. CIIES, D. F. -México, (2002).
- [10] Padrón, A., Aguilar, G., Prieto, R., Herrera, A., Rosendo, J.A., Castillo, S., “The modulation of Lohscheller quantization matrix in the jpeg compression method”. 1st ICIAS. Cancún, Q. R. – México. (2010).

PROTOTIPOS DE LENTES FABRICADAS MEDIANTE MANUFACTURA ADITIVA PARA LA OBSERVACIÓN DEL FONDO DE OJO

Dulce Gonzalez-Utrera^{a,b}, Daniel Aguirre-Aguirre^{a,b}, Brenda Villalobos-Mendoza^c, Mariana Cervantes-Macías^d, Natalia Sil-Mejía^d, Fernanda Carmona-Liceaga^e, Daniel Paniagua-Herrera^f, Rufino Díaz-Uribe^a

^aInstituto de Ciencias Aplicadas y Tecnología, Universidad Nacional Autónoma de México, CDMX, dulce.gonzalez@icat.unam.mx, daniel.aguirre@icat.unam.mx,

rufino.diaz@icat.unam.mx

^bPolo Universitario de Tecnología Avanzada, Universidad Nacional Autónoma de México, Apodaca, Nuevo León.

^cDepartamento de Física y Matemáticas, Universidad de Monterrey, San Pedro Garza García, Nuevo León, brenda.villalobos@udem.edu

^dBleps Vision S.A. de C.V., CDMX, bvtoco2020@gmail.com,

nsilmejia@hotmail.com

^eCentro de Investigaciones de Diseño Industrial, Universidad Nacional Autónoma de México, CDMX, mary.fernanda514@gmail.com

^fAsociación Mexicana de Diabetes en la Ciudad de México, A.C., CDMX,

danielpaniagua@amdiabetes.org

RESUMEN

Las cámaras de fondo de ojo son instrumentos de gran utilidad para un primer diagnóstico de diferentes enfermedades tales como retinopatía diabética o degeneración macular, por mencionar algunas. Teniendo esto en mente, la empresa Bleps Vision ha trabajado para poner al alcance de los optometristas en Latinoamérica, al DiFO; un adaptador para celular con una lente esférica (20D o 30D), entre sus principales ventajas se encuentran la reducción de costos, captura de imágenes, ligereza y facilidad de uso para la observación del fondo de ojo. Sin embargo, un elemento muy importante que incrementa su costo es la lente que utiliza, por lo que en este trabajo se propone un prototipo de lente biconvexa cónica fabricado mediante manufactura aditiva (impresión 3D) para ser utilizada con dicho adaptador. Se diseñaron y fabricaron lentes para tener un campo de visión de al menos $\pm 14^\circ$ sobre la retina, además de tener una iluminación uniforme sobre el área de observación. Se presenta la caracterización de la forma de la superficie de los prototipos y las primeras fotografías obtenidas con las lentes fabricadas.

Palabras Claves: Fondo de Ojo; Oftalmoscopio; Optometría

ABSTRACT

Fundus cameras are retinal imaging devices used for an early diagnosis of some ocular diseases such as diabetic retinopathy, macular degeneration, etc. With this in mind, Bleps Vision has been working to make available to optometrists in Latin America, DiFO; a cell phone adapter with an aspheric lens (20D or 30D) for fundus observation. Among its main advantages are cost reduction, image capture, lightness, and ease of use. However, a very important element that increases its cost is the lens used. Therefore, in this work we propose a conical lens prototype fabricated with additive manufacturing (3D printing) to be used with this adapter. Two lenses were designed and manufactured for having a field of view at least of $\pm 14^\circ$ on the retina, and uniform illumination over the viewing. The surface shape characterization of the prototypes and the first photographs obtained with the fabricated lenses are presented.

Key Words: Ocular Fundus; Ophthalmoscope; Optometry

1. INTRODUCCIÓN

Los oftalmoscopios son instrumentos para la observación del fondo de ojo. Existen dos diferentes tipos de oftalmoscopios: directos e indirectos. Los primeros tienen la característica de permitir observar la retina directamente, mientras que los segundos forman una imagen intermedia de la retina que es capturada por un sistema óptico adicional, ya sea el ojo del observador o una cámara extra [1].

Una de las principales características de los oftalmoscopios indirectos es que utilizan una lente esférica positiva para obtener una imagen plana intermedia de la retina, corrigiendo curvatura de campo. Otra característica importante es que la lente forma parte del sistema de iluminación, ya que también es utilizada para proyectar la fuente de iluminación en la pupila de entrada del ojo. Esto permitirá que la imagen de la fuente de iluminación esté separada del objeto a observar (la retina), iluminándola uniformemente [2].

El campo de observación sobre la retina está determinado por el diámetro de la lente y la distancia de la lente al ojo (Figura 1). Cabe destacar que el instrumento se considera como una cámara midriática, ya que es necesario dilatar el ojo del paciente.

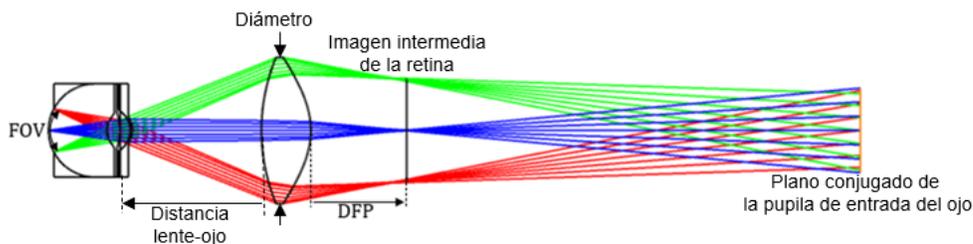


Figura 1. diagrama que muestra la imagen intermedia de la retina y el plano conjugado de la pupila de entrada del ojo

En la Figura 2, se muestra DiFO de BlepsVision [3], un adaptador para celular con una lente esférica de 20D de PMMA o de 30D de HKL9, diseñado para observar la retina funcionando como un oftalmoscopio indirecto. Puede ser utilizado con cualquier celular cuya luz LED tenga una separación de máximo 10 mm de la cámara principal.

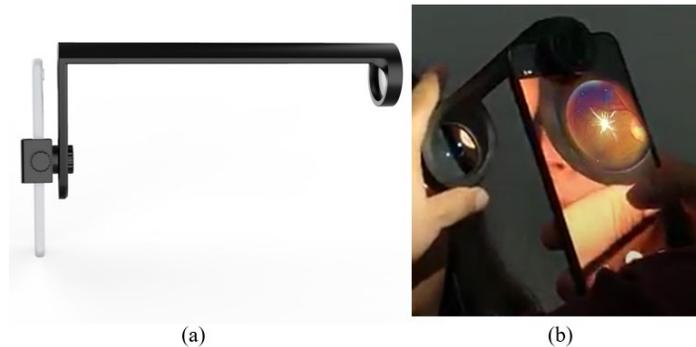


Figura 2. (a) DiFO [3]; (b) representación del funcionamiento de DiFO

Como se mencionó anteriormente, la lente esférica que utiliza este instrumento hace que su costo sea elevado, por lo que el objetivo principal de este trabajo es diseñar y fabricar mediante impresión 3D prototipos de lentes biconvexas cónicas, para la observación de fondo de ojo que sean compatibles para ser utilizadas con el DiFO de Bleps Vision. A continuación, se describen los parámetros tomados en cuenta para el diseño, fabricación y evaluación de las lentes, así como algunas imágenes preliminares capturadas con los prototipos fabricados.

2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1 Diseño de los prototipos

Normalmente, los oftalmoscopios indirectos utilizan una lente positiva esférica comercial, la más común es la lente de Volk, patentada por David Volk en 1988 [4]. Desafortunadamente, las características de esta lente no se encuentran disponibles. Debido a esto y a las características del material con el que fabricaremos los prototipos, se decidió realizar el diseño completo de lentes biconvexas cónicas de 20D y 30D.

El diseño de estas lentes se realizó tomando en cuenta las características del material utilizado para su fabricación, las especificaciones físicas para ser compatibles con DiFO y el modelo de ojo de Arizona descrito por Jim Schwiegerling [5]. Tomando en cuenta que el instrumento funciona como una cámara midriática, se consideró el diámetro de la pupila del ojo igual a 6 mm.

Los diseños fueron realizados en Zemax OpticStudio. Las especificaciones de la empresa para la compatibilidad con el adaptador fueron: los diámetros (40mm a 50mm), la potencia dióptrica de las lentes (20D y 30D), el espesor de borde (2mm y 4mm) y la distancia fija entre el celular y la superficie de la lente más cercana al celular (181 mm).

Dos de los parámetros a tomar en cuenta en su diseño son la potencia dióptrica y el diámetro de las lentes esféricas, ya que dependiendo de estos valores será la distancia a la cual se tenga que colocar la lente con respecto del ojo del paciente y con esto se definirá el campo de observación sobre la retina. Para el diseño, se considera también que la fuente de iluminación será la luz LED del celular, ya que la imagen del LED tiene que estar sobre la pupila de entrada del ojo para poder tener una iluminación uniforme sobre la retina.

En la Figura 3, se muestra el trazo de rayos para el modelo de ojo de Arizona y una lente biconvexa cónica. Dependiendo del diámetro y la distancia de la lente al ojo del paciente, se obtiene el campo de observación (FOV) al cual se optimizará cada una de las lentes. Para los diseños propuestos en este trabajo, la lente 1 (20D) se optimizó para un $FOV=\pm 14^\circ$, la lente 2 (20D) $FOV=\pm 12^\circ$; mientras que para las lentes 3 y 4 (30D) se optimizaron a un $FOV=\pm 18^\circ$.

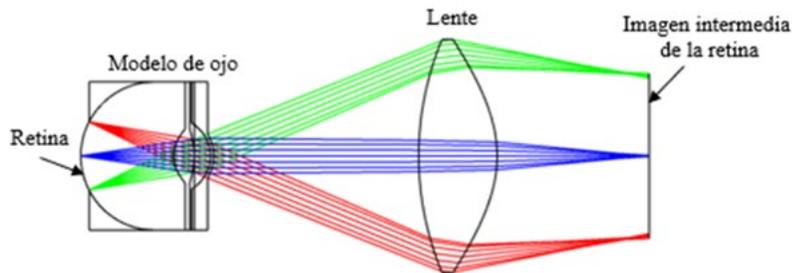


Figura 3. trazo de rayos en Zemax OpticStudio, utilizando el modelo de ojo de Arizona y la lente de 30D

Para explorar la viabilidad de la impresión de las lentes y su posible aplicación para el instrumento, se propusieron cuatro diseños de lentes con diferente diámetro, para posteriormente hacer un análisis cualitativo del diseño y poder así seleccionar cual de estos funcionaría mejor en el instrumento. Los valores de diseño para los diámetros utilizados, los espesores, la potencia dióptrica, la distancia focal efectiva (DFE) y la distancia focal posterior (DFP) se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. datos de diseño de las lentes a imprimir

Prototipo	Diámetro (mm)	Espesor (mm)	Potencia dióptrica (D)	DFE (mm)	DFP (mm)
1	50	13.80	20.05	49.86	45.90
2	42	10.60	19.99	50.02	48.10
3	40	14.76	29.98	33.36	30.28
4	42	14.17	30.00	33.33	30.39

Cabe mencionar que la distancia focal efectiva está medida desde los planos principales de la lente, mientras que la distancia focal posterior está medida desde la última superficie de la lente a donde la luz es enfocada, siendo más fácil de caracterizar experimentalmente. En la siguiente sección se describe el proceso de fabricación de las lentes diseñadas.

2.2 Fabricación de los prototipos mediante manufactura aditiva

Con los parámetros de diseño mostrados en la sección anterior se generaron los modelos CAD para la impresión 3D. La impresora utilizada es una impresora Form 3 de la empresa Formlabs con resina *clear*, de la misma empresa. En trabajos anteriores [6] dicha resina se caracterizó y se encontró un índice de refracción de $n=1.505$. Se utilizó dicho índice para el diseño de los prototipos.

Los modelos de lentes fueron impresos capa por capa con una resolución de 25 micrómetros. El post-procesado de las lentes consistió en limpiar los excesos de resina en un baño de alcohol isopropílico con la Form Wash durante 15 min, después de esto se realizó un curado final de la resina con un tiempo de 15 minutos a una temperatura de 60°C con el equipo Form Cure. Cabe resaltar que tanto la Form Wash como la Form Cure, son instrumentos recomendados por la empresa Formlabs para un resultado óptimo en la pieza final.

En la Figura 4, se muestran las lentes fabricadas mediante impresión 3D después del procesado final.

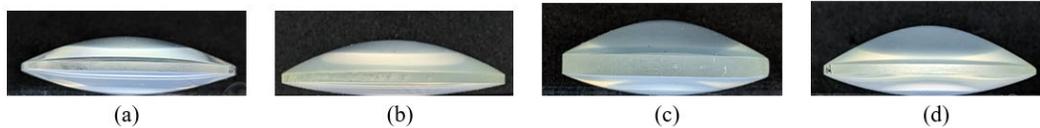


Figura 4. prototipos de lentes finales (a) prototipo 1 diseñada para $FOV=\pm 14^\circ$; (b) prototipo 2 diseñada para $FOV=\pm 12^\circ$; (c) prototipo 3 y (d) prototipo 4 diseñadas para $FOV=\pm 18^\circ$

En la siguiente sección se muestran los resultados obtenidos de la evaluación realizada a cada una de las lentes fabricadas.

3. RESULTADOS

3.1 Evaluación cuantitativa de las superficies.

Para tener una evaluación cuantitativa de las lentes fabricadas, se midieron los perfiles de ambas superficies para cada lente con un palpador Mitutoyo 543-496B, el cual tiene una resolución de 10 μm . Después, a estos perfiles se les realizó un ajuste utilizando la ecuación de las cónicas, dada por la ecuación (1) para encontrar los parámetros experimentales del radio de curvatura y la constante de conicidad.

$$z = \frac{(x - x_0)^2}{r \left(1 - (1 + k) \left(\frac{1}{r} \right)^2 (x - x_0)^2 \right)}, \quad (1)$$

donde x_0 es el descentramiento, r el radio de curvatura y k la constante de conicidad. Dichos parámetros fueron utilizados para calcular la distancia focal posterior (DFP), la

distancia focal efectiva (DFE) y la potencia dióptrica de cada una de las lentes. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: parámetros obtenidos de los prototipos fabricados

Prototipo	Diámetro (mm)	Espesor Central (mm)	Potencia dióptrica (D)	DFE (mm)	DFP (mm)
1	50.00	13.81	19.70	50.75	46.74
2	41.98	10.56	20.25	49.39	47.46
3	40.04	14.71	29.67	33.70	30.60
4	39.96	14.17	30.87	32.39	29.48

En la Figura 5 se muestra un análisis en las diferencias de la distancia focal posterior (DFP) y distancia focal efectiva (DFE), así como los errores porcentuales respectivos, esto al comparar los diseños ideales y los prototipos fabricados.

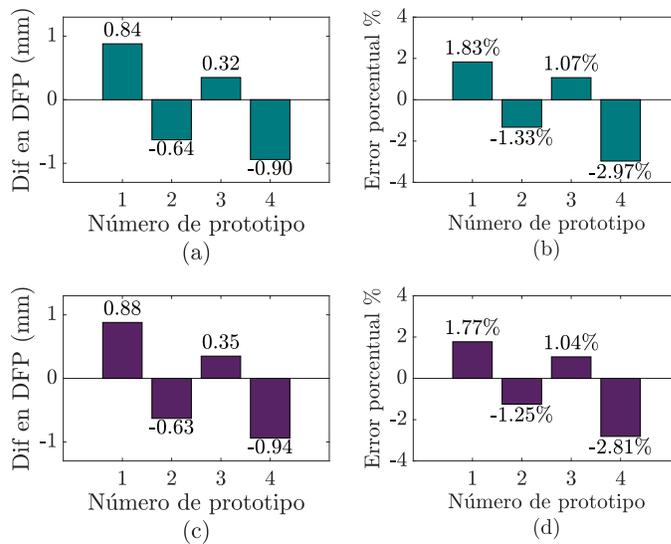


Figura 5. diferencias obtenidas entre los parámetros de diseño y los prototipos impresos para cada prototipo (a) diferencias en mm de la distancia focal posterior; (b) error porcentual de la distancia focal posterior; (c) diferencias en mm de la distancia focal efectiva y (d) error porcentual de la distancia focal efectiva

Como puede observarse, el máximo error porcentual es menor al 3% tanto para DFE como DFP. Los errores porcentuales y las diferencias obtenidas en potencia dióptrica se muestran en la Figura 6.

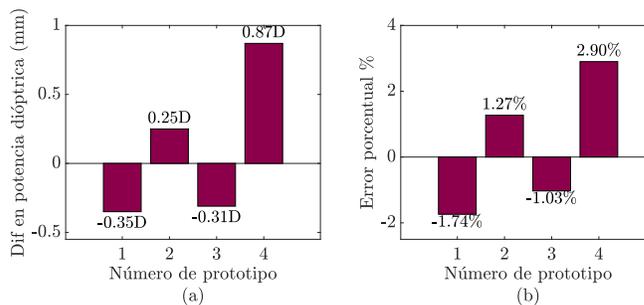


Figura 6. diferencias obtenidas entre los parámetros de diseño y los prototipos impresos (a) diferencias en potencia dióptrica (D); (b) error porcentual de la potencia dióptrica

Podemos observar que el error porcentual máximo para la potencia óptica también se encuentra por debajo del 3%. En la siguiente sección se muestran las imágenes preliminares capturadas con las lentes fabricadas.

3.2 Imágenes obtenidas con los prototipos impresos utilizando DiFO

En esta sección se presentan las imágenes de la retina de un paciente con ojo dilatado obtenidas con los prototipos impresos y DiFO. Cabe mencionar que, para la observación del fondo de ojo utilizando este instrumento, se graba un video y se extraen las imágenes de interés. Se obtuvieron exitosamente imágenes con los prototipos 1 y 4. En la Figura 7, se muestra una serie de imágenes capturadas en distintos tiempos con el prototipo 1. Cada una de ellas es capturada a diferente posición del DiFO respecto al paciente.

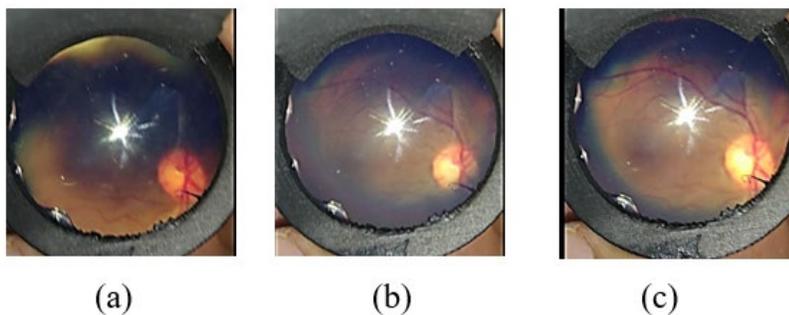


Figura 7. imágenes del fondo de ojo con el prototipo 1 en diferente posición de DiFO respecto al paciente (a) imagen donde se empieza a observar la retina; (b) imagen casi completa del fondo de ojo; (c) mejor imagen obtenida

En la Figura 8(a), se observa una imagen parcial de la retina obtenida con el prototipo 4, aquí se puede notar que el párpado del paciente bloquea parte de la imagen, sin embargo, en la Figura 8(b) se amplifica la parte de interés, mostrando que es posible obtener imágenes del nervio óptico con dicho prototipo.

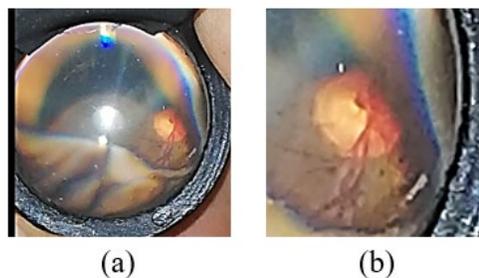


Figura 8. imágenes del fondo de ojo con el prototipo 4 (a) imagen del ojo del paciente; (b) imagen ampliada del área de interés obtenida de la imagen (a)

Finalmente, se hace una comparación entre las imágenes de la zona de la mácula obtenidas con los prototipos impresos (Figura 9(a) y 9(b)) y obtenidas con una lente comercial de 20D de vidrio Flint (Figura 9(c) y 9(d)). Hay que notar que, en el caso de los prototipos impresos, al no contar con una película antirreflejante, el reflejo de la fuente de iluminación bloquea parcialmente la imagen, pero aun así logra distinguirse

la zona de interés. Mientras que con la lente comercial se obtiene una imagen con una mayor área observación de la retina. También se observa que la cámara del celular está enfocando sobre la lente y no sobre la imagen de la retina, ocasionando una imagen ligeramente desenfocada, lo cual puede fácilmente corregirse enfocando sobre la zona de interés y capturando nuevas imágenes.

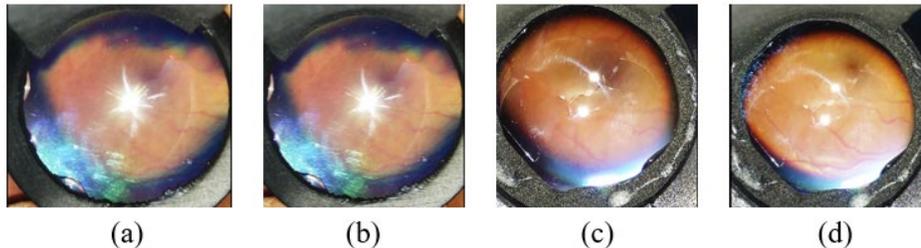


Figura 9. imágenes de la zona de la mácula con (a) y (b) prototipo 1 de 20D; (c) y (d) lente comercial de vidrio Flint de 20D

4. CONCLUSIONES

En este trabajo, se diseñaron, fabricaron y evaluaron prototipos de lentes para observar fondo de ojo con el instrumento DiFO, utilizando tecnología 3D. Se obtuvieron errores porcentuales menores al 3% en distancias focales y potencia óptica. Se lograron capturar exitosamente imágenes de la retina de un paciente con ojo dilatado con dos prototipos impresos. Para mejorar la calidad de las imágenes obtenidas se requiere controlar la distancia de enfoque del celular y se recomienda colocar un recubrimiento antirreflejante en las lentes, así como pericia del operador para el manejo del instrumento. Finalmente, se concluye que el método de impresión 3D permite fabricar diferentes prototipos de lentes esféricas de una manera rápida y a bajo costo que pueden ser utilizadas para la observación de fondo de ojo.

5. AGRADECIMIENTOS

Agradecemos el apoyo económico para este proyecto de la DGAPA - UNAM, a través del proyecto PAPIIT No: IT100321, "Evaluación de superficies ópticas de forma libre fabricadas mediante manufactura aditiva". Al Laboratorio Nacional de Óptica de la Visión (LANOV-CONACyT), proyectos No. 293411, No. 299028. González-Utrera agradece al CONACyT (México) por la beca posdoctoral otorgada.

6. REFERENCIAS

- [1] Artal, P., ed., "Handbook of visual optics, volume one: Fundamentals and eye optics". CRC Press, (2017).
- [2] Navarro Salcedo, A., "Desarrollo De Un Prototipo De Cámara De Fondo De Ojo No Midriática". Centro de Investigaciones en Óptica, (2019).
- [3] Bleps Vision S.A. de C.V., (18 de mayo de 2022). <https://blepsvision.com/en/567-2/>.

- [4] Volk, D., "Lens for indirect ophthalmoscopy." U.S. Patent No. 4,738,521. 19 Apr. (1988).
- [5] Schwiegerling, J., "Field guide to visual and ophthalmic optics". Bellingham, WA, USA: Spie, (2004).
- [6] Bautista Hernández, A., Villalobos Mendoza, B., Pérez Tijerina, E. and Aguirre-Aguirre, D., " Study and characterization of components fabricated in a 3D printer." JPCS, to be publish, (2022).

MATHEMATICAL MODELING IN THE IDENTIFICATION OF ANOMALIES IN THE HUMAN BODY

Kevin. A. Sarmiento-Luévano^a, Jesús Arriaga-Hernández^a, Bolivia Cuevas-Otahola^b,
María Morín-Castillo^c, José Oliveros-Oliveros^a, Ygnacio Martínez-Laguna^d

^aFacultad de Ciencias Físico Matemáticas (FCFM-BUAP), Pue. Puebla,
kevin.sarmientol@alumno.buap.mx , jesus.arriagahernandez@viep.com.mx,
oliveros@fcfm.buap.mx

^bInstituto de Radioastronomía y Astrofísica (IRyA-UNAM), Morelia,
Michoacán, b.cuevas@irya.unam.mx

^cFacultad de Ciencias de la Electrónica (FCE-BUAP), Pue., Puebla,
maria.morin@correo.buap.mx

^dInstituto de Ciencias (ICUAP-BUAP), Pue., Puebla,
ignacio.martinez@correo.buap.mx

ABSTRACT

We present a proposal based on medical image processing using the Fourier transform devoted to analyzing brain tissue in studies performed with electromagnetic tomography. We analyze transversal and longitudinal cuts (medical imaging) in 3D tomographic studies of brain tissue. We focus on the biochemical response of the brain to the tomographer's electromagnetic radiation to focus on the non-uniform illuminated zones in the image. We compare such zones in both the transversal and longitudinal cuts to select our Region of Interest (ROI) in the brain tissue to determine an anomaly. We apply the Fourier transform to contrast the original image, and we validate in the error estimation from such comparison whether it indicates the presence of an anomaly.

Keywords: Anomaly, tomography, Fourier transform

RESUMEN

Presentamos una propuesta basada en el procesamiento de imágenes médicas mediante la transformada de Fourier dedicada al análisis del tejido cerebral en estudios realizados con tomografía electromagnética. Analizamos cortes transversales y longitudinales (imagen médica) en estudios tomográficos 3D de tejido cerebral. Nos centramos en la respuesta bioquímica del cerebro a la radiación electromagnética del tomógrafo para centrarnos en las zonas iluminadas no uniformes de la imagen. Comparamos dichas zonas en los cortes transversal y longitudinal para seleccionar nuestra Región de interés (ROI) en el tejido cerebral donde determinaremos si existe alguna anomalía. Aplicamos la transformada de Fourier para contrastar la imagen original, y validamos en la estimación del error de dicha comparación si indica la presencia de una anomalía o no.

Palabras Claves: Anomalía, Tomografía, Transformada de Fourier

1. INTRODUCTION

Mathematical modeling is a tool that allows us to translate a specific problem in nature to formal language based on logical reasoning applicable to solve the problem analytically or numerically according to the science required by the result. The virtues of modeling enable us to have a proper definition and approach to the problem [1], with conditions and variables that can be interpreted in several scientific contexts [2]. Mathematical modeling techniques are based on data simplification and the description of the system behavior to provide an answer or solution to a certain problem in an application field from known data and with the possibility to be estimated without violating or contradicting a known natural phenomenon (laws, theorems, axioms, etc.) [1]. Modeling is per se a crucial tool in scientific research, for example, in satellites' launching for meteorologic purposes and in damage reduction in natural catastrophes such as hurricanes, earthquakes, etc. [3]. Moreover, mathematical modeling is widely used in medical sciences in complex problems of diverse nature, with special impetus nowadays in diagnostic methods [4, 5] and the identification of anomalies in the human body.

The anomalies identification problem in the human body can be reduced to the analysis of compiled data through other technologies. The problem to tackle is data processing, removing the noise, and reaching conclusions with medical relevance from the analyzed information. These problems are addressed using image processing methods. The Fourier transform method in the fringes pattern analysis originates from the knowledge of the image capture process, with the resulting images representing the physical properties. In this work, we use black-and-white images captured from magnetic resonance in the brain. The information is an energy map of protons inside the body tissue, representing the differences in the tissue types. As such, the fringes pattern analysis using the Fourier transform is helpful in phase variation detection [6], and, along with the image's information treated as data, we can analyze the tissue differences not observable at first sight.

The anomalies identification problem has a monumental character, with many applications and implications, such as the work by Sarvas [7] and Morín et al. [8]. We observe other modeling applications in the work by Arriaga et al. [9, 10], where we use mathematical tools such as topology and algebraic principles to establish the relationship between variables and the deformation of independent elements in a sample under analysis to obtain the desired results. Differential equations are an element widely used in modeling as well as integrodifferential and integral equations. As an example of the latter, we recall the integral transforms highlighting the Laplace, sine, cosine, and Fourier transforms.

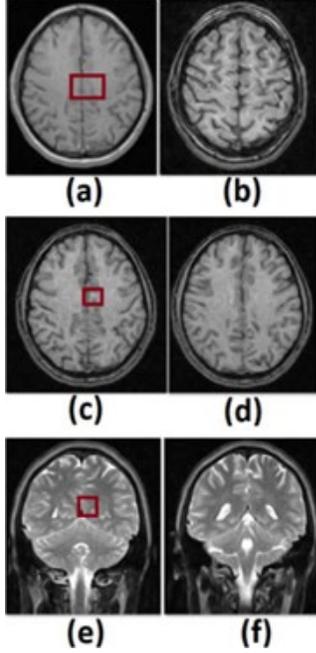


Figure 1. We show a compilation of 6 transversal (a)-(d) and longitudinal (e)-(f) cuts in the brain in a tomographic image, highlighting the ROI in a red square.

2. THEORETICAL FRAMEWORK

We based this work on the Fourier transform to analyze tomographic images in the brain tissue to determine a model that allows us to resolve anomalies in the brain. In Fig. 1, we show the tomographic images of a study carried out in the head of a patient that volunteered for this study, and in Figs. 1 (a)-(d), we show transversal cuts whereas, in (e)-(f), longitudinal cuts in the brain to observe a spot in a lighter tone close to the right hemisphere's center (transversally and longitudinally). In the right square, we highlight the mentioned zone we set as our ROI (Region of Interest).

Our proposal is based on the bioelectrical activity of the brain tissue [7, 8] and its interaction with the tomographer's electromagnetic radiation [4, 7, 8, 11]. As a following step, considering the periodic noise in the medical images in Fig. 1, we can build a simple model where such a noise can be easily illuminated. Recalling that the Fourier transform is an integral transform of the form $\mathcal{F}\{f(x)\} = A \subseteq \mathbb{R} \rightarrow \omega_A \subseteq \mathbb{R}$, we have Eq. 1:

$$\mathcal{F}\{f(x)\} = \int_{\mathbb{R}} f(x)e^{-\pi x\omega_x} dx \quad (\text{Eq.1})$$

where $f: B \subseteq \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ is an integrable function, and ω represents the frequencies. Hence, we design an ideal passband filter in the transform space (frequencies space), modeling a mechanism to remove the periodic noise [12]. Finally, we consider that, in a healthy person case, with an ideal metabolism, removing the periodic noise in the medical image from a clinical study of 3D tomography performed by a Fourier transform filtering, the difference between the filtered image and the original one

(metadata) should be an extremely low-value noise or close to zero. However, to filter the image, we need to previously build a numerical filter O in the frequencies space ω_A . Generally speaking, medical images are 2D and studied as matrices of the form $m \times m$. Thus, Eq. 1 should be modified for the \mathbb{R}^2 case as follows in Eq. 2:

$$\mathcal{F}\{f(x, y)\} = \iint_{\mathbb{R}^2} f(x, y) e^{-2\pi(y\omega_y + x\omega_x)} dx dy \quad (\text{Eq.2})$$

we consider the space with elements (x, y) and associated with the frequencies (ω_x, ω_y) . From the latter, we can build a filter $O(\omega_x, \omega_y)$ to filter the periodic noise in the original medical image in $\mathcal{F}\{Im_{fil}\} = \mathcal{F}\{Im\} * O(\omega_x, \omega_y)$, with the filter O centered in the image maximum Im (metadata of the tomographic image in the brain corresponding only to our ROI). Hence, to obtain the observable filtered information (in \mathbb{R}^2), we apply the inverse transform defined by Eq. 3:

$$\mathcal{F}^{-1}\{f(\omega_x, \omega_y)\} = \iint_{\mathbb{R}^2} f(x, y) e^{2\pi(y\omega_y + x\omega_x)} d\omega_x d\omega_y \quad (\text{Eq.3})$$

we recall that $\mathcal{F}^{-1}\{\mathcal{F}\{f(x, y)\}\} = f(x, y)$ holds for Eq. 3. Hence, to study the existence of a possible anomaly in our ROI, we apply the inverse transform to obtain (ideally) an Im without periodic noise, and we subtract the Im metadata. We consider such a difference as a condition, with a value close to zero implying the ROI is healthy and larger otherwise. Thus, as we describe in Eq. 4, an anomaly is present.

$$\begin{cases} [\mathcal{F}^{-1}\{\mathcal{F}\{Im\} * O(\omega_x, \omega_y)\} - Im] \rightarrow 0 \Leftrightarrow & \textit{ideal ROI} \\ [\mathcal{F}^{-1}\{\mathcal{F}\{Im\} * O(\omega_x, \omega_y)\} - Im] > 0 \Leftrightarrow & \textit{anomaly in the ROI} \end{cases} \quad (\text{Eq.4})$$

3. Results And Discussion

In Fig. 2, we show the Fourier transform of our ROI ($\mathcal{F}\{Im\}$), the filter $O(\omega_x, \omega_y)$ centered in the maximum of $\mathcal{F}\{Im\}$ (in this case in the center), and we also show the filtered image $Im_{fil} = \mathcal{F}^{-1}\{\mathcal{F}\{Im_{fil}\}\}$. Finally, we show our results of the difference between Im (metadata) and Im_{fil} according to Eq. 4 setting $Diff = \mathcal{F}^{-1}\{\mathcal{F}\{Im\} * O(\omega_x, \omega_y)\} - Im$. To increase the confidence interval in our results, we build a binary mask ($Mask$) containing only the bright zone inside the ROI (zone with the highest interaction with the tomographer's radiation [4, 7, 8, 9, 11]) since in this zone lies the anomaly. The ROI can be such a zone alone. However, we do not determine it in this manner due to the segmentation procedure used, given that the ROI in a simple segmentation by regions with simple geometry [4, 8, 9] and carrying out a more complex segmentation would require more powerful IA and computer vision techniques, beyond the scope of our research at this point. Hence, we delimit only the bright zone by building $Mask$ using segmentation functions in an image processing Toolbox in MATLAB®.

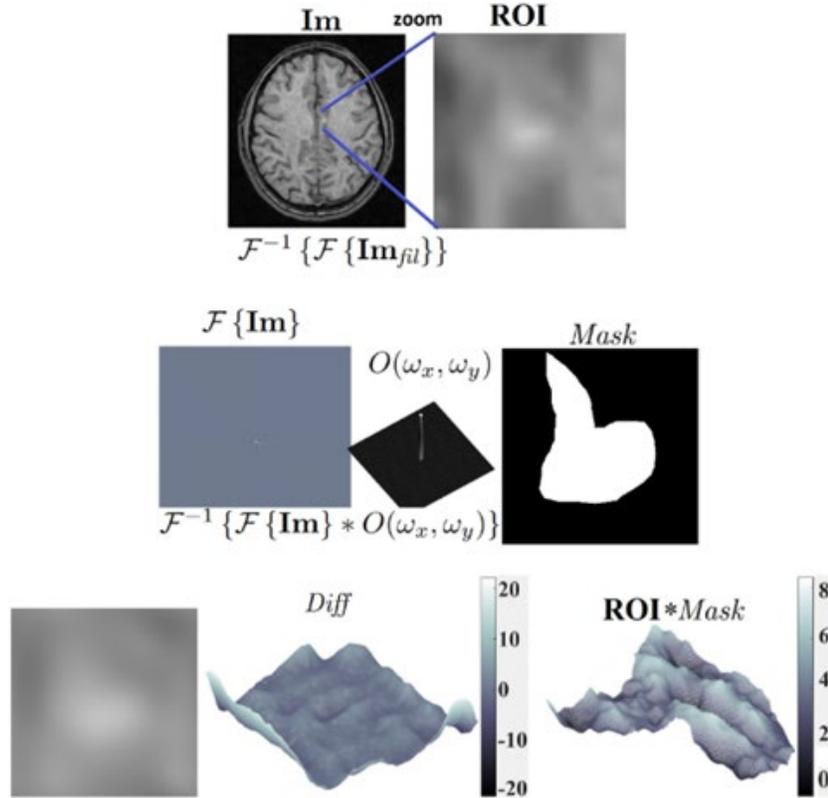


Figure 2. We show the procedure in our proposal, where we start with the image or images under analysis and select an ROI by applying the Fourier transform, removing the periodic pattern by filtering it. We segment the bright zone inside the ROI with a mask and compare it to the filtered image by applying the inverse transform with the original image or metadata

As we previously mentioned, the expected *Diff* value for a healthy person should be close to zero according to Eq. 4. We performed the operations normalizing the data every time and kept the scale factor until the end. The ROI has 1.5 cm sides, resulting in a bright zone with a maximum length of 7 mm. We compared these values against the values in the gray tones bars on the right side of the surfaces and noticed the bright values are different from zero. Hence, the patient shows an anomaly in the selected ROI. *Im* is a transversal cut of the brain, and to increase the confidence of our proposal, we also analyze the longitudinal cut of the same ROI, considering the right hemisphere in the tomographic image. The result shows the same behavior, with the value of *Diff* inside our model displaying a possible anomaly.

We bear in mind that the identified anomaly does not imply a tissue problem such as calcification or tumor [4, 8, 11] or a severe neurological issue since the analysis depends on the brain tissue biochemistry and its interaction with the tomographer electromagnetic radiation [12] which could be altered by emotions and psychologic processes of the patient during the clinical study.

4. Conclusions

In this work, we show a simple technique to perform a visual analysis of medical images to detect anomalous elements or anomalies in the patient. We are aware that

there are several dedicated software tools for diagnostic purposes. However, such tools tend to be very expensive, making our proposal a free tool to support the specialist during the diagnostic procedure.

Our results should be reviewed by several specialists since, despite its simplicity, the MATLAB software is required to execute our code¹. Moreover, we are studying a single patient only. Therefore, more tests are required. We consider a minimum of 3 clinical expositions to consider our results as an anomaly and avoid a false positive since the bioelectrical activity can react differently in each individual's brain tissue. In addition to the manuscript, we provide the code of our proposal as additional material. However, the results should be independent in each analysis, individual, and diagnostic specialist carrying out the clinical evaluation.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors want to thank Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP) for the support given during the development of this research work. We also thank Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) for the institutional support.

DISCLOSURES

The authors declare no conflicts of interest.

5. References

- [1] Eck, C., Garcke, H., Knabner, P. Springer Undergraduate Mathematics Series. [Helium Ion Microscopy]. Springer, Cham (2017).
- [2] Tran, D., Dougherty, B.J.: "Authenticity of mathematical modeling". *The Math Teacher* 107, 672–678, (2014).
- [3] Humi, M. [Introduction to Mathematical Modeling]. CRC Press, Taylor & Francis Group (2017).
- [4] Jaramillo-Núñez, A., Arriaga-Hernández, J., Cuevas-Otahola, B., Pérez-Meza, M., Sánchez-Rinza. "Diagnostic software proposal for bone scan follow-up using false color based on the gammagrams analysis from gray tone histograms". *Biomed. Phys. Eng. Express* 7, 035002:1–11, (2021).
- [5] Cuevas-Otahola, B., Arriaga-Hernández, J., Oliveros-Oliveros, J., Morín-Castillo, Vega-Salgado, A. "Mexican Optics and Photonics Meeting (MOPM) 2021. "Crystal 3D analysis in micrographs applied to cellular COVID anomalies identification". *AMO, MOPM2021:27*, (2021).
- [6] Takeda, M., Ina, H., Kobayashi. "Fourier-transform method of fringe-pattern analysis for computer-based topography and interferometry". *J. Opt. Soc. Am.* 72, 156–160, (1982).

¹ Our code can be found in the GitHub repository
<https://github.com/umbramortem/AnomaliesModelling>

- [7] Sarvas, J. “Basic mathematical and electromagnetic concepts of the biomagnetic inverse problem”. *Phys. Med. Biol.* 32, 11–22, (1987).
- [8] Morín-Castillo, M.M., Arriaga-Hernández, J., Cuevas-Otahola, B., Oliveros-Oliveros. “Analysis of dipolar sources in the solution of the electroencephalographic inverse problem”. *Mathematics*, 10(11), 1926:1-22, (2022).
- [9] Arriaga-Hernández, A., Cuevas-Otahola, B., Oliveros-Oliveros, J., Morín-Castillo, “Geometric aberrations in the 3d profile of microparticles observed in optical trapping using 2d legendre polynomials”. *Optik* 23, 168123:1–25, (2021).
- [10] Arriaga-Hernández, J., Cuevas-Otahola, B., Jaramillo-Núñez, A., Oliveros-Oliveros, J., Morín-Castillo. “Optical-topological concepts in isomorphisms projecting bi-ronchi masks to obtain 3d profiles from objects in 2d images”. *Appl. Opt.* 59, 10464–10473, (2020).
- [11] Frese, N., Schmerer, P., Wortmann, M., Schörmann, M., König, M., Westphal, M., Weber, F., F., S., Gölzhäuser. “Imaging of sars-cov-2 infected vero e6 cells by helium ion microscopy”. *Beilstein J. Nanotech.* 12, 172–179, (2021).
- [12] Pratt, W. [Digital Image Processing: PIKS Scientific Inside]. John Wiley & Sons, Ltd (2007).

MODELO MATEMÁTICO DE LAS QUEMADURAS INDUCIDAS EN TOMA DE IMÁGENES POR RESONANCIA MAGNÉTICA

Luis Manuel Chávez Antonio^a, Silvia Sandra Hidalgo Tobón^{a,b}

^aUniversidad Autónoma Metropolitana, Departamento de física, San Rafael Atlixco, Iztapalapa, CDMX, México, luis.chavez.060894@gmail.com, shid@xanum.uam.mx

^bHospital Infantil de México, Federico Gómez, CDMX, México

RESUMEN

En este trabajo se describe, el modelo matemático, utilizado para el estudio de quemaduras producidas por resonancia magnética (MRI). El estudio de las quemaduras producidas por MRI, está gobernada por interacciones de los pulsos de radiofrecuencia (RF) de las bobinas y la absorción de esta onda electromagnética en los tejidos en los que se cierra el bucle; la piel se modela como un circuito conductor, y por inducción de Faraday circula corriente inducida en dicho bucle al someterse a las secuencias, siendo más predominante en donde se tenga mayor resistencia.

Palabras Claves: Quemaduras por MRI, Bucle de Tejido, Pulsos de RF.P

ABSTRAC

In this work, the mathematical model used for the study of burns produced by magnetic resonance imaging (MRI) is described. The study of burns produced by MRI is governed by the interactions of the radiofrequency (RF) pulses of the coils and the absorption of this electromagnetic wave in the tissues in which the loop is closed; the skin is modeled as a conductive circuit, and by Faraday induction induced current circulates in said loop when subjected to the sequences, being more predominant where there is greater resistance.

Key Words: MRI burns, Tissue loop, Rf pulses

1. INTRODUCCIÓN

La resonancia magnética nuclear se ha convertido en un procedimiento de diagnóstico estándar en la medicina clínica, los escáneres de resonancia magnética modernos, utilizan un campo magnético estático muy fuerte, campos magnéticos de gradiente adicionales y ondas cortas de alta frecuencia de campos de radiofrecuencia (RF) para excitar protones [1]. La resonancia magnética se basa en la interacción de espín nuclear con un campo magnético externo B_0 . El núcleo dominante en la resonancia magnética es el protón en el hidrógeno y su interacción con el campo externo da como resultado la precesión del espín del protón alrededor de la dirección del campo.

La obtención de imágenes de los seres humanos reside en la capacidad de manipular, con una combinación de campos magnéticos, y luego detectar, la precesión masiva de los giros de hidrógeno en el agua, la grasa y otras moléculas orgánicas.

Una de las razones del entusiasmo por la resonancia magnética fue y continúa siendo, su seguridad, donde la naturaleza no invasiva de los campos magnéticos empleados hace posible diagnosticar afecciones en personas de casi cualquier edad.

Se utiliza para detectar enfermedades, lesiones y una variedad de problemas, con más de 60 millones de estudios de resonancia magnética al año. Sin embargo, debido a su fiabilidad en sus resultados para los estudios clínicos, hay un porcentaje muy bajo en el que se producen accidentes deliberados, cómo hacer movimientos inapropiados en el resonador y producir una quemadura, etc. El estudio de las quemaduras producidas por resonancia magnética, aunque poco común, ha tomado gran relevancia debido a que es un problema de seguridad. Las quemaduras se producen por las interacciones de los pulsos de radiofrecuencia (RF) de las bobinas y la absorción de esta onda electromagnética en los tejidos de interés.

Durante un procedimiento de RM, las ondas de RF son transmitidas por la bobina que induce corriente de alta frecuencia en los tejidos [2]. La mayor parte de la potencia de RF transmitida se transforma en calor dentro del tejido del paciente como resultado de las pérdidas resistivas.

La mayoría de estas lesiones térmicas se producen cuando el paciente está conectado a algún tipo de dispositivo de monitorización fisiológica, o por lo general se produce donde la piel está en contacto con la antena de RF o forma un bucle con parte de su cuerpo, es decir, forma un circuito, y en consecuencia se presenta quemaduras de piel con piel [3], en el que se ha observado quemaduras de tercer grado durante un examen simple de imágenes por resonancia magnética.

En la literatura se reporta un caso inusual en un paciente [4], durante la resonancia magnética, se creó un bucle conductor cerrado a través del torso y las pierna [5] que se presenta esquemáticamente en la Fig. 1. El paciente forma un circuito con sus piernas cuando ambas pantorrillas se tocan entre sí, como resultado de la inducción magnética en el cuerpo se tiene como consecuencia una corriente en el bucle que depende de la resistencia del tejido, lo que significo un aumento de la temperatura en las zonas fronterizas y causo una quemadura.



Figura 1. Quemadura en las pantorrillas producidas por resonancia magnética

El calentamiento electromagnético por inducción de los cables de monitoreo a menudo se ha considerado la causa principal de lesiones térmicas sufridas durante la resonancia

magnética. La formación de un bucle en el cable del monitor aumentaría la inductancia del circuito y, por lo tanto, se inducirían corrientes más grandes con un mayor calentamiento del cable.

El peor caso de calentamiento por inducción electromagnética (es decir, inducción de corriente máxima) ocurrirá cuando un circuito esté en ciertas condiciones, una es la condición resonante que se logra cuando la frecuencia de los pulsos de RF es igual a la frecuencia de Larmor [6], otras son, la manipulación del ángulo de magnetización a través de la potencia y duración adecuadas de las ondas de RF.

2. TEORÍA

De la literatura anterior se propone que la piel se comporta como un circuito RLC, y que sus propiedades eléctricas que pertenecen a este bucle de tejido, estarán asociadas a una resistencia, un inductor y un capacitor para el bucle de tejido, como se muestra a continuación

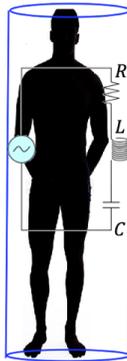


Figura 2. Se muestra un bucle de tejido conductor, formado por parte del cuerpo y se modela como un circuito conductor

Este circuito RLC, el capacitor contiene un dieléctrico que, si en cierto momento hay ruptura de dieléctrico, el dieléctrico se quema y se convierte en un conductor. Cuando sucede dicho fenómeno lo vamos a asociar en el momento en el que se forma la quemadura o edema.

Al suponer que la corriente I que viaja sobre el cuerpo humano debido a los iones que se encuentran en el fluido corporal, donde a nivel celular lo que se forman son los llamados canales iónicos en el cual estos dejan pasar iones como calcio, sodio, potasio, etc., el cual genera una corriente que viaja por los axones de las neuronas hasta el cerebro [7].

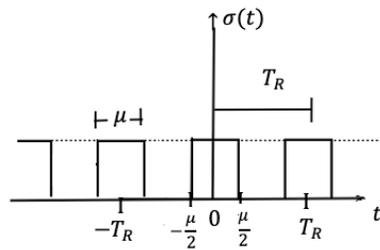
Se sabe que las quemaduras por resonancia, las que son reportadas, son más comunes para secuencias como la turbo espín eco [8], esta secuencia consiste en mandar pulsos de RF de 90° y posteriormente mandar pulsos de 180° para refasar el vector de magnetización transversal y así obtener ecos (señal) con un solo pulso de 90° , estas secuencias son más rápidas que la espín eco (SE), sin embargo, el calentamiento por inducción electromagnética ocurrirá cuando un circuito esté en una condición resonante.

Para conocer esta frecuencia resonante, ocuparemos la ley de Kirchoff para los voltajes [9]

$$\frac{d^2 Q}{dt^2} + \frac{R}{L} \frac{dQ}{dt} + \omega^2 Q = \frac{V}{L} \quad (1)$$

Donde $\omega^2 = 1/LC$, es la frecuencia de resonancia del circuito.

Para encontrar la solución se necesita conocer la forma del potencial, vamos a considerar una secuencia turbo espín eco (ver fig.3), este potencial inducido estará relacionado con los pulsos de 90° que son rectangulares y que se repiten en un tiempo que se llama tiempo de repetición, el cual cuantifica cada cuanto se manda el siguiente pulso de 90° .



• La función es

$$\sigma(t) = \begin{cases} \sigma & \text{para } |t| < \frac{\mu}{2} \\ 0 & \text{para } |t| > \frac{\mu}{2} \end{cases}$$

Figura 3. Voltaje inducido por pulsos de RF. Donde T_R es el tiempo de repetición y μ es el tiempo de duración del pulso de RF de 90°

Por tanto, el potencial se propone de acuerdo con la secuencia anterior como $V = \sigma(t)$. Donde $\sigma(t)$ tiene la siguiente forma

$$\sigma(t) = \frac{\sigma}{2T_R} \mu + \frac{2\sigma}{\pi} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n} \sin \frac{n\pi\mu}{2T_R} \cos \frac{n\pi t}{T_R} \quad (2)$$

La ecuación (2) es la serie de Fourier [10] para el voltaje $\sigma(t)$ que se muestra en la figura 3.

3. RESULTADOS

Tras encontrar la expresión para el voltaje inducido, al resolver la ecuación (1), se obtiene

$$Q(t) = C_1 e^{m_1 t} + C_2 e^{m_2 t} + \sum_{n=1}^{\infty} \left(A_n \sin \frac{n\pi t}{T_R} + B_n \cos \frac{n\pi t}{T_R} \right) + D \quad (3)$$

Donde C_1 y C_2 son constantes, $m_1 = -\frac{R}{2L} + \sqrt{(R/2L)^2 + \omega^2}$, $m_2 = -\frac{R}{2L} - \sqrt{(R/2L)^2 + \omega^2}$, $D = \sigma/\pi L \omega^2$ y $A_n = \frac{\omega^2 - \left(\frac{2n\pi}{T_R}\right)^2}{2\beta \left(\frac{2n\pi}{T_R}\right)} B_n$.

Al derivar con respecto del tiempo tenemos la corriente inducida

$$I(t) = C_1 m_1 e^{m_1 t} + C_2 m_2 e^{m_2 t} + \sum_{n=1}^{\infty} \left(A_n \frac{n\pi}{T_R} \cos \frac{n\pi t}{T_R} - B_n \frac{n\pi}{T_R} \cos \frac{n\pi t}{T_R} \right) \quad (4)$$

La potencia disipada en la resistencia:

$$P(t) = R \left(C_1 m_1 e^{m_1 t} + C_2 m_2 e^{m_2 t} + \sum_{n=1}^{\infty} \left(A_n \frac{n\pi}{T_R} \cos \frac{n\pi t}{T_R} - B_n \frac{n\pi}{T_R} \cos \frac{n\pi t}{T_R} \right) \right)^2 \quad (5)$$

Ahora tenemos las gráficas del voltaje, corriente y potencia inducida, realizadas en Matlab

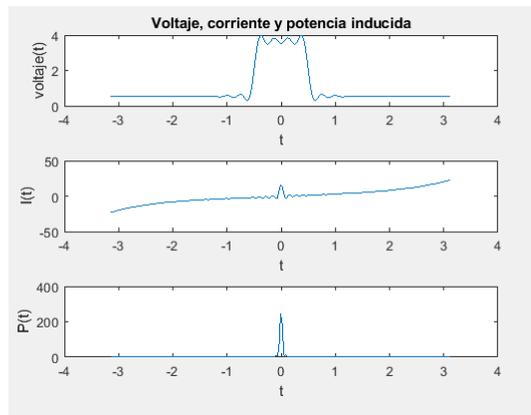


Figura 4. Se muestra el voltaje, corriente y potencia inducida a partir de las ecuaciones (2), (4) y (5)

4. CONCLUSIÓN

Los pulsos de RF inducen un voltaje y comienza a fluir corriente en el circuito, la corriente inducida tiene una duración corta teniendo su máximo cuando se manda el pulso y decae como una función sinc, cabe mencionar que la potencia disipada solo existe cuando hay corriente en el bucle, esta transferencia de energía es del mismo orden de duración en tiempo que la corriente, esta rapidez con la que la potencia se disipa en el tejido es lo que conduciría a la quemadura en la piel.

El modelo matemático propuesto describe el fenómeno de las quemaduras cuando se introduce a un paciente en un escáner de resonancia magnética, el modelo proporciona la corriente y la potencia disipada, la cual tiene dependencia de las características eléctricas de la piel y los parámetros de las secuencias de pulsos de radiofrecuencias.

5. REFERENCIAS

- [1] E. Mark Haacke, Robert W. Brown., "Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design," Canada: Wiley-Liss

- [2] Shellock GF, Karacozoff A M., "Reference manual for magnetic resonance safety, implants and divices," Los Angeles: Biomedical research publishing group, 2-23 (2017).
- [3] Nicole S. Mendel., "Two Cases of MRI-Induced skin burns," 348-349 (2017).
- [4] Friedstat JS., Moore ME., Goverman J., Fagan SP. "An unusual burn during routine magnetic resonance imaging." J Burn Care Res. 2013
- [5] Gasper Podobnik., "Two cases of MRI-Induced skin burns.," 11-14 (2019).
- [6] Shellock GF., "Radiofrequency energy-induced heating during MR procedurs: a review.," Journal of Magnetic Resonance Imaging, 30-36 (2000).
- [7] Constanzo L. "Fisiología.," Ed. Elsevier, España 2014.
- [8] Nettelblad, H., K. A. Thuomas, and F. Sjober. 1996. "Magnetic resonance imaging: a new diagnostic aid in the care of high-voltage electrical burns. Burns, vol. 22, pp. 117-119, 1996.
- [9] Paul Lorrain., "Electromagnetic Fields and Waves," W.H Freeman and Company: New York., (1988).
- [10] Georgi P. Tolstov., "Fourier Series.," Dover Publications, INC. NEW YORK (1962).

CONSTRUCCIÓN DE UN ROBOT MANIPULADOR PARA EL MANEJO DE RESIDUOS PELIGROSOS BIOLÓGICOS E INFECCIOSOS

Daniel Adame Reséndiz, Guillermo Rey Peñaloza Mendoza, Luis Miguel Carreón
Silva

División de Ingeniería Biomédica, Instituto Tecnológico Superior de Pátzcuaro,
Pátzcuaro, Michoacán,
danieladameresendis4309@gmail.com, grey@itspa.edu.mx, mcastro@itspa.edu.mx

RESUMEN

En el presente trabajo, se muestra el diseño y construcción de un robot manipulador que permite realizar de forma remota la tarea de la manipulación y control de los Residuos Peligrosos Biológicos e Infecciosos (RPBI). Primeramente, se muestra el uso del software Fusión 360, en este software se diseñan las piezas necesarias para los eslabones, bases y efector final del prototipo, debido a que la tarea es apoyar la clasificación y control de RPBI, el prototipo a construir es un brazo robótico de 4 grados de libertad (GDL) con un efector final o herramienta tipo pinza garra de 2 dedos. Terminado el diseño se realiza la impresión de los elementos de ensamble en material PLA para construir el brazo robótico. Para el control del brazo robótico se diseña el circuito electrónico que le da la energía necesaria a los motores y las señales pertinentes para su control.

Palabras Claves: Manejo de RPBI, Brazo Robótico, Robot Manipulador

ABSTRAC

In the present work, the design and construction of a manipulator robot that allows remotely carrying out the task of handling and controlling Biological and Infectious Hazardous Waste (RPBI) is shown. First, the use of the Fusion 360 software is shown, in this software the necessary parts for the links, bases and final effector of the prototype are designed, because the task is to support the classification and control of RPBI, the prototype to be built is a 4-degree-of-freedom (DOF) robotic arm with a 2-finger claw gripper tool or end effector. Once the design is finished, the assembly elements are printed in PLA material to build the robotic arm. For the control of the robotic arm, the electronic circuit that gives the necessary energy to the motors and the pertinent signals for its control is designed.

Key Words: Handling of IBHW, Robotic Arm, Robot Manipulator

1. INTRODUCCIÓN

En el ámbito de la salud, se cuenta con un área destinada a la manipulación y control de los residuos peligrosos biológico-infecciosos (RPBI). El personal encargado de esta área, son capacitados para llevar a cabo los procesos para el desecho de los RPBI bajo la normativa NOM-087-ECOL-SSA1-2002 [1], para la correcta eliminación de estos. Sin embargo, no se está exentos de cometer errores y llegar a olvidar algún paso del protocolo o incluso cometer un descuido. Debido a esto, la inserción de la tecnología para el apoyo en esta tarea es indispensable.

El trabajador de la salud se encuentra expuesto a diversas infecciones en el ambiente hospitalario, por lo que debe adherirse a los programas de prevención y control. Una manera de prevenir la adquisición de infecciones ocupacionales por parte del trabajador de la salud es la correcta eliminación de los RPBI. Todas las personas expuestas al RPBI corren riesgo de contaminarse por una exposición accidental o un mal manejo de los residuos e infectarse a través de grietas, cortes de piel, absorción en las membranas mucosas o lesiones con objetos punzocortantes contaminados. Por lo anterior, mientras menos expuesto se encuentren las personas a agentes infecciosos es mejor para su salud, e incluso para personas dentro del ambiente laboral que no están directamente en contacto con tales agentes peligrosos.

En la actualidad, debido a la contingencia ocasionada por la pandemia del COVID-19, los desechos RPBI incrementaron rápidamente. Según datos del Instituto Nacional de Ecología y Cambio Climático se estima que para los primeros 6 meses de la pandemia, aproximadamente hasta julio de 2020, habría un incremento del 3.3 al 16.5% en la cantidad de RPBI, esto debido a los recursos necesarios para prevenir la propagación del COVID-19 por la contingencia [2].

2. TEORÍA

Actualmente, dentro del mundo de la automatización industrial, la robótica ha sido pilar para el desarrollo de múltiples actividades. Debido a sus características el robot antropomórfico o robot manipulador es el modelo más versátil en múltiples aplicaciones, esto por sus tres principales articulaciones de tipo rotacional. Se llama antropomórfico porque simula los movimientos de un brazo humano [3]. Este robot posee gran accesibilidad y maniobrabilidad en su espacio de trabajo, un ejemplo de este se aprecia en la Figura 1.

En el área médica, la robótica se encuentra involucrada ampliamente, ejemplo de esto son los robots de cirugía. Sin embargo, un área desatendida es el manejo de RPBI. Debido a la naturaleza de sus características infecto-contagiosas, estos residuos representan un riesgo para la salud, por lo tanto, su manejo y control adecuado representa un problema a solucionar [4].

Según la Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, Protección ambiental-salud ambiental-residuos peligrosos biológico infecciosos-clasificación y

especificación de manejo, podemos clasificar estos residuos de acuerdo a cinco categorías [1]: sangre y sus componentes sólo en su forma líquida, cultivos y cepas de agentes biológico infecciosos, patológicos, residuos no anatómicos y objetos punzocortantes.

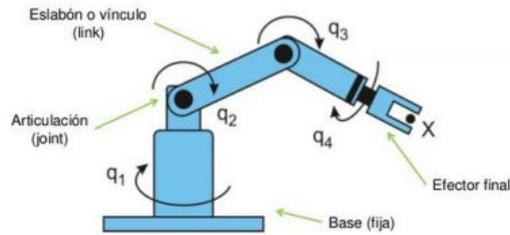


Figura 1. Estructura básica de un robot manipulador

Actualmente, para la realización de actividades industriales, tales como la clasificación de objetos, recolección, sujeción, etc., existen diversos robots manipuladores, de los cuales se pueden mencionar los siguientes:

- Robot paletizador de botellas RP40 de la marca Tecno [5]: este robot se usa comúnmente para desplazar botellas, frascos o garrafones para empaquetarlos, es muy versátil, con la herramienta de agarre adecuada, cualquier tipo de botellas y de productos, Figura 2 a).
- Robot KUKA KR 4 AGILUS [6]: alto Presenta un diseño ultra compacto sin contornos de interferencia y con un óptimo rendimiento: gracias a su capacidad de carga de 4 kg y a su alcance de 600 mm, este robot compacto es capaz de llevar a cabo tareas increíblemente diversas, Figura 2 b)
- Robot ABB IRB 1100 [7]: tiene diseño compacto y ligero lo cual garantiza una instalación flexible. Sus aplicaciones principales son montaje y prueba, Figura 2 c).



Figura 2. Robots manipuladores de uso industrial. a) Robot RP40 Tecno, b) Robot KUKA KR 4 AGILUS, c) Robot ABB IRB 1100

3. DESARROLLO METODOLÓGICO

3.1 Planteamiento del Problema

La manipulación de residuos peligrosos conlleva a un riesgo a la salud de quien se encuentra en contacto, sobre todo cuando el individuo no se encuentra debidamente capacitado e incluso si se encuentra en problemas de estrés laboral, cansancio o relacionados, aun problemas de no contar con el equipo necesario para protección e integridad de la salud física que lleven a no trabajar correctamente. Por lo tanto, resulta necesario el implementar un dispositivo que imite los procesos que lleva a cabo un especialista en el área de manipulación de Residuos Peligrosos Biológico Infecciosos para así, disminuir el contacto constante a estos agentes peligrosos.

3.2 Solución Propuesta

El estar en contacto con residuos biológicos infecciosos conlleva un gran riesgo a la salud tanto de las personas que tratan con ello de manera directa e indirecta, si se disminuyera el contacto el riesgo se vería reducido, de ahí la necesidad de proporcionar a los especialistas en salud que se encuentren en contacto con agentes biológico infecciosos un dispositivo con el cual se manipulen estos residuos a distancia. Las características son:

- Construcción de un robot de 4 grados de libertad mediante tecnología 3D.
- Realizar un sistema de control a distancia para el robot.
- Controlar cada una de las articulaciones del robot de manera externa e independiente para manipular objetos.

3.3 Construcción del brazo robótico

Para el diseño del robot, se utilizó material de impresión 3D PLA el cual es el más común, este material presenta alta rigidez, alta resistencia a la tracción y flexión, además es un termoplástico biodegradable para creación de prototipos de bajo coste [8]. Realizando ensayos de dureza Rockwell de 60 kg con punta cónica se obtiene una resistencia a la compresión de 71 MPa, ante el medio ambiente la corrosión es nula, sin embargo, ante agentes corrosivos la degradación crece exponencialmente cuando el agente penetra la pieza. El diseño utilizado que se imprimió es el mostrado en la Figura 3, el cual, se pretende pueda manipular un máximo de 100 g, lo que representa aproximadamente un total de 20 residuos entre jeringas y cubrebocas.

Para el control de cada articulación en el brazo manipulador se utilizan servomotores. Un servomotor es un actuador rotativo o motor que permite un control en términos de posición angular. Para determinar el motor adecuado a implementar se debe de tomar en cuenta el peso que cargará cada uno de ellos, tomando como crítico el que se encuentra en la base del mismo, esto porque será el que más peso debe cargar debido a que soportará toda la estructura del robot. Considerando la extensión máxima de 50cm

del robot prototipo y el peso deseado a soportar de 100 g, se tiene que la fuerza del servomotor debe ser 5000 gf x cm, por ello se decidió utilizar servomotores MG995 cuyas características son superiores a las requeridas.

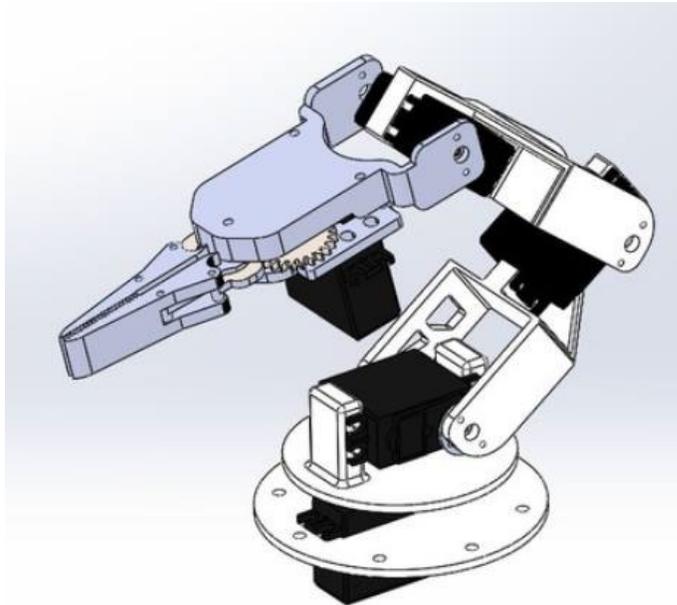


Figura 3. Robot manipulador implementado

Para el control se optó por utilizar un módulo joystick, estos cuentan con tres señales, una señal para el eje X, otra para el eje Y, por último, una señal que controla un switch que se encuentra como un botón. Un joystick no es más que una palanca conectada a dos potenciómetros el cual, en este prototipo se encontrará conectado eléctricamente al robot manipulador por medio de cables, los cuales brindarán una distancia de trabajo de 80 cm, sin embargo, puede ser implementado un módulo de bluetooth o wifi para controlarlo a mayor distancia. Los potenciómetros están ubicados tal que uno permite conocer la inclinación de la palanca en el eje x mientras que el otro permite conocer la inclinación en el Y. Los pines VRx y VRy están conectados a divisores de tensión que forman los potenciómetros. Por lo cual cuando inclinamos la palanca los potenciómetros giran y el voltaje de los pines cambia.

Como cerebro de todo el sistema se utilizó un Arduino uno el cual se programa, para ello este cuenta con su propio software, es de fácil comprensión y cuenta con librerías específicas para controlar los servos y leer los datos arrojados por el módulo joystick.

El robot cuenta con 4 ejes de libertad y un elemento de agarre, por cual, con un solo joystick sería complejo mover los 4 servomotores de los desplazamientos angulares y un quinto que permite abrir la garra al mismo tiempo, así que se realizó un sistema para controlar 2 servos a la vez, con el joystick, uno de derecha a la izquierda y otro de arriba abajo, y con ayuda del switch central del joystick, un sistema de indicación para saber que servomotores son los que están activos. Utilizando el switch que se encuentra en el módulo joystick se cambiará la activación de los servomotores.

3.4 Resultados

Como resultados obtenidos en el desarrollo del dispositivo se tiene el robot impreso en 3D, mostrado en la Figura 3, con las siguientes características: tiene una dimensión máxima de alcance de 50 cm y soporta hasta 150 g, además de 4 grados de libertad (GDL) con un efector final o herramienta tipo pinza garra de 2 dedos, este se observa en la Figura 4.



Figura 4. Robot manipulador obtenido en físico

Como base se usó una tabla de madera donde van todos los componentes que no se encuentran directamente en el robot como lo son el Arduino, el módulo joystick y el sistema de indicación para el control de los servos, así como las conexiones de alimentación de los servos.

A continuación, en la Figura 5, se muestra el código de programación que se utilizó, por el momento no se entró en detalles de posiciones específicas que se desean llegar, simplemente al mover el joystick en un eje se mueve el servo indicado un grado por cada vez que se encuentre en una posición mayor a 1000 o menor a 200, la presentación del código sirve como referencia para futuros trabajos en el área.

Por el momento se encuentra con un control por joystick, es muy sencillo de controlar, sin embargo, para llegar a una posición específica se pasa por varios cambios de control de los servomotores, en un futuro se implementará un control diferente que se encuentra en desarrollo, el cual se espera mejore este control.

```

#include <Servo.h>

Servo myservo;
Servo myservo2;
Servo myservo3;
Servo myservo4;
Servo myservo5;
int pos=90;
int pos2=90;
int pos3=90;
int pos4=90;
int pos5=90;
int x=A0;
int valorX=0;
int y=A1;
int valorY=0;
int boton=2;
int caso=0;
void setup() {
  pinMode(x,INPUT);
  pinMode(y,INPUT); // put your setup code here, to run once:
  pinMode(boton, INPUT_PULLUP);
  Serial.begin(9600);
  myservo.attach(5);
  myservo2.attach(6);
  myservo3.attach(8);
  myservo4.attach(9);
  myservo5.attach(10);
}
void loop() {
  valorX=analogRead(x);
  Serial.print("X:");
  Serial.println(valorX); // put your main code here, to run repeatedly:
  valorY=analogRead(y);
  Serial.print("Y:");
  Serial.println(valorY);
  Serial.print("Boton:");

  Serial.println(digitalRead(boton));
  if (digitalRead(boton)!=1){
    if (caso==0){
      caso=1;
    }
    else if (caso==1){
      caso=2;
    }
    else if (caso==2){
      caso=0;
    }
  }
  if (caso==0){
    if (valorX>1000){
      pos=pos+1;
      myservo.write(pos);
    }
    else if (valorX<100){
      pos=pos-1;
      myservo.write(pos);
    }
    if (valorY>1000){
      pos2=pos2+1;
      myservo2.write(pos2);
    }
    else if (valorY<100){
      pos2=pos2-1;
      myservo2.write(pos2);
    }
    else if (caso==1){
      if (valorX>1000){
        pos3=pos3+1;
        myservo3.write(pos3);
      }
      else if (valorX<100){
        pos3=pos3-1;
        myservo3.write(pos3);
      }
    }
    if (valorY>1000){
      pos4=pos4+1;
      myservo4.write(pos4);
    }
    else if (valorY<100){
      pos4=pos4-1;
      myservo4.write(pos4);
    }
    else if (caso==2){
      if (valorX>1000){
        pos5=pos5+1;
        myservo5.write(pos5);
      }
      else if (valorX<100){
        pos5=pos5-1;
        myservo5.write(pos5);
      }
    }
    delay(15);
  }
}

```

Figura 5. Código de manipulación del brazo robótico

4. CONCLUSIONES

Se ha obtenido un robot manipulador con 4 grados de libertad implementando la tecnología de impresión 3D, lo cual, permite el prototipado rápido, así mismo, se logra realizar un control el cual es implementado por medio de joystick para manipular todos los grados de libertad del robot, en este momento se encuentra atado físicamente por cables, pero puede ser implementado con tecnología inalámbrica.

Con el desarrollo de este prototipo de robot manipulador a escala controlado por joystick y que permite la manipulación de residuos, se puede concluir que es viable que esta metodología permita crear un robot, con la tecnología adecuada, para el área de residuos peligrosos biológico infecciosos y con ello posiblemente disminuir el porcentaje de personas infectadas por algún agente infeccioso; cualquier hospital cuenta con esta área por lo que beneficiaría a muchas personas el implementar este dispositivo, sin embargo, para no comprometer a los trabajadores en su trabajo se les capacitaría para el uso de

este dispositivo así no reemplazarías a estas personas, es por ello que se pensó en que utilizara un control manual y no realice de manera automática este trabajo.

5. REFERENCIAS

- [1] Norma Oficial Mexicana (2003). NOM-087-ECOL-SSA1-2002. Obtenida del sitio <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/087ecolssa.html>
- [2] Instituto Nacional de Ecología y Cambio Climático: Panorama de la generación y manejo de residuos sólidos y médicos durante la emergencia sanitaria por COVID-19. (2020)
- [3] Barrientos, A., Peñín, L. F., Balaguer, C., Aracil, R.: Fundamentos de Robótica. McGraw-Hill (2007)
- [4] Morelos, R., Ramírez, M., Sánchez, G., Chavarín, C. y Meléndez, E. (2014). El trabajador de la salud y el riesgo de enfermedades infecciosas adquiridas. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM, 57(4), 34-42.
- [5] Tecno SA de CV. Obtenido en línea del enlace <http://manipulacion-ergonomica.tecnoco.com.mx/equipo/robot-paletizador-de-botellas/>
- [6] Kuka Robotics México. Obtenido en línea del enlace <https://www.kuka.com/es-mx/productos-servicios/sistemas-de-robot/robot-industrial/kr-4-agilus>
- [7] ABB Robotics. Obtenido en línea del enlace <https://new.abb.com/products/robotics/es/robots-industriales/irb-1100>
- [8] Ultimaker (2017). Ficha de datos técnicos PLA. Obtenido en línea del enlace <https://docs.rs-online.com/7ade/0900766b81698006.pdf>

DESARROLLO DE UN ANALIZADOR PARA INCUBADORAS NEONATALES EN EL ÁREA DE CUIDADOS INTENSIVOS

Pedro de Jesús López Cacho, Juana Lizbeth González Casillas, Mayra Denisse Jacqueline Ramírez, Andrea Monserrat del Rayo Cervantes, Joselin Maldonado de Santiago, Anacoreth Ortiz Benavides, Ana Valeria Zumaya García

Departamento de Ingeniería Biomédica, Universidad Politécnica del Bicentenario (UPB), Romita, Guanajuato, México.

plopezc@upbicentenario.edu.mx, jgonzalezc@upbicentenario.edu.mx

RESUMEN

El presente artículo plantea el desarrollo de un prototipo de analizador de incubadoras neonatales que cumpla con normas nacionales e internacionales, con la finalidad de tener un sistema de control y verificación eficiente para incubadoras. Se investigó sobre los parámetros que deben ser evaluados al realizar la correcta verificación del funcionamiento del dispositivo médico. La interfaz diseñada permite determinar temperatura, humedad y ruido adecuadamente e incluye un sistema de alarmas y monitorización a través de sensores; permitiendo visualizar mediciones en tiempo real y registrar datos de manera continua; con el fin de evaluar el rendimiento correcto de las incubadoras a las que se les esté realizando las pruebas de funcionamiento, asegurando el cumplimiento de las especificaciones mínimas necesarias para su correcto funcionamiento.

Palabras Claves: Analizador, Incubadora, Neonatal, Metrología

ABSTRACT

This article proposes the development of a prototype of a neonatal incubator analyzer that complies with national and international standards, in order to have an efficient control and verification system for incubators. The parameters that must be evaluated when carrying out the correct verification of the operation of the medical device were investigated. The designed interface allows to determine temperature, humidity and noise properly and includes an alarm and monitoring system through sensors; allowing to visualize measurements in real time and record data continuously; in order to evaluate the correct performance of the incubators that are undergoing performance tests, ensuring compliance with the minimum specifications necessary for their correct operation.

Keywords: Analyzer, Neonatal, Incubator, Metrology

1.INTRODUCCIÓN

De acuerdo con el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), una incubadora neonatal es un equipo médico cerrado que permite aislar al paciente para simular y proporcionar un ambiente semejante al vientre materno, con la finalidad de permitir el completo desarrollo de los neonatos por medio de temperaturas específicas y condiciones preestablecidas [2]. Este dispositivo médico es utilizado para el sustento de la vida del recién nacido prematuro y cuenta con diversos componentes, dentro de los cuales destacan: capacete y compartimento para colocar al paciente, plataforma, colchón, base rodante y módulo de control, en donde se modifican los parámetros a controlar como la temperatura, el ruido, la humedad y el nivel de oxígeno [8].

El ajuste de los parámetros detectados por la incubadora neonatal es muy importante debido a que permiten brindar una atención adecuada a los pacientes neonatales. Para ello, es necesario someter a constantes pruebas de funcionamiento al equipo médico para determinar que los parámetros medidos por el mismo son adecuados y que el equipo continúa trabajando según la indicación de uso del fabricante; estas evaluaciones se realizan por medio de actividades como la calibración y mantenimientos preventivos y correctivos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que las instituciones de salud cuenten con herramientas y equipos de medición apropiados, con las características necesarias para realizar la comprobación de los parámetros del equipo [7]. Con lo anterior, se puede definir a un analizador como un dispositivo que recibe las señales obtenidas y/o producidas por un equipo médico, con la finalidad de verificar las magnitudes de este. Estos dispositivos permiten la comprobación de los parámetros ya antes mencionados, el respaldo de manera certera de los procedimientos realizados al equipo médico, el aumento en la calidad de atenciones médicas a los pacientes neonatales y la disminución de riesgos o efectos adversos durante el uso del equipo médico [1]. Es importante mencionar que, a pesar de las recomendaciones dictadas por la OMS, México carece de normatividad vigente relacionada al tema de la calibración o aplicación obligatoria de instrumentos de medición que estas actividades requieren; únicamente se encuentran fichas técnicas emitidas por el CENETEC y otras instituciones enfocadas en el ámbito de la salud y que están relacionadas con algunos procesos de verificación y calibración de dispositivos médicos. Dichas fichas técnicas son complementadas con diversos estándares internacionales enfocados en aspectos como los parámetros a considerar en estos dispositivos, los métodos y las evaluaciones realizadas a los mismos durante su proceso de diseño y creación. Esta carencia de normativa nacional limita el uso de analizadores biomédicos en las unidades de atención a la salud, provocando la prolongación de la estancia de los pacientes en los hospitales, específicamente en el área de cuidados intensivos, y un aumento de los costos en cuando a los cuidados sanitarios.

Algunos estándares internacionales aplicados a las incubadoras neonatales que hacen mención del uso y necesidad de sus respectivos analizadores en el ámbito de fabricación y verificaciones de funcionamiento son:

- ISO 17025. Ayuda a garantizar la calidad mediante la acreditación del cumplimiento de requisitos para las competencias de laboratorios de ensayo y de calibración^[6].
- IEC-60601. Familia de normas que contemplan las condiciones básicas de seguridad eléctrica de varios equipamientos biomédicos, incluyendo a las incubadoras neonatales ^[3,4,5].

Con lo anterior se destaca el enfoque principal de este proyecto, mostrando la importancia del desarrollo de un analizador que pueda garantizar que el dispositivo médico tenga un mejor rendimiento y proporcione mediciones precisas en cada parámetro que este posee. Además, enfatiza la importancia del funcionamiento y aplicación de la tecnología médica y de los analizadores médicos, ya que permiten determinar oportunamente fallas en la medición de los parámetros del equipo, pero especialmente de aquellos datos que no pueden detectarse a simple vista o confirmarse mediante técnicas poco precisas.

2. DESARROLLO EXPERIMENTAL

El desarrollo del proyecto se enfocó en el diseño de un prototipo de analizador para incubadoras neonatales, que permite verificar el funcionamiento adecuado del dispositivo médico mediante el diseño de un sistema para visualizar de manera rápida y sencilla los valores detectados por cada uno de los parámetros principales de las incubadoras, incluyendo un sistema de alarmas integrado al equipo físico y dentro del propio software con el que el analizador trabaja, permitiendo dar aviso oportuno de la alteración de los parámetros evaluados por el dispositivo. De igual manera, el proyecto permitió obtener los reportes generados durante la evaluación a las incubadoras neonatales donde se muestran los valores obtenidos por los sensores del dispositivo, además de diversos datos específicos del equipo médico evaluado, con la finalidad de almacenarlos dentro de una base de datos que facilite la consulta y respaldo de los procedimientos realizados a los equipos médicos que hayan interactuado con el analizador. Para el desarrollo del proyecto se generaron cinco etapas características en el diseño del prototipo del analizador:

2.1. Etapa planteamiento del problema

En esta etapa se identificó la importancia de la calibración y el mantenimiento constante de las incubadoras neonatales. Además, un mal funcionamiento de la incubadora puede provocar que se prolongue la estancia en hospitales y que el costo de los cuidados sanitarios aumente. Para ello es necesario contar con un analizador que determine que los parámetros obtenidos por medio del equipo, sean leídos y detectados correctamente.

México carece de normativas oficiales efectivas que exijan el uso de analizadores para verificar completamente los parámetros obtenidos por incubadoras neonatales ^[2]; sin embargo, existen algunas pautas técnicas oficiales combinadas con la norma internacional IEC 60601 que permiten ayudar a estandarizar y brindar estos parámetros requeridos para el funcionamiento normal del equipo.

2.2. Etapa parámetros físicos del analizador

En esta etapa se determinaron los cinco parámetros del prototipo del analizador:

Temperatura.

- Temperatura del neonato, cuyos valores adecuados para el proceso de termorregulación se encuentran entre los 36.5 y 37.5 °C.
- Temperatura de la colchoneta, cuyos valores adecuados deben ser programados entre los 36.5 y 37°C, dependiendo de las necesidades del recién nacido.
- Temperatura ambiental, cuyos valores normales dentro de la incubadora neonatal se encuentran entre el rango de 21 a 26 °C, dependiendo de las necesidades del recién nacido.

Humedad.

- Humedad relativa, cuyos valores adecuados para el ambiente de la incubadora neonatal se encuentran determinados dentro del 30 a 75% de humedad.

Ruido/sonido.

- Ruido o sonido, cuyos valores adecuados y tolerados por los recién nacidos se encuentran entre los 58 y 60 dBA.

2.3. Etapa circuito electrónico y capacete

Se realizó un análisis de las características de los sensores más factibles para cada uno de los parámetros antes mencionados, así como el aspecto costo-beneficio del proyecto, buscando que los materiales seleccionados realicen mediciones precisas y se mantengan en un precio accesible. Entre los materiales seleccionados destacan los sensores DS18B20 para la temperatura neonatal y de la colchoneta, el sensor DHT11 para la temperatura ambiental y humedad relativa y el sensor KY-037 para el sonido; dichos sensores además de su grado de funcionalidad, fueron seleccionados por ser sensores de probeta, es decir, que no causan impedancia y alteraciones en las mediciones realizadas por los mismos, por lo que el grado de error de cada uno de ellos es muy reducido.

2.3.1 Programación y armado por parámetro

Para la determinación del funcionamiento de cada uno de los parámetros se realizó un código en el software Arduino, para visualizar los valores detectados por cada uno de los sensores dentro del serial plotter del programa. Así mismo se diseñó el armado de cada uno de estos, mismos que permitieron la caracterización de cada sensor. Seguido de esto se diseñó el circuito final (Figura 1), en el que se integran todos los sensores, las alarmas visuales del analizador y la implementación de una pantalla LCD para la visualización de los valores medidos por el dispositivo dentro del prototipo físico, así como un módulo de memoria SD que permite el almacén de los valores registrados por el analizador y

proporcione un respaldo que dé soporte a las actividades realizadas a las incubadoras neonatales, además de la vinculación de estos reportes a una base de datos.

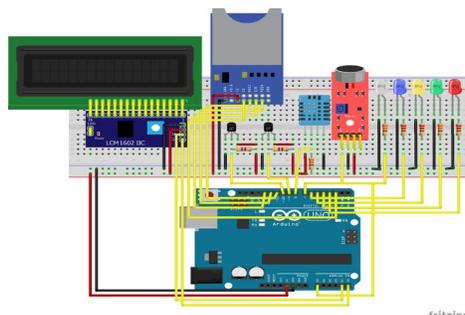


Figura 1. Diagrama del circuito electrónico del prototipo

2.3.2 Programación y armado por parámetro

La caracterización de cada uno de los sensores se generó para realizar una comparativa y ajuste del funcionamiento de cada uno de ellos y comprobar su correcto funcionamiento, y demostrar el grado de precisión con el cual los sensores trabajan. A continuación, se describe el procedimiento de caracterización para cada sensor:

2.3.2.1. Sensor de temperatura DS18B20. La caracterización de este sensor se realizó en conjunto de un termómetro de mercurio (debido a que es uno de los sensores más exactos que existen), en un ambiente acuoso que permitió la variación continua de temperatura (fría y caliente); para ello, las pruebas se realizaron sumergiendo ambos dispositivos en los mismos instantes de tiempo (seis mediciones con un intervalo de tiempo entre cada una de un minuto) y profundidad. Una vez obtenidos los datos se aplicaron una serie de filtros matemáticos (promedio, desviación estándar, varianza y error porcentual relativo) de los datos obtenidos, mismos que fueron utilizados para identificar el grado de dispersión de las mediciones de ambos instrumentos, obteniendo resultados satisfactorios al determinar que los valores no se encontraron dispersos y el error relativo de ambos casos de medición fue muy pequeño en comparación a lo encontrado en las hojas de datos del sensor DS18B20 ($\pm 0.5^{\circ}\text{C}$). En la Tabla 1, se muestran los resultados de los filtros matemáticos aplicados en ambas mediciones (agua fría y caliente):

Tabla 1. Cálculos de promedio, desviación estándar, varianza y error relativo porcentual para las mediciones en agua fría y caliente

	Agua fría		Agua caliente	
	Termómetro de mercurio	Sensor DS18B20	Termómetro de mercurio	Sensor DS18B20
Promedio de mediciones °C	38.1	38.02	36.64	36.52
Desviación estándar	1.42	1.79	3.318	3.44
Varianza	2.02	3.22	11.01	11.85
Error porcentual relativo verdadero		0.1968		0.3592

2.3.2.2. Sensor de humedad y temperatura DHT11. Para la caracterización de este sensor, se realizaron las pruebas al aire libre, en donde se generaron comparativas entre la medición de temperatura y humedad ambiental que arroja el sensor DHT11, con respecto a

la información meteorológica en tiempo real de la ciudad de Irapuato, que fue el lugar en donde se desarrollaron las mediciones. Así mismo, se utilizó la fórmula de la temperatura del punto de rocío (empleada en una calculadora online), para determinar el grado de exactitud de los valores obtenidos por el sensor. De acuerdo con la hoja de datos el porcentaje de error para humedad en este sensor es $\pm 5\%$ y de temperatura $\pm 2^\circ\text{C}$ En la Tabla 2 se presentarán los resultados obtenidos.

Tabla.2. Cálculos estadísticos para las mediciones de humedad, temperatura y punto de rocío con el sensor DHT11

	Humedad %	Temperatura °C	Punto de rocío
Promedio de mediciones %	12	29.5	-3.26
Desviación estándar	0	0.71	1.05
Varianza	0	0.5	1.098
Error porcental relativo verdadero	0	-3.45	37.057

2.3.2.4. Sensor de sonido KY-037 Las pruebas realizadas al sensor de sonido se generaron dentro de una habitación cerrada, para determinar los niveles de ruido presentados en diversos estímulos como lo son al hablar, al escuchar música y en completo silencio, a una distancia propuesta de 1, 5, 15 y 30 cm; realizando la comparativa con los datos obtenidos por una aplicación para dispositivos móviles llamada Sonómetro. En esta ocasión, los resultados obtenidos durante las mediciones y la aplicación de los filtros tuvieron variaciones muy amplias, debido al nivel de sensibilidad del propio sensor. De esta manera, se decidió realizar este parámetro de manera demostrativa, con el fin de evidenciar la forma en la que el analizador trabajará en este parámetro. En la Tabla 3 se presentan los resultados obtenidos con el sensor KY-037 y la aplicación Sonómetro.

Tabla 3. Cálculos estadísticos para las mediciones de niveles de ruido con ambos instrumentos

	Sensor KY-037	Sonómetro	Diferencia de medición
Promedio de mediciones (dB)	61.62	82.23	20.62
Desviación estándar	95.46	47.14	84.67
Varianza	9113.08	2222.31	7169.08
Error porcental relativo verdadero		25.07	

2.3.3 Diseño 3D del analizador

Una vez desarrollado el circuito integrador de todos los sensores y la caracterización de estos, se procedió a realizar un diseño 3D del prototipo del analizador (Figura 2) por medio del software Tinkercad, con la finalidad de identificar de una manera más tangible, la representación física del analizador para incubadoras neonatales. Dentro del diseño se observan los respectivos sensores utilizados para la detección de los parámetros de una incubadora neonatal, su respectivo sistema de alarmas y la integración de un puerto SD para el almacenamiento de los reportes generados por el analizador, así como una pantalla LCD donde se reflejan los valores medidos por los sensores del prototipo.

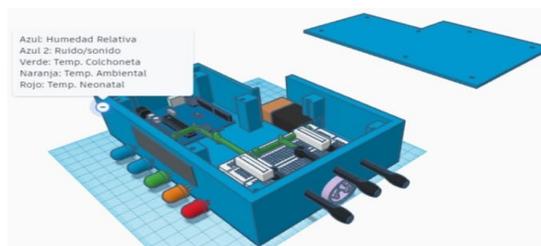


Figura 2. Diseño 3D del analizador

2.3.4 Diseño del prototipo de capote de incubadora neonatal

El desarrollo y construcción del capote permitirá realizar las pruebas correspondientes del analizador, generando un ambiente cerrado y controlado que simula las mediciones de los respectivos parámetros de una incubadora neonatal. Para ello se utilizaron materiales como láminas de acrílico para las paredes del capote y esponja para la colchoneta.

2.4. Etapa sistema del analizador

El sistema del analizador se realizó dentro del software LabVIEW, el cual consta de diversas estaciones. La primera estación es una carpeta en la cual se presentan en cada una de las pestañas los parámetros detectados por el analizador, así como un apartado específico para la recolección de los datos del operador y del equipo que está siendo analizado; además cada parámetro cuenta con un sistema de alarmas visibles (por medio de un led y cuadros de texto), que muestra cuando los estados o valores detectados por los sensores se encuentran fuera de los rangos normales. La segunda estación consiste en un apartado para almacenar los valores deseados en intervalos de tiempo, por medio de un tabulador, mismos que se almacenan en formato word, pdf y .txt, con la finalidad de generar un registro de las acciones realizadas que respalde el procedimiento realizado al dispositivo médico. Estos registros tienen un enlace directo a la base de datos del propio analizador, el cual se realiza por medio de un panel de comunicaciones que permite hacer el enlace del sistema en LabVIEW a la base de datos creada en el software Microsoft Access.

2.5. Etapa base de datos.

Para el almacén de los valores obtenidos por los sensores y los datos de la incubadora neonatal analizada, se generó una base de datos utilizando el software de Microsoft Access, el cual nos permitirá recopilar toda la información recabada y mostrar cada uno de los registros del analizador dentro de un tabulador. La información se mantiene almacenada dentro del software y puede ser consultada de manera periódica, dependiendo de las necesidades del usuario o el personal médico que tenga interacción con el dispositivo de medición. En la Figura 3. Reportes almacenados en base de datos, se muestra la tabulación generada dentro del software Access con todos los valores obtenidos mediante el sistema diseñado.

FechaHora	Operador	Equipo	Marca	Modelo	NumSerie	TNeonato	TColchoneti	TAmbiental	HRelativa	RuidoDB
19/07/2021	Joselin	Incubadora	PHILLIPS	ZEUS	12345	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000
19/07/2021	Joselin	Incubadora	PHILLIPS	ZEUS	12345	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000
21/07/2021	Andrea	Incubadora ne	DRÄGER	Babyleo TN50C	3819456	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000
21/07/2021	Andrea	Incubadora ne	DRÄGER	Babyleo TN50C	3819456	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000
21/07/2021	Andrea	Incubadora ne	DRÄGER	Babyleo TN50C	3819456	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000
21/07/2021	Andrea	Incubadora ne	DRÄGER	Babyleo TN50C	3819456	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000
21/07/2021	Andrea	Incubadora ne	DRÄGER	Babyleo TN50C	3819456	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000

Figura 3. Reportes almacenados en base de datos. Fuente: Elaboración Propia

3. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se completaron las cinco etapas planteadas y se reforzó la idea principal del analizador, la cual consiste en ofrecer un dispositivo de medición preciso y a bajo precio que permita verificar que el funcionamiento adecuado de las incubadoras neonatales del área de Cuidados Intensivos y brindar un respaldo al personal de Ingeniería Biomédica respecto a las actividades como lo son las calibraciones y mantenimientos realizados a los equipos.

Así mismo, la integración de los sensores, el sistema de alarmas y la posibilidad del almacenamiento de las actividades realizadas con el analizador se pueden apreciar en el primer prototipo físico (Figura 4).



Figura 4. Prototipo de analizador para incubadoras neonatales

4. CONCLUSIONES

Se logró consolidar el sistema del Analizador de Incubadoras Neonatales, que permite un fácil manejo y entendimiento en cuanto al uso, por cualquier personal médico que manipule el dispositivo. Con este proyecto marcamos un impacto positivo en el desarrollo de la tecnología en ingeniería neonatal, ya que gracias a la correcta verificación que el analizador realiza a los parámetros de las incubadoras, se tendrá la certeza que los equipos trabajan adecuadamente bajo las especificaciones necesarias que los mismos y los pacientes neonatales requieran; y así mismo, verificar la calibración o mantenimiento que se realice a estos dispositivos médicos. Las pruebas de funcionamiento, realizadas durante el desarrollo del proyecto permitieron identificar deficiencias mínimas presentes en la construcción del prototipo del analizador de incubadoras neonatales, una de ellas con el sensor de sonido, que es un dispositivo muy sensible que complica la correcta calibración y detección del parámetro y otra con el sensor de temperatura ambiental con el cual en una siguiente etapa se verificará la calibración y se determinarán nuevamente las pruebas para determinar el porcentaje de error.

5. REFERENCIAS

- [1] ART-TÉCNICA. Expertos en Ingeniería Biomédica. *¿Qué son los equipos de medición en Ingeniería Biomédica?* Available:

- <https://www.artecnica.com.mx/blog/item/27-que-son-los-equipos-de-medicion-biomedicos.html> [citado 3 de febrero de 2021]
- [2] CENETEC. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. *Guía tecnológica No. 4. Incubadora Neonatal*. Available: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/biomedica/guias_tecnologicas/4gt_incubadora.pdf [2012]
- [3] IEC. International Electrotechnical Commission. *IEC 60601-2-19. Requisitos particulares para la seguridad básica y esencial rendimiento de incubadoras neonatales*. Available: <https://webstore.iec.ch/publication/64023> [2020]
- [4] IEC. International Electrotechnical Commission. *IEC 60601-2-20. Requisitos particulares para la seguridad básica y el funcionamiento esencial de las incubadoras de transporte de bebés*. Available: <https://webstore.iec.ch/publication/67567> [2020]
- [5] IEC. International Electrotechnical Commission. *IEC 60601-2-21. Requisitos particulares para la seguridad básica y el rendimiento esencial de los calentadores radiantes para bebés*. Available: <https://webstore.iec.ch/publication/64028> [2020]
- [6] ISO. Organización Internación de Estandarización. *ISO 17025. Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración*. Available: <https://www.iso.org/obp/ui#iso:std:iso-iec:17025:ed-3:v1:en> [2017]
- [7] OMS. Organización Mundial de la Salud. *Introducción al programa de mantenimiento de equipos médicos. Serie de documentos técnicos de la OMS sobre dispositivos Médicos*. Available: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44830/9789243501536_spa.pdf?sequence=1 [2012]
- [8] Pardell, X. *Incubadora Neonatal – Apuntes de Electromedicina*. Available: <https://www.pardell.es/incubadora-neonatal.html> [2021]

SISTEMA DE MONITOREO DE SIGNOS VITALES

Pedro de Jesús López Cacho, Juana Lizbeth González Casillas, Felipe de Jesús Gamiño Trejo, Alexa Fernanda Gutiérrez Medrano, Tania Judith Mendoza Torres

Departamento de Ingeniería Biomédica, Universidad Politécnica del Bicentenario (UPB),
Romita, Guanajuato, México.

plopezc@upbicentenario.edu.mx, jgonzalezc@upbicentenario.edu.mx

RESUMEN

El presente artículo describe el desarrollo e implementación de un sistema de monitoreo de signos vitales, que permite la obtención de 4 parámetros fisiológicos: saturación de oxígeno, presión arterial, frecuencia cardíaca y temperatura corporal, es un dispositivo no invasivo de fácil uso que permite la tele monitoreo de forma constante y precisa para llevar a cabo un correcto diagnóstico por medio de telemedicina.

El sistema realizado cuenta con la técnica de Pletismografía por medio de un circuito analógico, procesamiento de la señal con un microcontrolador (Arduino) y la visualización de las variables en una plataforma de PHP con una base de datos para almacenar los cuatro parámetros fisiológicos y datos del usuario.

Palabras Claves: Hemodinámico, Telemedicina, Tele monitoreo

ABSTRACT

This article describes the development and implementation of a vital signs monitoring system, which allows obtaining 4 physiological parameters: oxygen saturation, blood pressure, heart rate and body temperature, it is a non-invasive device easy to use that allows constant and accurate remote monitoring to carry out a correct diagnosis through telemedicine.

The system uses the plethysmography technique by means of an analog circuit, signal processing with a microcontroller (Arduino) and the visualization of the variables in a PHP platform with a database to store the four physiological parameters and user data.

Keywords: Hemodynamic, Telemedicine, Telemonitoring

1. INTRODUCCIÓN

El monitoreo de signos vitales (SV) son parámetros que permiten estimar la eficiencia de las funciones básicas circulatorias, respiratorias, neurológicas y su transcripción para diversos estímulos fisiológicos y patológicos. Se trata de la cuantificación de parámetros fisiológicos, como la frecuencia cardíaca (FC), la presión arterial (PA), la temperatura corporal (TC) y la oximetría (OXM), que indican la supervivencia y calidad de vida. Los parámetros varían de

un individuo a otro y dentro del mismo pueden ser diferentes en distintos momentos del día. Cualquier alteración de los valores comunes sugiere una disfunción corporal y, por tanto, un estado mórbido. En la actualidad, el hábito de tomar los datos de SV se ha integrado en las tecnologías de la comunicación, en sistemas electrónicos digital en beneficio de los pacientes, conformando así un método de tratamiento y seguimiento a distancia. Las principales variables que modificaron los signos vitales son la edad, el sexo, el ejercicio, el embarazo, el estado emocional, las hormonas, los medicamentos y el estado hemodinámico. Hoy en día abunda la telemedicina, lo que es posible gracias a la infraestructura de telecomunicaciones que tenemos. Llevar a cabo un sistema en conjunto de cuatro parámetros fisiológicos, es de gran importancia, ya que en el mercado es común conseguirlos de forma individual o si se encuentran en conjunto, suelen ser a un precio alto, por lo que se busca el desarrollo de un sistema preciso, de calidad y accesible a la población.

1.1 Telemedicina

Gracias a la telemedicina, hoy en día podemos implementar las tecnologías de la información, la imagen de video y las telecomunicaciones para ofrecer mejores servicios de salud. Esto ha permitido la evolución de los equipos biomédicos. La tele rehabilitación es considerada una rama importante de la telemedicina y se refiere a la aplicación clínica de servicios consultivos, preventivos, diagnósticos y terapéuticos a través de tecnologías interactivas bidireccionales.

1.2 Frecuencia cardiaca

Es la pulsación que se lee de la sangre, se crea al contraer del ventrículo izquierdo del corazón y como resultado se tiene el movimiento normal del grosor de las arterias al recibir el movimiento; manifiesta el mecanismo del latido del corazón y el movimiento de las arterias. Igualmente, explica como es el movimiento de la válvula aortica. El pulso periférico se siente fácilmente al tocar la muñeca, cuello, cara y pie. Prácticamente se puede sentir en cualquier lugar donde se pueda crear presión entre una parte superficial de hueso y una arteria. La cantidad de latidos por minuto usualmente se destina a la frecuencia cardiaca (FC). El pulso y la frecuencia cardiaca (FC) tienen un ligero cambio en los parámetros regulares según la edad de la persona, La FC es más alta en niños y menor en adulto, como se muestra en la *Tabla 1*; para las personas adultas es más grande la cantidad del tiempo que se requiere para aumentar el pulso e igualmente para regresar a estado de reposo ^[2].

Tabla 1. Rango de frecuencia cardiaca por edades

Edad	Frecuencia cardiaca en reposo
Recién nacido 0 a 11 meses	100-160/min
Niños 1 a 6 años	65-140/min
Niños de 7 a 10 años	70-110/min
Niños de 11 años y adultos	60-100/min
Adultos mayores a 60 años.	60-menos/min

1.3 Saturación de oxígeno

La oximetría se basa en los principios fisiológicos de que la sangre oxigenada y desoxigenada, tiene diferente espectro de absorción. La sangre desoxigenada absorbe más luz en la banda roja (600 a 750 nm) y la oxigenada absorbe más luz en la banda infrarroja (850 a 1000 nm). La prueba del oxímetro emite luz a diferentes longitudes de onda, abarcando ambos espectros nombrados, la cual se transmite a través de la piel y es medida por un fotodetector; de acuerdo con el radio de la absorbancia de la luz, se correlaciona con la proporción de sangre saturada y desaturada en el organismo ^[1].

La saturación de la hemoglobina se saca mediante la siguiente fórmula (*Ecuación 1*):

$$SAO_2 = \frac{HbO_2}{(HbO_2 + Hb)}$$

Ecuación 1. Fórmulas para obtener la saturación de hemoglobina en la sangre

HbO₂ es la hemoglobina oxigenada y Hb es la desoxigenada. La *Tabla 2* nos muestra los parámetros aceptados como normales en la saturación de oxígeno.

Tabla 2. Rango de oximetría en adultos ^[4]

Valoración	Rango
Normal	97 a 100%
Normo saturados	Mayor a 95%
Desaturación leve	Entre 93 y 95%
Desaturación moderada	Entre 88 y 92%
Desaturación grave	Menor a 88%

1.4 Presión arterial

La presión arterial es el resultado de la fuerza ejercida por la sangre expulsada por el corazón hacia los vasos sanguíneos. La fuerza de la sangre contra la pared de la arteria es la presión sanguínea y la resistencia opuesta por las paredes de estas es la tensión arterial. Ambas fuerzas ya mencionadas son contrarias y equivalentes. La presión sistólica es la presión de la sangre debida a la contracción de los ventrículos y la presión diastólica es la presión que queda cuando los ventrículos se relajan ^[1]. Se puede calcular la presión arterial media (PAM) mediante la siguiente formula (*Ecuación 2*):

$$PAM = \frac{Presión\ sistólica + 2(Presión\ diastólica)}{3}$$

Ecuación. 2: Formula para obtener la presión arterial media

Siendo lo normal una cifra menor de 95 mmHg. La PA es mayor en los adultos y más baja en los niños, como se muestra en la *Tabla 3*.

Tabla 3: Rango de presión arterial

Edades	Sistólica (mmHg)		Diastólica (mmHg)
Menores de 2 años	104 – 111	Y	70 - 73

3-5 años	108 - 115	Y	70 - 75
6-9 años	114 - 121	Y	70 - 73
10-12 años	122 - 125	Y	78 - 81
13-15 años	130 - 135	Y	80 - 85
Adolescentes 16-18 años	136 - 141	Y	84 - 91
18 años y Adultos	130	Y	80

1.5 Temperatura

Es la relación controlada el calor generado por el cuerpo y la dispersión de este. La temperatura regular del humano es diferente según su sexo, las actividades que haya hecho, lo que ingiera, el momento del día, y si es mujer, el momento en el que estén según su menstruación^[2].

Otro factor que afecta la temperatura del cuerpo es la etapa de la vida en la que se encuentre la persona, así como el lugar en el que se toma el parámetro, como se muestra en la *Tabla 4*.

Tabla 4: Rangos de temperaturas normales en distintas edades ^[3]

Edad	Temperatura axilar	Temperatura rectal
0 a 2 años	34.7°C – 37.3°C	36.6°C – 38°C
3 a 10 años	35.9°C – 36.7°C	-
11 a 65 años	35.2°C – 36.9°C	-
Más de 65 años	35.6°C – 36.3°C	-

2. Desarrollo Experimental

Para la creación tanto física como digital del circuito se comienza con la programación de cada uno de los sensores en conexión con la base de datos y Arduino para la obtención de la señal. Principalmente se debe de aclarar cuál será el circuito para crear para cada sensor a utilizar y posteriormente ir incorporando un sensor a la vez modificando la programación del Arduino hasta completar la lectura de todos los parámetros fisiológicos.

2.1 Sensor MAX30100

Comenzando con el sensor *MAX30100* sensor de saturación de oxígeno y frecuencia cardíaca, se realizará el circuito de la (*Fig. 1*). En esta se muestra los pines analógicos que se utilizarán los cuales en la programación no deben de duplicarse al colocar los demás sensores. Se debe señalar que este sensor es el único sensor para utilizar que requiere dos pines analógicos para su funcionamiento.

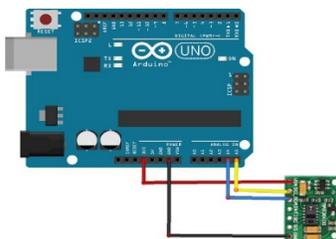


Figura 1. Diagrama de conexión del sensor de pulso-oximetría MAX30100

2.2 Sensor MPX5050.

Para el sensor de presión MPX5050 se utilizará el esquema de la (Fig. 2), en la cual se puede mostrar el pin Analógico a utilizar, la ventaja de utilizar este sensor es que no requiere librerías para su uso y esto a consecuencia facilita la configuración del pin a utilizar para su lectura.

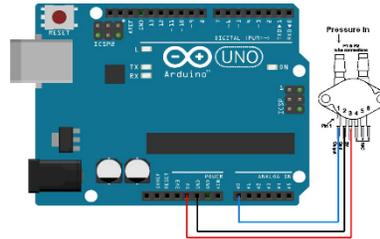


Figura 2. Diagrama de conexión de sensor de presión

2.3 Sensor Termistor

Para el termistor se utilizó un diagrama similar al de presión con la particularidad de que se configurará diferente para mostrar los valores según la temperatura que registre y el pin de entrada será diferente a los ya utilizados para los sensores anteriores (Fig. 3).

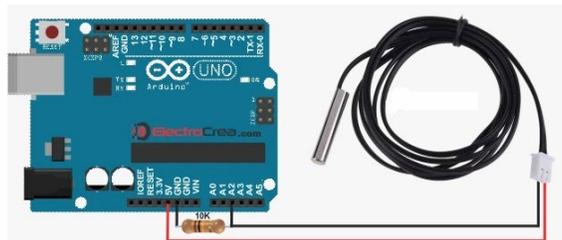


Figura 3. Diagrama de conexión para termistor

2.4 Desarrollo de la interfaz y base de datos

Para la realización del proyecto, se utilizarán tres programas de software principalmente; Xampp y Arduino. En primer lugar, se utilizará el programa de Arduino para programar la placa junto con los sensores, una vez que el circuito funcione óptimamente y se muestre los valores de los sensores en el puerto.

Se continúa con la interfaz en PHP y su conexión con la base de datos (Fig. 4) para poder ilustrar los valores concretos de los sensores ya siendo procesados y modificados para su análisis.

+ Upcomes												
		id	usuario	password	imagen	tipo	nombre	especial				
<input type="checkbox"/>	Editar	<input type="checkbox"/>	Copiar	<input type="checkbox"/>	Borrar	5	admin	a1Bz20ydgelm8m1wg21232297a57a5a743894a0e4a801fc3	3.jpg	administrador	sistemas	
<input type="checkbox"/>	Editar	<input type="checkbox"/>	Copiar	<input type="checkbox"/>	Borrar	30	1	a1Bz20ydgelm8m1wg202cb962ac59075b964b07152d234b70		Recien nacido	1	Mujer
<input type="checkbox"/>	Editar	<input type="checkbox"/>	Copiar	<input type="checkbox"/>	Borrar	31	2	a1Bz20ydgelm8m1wg202cb962ac59075b964b07152d234b70		Niñez	2	Mujer
<input type="checkbox"/>	Editar	<input type="checkbox"/>	Copiar	<input type="checkbox"/>	Borrar	32	3	a1Bz20ydgelm8m1wg202cb962ac59075b964b07152d234b70		Infancia	3	Mujer
<input type="checkbox"/>	Editar	<input type="checkbox"/>	Copiar	<input type="checkbox"/>	Borrar	33	4	a1Bz20ydgelm8m1wg202cb962ac59075b964b07152d234b70		Adolecente	4	Mujer
<input type="checkbox"/>	Editar	<input type="checkbox"/>	Copiar	<input type="checkbox"/>	Borrar	34	5	a1Bz20ydgelm8m1wg202cb962ac59075b964b07152d234b70		Adulto	5	Mujer
<input type="checkbox"/>	Editar	<input type="checkbox"/>	Copiar	<input type="checkbox"/>	Borrar	35	6	a1Bz20ydgelm8m1wg202cb962ac59075b964b07152d234b70		Vejez	6	Mujer
<input type="checkbox"/>	Editar	<input type="checkbox"/>	Copiar	<input type="checkbox"/>	Borrar	36	juanita	a1Bz20ydgelm8m1wg827ccb0ee8a706c4c34a1689188467b		Infancia	juan	Hombre
<input type="checkbox"/>	Editar	<input type="checkbox"/>	Copiar	<input type="checkbox"/>	Borrar	37	pedrito	a1Bz20ydgelm8m1wg01fcd4f6b8770efbf40cb956715822		Adolecente	pedro	Hombre

Figura 4. Creación de la base de datos y funcionamiento óptimo de esta

Se creó una interfaz de inicio de sesión (*Fig. 5*) para tener un mejor control una vez que el usuario se registre, ya que así se tiene una mejor organización de los datos de los usuarios.

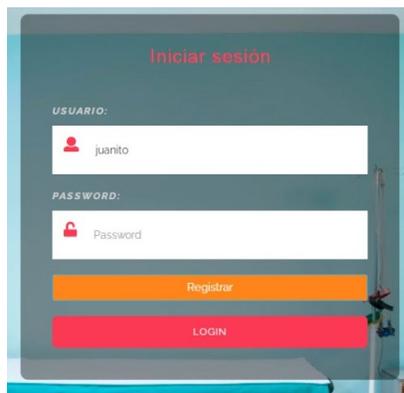


Figura 5. Visualización del inicio de sesión en PHP

También cuenta con un registro de usuarios para poder obtener un registro de los nuevos pacientes. Cuando se ingresa exitosamente a la página se muestran un aviso de privacidad, dónde se les informa a los usuarios sobre el almacenamiento y difusión de sus datos personales y se le sugiere leer el manual de usos.

Posteriormente se mostrará la interfaz con los valores obtenidos de los diferentes sensores (*Fig. 6*).



Figura 6. Interfaz de inicio y visualización de valores

3. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se realizaron las pruebas necesarias con los tres sensores empleados en el proyecto contra dos sensores comerciales. El termistor 10k fue puesto a prueba con un termómetro de mercurio y un termómetro digital, se realizaron 10 pruebas en 3 diferentes condiciones, su nivel de exactitud fue aceptado ya que, se mostró un margen de error menor 5%. El sensor MAX0100, fue puesto a prueba con un oxímetro comercial y un SMART WATCH, para la oximetría se realizaron 10 pruebas en dos diferentes condiciones, para la frecuencia cardiaca también se realizaron 10 pruebas, pero en 3 diferentes condiciones, en ambos casos su nivel de exactitud fue aceptado al mostrar un margen de error menor al 5%. Por último, el sensor MPX5050 fue puesto a prueba únicamente contra un sensor comercial en tres diferentes condiciones, fue aprobado debido a que su nivel de exactitud fue mayor al 95%. Se obtuvo una interfaz para 3 tipos de usuarios: administrador, médico y paciente, cada uno con

determinadas funciones emplear con el fin de intercambiar información correctamente respetando los términos y condiciones de uso. De todas las pestañas disponibles (*Fig. 7*), el usuario administrador tiene acceso a todas, e usuario médico tiene acceso a la lista de pacientes y sus expedientes, al manual de usuario y puede generar un nuevo expediente, el usuario paciente sólo puede acceder a su expediente y el manual de uso. Cabe señalar que todos los usuarios pueden cambiar su contraseña.



Figura 7. Menú de pestañas de acceso

El generador PDF (*Fig. 8*) contiene los datos de cada paciente y las lecturas de sus sensores en caso de acceder como médico o administrador, para el paciente únicamente se tiene el expediente de él mismo.

 A screenshot of a PDF form for patient data collection. The form includes:

- Logotipo de la Institución (boxed)
- NOMBRE DE LA INSTITUCIÓN
- Dirección de la Institución (boxed)
- Fecha: / /
- Nombre: | CURP
- Sexo: Hombre | Fecha de nacimiento:
- Localidad | Municipio: | Estado:
- Nacionalidad
- Resultados de la toma de signos vitales por fecha
- Table with 6 columns: Oximetría, Frec. Cardiaca, Presion(sistole), Presion(diástole), Temperatura, Fecha

Oximetría	Frec. Cardiaca	Presion(sistole)	Presion(diástole)	Temperatura	Fecha
98%	70bpm	100mmHg	80mmHg	37°C	2021-06-09
98%	70bpm	100mmHg	80mmHg	37°C	2021-06-09

Figura 8. PDF

4. CONCLUSIONES

En el término del proyecto, se obtuvieron los objetivos planteados anteriormente debido a que los procedimientos empleados y las técnicas usadas terminaron por crear óptimamente el producto idealizado. En el punto de ayudar a resolver la contingencia actual se concluye que el proyecto terminado cumple ese aspecto; el equipo resultó económico en su elaboración además de la practicidad con la que utiliza. Según los valores mostrados por los sensores, se puede asegurar que todos los parámetros son leídos correctamente ya que, las investigaciones realizadas y los conocimientos adquiridos dieron paso a una correcta elaboración de circuitos

y la programación del microcontrolador empleado. Junto con este proceso, se realizó una calibración y caracterización de los sensores utilizados para comparar y analizar los datos obtenidos, se corroboró que los valores obtenidos eran los adecuados mediante una exhaustiva prueba de hipótesis.

A futuro se pretende probar el sistema propuesto con un grupo de pacientes lo que permitirá crear historiales clínicos y así poder convocar a médicos para evaluar el correcto funcionamiento del sistema y en base a sus observaciones realizar las mejoras pertinentes.

5. REFERENCIAS

- [1] Alcudia Corredor Carmen et. (2012). “Manual de procedimientos generales de enfermería”. Sevilla: Hospital Universitario Virgen del Rocío. Servicio Andaluz de Salud. <https://www.huvr.es> ISBN 978-84-695-4347-4
- [2] Michán, Raquel Saed (2006). “Manual de procedimientos de enfermería en el servicio de emergencias”. Insurgentes Centro 51–204, Col. San Rafael: Editorial Alfil S. A. de C. V. Segunda edición. ISBN 968-7620-57-9
- [3] Nall, Rachel, MSN, CRNA. “Medical News Today”. Red Ventures Company. 9 de Junio de 2020. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/es/temperatura-normal-del-cuerpo#tabla-de-temperatura> (accessed 27 de Agosto de 2021).
- [4] Raúl Pablo Garrido Chamorro, Marta González Lorenzo, Isabel Expósito Coll, Ana Félix Garnés Ros,. <https://efdeportes.com/>. Diciembre de 2004.

SIMULACIÓN POR FEM DE HUESO TRABECULAR Y ECUACIÓN DE CAHN-HILLIARD ADVECCIÓN PARA DISEÑO Y PROCESAMIENTO DE ANDAMIOS PARA REGENERACIÓN ÓSEA

Edwyn Hernandez Flores^a, Ricardo Agustín Serrano^b, José Isrrael Rodríguez Mora^c, Miguel Alvarado Flores^a, Marco A. Morales^a

^aFacultad de Ingeniería Química, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México

^bFacultad de Ciencias Físico Matemáticas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México

^cFacultad de Ingeniería, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México

RESUMEN

En el presente trabajo científico, se plantea el uso de un modelo matemático para poder realizar el diseño de la micro-estructura porosa de un hueso trabecular humano. El diseño computacional es obtenido a partir de las soluciones numéricas de dicho modelo matemático. La simulación computacional de la fase trabecular ósea, proporciona un modelo computacional de la micro-estructura trabecular ósea, para después aplicar el método de elemento finito y obtener datos numéricos que permitan analizar el comportamiento y las propiedades mecánicas que presenta la fase simulada. Así será posible comparar los resultados obtenidos de dos materiales utilizados en la simulación computacional: policaprolactona (PCL) y hueso trabecular humano. Esto permite verificar si el material propuesto para la obtención del andamio por impresión 3D es o no viable.

Palabras Clave: Remodelación Ósea, Giroide, Manufactura Aditiva

ABSTRACT

In the present scientific work, the use of a mathematical model is proposed to be able to carry out the design of the porous micro-structure of a human trabecular bone. The computational design is obtained from the numerical solutions of said mathematical model. The computational simulation of the bone trabecular phase provides a computational model of the bone trabecular microstructure, to then apply the finite element method and obtain numerical data that allow analyzing the behavior and mechanical properties of the simulated phase. This will make it possible to compare the results obtained from two materials used in the computational simulation: polycaprolactone (PCL) and human trabecular bone. This allows us to verify if the material proposed for obtaining the scaffold by 3D printing is viable or not.

Key Words: Bone Remodeling, Gyroid, Additive Manufacturing

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, las investigaciones en ingeniería de tejidos y biomateriales se han orientado a la fabricación de soluciones que estimulen mecanismos naturales del cuerpo humano para la regeneración de los diferentes tejidos, lo cual pertenece a la ciencia de materiales. Este paradigma propone asistir al propio cuerpo en el proceso de reconstrucción del tejido dañado, evitando la exposición a componentes extraños. Además, la mecánica y la ciencia de materiales estudian los efectos y la relación entre las fuerzas aplicadas sobre una estructura o cuerpo rígido y la deformación producida a materiales mixtos como el hueso, por ejemplo. El hueso es [10, 11] un tipo de tejido óseo conectivo, rígido en el exterior (hueso cortical) y poroso de color blanquecino en su interior (hueso trabecular), el cual sirve como soporte del organismo y protección de órganos (función mecánica) que actúa como la parte pasiva del aparato locomotor y también como control del metabolismo de Ca, P y Mg (función fisiológica). El tejido óseo está constituido por la matriz extracelular y células óseas. La matriz extracelular tiene una porción orgánica del 35 % (formada de colágeno y en menor proporción de otras proteínas) y otra porción inorgánica del 65 %, la cual está formada por agua, iones y depósitos de hidroxapatita (HA). La HA es un material inorgánico y cristalino, compuesto mayoritariamente de calcio, fosfato y carbonato, y minoritariamente hay presencia de fluoruros, magnesio, potasio y sodio. Al colágeno se le atribuyen las propiedades de viscoelasticidad y resistencia, mientras que a la fase mineral se le atribuye la característica de rigidez. La complejidad mecánica del tejido óseo, compuesto de hueso cortical y hueso trabecular, ambos con comportamientos mecánicos distintos, supera la de la mayoría de los materiales utilizados en ingeniería [1]. Más aún, el hueso compacto o cortical es formado por laminillas óseas, que son porciones de matriz ósea inmediatamente aplicadas unas contra otras sin cavidades intermedias, las cuales se disponen de manera radial alrededor de los vasos sanguíneos. A cada conjunto de laminillas se lo denomina osteona. Luego, hay lagunas que están ocupadas por osteocitos que se encuentran interconectadas por canales diminutos, esenciales para la nutrición e intercomunicación de las células óseas. Por su parte, el tejido esponjoso o trabecular es formado por trabéculas, que son laminillas dispuestas en diferentes orientaciones que entran en contacto en algunos puntos, por lo que forman una matriz porosa entre la cual se acumula médula ósea. Los osteocitos se asocian en lagunas intercomunicadas irregularmente y no son penetrados por vasos sanguíneos, sino que están rodeados por los espacios medulares que están vascularizados [10, 11].

Varios experimentos revelan que los factores mecánicos influyen directamente en el remodelado de la fase trabecular a varias escalas, desde el hueso entero, hasta las células óseas. La computación mecánica ha identificado una relación cuantitativa entre estos factores mecánicos y biológicos, incluyendo la remodelación. Estudios recientes sugieren que, considerando la adaptación de una estructura trabecular, la transducción y detección de mecanismos mecánicos que son estimulados a nivel microscópico puede asociarse a la adaptación de la estructura trabecular macromolecular [2]. Por ejemplo: la presencia de poros distribuidos jerárquicamente, genera canales interconectados de 90 a 150 μm de diámetro, necesarios para intercambio de nutrientes y desechos, y canales de 300 a 800 μm de diámetro, necesarios para dar lugar a vascularización. Diámetros de 100 μm equivalen a áreas transversales de 0.01 mm^2 y diámetros de 500 μm equivalen a áreas transversales de 0.25 mm^2 . Adaptar la estructura trabecular a un ambiente mecánico puede atribuírsele a la

formación de hueso y el proceso de resorción llamado remodelado. Este proceso celular está ligado al mecanismo de la adaptación estructural tridimensional del hueso entero. Además, el hueso es un compuesto principalmente de colágeno e hidroxiapatita, el cual se encuentra en un proceso de remodelación constante, que incluye una etapa de formación y otra de resorción [3]. La adaptación de estructuras trabeculares en ambientes mecánicos ocurre a una escala muy severa y el fenómeno de adaptación consiste en diferentes mecanismos de acuerdo con la escala utilizada.

Por otro lado, históricamente con el objetivo de facilitar la recuperación del tejido óseo dañado, se han utilizado prótesis metálicas o injertos óseos tanto del propio paciente, como de terceros [4-6], que tienden a generar rechazos o reacciones adversas, en algunos casos, causando mayores inconvenientes que el problema original. La impresión 3D por manufactura aditiva (MA) o manufactura por deposición fundida (MDF), es un proceso que permite crear objetos tridimensionales sólidos a partir de un modelo digital utilizando procesos aditivos con aporte de material de modo que el objeto va creándose mediante capas sucesivas del material a utilizar. Es un conjunto de tecnologías para la reproducción física capa a capa de prototipos y piezas personalizadas mediante softwares especializados, esta técnica puede ser utilizada para la fabricación de andamios de biomateriales usados en la ingeniería de tejidos. Sus aplicaciones en el ámbito médico pasaron de ser una promesa a ser el eje central de numerosas investigaciones y desarrollos [7-9].

El modelado computacional es el uso de computadoras para simular y estudiar sistemas complejos utilizando las matemáticas, las leyes de la física, la química, la biología y/o la informática. Un modelo computacional contiene numerosas variables que caracterizan el sistema bajo estudio. La simulación se realiza ajustando las variables, solas o combinadas, y observando los resultados. Los modelos de hueso trabecular han sido utilizados para estudiar una gran variedad de intervenciones biomecánicas [2, 8, 12, 13]. La simulación de la dinámica células osteogénicas es un modelo prometedor que describe morfologías y el comportamiento de la matriz extracelular [8], mientras que la simulación de la evolución temporal del flujo microscópico de fases de copolímeros dibloque, genera una estructura giroide, la cual está dada por la ecuación de Cahn-Hilliard [15]. Esta ecuación de la física matemática describe el proceso de separación de fases, por el cual los dos componentes de un fluido binario se separan espontáneamente y forman dominios porosos en cada componente.

En este trabajo científico se propone una nueva metodología de obtención de materiales poliméricos con porosidad controlada, utilizando la ecuación de Chan-Hilliard con un término de advección y la técnica de impresión 3D por manufactura de deposición fundida.

2. Modelación Del Sistema, Modelo Y Método Numérico

Se propone estudiar y analizar las propiedades mecánicas de un andamio polimérico compuesto por Policaprolactona (PCL) y Nano Hidroxiapatita (NHA) utilizando el método de *Elemento Finito* en el software de diseño “Free Cad”, por lo cual se propone la siguiente metodología:

Preparación del biomaterial: Se utiliza policaprolactona (PCL) y nano hidroxiapatita (NHAP), además de utilizar agua para preparar las soluciones, se utilizan 3 ml de agua para cada solución, la PCL se utiliza al 9%, mientras que la hidroxiapatita al 3 o 5%, cada solución se prepara durante 3h a 40°C y con agitación de 800 RPM. Luego las soluciones se transfieren a una matriz polimérica de la fase inversa de la solución numérica obtenida de la ecuación de Cahn-Hilliard advectiva, la cual es obtenida mediante una impresora 3D por deposición fundida.

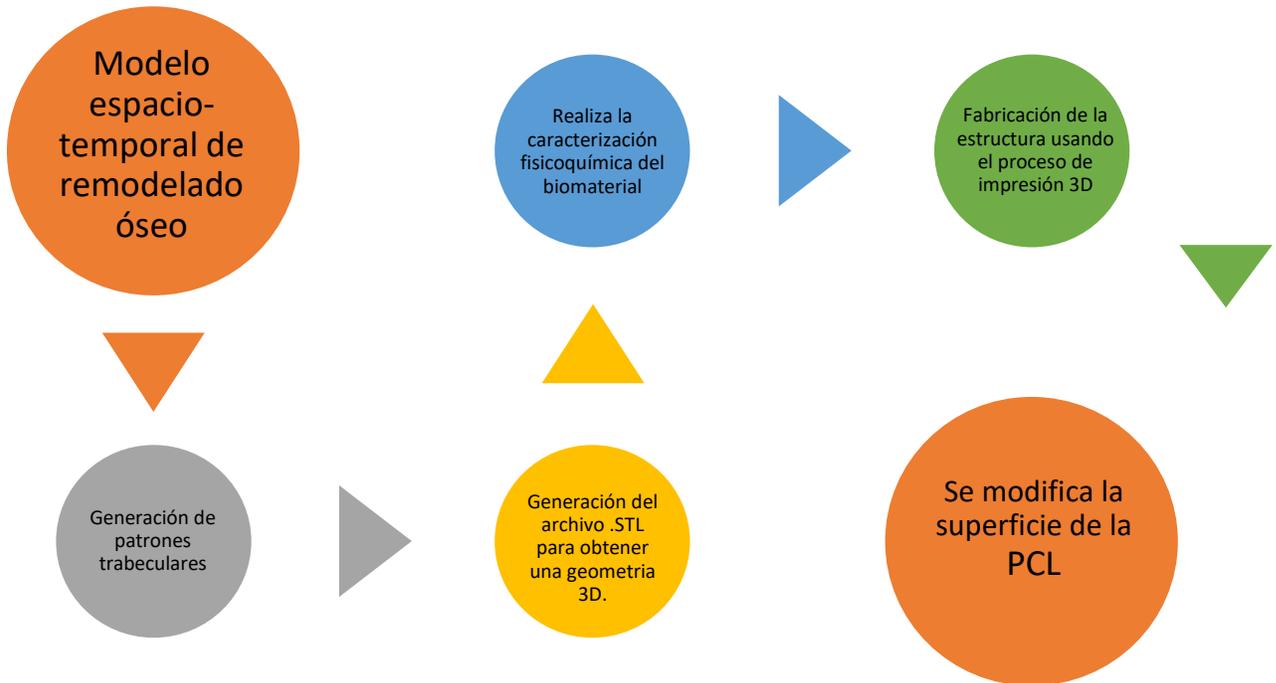


Figura 1. Diagrama del proceso para diseñar un andamio 3D y su obtención por modelo por deposición fundida (MDF)

Diseño del biomaterial: se propone un modelo y los parámetros que darán pauta a nuestra primera simulación tridimensional que fue implementada en Python, utilizando la ecuación de Cahn-Hilliard advectiva.

$$\frac{\partial \psi}{\partial t} + \nabla \cdot (v\psi) = M \nabla^2 \left(\frac{\delta F[\psi]}{\delta \psi} \right) + \eta \xi(r, t) \quad (1)$$

donde $\vec{v} = (\cos\theta \hat{i} + \sin\theta \hat{j})\alpha * r^n$ con $n = 1, -1$, $V = (V_x, V_y, V_z)$ son el flujo, M es el fenómeno de movilidad constante.

$$F[\psi(r)] = \int dr \left[H(\psi) + \frac{D}{2} |\nabla \psi|^2 \right] + \frac{B}{2} \int dr \int dr' G(r - r') \psi(r) \psi(r') \quad (2)$$

donde F es el funcional de la Energía Libre. Luego de esto, se resuelve utilizando un método numérico por diferencia funcional y Euler modificado implementado en código bajo Python, intercambiando los parámetros de la ecuación hasta que nos dé una fase 2D similar a una

microestructura ósea [14], la cual muestra las trabéculas del hueso más definidas, para así realizar un código similar, pero para una fase 3D que genera un archivo en formato pkl. Este archivo se graficó en el visualizador mayavi, en el cual pudimos ver la presencia de poros interconectados o una estructura giroide asimétrica. Una vez realizado dicho procedimiento, el archivo obj (obtenido de mayavi), fue renderizado con meshmixer para poder convertir el archivo con formato obj, a un archivo que puede reconocer el software de diseño en formato stl. Ahí mismo, en el meshmixer se realizó una purificación del diseño, en la cual se le corrigieron algunos defectos que mostraba la pieza cuando se intentaba realizar la simulación por elemento finito. Por consiguiente, se realizaron los pasos correspondientes para aplicar Elemento Finito a nuestro objeto: La fuerza es un vector con magnitud, dirección y punto de aplicación, que cuando se actúa sobre un cuerpo cambia la velocidad o la forma de este. Se mide en newtons y se presenta en varias formas. La carga y el desplazamiento pueden normalizarse como esfuerzo y deformación respectivamente utilizando las dimensiones del objeto. Se realizó la simulación para determinar la tensión máxima y la deformación máxima de nuestra estructura. Finalmente, el diseño se envía a imprimir con una impresora 3D de polímeros por manufactura aditiva (ver Fig. 1).

3. RESULTADOS Y SU DISCUSIÓN

El aspecto mecánico del hueso trabecular humano es completamente 3D debido a las trabéculas, las cargas externas aplicadas de igual manera son 3D, el FEM con alta resolución es muy usado en simular cambios de remodelación superficial en conjunto con una estructura trabecular 3D. Se observó una estructura giroide asimétrica bicontinua, si la simulación se corre a más de 300,000 pasos, los efectos de la forma trabecular desaparecerán (ver Fig. 2).

Para observar el comportamiento del hueso trabecular ante una fuerza de tensión, se realizaron 6 pruebas experimentales de simulación, variando la carga de 100 a 800 N en intervalos de 100, pero además se varió el material que presentaba la estructura.

- Se procedió a realizar la gráfica esfuerzo vs deformación, para cada material utilizado en el simulador (ver Fig. 3).
- Durante estas pruebas se comprobó la tendencia que tiene la PLC a comportarse de manera similar al hueso trabecular (ver Fig. 3).
- Observando las gráficas realizadas, podemos observar que prácticamente la resistencia a la tensión de ambos materiales analizados es muy cercana. Una diferencia para tomar en cuenta es que la deformación que sufre la PCL en comparación a la fase esponjosa, es mayor, surgiendo de aquí la idea de dopar al material principal (PCL) con Hidroxiapatita (ver Fig. 3).

El color en las simulaciones indica la equivalencia del valor de estrés en la parte del hueso, demostrando que una condición de carga externa determina la tensión mecánica de las trabéculas individuales. La orientación trabecular depende de la dirección de la carga aplicada en las superficies (ver Fig. 3).

Con este tipo de análisis podemos deducir que zonas del hueso o implante no se producirán remodelaciones significativas a causa de la aplicación de una carga determinada. La estructura trabecular reproducida en la simulación computacional es una estructura funcional para ser aplicada como andamio poroso con capacidad regenerativa. Gracias a esta simulación podemos cuantificar y entender la adaptación mecánica que tiene una estructura trabecular en el proceso de regeneración ósea.

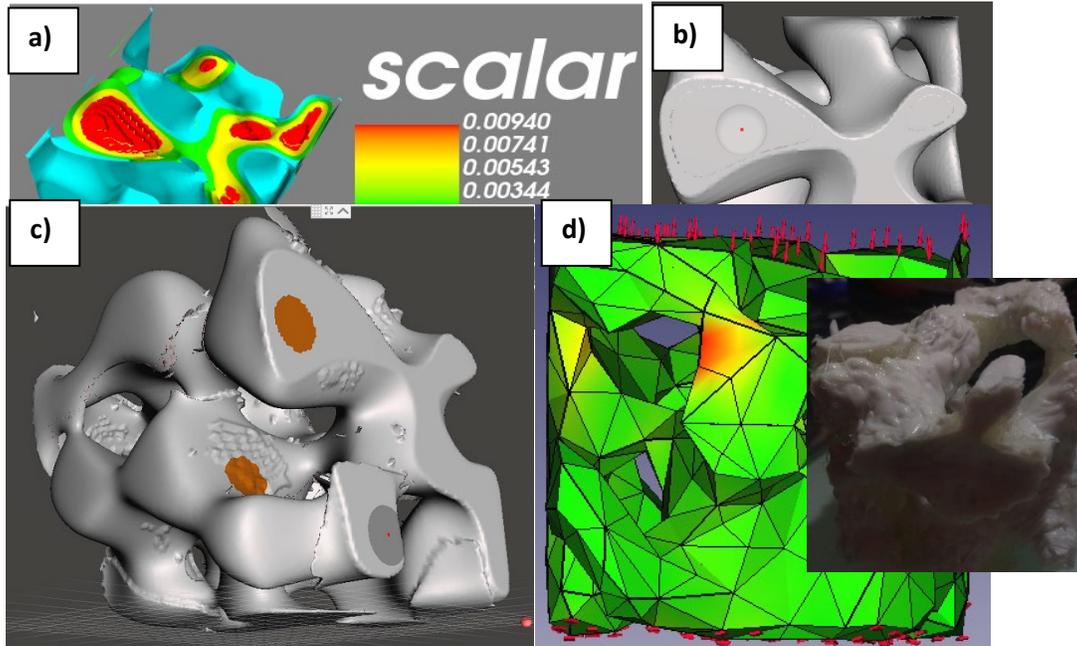


Figura 2. a) Aquí se muestra el análisis realizado en mayavi, donde podemos observar la forma trabecular que tiene el hueso, así como también podemos observar que la fase amarilla son tubos que se conectan a la superficie. b) Interfaz de meshmixer. c) En meshmixer se detalló la pieza eliminando todas esas imperfecciones hasta dejarla lo más lisa y sólida posible. d) Para una primera prueba de elemento finito para determinar las tensiones y deformaciones, se realizaron las corridas para las 6 superficies, aplicando carga desde los 100 hasta los 800 newtons en cada una. La imagen del recuadro en d), muestra el patrón 3D obtenido por impresión 3D inversa

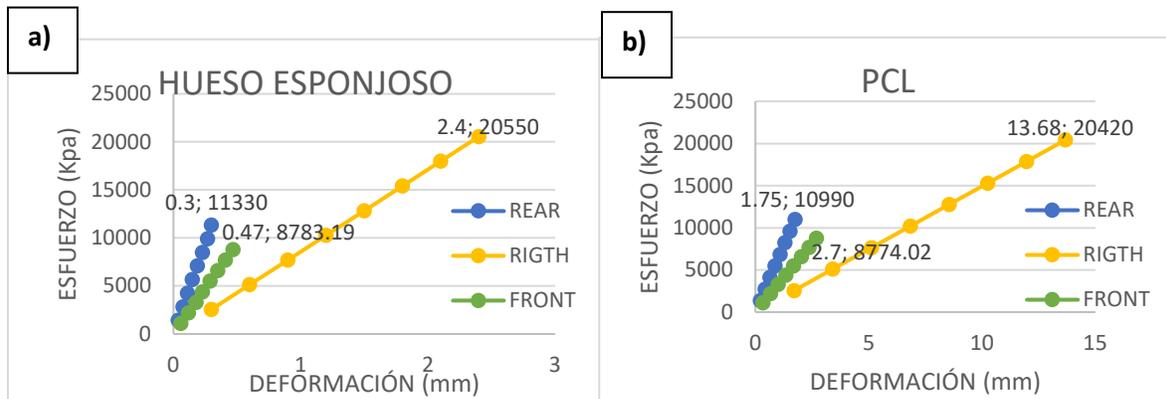


Figura 3. Gráfica Esfuerzo vs Deformación: a) fase trabecular de Hueso esponjoso. b) andamio polimérico compuesto de Policaprolactona

4. CONCLUSIONES

El modelado computacional permite a los científicos realizar miles de experimentos simulados por computadora. Los miles de experimentos por computadora identifican los

pocos experimentos de laboratorio que tienen más probabilidades de resolver el problema bajo estudio.

Los modelos computacionales de hoy en día pueden estudiar un sistema biológico en múltiples niveles. Los modelos de cómo se desarrolla una enfermedad incluyen procesos moleculares, interacciones intercelulares, y cómo dichos cambios afectan los tejidos y los órganos.

El comportamiento biomecánico del hueso resulta extremadamente complejo debido a su carácter heterogéneo, anisotrópico y viscoelástico. Debido al carácter anisotrópico del hueso, sus propiedades biomecánicas varían en función de la dirección en la cual se aplica la fuerza. Así, el hueso mostrará una resistencia distinta según se apliquen fuerzas de compresión, tracción o corte.

Los ensayos de compresión se emplean a menudo para muestras de hueso trabecular o cortical, o para cuerpos vertebrales. Los huesos largos como fémur o tibia suelen someterse a ensayos de tracción, torsión o flexión. En estos últimos, se produce una combinación de fuerzas de compresión en la cara en la que se aplica la fuerza, y de fuerzas de tracción en la cara opuesta.

La relación entre las propiedades estructurales, las propiedades materiales y el comportamiento mecánico del hueso es complicada y supone todo un desafío. La comprensión de esta relación es de gran importancia ya que ayuda a entender el comportamiento del hueso sometido a constantes cargas fisiológicas, identifica las áreas más susceptibles a la fractura y permite predecir los efectos de distintas patologías y de los tratamientos de las mismas en la resistencia del hueso.

Las características básicas de la estructura final obtenida son similares a las obtenidas en el estudio 2D que se realizó en un principio. Este trabajo de investigación describe un método para generar de igual manera un andamio de PCL/HA que es económicamente eficiente con un alto potencial de uso en regeneración ósea. El material que se generó se obtuvo a partir de la imitación de la estructura trabecular para simular el hueso.

5. REFERENCIAS

- [1] Guede D, Gonzales P, Caeiro J. Biomecánica y hueso (1): conceptos básicos y ensayos mecánicos clásicos. Revista de osteoporosis y metabolismo mineral, 1-10 (2013).
- [2] Tsubota K, Suzuki Y, Yamada T. Computer simulation of trabecular remodeling in human proximal fémur using large-scale voxel FE models: Approach to understanding Wolff's law. Journal of Biomechanics, 42, 1-7 (2009).
- [3] Guede D, Gonzales P, Caeiro J. Biomecánica y hueso (1): conceptos básicos y ensayos mecánicos clásicos. Revista de osteoporosis y metabolismo mineral. 1-10 (2013).

- [4] Buckwalter, J. A., & Hunziker, E. B. Healing of bones, cartilages, tendons, and ligaments: a new era. *The Lancet*, 348, S18 (1996).
- [5] Ritchie RO, Koester KJ, Ionova S, Yaoc W, Lane NE, Ager III JW. Measurement of the toughness of bone: A tutorial with special reference to small animal studies. *Bone* 43, 798-812 (2008).
- [6] Turner CH. Biomechanics of bone: Determinants of skeletal fragility and bone quality. *Osteoporos Int* 2002; 13:97-104.
- [7] Wu D, Spanou A, Diez A. 3D-printed PLA/HA composite structures as synthetic trabecular bone: A feasibility study using fused deposition modeling. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 103, 103608 (2020).
- [8] Fernández-Cervantes, I., Morales, M. A., Agustín-Serrano, R., Cardenas-García, M., Pérez-Luna, P. V., Arroyo-Reyes, B. L., & Maldonado-García, A. Polylactic acid/sodium alginate/hydroxyapatite composite scaffolds with trabecular tissue morphology designed by a bone remodeling model using 3D printing. *Journal of Materials Science*, 54(13), 9478-9496 (2019).
- [9] Donate, R., Monzón, M., & Alemán-Domínguez, M. E. Additive manufacturing of PLA-based scaffolds intended for bone regeneration and strategies to improve their biological properties. *e-Polymers*, 20(1), 571-599 (2020).
- [10] Hadjidakis, D. J., & Androulakis, I. I. Bone remodeling. *Annals of the New York academy of sciences*, 1092(1), 385-396 (2006).
- [11] Levasseur, R. Fisiología del tejido óseo. *EMC-aparato locomotor*, 52(2), 1-25 (2019).
- [12] Boyle C, Kim Y. Three-dimensional micro-level computational study of wolff's law via trabecular bone remodeling in the human proximal fémur using design space topology optimization. *Journal of Biomechanics* 44, 935-942 (2010).
- [13] Adachi, T., Osako, Y., Tanaka, M., Hojo, M., Hollister, S.J. Framework for optimal design of porous scaffold microstructure by computational simulation of bone regeneration. *Biomaterials* 27, 3964–3972 (2006).
- [14] Santin, M., & Phillips, G. J. Biomimetic, bioresponsive, and bioactive materials: An introduction to integrating materials with tissues. John Wiley & Sons (2012).
- [15] Pinna M, Zvelindovsky A. Kinetic pathways of gyroid-to-cylinder transitions in diblock copolymers under external fields: cell dynamics simulation, 1-10 (2007).

DOS VARIANTES DEL MODELO SIR PARA MODELAR LA DINÁMICA DE LA PANDEMIA COVID-19 QUE CONSIDERA A LA VACUNACIÓN COMO MECANISMO DE CONTROL

José Carlos Romero Michua^a, M. Monserrat Morín Castillo^b, J. Jacobo Oliveros Oliveros^c, Josefina Castañeda Camacho^d

Facultad de Ciencias de la Electrónica BUAP, Pue. Puebla,
^ajose.romeromic@alumno.buap.mx, ^bmaría.morin@correo.buap.mx,
^djosefina.castaneda@correo.buap.mx

Facultad de Ciencias físico Matemáticas, BUAP, Pue. Puebla
^coliveros@fcfm.buap.mx

RESUMEN

El modelo matemático Susceptible- Infectado- Recuperado (SIR), propuesto por el bioquímico escocés William Ogilvy Kermack y el médico militar Anderson Gray McKendrick, describe la dinámica de una epidemia. En este trabajo se muestra el análisis de dos variantes del modelo SIR que considera a la vacunación como un elemento de control. Estos modelos podrían reflejar de manera más precisa los resultados observados en epidemias.

Palabras Claves: Modelo SIR, Vacunación

ABSTRACT

The Susceptible-Infected-Recovered (SIR) mathematical model, proposed by Scottish biochemist William Ogilvy Kermack and military physician Anderson Gray McKendrick, describes the dynamics of an epidemic. This paper shows the analysis of two variants of the SIR model that considers vaccination as a control element. These models could reflect the results observed in the epidemics more precisely.

Key Words: SIR Model, Vaccination

1. INTRODUCCIÓN

Un modelo matemático es una representación simplificada por medio de ecuaciones, variables, parámetros, entidades y relaciones entre estos para estudiar el comportamiento de un sistema complejo, sus cambios y situaciones que son difíciles de observar en la vida real [1]. Una enfermedad puede ser observada y analizada a través de modelos matemáticos, los cuales proporcionan información que permite conocer su evolución y generar hipótesis que se puedan probar por medio de

simulaciones computacionales utilizando software conocido o mediante la implementación de algoritmos, así como por medio de datos que se obtengan de observaciones y o mediciones. De esta manera, el modelo matemático puede utilizarse para predecir algunos escenarios, sus repercusiones, así como implementar acciones y políticas de salud pública para la prevención y control de propagación de la enfermedad. En particular, el modelo SIR y sus variantes han sido utilizados para el estudio de la pandemia COVID-19 [2], [3], [4], [5], [6].

Modelo SIR

El modelo SIR permite dividir a la población en tres grandes clases [2]. La primera contiene a todas las personas susceptibles S , que son todas aquellas que pueden ser contagiadas y no cuentan con inmunidad en contra el virus. La segunda gran clase es la de los infectados I , que son las personas que portan el virus y pueden transmitir la enfermedad. Por último, tenemos la clase de las personas recuperadas R , que tuvieron la enfermedad y que han alcanzado un grado de inmunidad y ya no son capaces de contagiar a la población susceptible. Estas tres clases interactúan entre sí, como se muestra en la Figura 1.

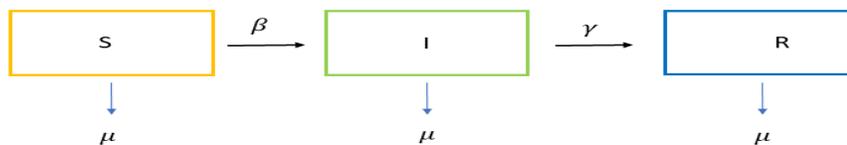


Figura 1. El modelo SIR representado esquemáticamente a través de la interacción de tres compartimentos, en los que el flujo es forma concatenada. Más precisamente, la población de susceptibles pasa a la de infectados que a su vez pasa a la de recuperados. No hay interacción directa entre susceptibles y recuperados

De acuerdo con lo que se muestra en la Figura 1, podemos tener las siguientes consideraciones:

- Durante el periodo de la enfermedad la población es constante de tamaño N , la cual tiene la misma tasa de nacimiento y muerte.
- No habrá personas migrantes e inmigrantes por lo cual se considera un sistema cerrado.
- Es un sistema homogéneo debido a que cualquier persona puede contraer la enfermedad.
- β es la tasa en la cual la población susceptible pasa a la población de infectados.
- γ es la tasa en la cual la población de infectados pasa a la población de recuperados.
- μ es la tasa de decesos (muerte natural) que no se deben a la epidemia.

De acuerdo con los puntos anteriores se puede construir el modelo SIR, donde N es la población total, S es la población de individuos susceptibles, I es la población de individuos infectados y R es la población de individuos recuperados.

La primera ecuación se describe de la siguiente manera:

$$\frac{d}{dt}S(t) = -\beta IS - \mu S \quad (1)$$

El número de individuos que pasa de la clase de susceptibles a la clase de infectados se encuentra dada por el primer término de la ecuación (1), la cual está determinada por el producto entre la clase de susceptibles, la de infectados y la tasa β . El signo negativo de los dos términos de (1), representa la pérdida de individuos de la población de susceptibles. El término $-\mu S$, describe la pérdida de individuos susceptibles que fallecen por muerte natural. La ecuación que describe la dinámica del compartimiento de infectados está dada por

$$\frac{d}{dt}I(t) = \beta IS - (\gamma + \mu)I \quad (2)$$

La ecuación (2) muestra el comportamiento de la clase de individuos infectados, la cual está dada por el primer término de (1), es decir, por aquellos individuos que abandonaron el compartimiento de susceptibles porque se contagiaron al estar en contacto con los infectados. En (2), γ representa la tasa de individuos infectados que pasan a ser recuperados, por lo que la pérdida de individuos que sale de la clase de infectados a recuperados está dada por γI . El término $-\mu I$, describe la pérdida de individuos infectados que fallecen por muerte natural. Por último, la ecuación que describe a la clase de población de recuperados es de la forma:

$$\frac{d}{dt}R(t) = \gamma I - \mu R \quad (3)$$

El término $-\mu R$, describe la pérdida de individuos recuperados que fallecen por muerte natural.

Debido a que la población total N se divide en S susceptibles, I Infectados y R recuperados, tenemos que $N = S + I + R$.

De acuerdo con esto, la dinámica de la epidemia puede modelarse por medio del sistema de ecuaciones diferenciales de primer orden dado por las ecuaciones (1)-(3) con las condiciones iniciales $S(0) = S_0$, $I(0) = I_0$, $R(0) = R_0$.

2. VARIANTES DEL MODELO SIR

El modelo SIR clásico con vacunación considera que la población de vacunados pasa al compartimiento de los infectados [4], [5]. En este trabajo, vamos a considerar dos variantes.

2.1 Primera Variante

Se considera una variante del modelo SIR tomando a la vacunación como una herramienta de control. En esta variante, se tienen tres clases de poblaciones: La

población de Susceptibles S , infectados I y la de protegidos P . Vamos a considerar que la población de protegidos se integra por la población de vacunados y la de recuperados ya que suponemos que cuentan con la misma inmunidad. La interacción que existe entre las clases se puede observar en la Figura 2, donde:

α representa la tasa de individuos vacunados, β es la tasa de individuos que pasa de la clase de susceptibles a la clase de infectados y γ es la tasa de los individuos que pasa de la clase de infectados a la clase de protegidos.

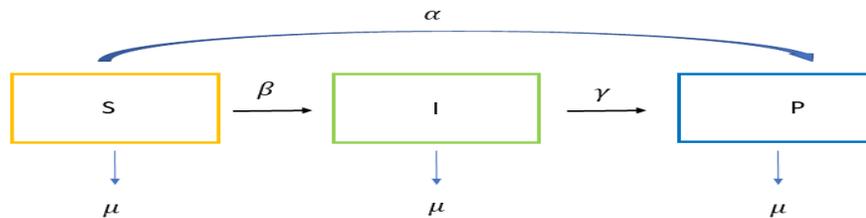


Figura 2. En esta variante del modelo, se considera que la población de vacunados pasa a la de protegidos con una tasa α . Nótese que en esta variante no se considera que los individuos vacunados pasan al compartimiento de los infectados sino directamente al de los protegidos

Con lo anterior podemos determinar el modelo que representa esta variante. En este caso, la variación en la población de individuos susceptibles está determinada por la interacción entre la clase de susceptibles e infectados, así como por la población de susceptibles que han recibido la vacuna. La tasa de individuos vacunados se denota por α . Por simplicidad, en lo que sigue no se considera el término correspondiente a la muerte natural. Así, se tiene la ecuación

$$\frac{dS}{dt} = -\beta IS - \alpha S \quad (4)$$

donde el signo negativo en los dos términos representa la pérdida (o salida) de individuos de la clase de susceptibles.

Como en el modelo SIR, el término βSI con signo positivo muestra la ganancia de individuos en la clase de infectados y el término $-\gamma I$ representa a los individuos infectados que se recuperan. En este caso, tenemos la misma ecuación que en el modelo SIR (no estamos considerando la muerte natural):

$$\frac{dI}{dt} = \beta IS - \gamma I \quad (5)$$

Para la clase de individuos protegidos se consideran los individuos que pasan de la clase de infectados a la de protegidos γI y los individuos que han adquirido inmunidad debido a la vacunación αS :

$$\frac{dP}{dt} = \gamma I + \alpha S \quad (6)$$

Análogamente al caso del modelo SIR, se tiene que $P = N - (S + I)$. Por ello, la dinámica puede describirse con los compartimientos de susceptibles e infectados, bajo la suposición que la población total N es constante.

El análisis del modelo se realiza a través de los puntos críticos del sistema que son la solución del sistema de ecuaciones algebraicas:

$$(\beta I + \alpha)S = 0 \tag{7}$$

$$(\beta S - \gamma)I = 0 \tag{8}$$

En este caso, están dados por $(0,0)$ y $(\frac{\gamma}{\beta}, -\frac{\alpha}{\beta})$. El punto $(0,0)$ permite saber que la pandemia se encuentra controlada. Mientras que el punto dado por $(\frac{\gamma}{\beta}, -\frac{\alpha}{\beta})$ al parecer no tiene interés biológico. Sin embargo, una posible interpretación de este punto es que hay una parte de la población que es inmune o que no infecta (por ello el valor negativo de I .) La matriz jacobiana está dada por:

$$DF_{\alpha}(S, I) = \begin{pmatrix} -\beta I - \alpha & -\beta S \\ \beta I & \beta I - \gamma \end{pmatrix} \tag{9}$$

Evaluando (9) en el punto crítico $(0,0)$, se halla que este punto crítico es un atractor, ya que los valores propios de la matriz son negativos: $DF_{\alpha}(0,0) = \begin{pmatrix} -\alpha & 0 \\ 0 & -\gamma \end{pmatrix}$. Esto es congruente con el efecto que se espera de la vacuna.

2.2 Segunda Variante

Para segunda variante del modelo SIR consideraremos la Figura 3, donde los individuos vacunados se dividirán en dos clases, una de las cuales pasará a la clase de los infectados con una tasa α_1 y la otra parte pasará a la clase de los protegidos con una tasa α_2 .

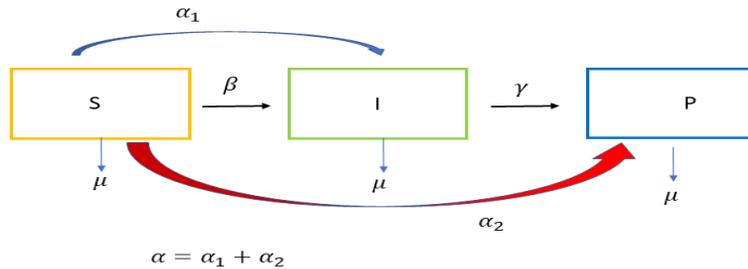


Figura 3. En esta variante del modelo del SIR, se considera que una parte de la población de vacunados pasa a la de protegidos y otra a la de infectados. En este caso, no toda la población susceptible pasa a uno de los compartimientos como en el modelo SIR original y en la primera variante presentada arriba

Para la clase de los susceptibles tenemos la misma ecuación (4) que en la primera variante ya que los individuos abandonan la población susceptible con la misma

dinámica. Vamos a considerar que $\alpha = \alpha_1 + \alpha_2$, es decir, la tasa de salida de los susceptibles se divide en dos tasas, la que va a los infectados y la otra a la de los protegidos. Como en los modelos anteriores, el término βSI representa la cantidad de individuos que dejan la clase de susceptibles y pasan a la clase de infectados. El término $-\gamma I$ representa la cantidad de individuos que pasan de la clase de infectados a la clase de protegidos porque se recuperaron. Por último, el término $\alpha_1 S$ representa la cantidad de individuos vacunados que pasan al compartimiento de infectados. Así, tenemos la siguiente ecuación que describe el cambio en la población de infectados:

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I + \alpha_1 S \quad (11)$$

Por otra parte, la variación de individuos protegidos está determinada por la siguiente ecuación:

$$\frac{dP}{dt} = \gamma I + \alpha_2 S \quad (12)$$

Los puntos críticos del sistema (4), (11) son $(0,0)$ y $\left(\frac{\alpha\gamma}{(\alpha_1-\alpha)\beta}, -\frac{\alpha}{\beta}\right)$. Como en la primera variante, el origen también corresponde a un atractor. El segundo punto fijo, como en la primera variante, al parecer no tiene interés biológico. Sin embargo, se pueden buscar posibles interpretaciones de dicho punto. Esto puede ser trabajo futuro.

Vamos a considerar que la población total N es constante. Por lo tanto, como en el caso anterior tenemos que $P = N - S - I$. Así, la dinámica se puede describir con las poblaciones de susceptibles e infectados.

3. RESULTADOS NUMÉRICOS

3.1 Primera Variante

Ejemplo 1. Se consideran los siguientes valores para los parámetros del sistema (4)-(6): $\beta = 1, \gamma = 0.5, \alpha = 0.3$

En la Figura 4, se muestra la curva de comportamiento de la primera variante del modelo SIR, en el cual se tienen como valores iniciales una población de susceptibles con 20 individuos y la población de infectados con 2 individuos. Se puede notar que el punto $(0, 0)$ es un atractor, lo cual es congruente con el resultado hallado anteriormente que se deduce de la ecuación (9).

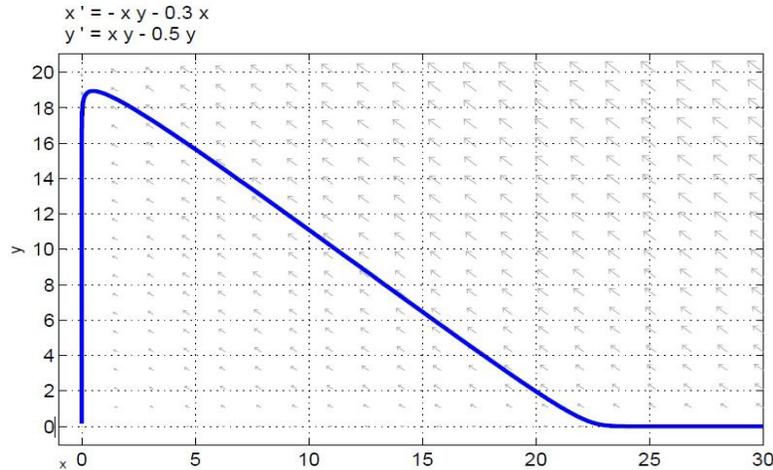


Figura 4. Plano de fase para el ejemplo 1, el cual corresponde a la primera variante del modelo. En este caso, los individuos vacunados pasan al compartimento de los protegidos

3.2 Segunda Variante

Ejemplo 2. Se consideran los siguientes valores para los parámetros del sistema (4)-(10), (11): $\beta = 1, \gamma = 0.5, \alpha = 0.3, \alpha_1 = 0.1, \alpha_2 = 0.2$.

La Figura 5 muestra la gráfica del comportamiento de la segunda variante propuesta. De la misma manera que la primera variante, se encuentra $(0, 0)$ es un atractor. También se puede notar que no toda la población de susceptibles es contagiada, ya que una parte de la población obtiene inmunidad debido a la vacuna.

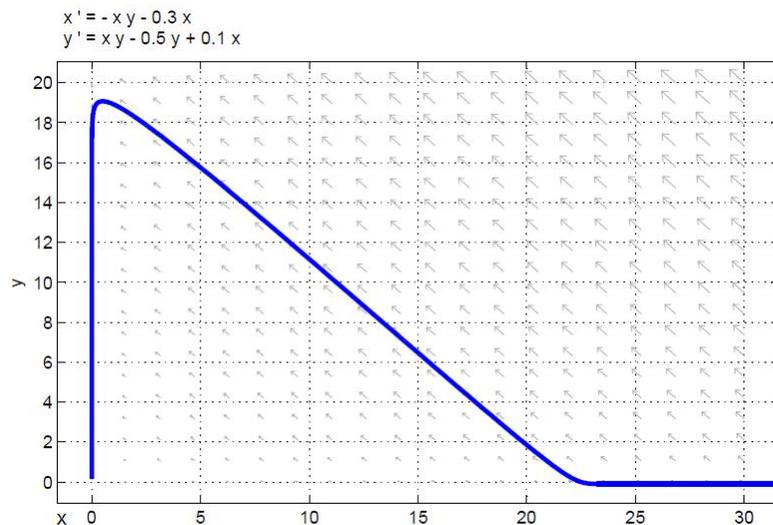


Figura 5. Plano de fase para el Ejemplo 2, el cual corresponde a la primera variante del modelo. En este caso, una parte de los individuos vacunados pasa al compartimento de los protegidos y otra al de los infectados

4. CONCLUSIONES

Se presentaron dos variantes del modelo SIR, que muestran dinámicas que son plausibles. Se debe determinar a partir de datos cuál de las dos los reproduce mejor.

Una vez que se elija un modelo para representar a la dinámica de la epidemia, el paso siguiente consiste en determinar los parámetros del sistema a partir de datos que se tengan de epidemias. En particular, de COVID-19, pues debido a la pandemia actual, se han recopilado muchos datos que pueden utilizarse para validar o ajustar estos u otros modelos [2], [3]. También, ya que se tenga un modelo, podemos ver cuál es la proporción con la que funciona la vacuna. Con ello, se pueden establecer políticas de vacunación que podrían ser más efectivas. Además, se deben incluir en los modelos otros elementos de control como son el uso de cubre bocas, sanitización, confinamiento, actividades controladas, sana distancia, que se reflejarían en el parámetro que mide la tasa de contagio β .

5. REFERENCIAS

- [1] DiPrima. R Boyce. W. Ecuaciones diferenciales y problemas con valores en la frontera. Limusa, (2015).
- [2] Morales W. Abello I.A, Guinovart R. The basic SIR model and antiepidemic policies in public health against COVID-19 in cube, Revista Cubana de Salud Pública, 46, 123-456, (2020).
- [3] J. J. Juárez-Lucero¹, A. S. Sánchez-Sánchez, R. Díaz-Hernández, M. R. Guevara-Villa, L. Altamirano-Robles. Anova to compare three methods to track COVID-19 in nine countries. Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica, 42(1), pp. 36-46, (2021).
- [4] Scherer Almust. McLean. Angela. Mathematical models of vaccination, British Medical Bulletin: 62, pp. 187-199, (2002)
- [5] Guillaume Béraud. Mathematical models and vaccination strategies. Vaccine: 36, pp. 5366-5377, (2018).
- [6] Nofe Al-Asuoad, Sodoof Alaswad y Libin Rong, Meir Shillo, Mathematical model and simulations of MERS outbreak: Predictions and implications for control measures. BIOMATH, pp. 1-21, (2016)

MORÓTHÓNÍ: MONITOR PARA PORTABEBÉS

V. M. Espinoza-Quintanilla^a, A.L. Nájera-Rodríguez^b, C.U. Villa-Aparicio^c,
R. Ávila-Rodríguez^d

Coordinación Académica Región Altiplano, Matehuala, S. L. P

^avane21marlen@gmail.com, ^baldotron@hotmail.com, ^ccuva0509@gmail.com,
^draquel.avila@uaslp.mx

RESUMEN

Según la organización no gubernamental “Luchemos por la vida”, al año mueren más de 312 personas menores de 15 años debido a lesiones sufridas en colisiones de tránsito [3]. Se trata de un serio problema de salud pública y debe enfrentarse como tal. El nombre del proyecto Moróthóni, viene de la combinación de dos palabras en griego, Moró que significa niño o bebé y Othóni que significa monitor, el proyecto consiste en un monitor con cámara para bebés colocado en la parte superior o sujetador de una silla para autos, mediante conexión a internet se vincula a una aplicación de celular asegurando así el bienestar del bebé, evitando distracciones al conductor por la necesidad constante de voltear a la parte trasera a revisar la seguridad del menor, reduciendo las posibilidades de tener un accidente automovilístico que ponga en riesgo la vida de los pasajeros del vehículo.

Palabras Clave: Monitor, Prevención de Accidentes Automovilísticos, Bebés

ABSTRAC

According to the non-governmental organization "Luchemos por la vida" (Let's Fight for Life), more than 312 people under 15 years of age die every year due to injuries sustained in traffic collisions [3]. This is a serious public health problem and must be addressed as such. The name of the Moróthóni project comes from the combination of two Greek words, Moró meaning child or baby and Othóni meaning monitor, the project consists of a baby camera monitor placed on the top or fastener of a car seat, Through an internet connection, it is linked to a cell phone application, thus ensuring the well-being of the baby, avoiding distractions to the driver due to the constant need to turn to the back to check the safety of the child, reducing the chances of having a car accident that puts the lives of the passengers of the vehicle at risk.

Keywords: Monitor, Prevention of Automobile Accidents, Infants

1. INTRODUCCIÓN

La prevención de los accidentes de tráfico es un tema de gran trascendencia social y un asunto de primera magnitud en salud pública dada la morbimortalidad que ocasiona, la Cruz Roja Mexicana afirma que en el país los accidentes viales son la primera causa

de muerte en los niños de 0 a 14 años, debido a estos datos este proyecto tiene como objetivo el desarrollo de un dispositivo electrónico que permita monitorear la seguridad del niño transportado en la silla para auto colocada en los asientos traseros del vehículo evitando la distracción del conductor y a largo plazo reducir las cifras de accidentes automovilísticos que involucran niños menores de cuatro años.

El nombre del proyecto, Moróthóni, viene de la combinación de dos palabras en griego, Moró que significa niño o bebé y Othóni que significa monitor, el prototipo consiste en un monitor con cámara para bebés colocado en la parte superior o sujetador de la silla para autos, para que de esta manera los conductores del vehículo puedan vigilar la seguridad del menor mediante una aplicación móvil sin la necesidad de girarse para observarlo constantemente y así poder evitar accidentes catastróficos que pongan en riesgo la vida de los pasajeros y del conductor.

2. TEORÍA

Según la organización no gubernamental “Luchemos por la vida”, mueren más de 7000 personas al año debido a lesiones sufridas en colisiones de tránsito. Las estadísticas oficiales informan que al menos 312 son menores de 15 años, superando las muertes por enfermedades tumorales, respiratorias o infecciosas. Se trata de un serio problema de salud pública y debe enfrentarse como tal, además más de 3,000 personas perdieron la vida como resultado de haber conducido distraídas en 2019 [3], estos datos que NHTSA reportó se muestran en la Figura 1.



Figura 1. Cifras de víctimas de accidentes automovilísticos en años recientes
(The Barrera Law Firm PLLC, 2021, Fatalidades Causadas por Conductores Distraídos, grafica,
<https://www.nhtsa.gov/es/press-releases/2020-traffic-crash-data-fatalities>)

Por falta de conocimientos y de leyes adecuadas que guíen a la sociedad, no se enseña correctamente a los padres cómo transportar a sus hijos.

A la hora de tener un recién nacido, los padres salen en el auto llevando mayoritariamente a los bebés cargados en sus brazos, en el asiento delantero o en el

asiento trasero sin la protección necesaria, expuestos a que, ante un movimiento brusco o una colisión, el menor sufra lesiones graves o la muerte.

Está comprobado que, por su mayor vulnerabilidad, las lesiones graves y la muerte son más frecuentes en los bebés menores de 1 año. En nuestro país, desde 1997 hasta 2005, murió aproximadamente un niño menor de 1 año por semana; muchas de esas muertes podrían haberse evitado con el uso de sillas de seguridad, lo cual debería ser obligatorio desde la salida de la maternidad [4].

Ante frenadas bruscas o colisión, los niños que van sueltos o en la falda de su madre chocan contra el tablero o el parabrisas, y pueden ser expulsados del habitáculo. El riesgo de muerte se multiplica por seis por pasar al exterior del vehículo y, asimismo, por la posibilidad de ser aplastados por la madre.

Los niños no deben ser transportados igual que los adultos, ya que por las diferencias anatómicas las cuales explican que la cabeza de un niño es una cuarta parte de su altura y representa 30% del peso corporal, los órganos torácicos y abdominales están menos protegidos, la columna vertebral y sus ligamentos son más débiles, y recién se asemejan a los del adulto a los 8 años de edad, además los niños no tienen conocimiento ni capacidad para defenderse ante una situación de riesgo, los hace más vulnerables a sufrir lesiones por accidentes automovilísticos [5].

Hasta que el niño tenga unos cuatro años, es necesario que viaje en una silla para autos colocada en los asientos traseros del vehículo y en sentido contrario a la marcha como se muestra en la Figura 2. Un asiento orientado hacia atrás absorbe las fuerzas violentas y protege la sensible cabeza y cuello del niño. Los niños pequeños que viajan en sillas de coche orientadas hacia adelante tienen cinco veces más probabilidades de morir o sufrir lesiones graves que los niños que viajan en asientos orientados hacia atrás [2].



Figura 2. Silla para autos colocada correctamente

Es importante que el conductor del vehículo se mantenga concentrado al conducir y evitar voltear hacia la parte posterior a supervisar al menor, a pesar de que la silla del infante se coloque en sentido contrario haciendo aún más complicada la visibilidad del niño, ya que esta acción podría poner en riesgo la vida de ambos.

Uno de los mayores problemas a los que un conductor se enfrenta es la atención dividida, a veces es necesario prestar atención a más de una situación ocurrida a las

afueras del vehículo, por lo tanto, el atender una tarea extra que necesite la completa atención del conductor se vuelve algo imposible, pudiendo poner en riesgo la seguridad de los pasajeros y del mismo conductor [1].

3. PARTE EXPERIMENTAL

Para el desarrollo del proyecto se utilizó un portabebés o silla para auto que tiene incorporado en el mango superior una placa de desarrollo esp32 cam con una cámara de 2mp que se observa en la Figura 3 la cual es alimentada por una batería portátil que entrega un voltaje de 5V. El esp32 fue configurado y conectado a internet desde la programación con Arduino, esta conexión permite tener una transmisión de video en tiempo real para poder visualizar al bebé.

El Arduino se utilizó para introducir la conexión a internet de la cámara, debido a que el prototipo debe funcionar en un vehículo se le conecto a la red de internet móvil de un dispositivo y así comenzar con la grabación de video mediante la cámara.

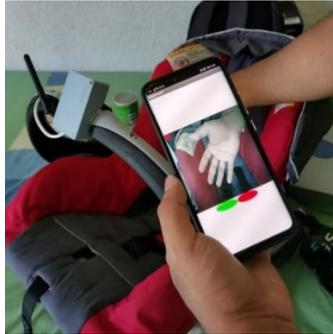


Figura 3. Fotografía del proyecto

Posterior a la programación de la placa en el monitor serial de Arduino aparece una dirección IP que al colocarla muestra una página hecha por el fabricante del esp32 donde se podrá ver la transmisión. La aplicación móvil que se muestra en la Figura 4 es capaz de presentar la transmisión en vivo, esta se desarrolló en AppInventor utilizando una programación de bloques, diseñada para que al pulsar el botón “empezar video” se transmita lo que se ve en la cámara del esp32, la transmisión se detiene con el botón rojo que dice “detener video”, para identificar el momento que se esté grabando aparecerá en la parte superior izquierda un punto rojo y se mostrara la fecha y hora de la transmisión.



Figura 4. Aplicación de celular

4. RESULTADOS

Se realizó una prueba del prototipo que se visualiza en la Figura 5 con un bebé de 7 meses de edad, para esto se le pidió a la madre que firmara una carta de consentimiento informado, y se le prestó el dispositivo durante todo un día, al final de esta prueba la madre del bebé nos explicó que manejó más tranquila y se sintió más cómoda sabiendo que su bebé iba seguro en la parte trasera del vehículo, además de que al no tener la necesidad de voltear constantemente hacia atrás pudo prevenir posibles accidentes y así tener preocupaciones menores, obteniendo así un resultado positivo en la prueba realizada.

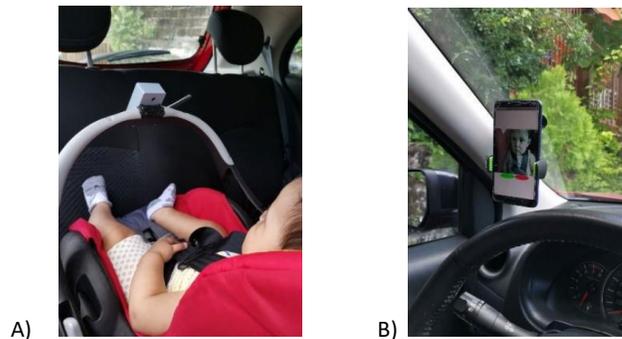


Figura 5. A) Portabebés con cámara B) Aplicación en funcionamiento

5. CONCLUSIONES

La importancia de este proyecto está relacionada a la prevención de accidentes, ya que es común que desde los primeros días de un recién nacido los padres creen que es más seguro llevar a los menores en el asiento delantero del vehículo colocados en el regazo de la madre, y esto es un error que podría poner en riesgo la vida del bebé, es común que estas situaciones se generen ya que algunas personas creen que es mucho más complicado y peligroso revisar a sus hijos que van en las sillas para auto en los asientos traseros, el voltear constantemente no es una situación cómoda ni segura, debido a que es necesario prestar total atención al conducir, el uso de este dispositivo podría ayudar a reducir las cifras de accidentes automovilísticos que involucran niños menores de 4 años, haciendo más accesible el monitoreo y supervisión de ellos durante el trayecto a recorrer sin necesidad de girarse constantemente a observarlo.

La idea del proyecto es brindar una herramienta que ayude a las personas a monitorear a sus hijos pequeños para así mantener su completa seguridad como pasajeros de un automóvil, es importante ser responsables al momento de conducir un vehículo, por ello concentrarse en el trayecto a seguir y a la vez hacerse responsables del cuidado de otra persona que se encuentra fuera del campo de visión del conductor podría ser peligroso provocando accidentes desastrosos, por ello la innovación de este prototipo se encuentra en la realización de una aplicación conectada mediante internet a una cámara facilitando la visualización y monitorización de bebés y niños, el uso de este prototipo podría tener una gran repercusión en el mejoramiento de la seguridad vial, la ingeniería mecatrónica puede ser de gran utilidad en la prevención de accidentes

mediante el diseño y desarrollo de proyectos y herramientas que garanticen la seguridad de las personas.

6. REFERENCIAS

- [1] *Babies and safety - Better Health Channel.* (s. f.). Better Health Channel. Recuperado 31 de agosto de 2021, de <https://www.betterhealth.vic.gov.au/health/healthyliving/babies-and-safety#baby-safety-in-the-car>
- [2] *Car Seat Safety (for Parents) - Nemours Kidshealth.* (s. f.). KidsHealth. Recuperado 31 de agosto de 2021, de <https://kidshealth.org/en/parents/auto-baby-toddler.html>
- [3] Navarro, L. D. (2013, 8 enero). *¿Qué deben saber los pediatras sobre las sillitas para autos? Sistemas de retención infantil para automóviles What pediatricians should know about car seats? Car safety seats.* Pediatría práctica. <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2013/v111n3a18.pdf>
- [4] *Safety in the car – how to protect yourself and your child.* (s. f.). Trafikverket. Recuperado 30 de agosto de 2021, de https://trafikverket.ineko.se/Files/sv-SE/10978/RelatedFiles/100558_Sakerhet_i_bilen_engelska.pdf
- [5] Agote Robertson, L. A. (2012, 8 octubre). *La seguridad en el transporte de los niños. ¿Qué responsabilidad tenemos los pediatras? Safe transportation of children: what is our responsibility as pediatricians?* Pediatría práctica. <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2012/v110n6a17.pdf>

EVALUACIÓN DE LA CARACTERIZACIÓN DE ENFERMEDADES Y DISMINUCIÓN DE LA INCERTIDUMBRE DIAGNÓSTICA MEDIANTE UN SADC ALTAMENTE ESPECÍFICO Y BASADO EN GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA NACIONALES

Diego Salas Andrade

Facultad de Medicina, UNAM

diego.saland@gmail.com

RESUMEN

Por medio de un estudio comparativo sobre herramientas de apoyo al diagnóstico clínico y artículos relacionados, se puso a prueba la viabilidad y pertinencia del desarrollo de un SADC cuyo algoritmo de predicción diagnóstica estuviera conformado por datos y guías nacionales, que pudiera posteriormente servir como material formativo.

La comparación con las plataformas existentes mostró que la herramienta desarrollada, si bien aún está en un estado incipiente, puede llegar a ser una plataforma útil en la formación y actualización de médicos. Además, con la implementación completa de las funcionalidades propuestas, podrá pasar a una fase de prueba con alumnos.

Palabras Claves: Sistema; Diagnóstico; Síntoma

ABSTRACT

Through a comparative study of clinical diagnosis support tools and related articles, the feasibility and relevance of developing a CDSS as training material—whose diagnostic prediction algorithm was made up of data and national guidelines—was tested.

The comparison with existing platforms showed that the developed tool, although it is still in an early state, can become a useful platform for the training and updating of doctors. Besides, with the complete implementation of the proposed functionalities, it will be able to move on to trial phases with students.

Key Words: System; Diagnostic; Symptom

1. INTRODUCCIÓN

El conocimiento diagnóstico es el primer elemento básico que se utiliza para descartar o identificar una enfermedad¹, proceso que se complementa con el uso de herramientas como los Sistemas de Apoyo a las Decisiones Clínicas (SADC) que se definen como herramientas de “ayuda al personal de salud en la toma de decisiones clínicas, que usan las características

individuales de los pacientes para generar evaluaciones y recomendaciones específicas que se presentan a los profesionales para su consideración”². Aunque su implementación a nivel formativo y profesional ha encontrado dificultades, su uso puede ayudar a disminuir los errores diagnósticos, mejorar la seguridad del paciente y la calidad de la práctica médica³.

Lo anterior forma parte de la integración de la experiencia clínica individual con conocimiento proveniente de la investigación científica, en lo que se denomina medicina basada en evidencia (MEB)⁴. Una representación de este razonamiento en México es la información contenida en el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica (GPC), del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), la cual refiere a prevalencias de enfermedades y factores de riesgo específicos de nuestra población⁵.

La consideración de estas características particulares y la diferenciación en la sintomatología de las enfermedades debidas a la geografía y a enfermedades crónicas, indican que el uso de sistemas que no tomen en cuenta el patrón de síntomas específicos de una población puede llevar a un análisis diagnóstico menos acertado. Este fenómeno se evidencia más con enfermedades emergentes, tal como sucedió con la pandemia global de COVID-19, durante la cual se observó una variación en el perfil de síntomas asociados a pacientes con esta enfermedad⁶.

2. TEORÍA

2.1 SADC/CDSS

Durante los años 70, en hospitales de Estados Unidos se empiezan a informatizar las admisiones y datos sanitarios, lo que conforma posteriormente los denominados Sistemas de Apoyo a las Decisiones Clínicas (CDSS por sus siglas en inglés). Con la aparición y paulatina implementación de estos sistemas se demostró que su uso era efectivo para mejorar los procesos en la calidad de la atención en diversos entornos⁷.

Sin embargo, y aún con el creciente uso e implementación de los SADC, actualmente es todavía escasa y poco consistente la evidencia publicada sobre los resultados clínicos, económicos y eficiencia de estas herramientas, debido a la diversidad de los estudios y al todavía gran desconocimiento de las características que deben implementarse acorde con cada institución⁸.

Apenas en las últimas décadas se han hecho varias aproximaciones para entender mejor sus repercusiones en la práctica clínica, un ejemplo de esta inquietud se muestra en un estudio de 2003, en el cual se identificaron principios considerados básicos para incrementar la efectividad de los sistemas de apoyo clínico⁹. Estos fueron:

- agilidad (velocidad de la información),
- eficacia (en tiempo real),
- restricción y seguridad (acceso a información adicional sólo en caso requerido),
- entender la resistencia a la no intervención (ahorro de recursos),
- integración (tanto en pacientes como en personal médico),

- proactividad (alternativa o cambio de orientación en concordancia al paciente),
- usabilidad (pequeñas características impactan),
- simplicidad (intervenciones sencillas funcionan mejor),
- monitorización del impacto, realimentación y respuesta,
- actualización (información permanentemente revisada).

2.2 GPC

Las guías de práctica clínica (GPC) - una de las principales herramientas utilizadas por sistemas y profesionales de la salud modernos – son instrumentos confiables y de uso generalizado, y a su desarrollo se les asocian características como¹⁰:

- eficacia,
- seguridad,
- costo-efectividad,
- equidad y
- enfoque centralizado en la persona.

Se observa la relación y coincidencia que existe entre características de las GPC en comparación con las sugeridas para los SADC y cómo la implementación de guías locales puede impactar en el sistema, de carácter menos individual, para el tratamiento clínico.

3. PARTE EXPERIMENTAL

Se revisó la bibliografía referente al uso de SADC y se analizaron las características más relevantes de las herramientas usadas tanto en la práctica como en la formación clínica. De estas herramientas DXplain e Isabel fueron seleccionadas como principales plataformas a evaluar y comparar con el prototipo en desarrollo, lo anterior por su uso extendido y accesibilidad.

De esta evaluación de factores, que pudieran influir en la disminución de la incertidumbre diagnóstica con el uso de SADC, se identificaron características que fueron propuestas para el desarrollo actual y futuro (Tabla 1).

Tabla 1. Hallazgos de características más requeridas en SADC

	Característica
1.	Terminología entendible y en el idioma de origen.
2.	Buscador de términos Mesh.
3.	Interfaz sencilla y de fácil usabilidad.
4.	Posibilidad de guardar casos clínicos para recuperarlos después.
5.	Usabilidad en dispositivos móviles (celulares, tabletas).
6.	Reconocimiento de síntomas ingresados en lenguaje natural.
7.	Integración con temas de la carrera (Teorema de Bayes, pruebas diagnósticas, etc.)
8.	Inclusión de material didáctico para aprendizaje.
9.	Acceso libre y universal (sin costo, en cualquier lugar).

10.	Uso con expediente clínico para seguimiento de casos.
------------	-------------------------------------------------------

Posteriormente se procedió a la etapa de creación del sistema, la cual estuvo dividida en cuatro fases consecutivas:

- **Fase de análisis:** Se extrajeron los datos de diagnósticos previos referidos en guías de práctica clínica (principalmente del Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud) para conformar el dominio de entrenamiento para el sistema y se conceptualizó el algoritmo para el motor de procesamiento de la información.
- **Fase de diseño:** Tras haber estudiado las características estructurales de otras herramientas se procedió a maquetar la plataforma; se procuró un diseño accesible y agradable a la vista para los usuarios.
- **Fase de implementación:** Se cargó la información en una base de datos y se adaptó con el motor de búsqueda de manera que quedó conformado el sistema.
- **Fase de pruebas:** Se realizaron pruebas con diagnósticos y casos previamente conocidos, para comprobar que la plataforma realizara un análisis coherente de los síntomas. Finalmente se ajustaron algunos parámetros y se comprobó que el sistema fuera fácil de utilizar.

Con el prototipo desarrollado se realizó un estudio comparativo con otras plataformas; para tal efecto se utilizó información pediátrica, predominantemente relacionada a enfermedades del tracto respiratorio de incidencia común. Se estudiaron los síntomas disponibles en cada plataforma y los resultados obtenidos.

En promedio, GNOSIS se desvió hasta en un 20% (± 3) con respecto a las demás plataformas, el análisis hecho fue por enfermedad, comparando los cuadros clínicos ingresados con casos clínicos ya resueltos y opinión de expertos. En promedio se usaron 10 casos clínicos con ligeras variaciones.

4. RESULTADOS

El producto final, GNOSIS; un prototipo de análisis capaz de arrojar hipótesis diagnósticas (Figura 1), que fue usado para cotejar estimaciones y evaluar en paralelo con las otras plataformas, para lo cual se usó un conjunto de enfermedades respiratorias tomadas de las guías (n=40).

En la valoración del análisis entre las diversas plataformas se contrastaron:

1. los diagnósticos arrojados y
2. los síntomas que conformaban el cuadro clínico descrito para las enfermedades analizadas.

Aparecieron desviaciones que se recopilaron y tradujeron como porcentajes de coincidencia (Figura 2) y se observó que la mayor coincidencia entre el cuadro clínico presentado y el diagnóstico arrojado fue entre Gnosis y DXplain, con un 90% de coincidencia para sinusitis.

The screenshot shows the Gnosis web application interface. At the top, there is a header with the Gnosis logo and a user profile icon labeled 'Prueba'. Below the header, there is a link 'Ir al Administrador de enfermedades'. The main content is divided into two columns: 'Parámetros clínicos' and 'Hipótesis diagnósticas'.

Parámetros clínicos:

- Age: Preescolar (3-6 años)
- Gender: Paciente masculino (selected), Paciente femenino
- Symptom selection: 'Selecciona el síntoma' dropdown menu
- Buttons: 'Agregar síntoma', 'Agregar síntoma secundario'
- Sintomas muy característicos:**
 - Dolor facial (Facial pain)
 - Congestión nasal (Nasal congestion)
 - Rinorrea (Rhinorrhea)
 - Fiebre (Fever)
- Sintomas poco característicos:**
 - Irritabilidad (Irritability)
 - Odinofagia (Odynophagia)
- Buttons: 'Mostrar diagnóstico', 'Borrar síntomas'

Hipótesis diagnósticas:

Para un paciente **masculino** en edad **preescolar (3-6 años)** que presenta **dolor facial, congestión nasal, rinorrea, fiebre**, irritabilidad, y odinofagia algunos diagnósticos probables son:

- Bronquiolitis:** Grado de coincidencia: **MEDIO**
- Epiglotitis:** Grado de coincidencia: **BAJO**
- Faringitis (Streptocócica):** Grado de coincidencia: **BAJO**
- Laringotraqueítis:** Grado de coincidencia: **MEDIO**
- Otitis media:** Grado de coincidencia: **MEDIO**
- Resfriado común:** Grado de coincidencia: **MEDIO**
- Rinitis (alérgica):** Grado de coincidencia: **MEDIO**
- Sinusitis:** Grado de coincidencia: **ALTO**

De acuerdo a la información registrada, la hipótesis diagnóstica con mayor grado de concordancia es **Sinusitis**, con un nivel **alto**.

Figura 1. Ejemplo de uso de GNOSIS

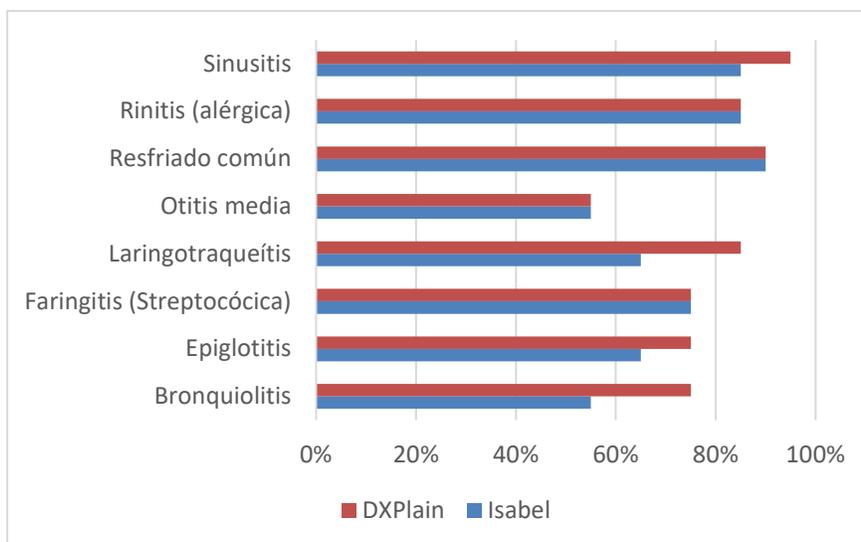


Figura 2. Muestra de coincidencia de síntomas de Gnosis con otras plataformas

Cabe mencionar que, con fines prácticos y para evitar distraer al usuario en su rol de tomador de decisiones, los resultados del algoritmo se muestran solamente como “Alto”, “Medio” o “Bajo” haciendo referencia al grado de coincidencia entre cada enfermedad registrada con respecto al cuadro ingresado, evitando poner la probabilidad calculada.

Sin embargo, se plantea que en la siguiente versión el porcentaje generado por coincidencia y el seguimiento de cada paso tomado por el sistema para llegar al resultado final se puedan mostrar de manera desglosada con fines didácticos y con una interfaz adecuada.

A diferencia de otras herramientas como DXPlain e Isabel, este producto se enfocó en la población mexicana, y especialmente en estudiantes, por lo mencionado respecto al uso de datos obtenidos de GPC del CENETEC, pero también haciendo énfasis en la población de las siguientes maneras:

1. En la forma de uso, optando por una interfaz sencilla, agradable a la vista y responsiva, permitiendo su uso en pantallas pequeñas de dispositivos móviles, facilitando el uso a estudiantes de medicina.
2. En cuanto al motor de procesamiento de la información, dado que el siguiente paso del sistema (en el cual ya se está trabajando), es desglosar al usuario cada paso seguido por el algoritmo para obtener el resultado final. De esta manera, la herramienta podrá usarse incluso por el profesor en el aula de clases para explicar conceptos como teorema de Bayes, prevalencia, probabilidad, bases del razonamiento clínico, incertidumbre, hipótesis diagnósticas y diagnóstico diferencial, entre otros, con ejemplos muy concretos que faciliten la obtención de conocimiento, especialmente haciendo uso de estrategias como el ABC (aprendizaje basado en casos).

5. CONCLUSIONES

En la evaluación de las plataformas actuales (Isabel y DXplain) en conjunto con la herramienta desarrollada, se encontraron diferencias estadísticas medianamente significativas entre los diagnósticos generados y en la caracterización de las enfermedades. Lo anterior, debido a varias razones como son los diferentes grados de definición de los síntomas, la no total concordancia entre términos, la existencia de comorbilidades y enfermedades crónicas, así como al nivel de especificación de las GPC del CENETEC.

Esto implicaría que, si bien el cuadro clínico para una determinada enfermedad en diversas poblaciones sea similar, los análisis obtenidos mediante herramientas de diagnóstico pudieran no coincidir totalmente con la situación y requerimientos de una población diferente a la usada como referencia.

Se concluye que es válido hacer un esfuerzo para contar con algoritmos que estén basados en datos y prevalencias específicas de nuestra población, con el fin de mejorar las habilidades diagnósticas de manera continua, sobre todo si se considera que los médicos en formación tienen conocimiento limitado sobre la existencia y uso de las GPC, especialmente al inicio de su educación.

6. REFERENCIAS

- [1] Lagunes García, G. “Caracterización de enfermedades basada en su información fenotípica recuperada mediante la extracción de conocimiento biomédico de fuentes de información públicas”. Tesis (Doctoral), Universidad Politécnica de Madrid – Biblioteca Universitaria. (2020), Disponible en: <https://doi.org/10.20868/upm.thesis.64801>
- [2] Kawamoto, K., Houlihan, C. A., Balas, E. A., & Lobach. “Improving clinical practice using clinical decision support systems: a systematic review of trials to identify features critical to success”. *BMJ (Clinical Research ed.)*, 330(7494), 765. (2005) Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.38398.500764.8F>
- [3] Martínez-Franco, A. I., Sánchez-Mendiola, M., Mazon-Ramírez, J. J., Hernández-Torres, I., Rivero-López, C., Spicer, T., & Martínez-González, A. “Diagnostic accuracy in Family Medicine residents using a clinical decision support system (DXplain): a randomized-controlled trial”. *Diagnosis (Berlin, Germany)*, 5(2), 71–76. (2018) Disponible en: <https://doi.org/10.1515/dx-2017-0045>
- [4] Bonfill, X., Gabriel, R., & Cabello, J. “La medicina basada en la evidencia”. *Revista Española de Cardiología*, 50(12), 819–825. (1997) Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-la-medicina-basada-evidencia-articulo-X0300893297005540?redirect=true>
- [5] Vázquez-Cantú, Bárbara Viviana, & Muñoz-Zurita, Guillermo. “Conocimiento sobre el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC-México) en estudiantes de Medicina”. *Investigación en Educación Médica*, 1(4), 176-182. (2012) Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=349736306004>

- [6] Kadirvelu, B., Burcea, G., Quint, J. K., Costelloe, C. E., & Faisal, A. A. "Variation in global COVID-19 symptoms by geography and by chronic disease: A global survey using the COVID-19 Symptom Mapper". *EClinicalMedicine*, 45, 101317. (2022) Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101317>
- [7] Bright, T. J., Wong, A., Dhurjati, R., Bristow, E., Bastian, L., Coeytaux, R. R., Samsa, G., Hasselblad, V., Williams, J. W., Musty, M. D., Wing, L., Kendrick, A. S., Sanders, G. D., & Lobach, D. "Effect of clinical decision-support systems: a systematic review". *Annals of internal medicine*, 157(1), 29–43. (2012) Disponible en: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-1-201207030-00450>
- [8] Martínez Bernabé, E., Paluzie-Ávila, G., Terre Ohme, S., Ruiz Poza, D., Parada Aradilla, M. A., González Martínez, J., Albertí Valmaña, R., & Castellvi Gordo, M. "Sistemas de soporte a la toma de decisiones clínicas en insuficiencia renal". *Farmacia Hospitalaria*, 38(3), 216-222. (2014) Disponible en: <https://dx.doi.org/10.7399/FH.2014.38.3.753>
- [9] Bates DW, Kuperman GJ, Wang S, Gandhi T, Kittler A, Volk L, et al. "Ten commandments for effective clinical decision support: making the practice of evidence-based medicine a reality". *J Am Med Inform Assoc*, 10(6), 523-530. (2003). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC264429/>
- [10] Alva Diaz, Carlos, García-Mostajo, Jorge A, Gil-Olivares, Fradis, Timana, Raúl, Pimentel, Patricia, & Canelo-Aybar, Carlos. Guías de práctica clínica: evolución, metodología de elaboración y definiciones actuales. *Acta Médica Peruana*, 34(4), 317-322. (2017) Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172017000400010&lng=es&tlng=es

OJO ESQUEMÁTICO PARA OXIMETRÍA RETINAL

Ernesto Hernández Sánchez, Ayubu H Mbagá, Carlos Gerardo Treviño Palacios

Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica, Pue. Puebla.

hernandez@inaoep.mx ambaga@inaoep.mx carlost@inaoep.mx

RESUMEN

En el presente trabajo se muestra un modelo esquemático del ojo humano utilizado para obtener oximetría de campo amplio en fondo de ojo. El modelo cuenta con cuatro superficies refractivas con excentricidades progresivas en córnea posterior [1] y una lente de índice gradiente similar a la lente Luneburg [5], pero utilizando una lente GRIN dividida en dos hemisferios [6], para la simulación del cristalino.

Palabras Clave: Ojo Esquemático, Modelo Ojo Humano, Córnea Asférica, Lente GRIN

ABSTRACT

In this work a schematic of the human eye model is shown. The proposed model is used to design a wide field eye fundus imaging system. The model has four refractive surfaces with progressive eccentricities [1] and a gradient index lens similar to the Luneburg lens [5], but using a GRIN lens divided into two hemispheres [6], for lens simulation.

Key Words: Schematic Eye, Human Eye Model, Aspheric Cornea, GRIN Lens

1. INTRODUCCION

La visión es uno de los más importantes sentidos que nos ayudan a visualizar nuestro mundo, donde el ojo cumple esa función en formar imágenes, como un sistema óptico positivo y convergente, produciendo una imagen sobre la retina, situada en el fondo del globo ocular. Además de la función visual, el ojo humano también es una ventana para la información química, física y fisiológica del cuerpo. Por ejemplo, con ciertas técnicas ópticas se ha demostrado monitorizar glucosa y concentración de fármacos en el humor acuoso y los vasos sanguíneos en el fondo de ojo, el nivel de oxígeno y la hipertensión [7].

Como dispositivo óptico, el ojo puede verse como un instrumento de detección e imagen, el funcionamiento de los dos ojos como un par proporciona una visión binocular, que permite determinar la ubicación tridimensional de la distancia y la velocidad de los objetos distantes. La estructura compleja y la relación entre el ojo, cerebro, nervios y el flujo sanguíneo proporcionan una retroalimentación rápida para la acomodación y el movimiento para completar la función de visión.

En este trabajo mostramos el modelo esquemático del ojo por medio de un software que nos ayudará en la visualización de la iluminación del fondo de ojo. Acotando el modelo a los

parámetros que se necesitan para la visión cercana, debido a que el instrumento que se diseña se utiliza en una posición próxima al ojo. La importancia de que este modelo sea muy similar a la anatomía, biométrica y óptica del ojo humano, es de suma importancia y referenciando estos datos a un promedio de un ojo adulto con un cristalino de una edad entre los 45 años [5], debido a que el prototipo que se diseña será implementado en este sector de la población, para la implementación de la técnica de oximetría de fondo de ojo.

El modelo que se utiliza cuenta con cuatro superficies refractivas con excentricidad progresiva promediada en córnea anterior [1] y una lente de índice gradiente similar a la lente Luneburg, que funge como el cristalino [5,6]. El modelo es iluminado con longitudes de onda de 660nm y 940nm las cuales son utilizadas para la oximetría. Esto se hace con la finalidad de tener una idea del comportamiento del trazado de rayos del haz incidente en las superficies del modelo, que influyen en la trayectoria al cruzar por los diferentes coeficientes de refracción y curvaturas.

Como elementos que conforman el ojo humano, encontramos la córnea, la cámara anterior, iris, cámara posterior, el cristalino y la retina como se muestran en la figura 1.

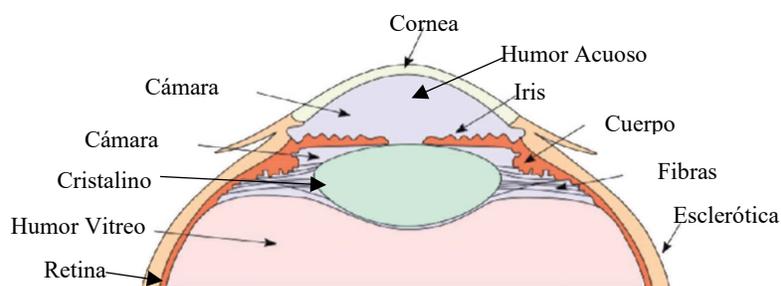


Figura 1. Anatomía básica del ojo humano y sus elementos ópticos [2]

La córnea, tiene una curvatura mayor que el globo ocular, es una estructura altamente transparente en forma de menisco. Una capa muy fina de fluido lagrimal cubre normalmente la superficie anterior, pero es demasiado fina para afectar de forma apreciable a la potencia y se puede ignorar en este contexto, pero es de gran importancia que la córnea permanezca húmeda. Esto se hace con los párpados, en la acción de parpadear barren con las secreciones del aparato lagrimal sobre la superficie a intervalos regulares, manteniendo los niveles de humedad de la conjuntiva y la córnea. Sin esta humedad la superficie corneal no sería ópticamente uniforme, presentando rugosidades afectando la calidad visual [3].

Vista de frente, la córnea tiene un diámetro alrededor de 12 mm, ligeramente más pequeño verticalmente que horizontalmente [3]. El radio medio de la superficie corneal anterior es de aproximadamente 7,7 mm, estando los valores de la parte central comprendidos entre 7 y 8,6 mm. En casi el 84% de todos los ojos, el radio está entre 7,5 y 8,2 mm [2]. En cuanto al índice de refracción, cada capa de la córnea tiene su propio índice de refracción, pero puesto que el estroma es la capa más gruesa, su índice de refracción es el que predomina, éste se sitúa entre 1.36 y 1.38 un valor intermedio entre el colágeno (1.55) y la sustancia fundamental (1.34). Para las lágrimas se considera un índice de 1.336. La cornea es una capa transparente de aproximadamente de espesor de .55mm. con un índice de refracción un poco más alto que el

del agua, que en el rango visible es aproximadamente de 1.333 [4]. La córnea puede verse como una continuación de la esclerótica, la parte dura y blanca del ojo. Donde la córnea proporciona aproximadamente $2/3$ del poder de enfoque total del ojo siendo de ~ 57 dioptrías. El iris funciona de forma similar al obturador de una cámara, controlando el tamaño de la pupila y por lo tanto la cantidad de luz que ingresa al ojo desde el exterior, el diámetro de la pupila varía según a la cantidad de luz a la que sea expuesta, aproximadamente entre 1.5 mm con luz brillante y hasta 8 mm por dilatación con fármacos o en la oscuridad total; estos diámetros se ven afectados por la edad. La buena calidad de visión solo está presente cuando la pupila mide entre 2 a 5mm. Cuando el ambiente es demasiado oscuro y el diámetro de la pupila es mayor a 5mm para aumentar la captación de luz y las aberraciones ópticas se presentan disminuyendo la calidad de la imagen, si el ambiente es demasiado brillante y la pupila es menor a 2mm, la difracción óptica reduce el rendimiento de la formación de imágenes. El cristalino es una estructura similar a un lente transparente biconvexo que está situado entre el iris y la cámara posterior, este consta de una parte blanda en la corteza y una parte densa el núcleo. Este elemento cambia su grosor y convexidad en respuesta a la contracción del musculo ciliar para enfocar la imagen en la retina, a esto se le llama acomodación del ojo. La cámara anterior está llena de humor acuoso y la posterior está llenas de humor vitreo, un material similar a un gel, están divididas por el cristalino y el iris. El índice de refracción del humor vitreo es de aproximadamente 1,336, mientras que el del humor acuoso es de 1.335.

2. TEORIA

2.1 Perfil corneal

La estructura y los elementos oculares humanos se describieron brevemente en la introducción. Para obtener la descripción geométrica y características ópticas de los elementos oculares, se utilizan una variedad de técnicas. Estas técnicas brindan resultados numéricos que son esenciales para el modelado matemático del ojo. A continuación, se enumeran algunas de estas técnicas:

1. Ophthalmic ultrasonography A-scan & B-scan
2. Pachymeter for cornea thickness
3. Partial Coherence Interferometry (PCI)
4. High-speed Optical Coherence Tomography (OCT)
5. Magnetic resonance imaging (MRI)
6. Specular microscopy
7. Keratometer

La técnica que utiliza la referencia [1] que tomamos como base para el modelado del ojo que se propone, es la **Corneal Topography**. Debido a que los datos reportados fueron obtenidos mediante el instrumento **Nidek ARK-10000** que es un corneal topography system, esta es una técnica de imagen médica no invasiva para mapear la curvatura de la superficie de la córnea. En base a lo expuesto se midieron 71 ojos con una visión 20/20, mostrando que el

perfil de la córnea tiene una variación de la forma no lineal del centro hacia el exterior [1]. Presentando una ecuación de combinaciones lineales de funciones exponenciales para describir las variaciones del perfil corneal anterior Ec. (1).

$$e(r) = C_1 e^{-\lambda_1 r} + C_2 e^{-\lambda_2 r} \quad (1)$$

donde los valores de $\lambda_1, \lambda_2, C_1, C_2$, son calculados usando Nelder-Mead simplex optimization method con MATLAB y r distancia radial desde el eje óptico. Después con estos valores calculados se sustituye el valor Q en la ecuación de superficies esféricas Ec. (2),

$$z = \frac{\frac{r^2}{R}}{1 + \sqrt{1 - (1 + Q) \left(\frac{r}{R}\right)^2}} \quad (2)$$

donde:

$z =$ sagita de la superficie. $r^2 = x^2 + y^2$	$R =$ radio de curvatura en el vértice. $Q =$ constante de conicidad.
-----------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------

Ahora sustituyendo la ecuación (1) en (2) para obtener $z(r)$

$$z(r) = \frac{r^2}{R + \sqrt{R^2 - (1 - (C_1 e^{-\lambda_1 r} + C_2 e^{-\lambda_2 r}))r^2}} \quad (3)$$

que representa la altura sagital de una córnea genérica de perfil con excentricidad variable (asfericidad). También muestran la comparación del nuevo perfil con perfiles ya establecidos como el de Gullstrand y los perfiles corneales $Q = -0.528$ y $Q = -0.26$ figura (2).

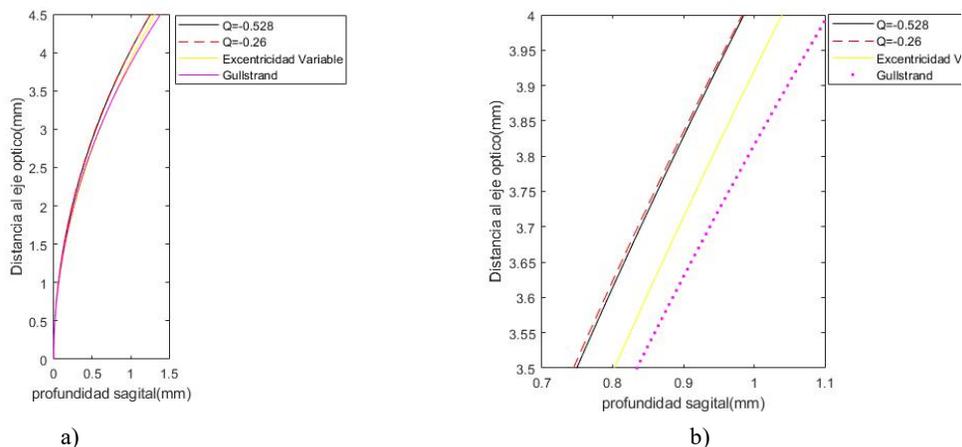


Figura (2) a) Comparación del perfil esférico propuesto y los perfiles cónicos descritos en el texto. b) Ampliación de la región donde se manifiestan las diferencias entre los perfiles [1]

Podemos observar que en el centro los perfiles presentan una gran similitud, pero esta va disminuyendo a medida que se avanza hacia los extremos del perfil, en esta referencia que

se toma como base pudieron realizar el modelado de un perfil corneal promedio más cercano al perfil real, reproduciendo los datos clínicos de 71 ojos, por medio del instrumento Nidek ARK-10000.

2.2 Cristalino

El cristalino es el componente dinámico del sistema ocular que cambia o acomoda su forma para enfocar correctamente el ojo en respuesta a la demanda visual, el cual es contenido en una cápsula elástica; es una lente biconvexa de potencia dióptrica variable que puede enfocar a diferentes distancias gracias al mecanismo de la acomodación y cuya característica principal es su heterogeneidad física y óptica. La superficie anterior está en contacto con la cara posterior del iris y está bañada por el humor acuoso, mientras que la superficie posterior está en contacto con el humor vítreo, un gel transparente que ocupa el segmento posterior del ojo y cuyo índice refractivo se puede considerar igual al del humor acuoso.

La heterogeneidad del cristalino permite que tenga un índice gradiente (*GRIN: Gradient-index*) los efectos producidos por una variación gradual del índice de refracción.

En el ojo humano, el índice de refracción del cristalino varía desde aproximadamente 1,406 en las capas centrales, hasta 1,386 en las capas menos densas del borde. Esto permite que el ojo muestre imágenes con buena resolución y baja aberración en distancias cortas y largas. Con esto la componente óptica que semejaría una lente gradiente sería la lente Luneburg, donde la distribución del índice esta descrito por la función $n(r)$ Ec. (4) donde x , y y z son coordenadas cartesianas.

$$r = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2} \quad (4)$$

utilizando los datos obtenidos por [3] y tratando al cristalino como una lente cementada figura (3) [4] con un índice gradiente implementando la Ec. (5)

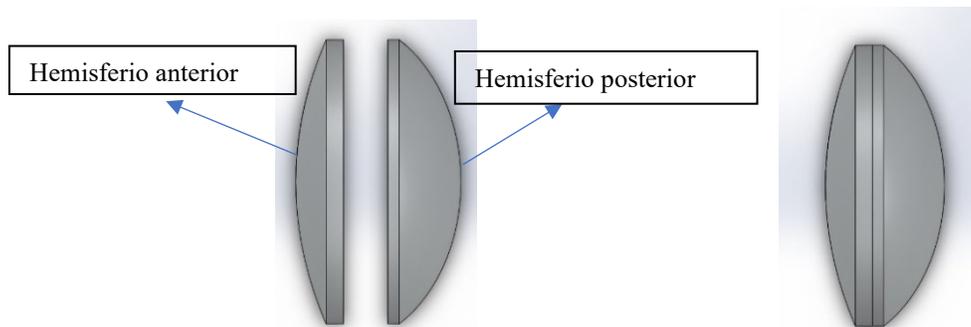


Figura (3) Cristalino conformado por dos hemisferios para simular el índice gradiente, que va incrementando del hemisferio anterior al centro y decreciendo del hemisferio posterior a la periferia

La distribución del índice gradiente es representado en la forma:

$$n(w, z) = n_{00} + n_{01}z + n_{02}z^2 + n_{10}w^2 \quad (5)$$

donde z está a lo largo del eje óptico, w es la distancia radial perpendicular al eje z ($w^2 = x^2 + y^2$) y n_{00} , n_{01} , n_{02} y n_{10} son los coeficientes de índice para una distribución de índice gradiente. El modelo utiliza en vez del modelo comúnmente aceptado de lente de Luneburg [5] se usa la representación del cristalino del modelo de Liou-Brennan [6] usando los índices de refracción, parámetros de forma reportados en la literatura [5], y el índice de refracción oscila entre $n_c = 1.371$ en el núcleo y en la periferia del cristalino $n_c = 1.397$.

La dependencia de la edad de los parámetros geométricos se estima mediante las siguientes ecuaciones. Ec. (6)

$$R = \frac{[0.0138(\pm.002) * Age + 8.7]}{2} \quad (6)$$

$$z_p = 0.0074(\pm.002) * Age + 2.33$$

$$z_A = 0.0049(\pm.002) * Age + 2.33$$

donde R es la distancia perpendicular al eje z , z_A es la distancia en el eje Z del vértice central del hemisferio anterior al centro y z_p es la distancia en el eje Z del centro al vértice del hemisferio posterior. La variable Age es la edad del cristalino que se quiere modelar.

La figura 4 muestra los contornos isoindiciales bielípticos continuos en el plano sagital, también podemos ver la distribución del índice de refracción y las dimensiones que se calculan con las ecuaciones anteriores Ec. (6).

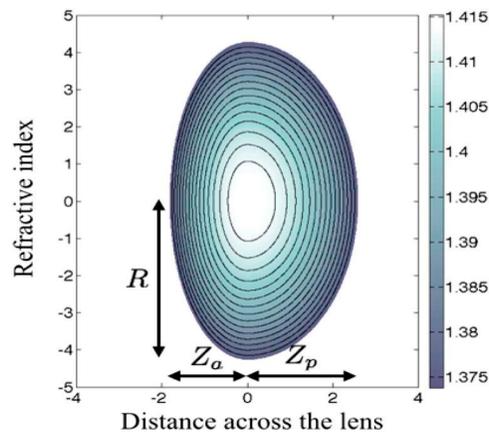


Figura (4) Geometría del modelo biesférico que muestra la continuidad de las líneas isoindiciales en el plano ecuatorial [3]

3. PARTE EXPERIMENTAL

El desarrollo del modelo esquemático al cual nos referimos en este trabajo, toma como base [1], [5] y [6], con respecto a [1] se modela el perfil de la córnea utilizando el software de Matlab, en el cual se realiza una corrida de datos utilizando la ecuación de superficies esféricas modificada con excentricidad variable (3) se obtiene el perfil de la córnea adulta. Después, con los datos arrojados se realizó un promedio de la excentricidad variable ec. (1) buscando empatar los perfiles de córnea (perfil con excentricidad variable y el perfil promediado) dando como resultado lo siguiente.

El promedio obtenido se utiliza para el cálculo de la constante de conicidad, esto se hace con la finalidad de poder simular el perfil en el software para el trazado de rayos. En la figura (6) se muestra un empalme de los dos perfiles para observar sus semejanzas y también se muestra un acercamiento en los extremos de los perfiles para mostrar si conservan tal similitud.

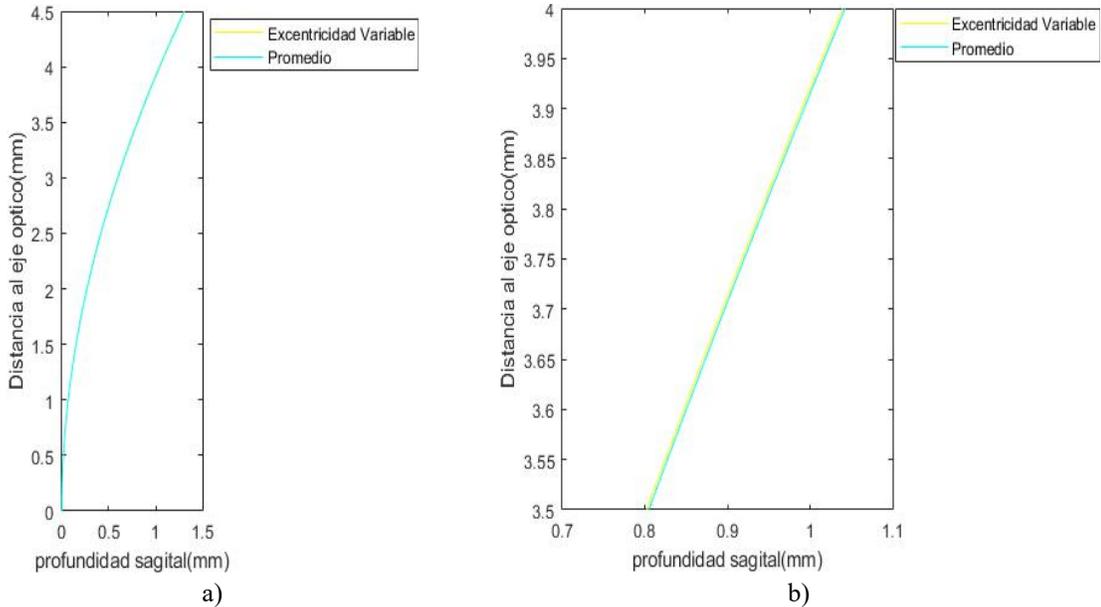


Figura 6 (a) Comparación del perfil esférico progresivo y el perfil cónico promediado y (b) zoom en la región donde las diferencias entre los perfiles anteriores (ver figura (2)) se manifiestan, podemos ver que entre el perfil esférico progresivo y el promediado mantienen una similitud notable

Para la simulación del cristalino, se utilizan las ec. (6) para obtener las dimensiones de un cristalino adulto también los índices de refracción para visión cercana reportados en [5] y utilizando los datos reportados en [6], esto se hace para facilitar la representación del cristalino en el software de trazado de rayos. Ya que, al tratar el cristalino como una lente cementada como se muestra en la figura (3) facilita la simulación de su forma y el índice gradiente, que va incrementando del hemisferio anterior al centro y decreciendo del hemisferio posterior a la periferia, pero respetando las dimensiones z_a , z_p y R .

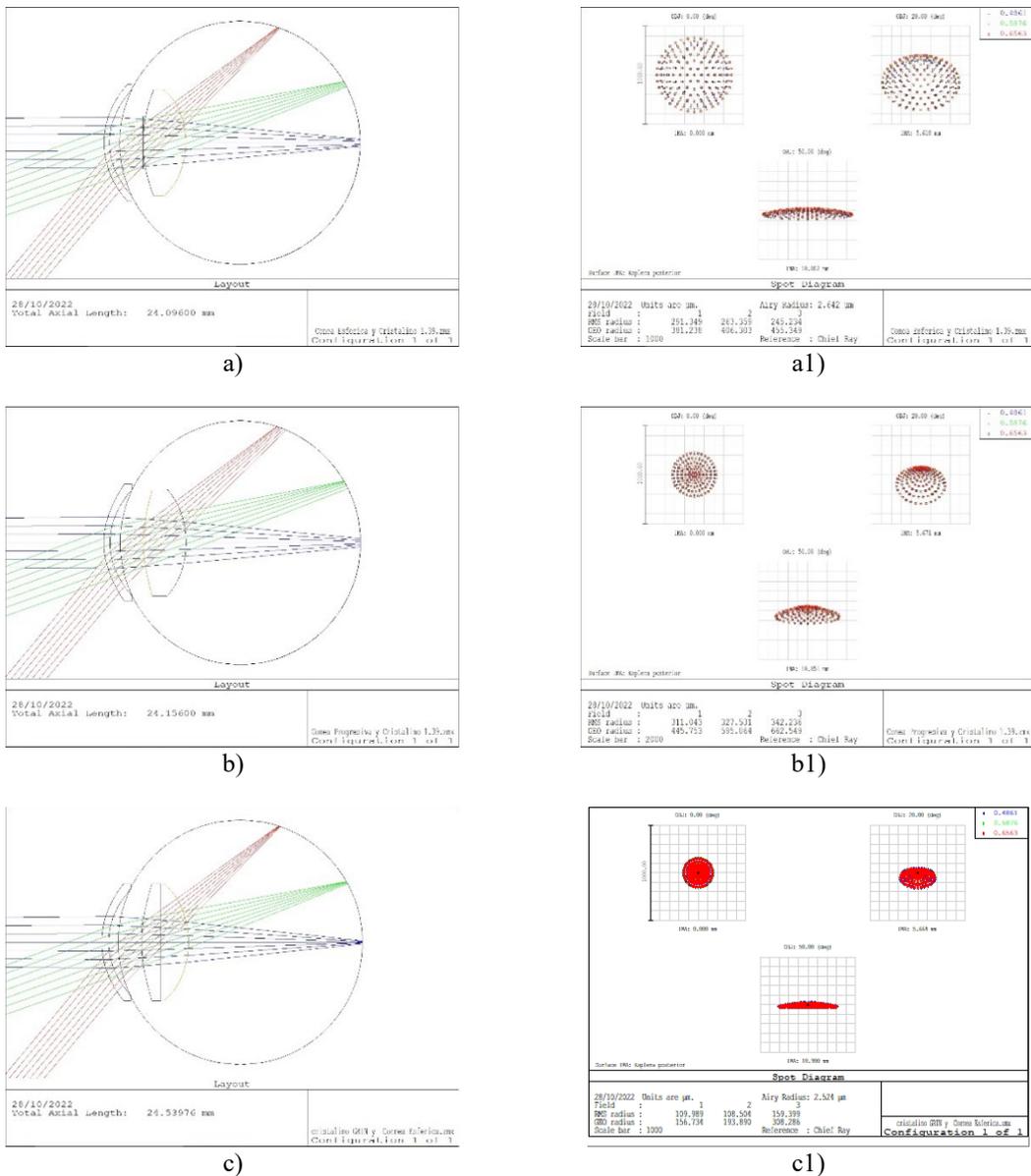
Tabla 1. Parámetros del Modelo

SUPERFICIES	RADIO (mm)	DISTANCIA (mm)	n
Cornea anterior (Aire a Cornea)	7.7	.55	1.376
Cornea posterior (Cornea a Humor acuoso)	6.8	3.00	1.336
Cristalino anterior (Humor Acuoso a Cristalino)	12.99	1.8705	1.371 – 1.397
Cristalino posterior (Cristalino a Humos Vitreo)	-8.76	2.663	1.397-1.371
Humor vitreo a Retina		16.6815	1.335

4. RESULTADO

Con la recolección de todos los datos citados, podemos simular un ojo humano adulto de tamaño promedio que según la literatura que oscila entre 24 a 25 mm. En la figura 7), a) córnea esférica y cristalino con un índice $n=1.41$, a.1) su diagrama de manchas en b) se muestra la córnea con perfil promediado y cristalino con un índice $n=1.41$ (no gradiente), también se muestra en b1) su diagrama de manchas, c) se muestra cornea esférica con cristalino gradiente con los datos recolectados de [5] en c1) su diagrama de manchas.

Figura 7 d) se muestra el modelo de ojo con la córnea promediada y el cristalino gradiente d1) muestra su diagrama de manchas. Podemos ver cómo afectan por si solas, el trazado de rayos de la córnea y el cristalino. Los esquemáticos mostrados, tienen las mismas dimensiones tanto en cristalino como en córnea.



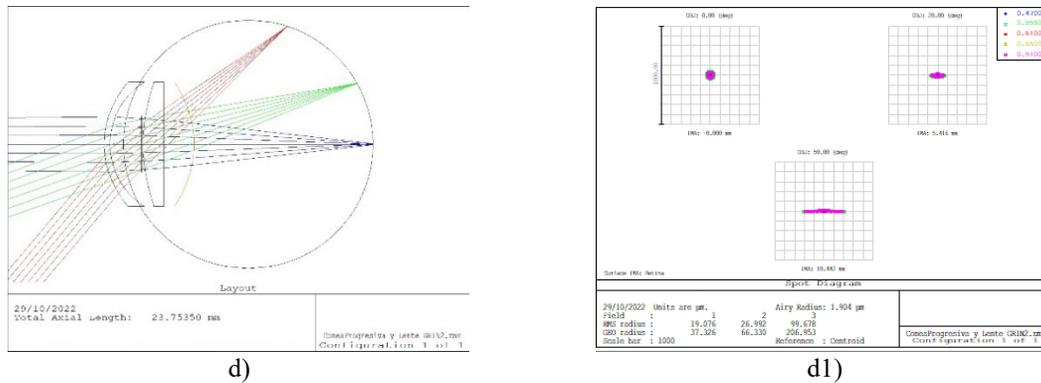


Figura 7. Layout del modelo del ojo simulado en ZEMAX (izquierda). A la derecha se muestran los diagramas de puntos (derecha superior), a) córnea esférica y cristalino con un índice $n=1.41$ a.1) su diagrama de manchas b) córnea con perfil promediado y cristalino con un índice $n=1.41$ b1) su diagrama de manchas, c) cornea esférica con cristalino gradiente con los datos recolectados de [5] c1) diagrama de manchas, d) muestra el modelo de ojo con la córnea promediada y el cristalino gradiente d1) muestra su diagrama de manchas

En los modelos que se muestran, podemos ver que los componentes de importancia a los que nos referimos (córnea progresiva y cristalino gradiente) cada componente funcionando por separado influyen notablemente en el trazado de rayos, si bien en las imágenes no se aprecia la influencia del cristalino gradiente con respecto a un cristalino uniforme, pero en el diagrama de manchas sí podemos ver cómo influye, lo que se puede deducir que el programa calcula la influencia de la lente GRIN pero no lo traza.

5. CONCLUSIÓN

Este modelo esquemático será implementado para simular observaciones en fondo de ojo, las aberraciones que se presentan se esperan corregir por medio del sistema óptico en cargado de la toma de imágenes. También por medio de este modelo podremos realizar una iluminación de campo amplio, iluminando gran parte del interior del ojo, esto será de gran ayuda para la toma de imágenes de campo amplio en fondo de ojo. Los demás esquemáticos presentados en este trabajo muestran un diagrama de manchas muy aberrado, también podemos destacar que los dos componentes tanto la córnea con excentricidad promediada y el cristalino gradiente al trabajar juntos los resultados indican una disminución en el diagrama de manchas, tomando como relevante las reducciones mostradas en las manchas de la periferia, lo que influiría en la calidad de imagen.

6. REFERENCIAS

- [1] A. Rosales, M. Juárez-Aubry, E. López-Olazagasti, J. Ibarra y E. Tepichín, "Anterior corneal profile with variable asphericity", *Applied Optics*, vol. 48, n. 35, p. 6594, diciembre de 2009. Disponible: <https://doi.org/10.1364/ao.48.006594>
- [2] Artal, P. (2017, 17 febrero). *Handbook of Visual Optics, Volume One: Fundamentals and Eye Optics (English Edition)* (1.ª ed.). CRC Press.
- [3] Smith, G. & Atchison, D. A. (1997). *The Eye and Visual Optical Instruments*. Cambridge University Press.

- [4] B. Tan, "Optical Modeling of Schematic Eyes and the Ophthalmic Applications", text, 2009.]. Disponible: http://trace.tennessee.edu/utk_graddiss/63
- [5] Gómez-Correa, J. E., Balderas-Mata, S. E., Pierscionek, B. K. y Chávez-Cerda, S. (2015). Composite modified Luneburg model of human eye lens. *Optics Letters*, 40(17), 3990. <https://doi.org/10.1364/ol.40.003990>
- [6] H.-L. Liou y N. A. Brennan, "Anatomically accurate, finite model eye for optical modeling", *Journal of the Optical Society of America A*, vol. 14, n. 8, p. 1684, agosto de 1997. Disponible: <https://doi.org/10.1364/josaa.14.001684>
- [7] Graydon, O. "Eye sensor offers instant blood glucose readings." *OPTO AND LASER EUROPE*, 2005, vol. 133, p. 19.

OPTIMIZACIÓN DE LA TERAPIA FOTODINÁMICA ANTIMICROBIANA PARA EL HONGO *SPOROTHRIX SCHENCKII* CON ROSA DE BENGALA COMO FOTONSENSIBILIZADOR

Vania Déborah Vázquez-Palacios^a, Alejandra Paula Espinosa-Téxis^b, Mayra Félix Salazar-Morales^a, Teresita Spezzia-Mazzocco^a

^a Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica, Tonantzintla, Puebla, México

^b Edificio IC 10. Ciudad Universitaria Colonia San Manuel, Puebla, Puebla México
deborah.vazquez@inaoep.mx

RESUMEN

El objetivo de este trabajo de investigación es evaluar y optimizar los procesos de Terapia fotodinámica antimicrobiana (TFDA) para la eliminación del hongo dimórfico *S. schenckii* el cual se asocia a la enfermedad esporotricosis. Para la aplicación de la TFDA se empleó rosa de bengala como fotosensibilizador y una cepa de *S. schenckii*, aislada de un paciente (cepa 10-1), un perro (cepa 303) y de naturaleza (cepa 521). Los resultados obtenidos al momento muestran una inhibición cercana al 50% empleando 5 μ M de rosa de bengala y 15 J/cm² de luz verde a 520 nm.

Palabras Claves: *Sporothrix Schenckii*, Rosa de Bengala, Terapia Fotodinámica Antimicrobiana

ABSTRACT

The objective of this research work is to evaluate and optimize the processes of Therapy (TFDA) for the elimination of the dimorphic fungus *S. schenckii*, which is associated with the disease sporotrichosis. For the application of TFDA, rose bengal was used as a photosensitizer and a strain of *S. schenckii*, isolated from a patient (strain 10-1), a dog (strain 303) and from nature (strain 521). The results obtained to date show an inhibition close to 50% using 5 μ M of rose bengal and 15 J/cm² of green light at 520 nm.

Key Words: *Sporothrix Schenckii*, Rose Bengal, Antimicrobial Photodynamic Therapy

1. INTRODUCCIÓN

La esporotricosis es una enfermedad subcutánea que afecta a la piel y ganglios linfáticos, el agente que provoca estas lesiones es el hongo dimórfico *Sporothrix schenckii* [2], esta enfermedad afecta principalmente al rostro y extremidades provocando lesiones fijas, verrugosas o linfangíticas [1]. En 1913 se publican los primeros casos en México, siendo esta la enfermedad subcutánea por micosis más frecuente en nuestro país, los estados que

presentan más casos de esporotricosis son Ciudad de México, Puebla, Jalisco, Michoacán, Estado de México y Guanajuato [4].

Hasta ahora, el tratamiento de la esporotricosis se realiza a través de la administración de medicamentos antifúngicos, sin embargo, esto puede llegar a ser tardado y costoso, además que hay reportes de resistencia [3]. Es por ello por lo que se propone el estudio de técnicas alternativas para disminuir los tiempos de tratamiento e incrementar la eficiencia de eliminación, posiblemente entre las más importantes se encuentre la Terapia Fotodinámica Antimicrobiana (TFDA).

2. TEORÍA

La esporotricosis es una enfermedad subcutánea presente en todo México con una alta prevalencia en 12 estados [2]. Esta enfermedad es causada por el hongo dimórfico *Sporothrix schenckii*, proliferando en climas templados y con humedad superior al 90% [2], esta enfermedad afecta principalmente al rostro y extremidades [1].

La terapia antifúngica para tratar esporotricosis es a través de la administración de medicamentos, sin embargo, hay reportes de resistencia a los fármacos.

Nuestra investigación propone disminuir los tiempos de tratamiento y poder inhibir el crecimiento de hongos mediante la TFDA utilizando rosa de bengala (RB) como fotosensibilizador (PS).

3. METODOLOGÍA Y RESULTADOS

3.1 Material biológico

Para los experimentos se trabajó con una cepa de *S. schenckii* de una colección, aislada de un paciente (cepa 10-1), un perro (cepa 303) y de naturaleza (cepa 521), del Laboratorio de Micología Médica del Instituto de ciencias de la Universidad Autónoma de Puebla (ICUAP-BUAP).

El hongo se cultivó en agar Mycosel (Becton Dickinson®, México) y posteriormente se sembró en 7 mL Caldo de infusión cerebro corazón (BHI por sus siglas en inglés) (MCD LAB Edo. de México; Sigma-Aldrich, St. Louis) a una temperatura de 37°C en una incubadora de agitación por 10 días.

3.2 Metodología

Los procedimientos aquí mencionados se llevaron a cabo en el laboratorio de Terapia Fotodinámica del Instituto Nacional de Astrofísica Óptica y Electrónica (INAOE).

Los hongos se dejaron crecer en medio BHI líquido por 10 días a 37°C, tomamos medio con hongos y añadimos el rosa de bengala a una concentración de 5 µM teniendo una relación 1/1 dejando el tiempo necesario para que sea absorbido, después la muestra se lavó dos veces

centrifugando con PBS a 7000 rpm durante 4 minutos, una vez lavadas las muestras se colocaron en microplacas de 96 pozos y se irradiaron con 15 J/cm^2 de luz verde a 520 nm utilizando un dispositivo de focos led, todos los experimentos fueron realizados por triplicado y utilizando grupos control: Control (L-F-), Control de toxicidad (L-F+), Control de luz (L+F-) y Tratamiento (L+F+). Se utilizó la técnica de densidad óptica (DO) para determinar la inhibición en el crecimiento del hongo.

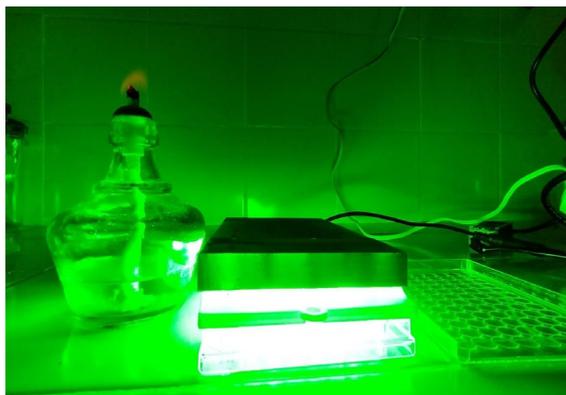
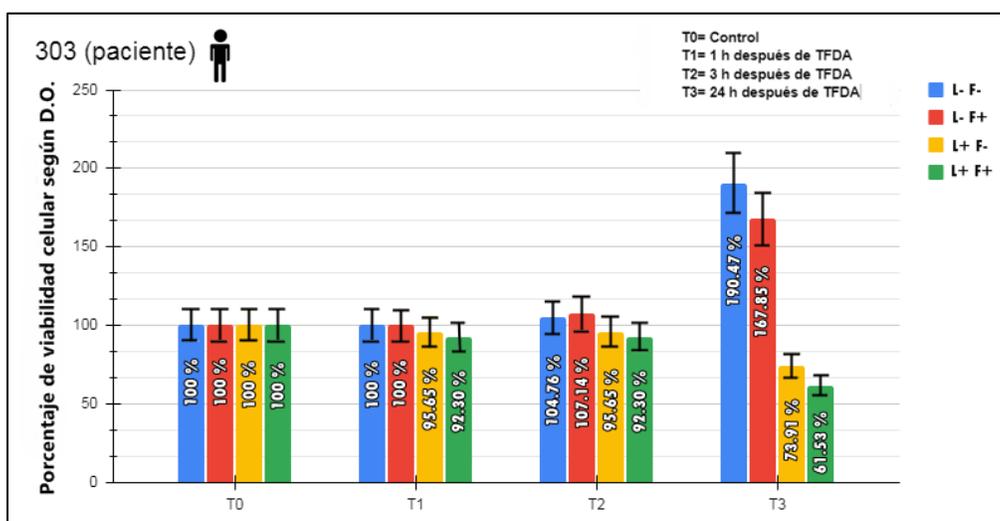


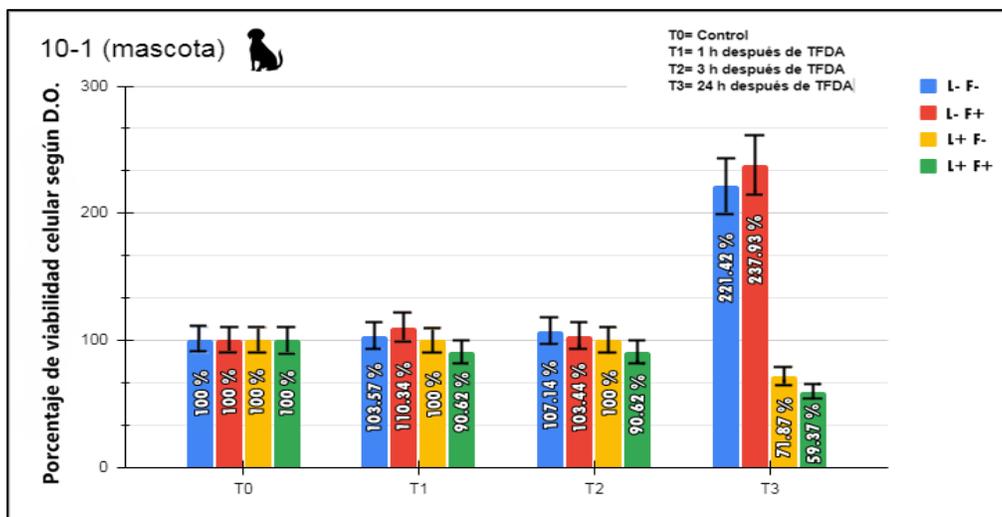
Figura 1. dispositivo de focos led

3.3 Resultados

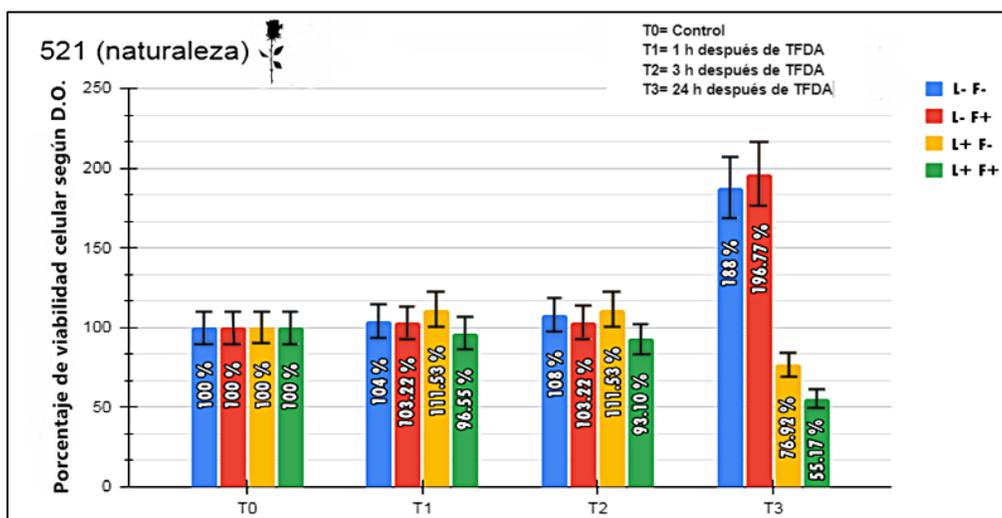
Los resultados obtenidos al momento muestran una inhibición cercana al 50% empleando $5 \mu\text{M}$ de rosa de bengala y 15 J/cm^2 de luz verde a 520 nm, 24 horas después de recibir la TFDA, en las gráficas siguientes se puede observar cómo las primeras horas la diferencia de DO de la biomasa entre los controles y la terapia es muy poca, pero 24 horas después es notorio el crecimiento del hongo en los grupos control, mientras que las muestras con TFDA disminuyeron en cuanto a la DO inicial y no presentaron signos de crecimiento como en los grupos control.



Gráfica 1. Prueba de TFDA con la cepa de paciente



Gráfica 2. Prueba de TFDA con la cepa de perro



Gráfica 3. Prueba de TFDA con la cepa de naturaleza

4. CONCLUSIONES

Se evaluó la TFDA con rosa de bengala empleando $5 \mu\text{M}$ de rosa de bengala y 15 J/cm^2 de luz verde a 520 nm en cepas obtenidas de paciente, perro y naturaleza ya que estas son las principales fuentes de contagio; evaluando la DO vemos la diferencia de crecimiento del hongo que ha recibido la TFDA con respecto a los grupos control. Con los resultados obtenidos podemos decir que la TFDA usando rosa de bengala como PS es capaz de mostrar una inhibición cercana al 50% del hongo *S. Schenckii*.

5. REFERENCIAS

- [1] Arenas, R. (2014). *Micología médica ilustrada*. México D.F.: McGRAW-HILL.
- [2] Bonifaz, A. (2012). *Micología Médica Básica*. México, D.F.: McGRAW-HILL.
- [3] Chen R, Song Y, Zhen Y, et al. *5-Aminolevulinic acid-mediated photodynamic*

- therapy has effective antifungal activity against Sporothrix globosa in vitro.* Mycoses. 2020; 00:1–10. <https://doi.org/10.1111/myc.13171>
- [4] Zurabian, R., & Hernández Hernández, F. (2019). Esporotricosis: la micosis subcutánea más frecuente en México. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, 48-55.

SECUELAS PRESENTES EN LA POBLACIÓN MEXICANA POST-COVID-19

Adela Alba Leonel^{a, b}, Samantha Papaqui Alba^c, Brandon Gerardo Montes Rodríguez^{a, d},
Joaquín Papaqui Hernández^d

^aUNAM, ENEO, ^b Facultad de Medicina adelaalbaleonel65@gmail.com

^c Saint Luke School of Medicine, sampapaqui1999@gmail.com,

^a ENEO, ^d IMSS, brandon.gerardo@comunidad.unam.mx

^d IMSS, joaquinpapaqui@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Conocer cuáles son las secuelas que se presentan en la población mexicana después de haber tenido COVID-19.

Metodología: Se realizó un estudio descriptivo, en la población mexicana en general. La muestra fue de 191. Se aplicó una encuesta de 10 ítems con tres apartados (datos generales, datos de vacunación y signos y síntomas) a través de Google forms.

Resultados: Las secuelas que predominaron después de tener COVID-19 a la semana fueron: fatiga con 20%, cefalea 10%, ansiedad 10%, insomnio 8%, tos 8% disnea 7%, a 6% angina y depresión 6%.

Conclusiones: El impacto de los signos y síntomas a largo plazo puede tener un impacto negativo, por lo que debemos establecer estrategias de rehabilitación y no dejar secuelas o lesiones.

Palabras Clave: Secuelas, Post-COVID, Síndrome Post-COVID, Long COVID

ABSTRACT

Objective: To know what are the sequelae that occur in the Mexican population after having had COVID-19.

Methodology: A descriptive study was carried out in the Mexican population in general. The sample was 191, a 10-item survey with three sections (general data, vaccination data and signs and symptoms) was applied through Google forms.

Results: The sequelae that prevailed after having COVID-19 a week were: fatigue with 20%, headache 10%, anxiety 10%, insomnia 8%, cough 8%, dyspnea 7%, angina 6% and depression 6%

Conclusions: The impact of long-term signs and symptoms can have a negative impact, so we must establish rehabilitation strategies and not leave sequels or injuries.

Keywords: Aftermath, Post-COVID, Post-COVID Syndrome, Long COVID

1. INTRODUCCIÓN

El 7 de julio del 2022, CONACyT¹ reportó 6,483,899 casos de COVID-19, de este total 5,289,689 casos se recuperaron y 325,976 sufrieron defunción.

Es importante señalar que a partir de las campañas de vacunación contra COVID-19, la tasa de mortalidad disminuyó considerablemente y de acuerdo con los resultados de un modelo matemático se estimó, que con la aplicación de la vacuna se evitaron 20 millones de muertes en 185 países. Así mismo se reportó que de haberse alcanzado la meta planteada de vacunación por la OMS, de vacunar al 40% de la población a finales del 2021², se pudo haber prevenido 600,000 muertes.

Aun cuando gran parte de la población que tuvo COVID-19 se recuperó ellos refieren que persisten algunos signos y síntomas, a esto se le ha denominado síndrome post-COVID-19, COVID-19 prolongado o COVID-19 persistente. Cabe señalar que estos signos o síntomas de COVID-19 pueden persistir más de cuatro semanas después del diagnóstico de COVID-19. Y los que tienen mayor probabilidad de presentar síntomas persistentes de COVID-19 son los adultos mayores y/o las personas con comorbilidades, sin embargo, esta enfermedad también se ha observado en jóvenes o personas sanas que pueden sentirse mal durante varias semanas o meses luego de la infección

2. METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo transversal, de enero a marzo de 2022. El universo de estudio fue la población mexicana. Criterios de inclusión población mexicana que hubiese tenido COVID-19, ya se una, dos, tres o más ocasiones, de ambos sexos, Criterio de exclusión que no haya tenido COVID-19 y de eliminación, las personas que no contestaron el cuestionario o bien que no quisieran participar. Se les aplicó una encuesta de 10 ítems con tres apartados (1. Datos: sociodemográficos; 2. vacunación y 3. signos y síntomas), la encuesta se aplicó a través de Google forms, la muestra fue no probabilística con un total de 191 personas que tuvieron COVID-19.

3. RESULTADOS

En cuanto a los datos sociodemográficos el 61% corresponde al sexo femenino; 50% de la población es menor de 26 años y respecto a su nivel de educación el 46% tienen licenciatura y el 28% nivel medio superior.

Del total de la población estudiada el 81% reportó que tuvo una vez COVID-19, 18% dos veces y el 1% ≥ 3 veces.

En lo que respecta a si la población se vacuno contra COVID-19, el 93% refirió haberse vacunado.

En cuanto a los signos y síntomas que persistieron después de presentar COVID-19 una semana después fueron: fatiga con 20%, cefalea 10%, ansiedad 10%, insomnio 8%, tos 8%, disnea 7%, angina 6% y depresión 6%. (Ver figura 1)



Figura 1. Signos y síntomas presentes en población mexicana después de una semana de tener COVID-19

4. DISCUSIÓN

Gran parte de la población que tuvo COVID-19 y se recuperó refieren que aún persisten algunos signos y síntomas que de no tratarse puede dañar a uno o a varios órganos como corazón, riñones y cerebro. Los signos y síntomas reportados en nuestro estudio después de una semana de haber presentado COVID-19 son muy similares a los reportados por Greenhalgh³, es importante señalar que se han observado diferentes signos y síntomas en diferentes aparatos y sistemas del ser humano, aun cuando el COVID-19 es una enfermedad que afecta principalmente los pulmones.

Cabe señalar que con la campaña de vacunación contra COVID-19, se observó una disminución en la tasa de letalidad y de mortalidad, sin embargo, el hecho de estar vacunado no exime a la población de evitar contagiarse y/o de volver a presentar la enfermedad. Por lo que también se puede presentar diferentes signos y síntomas después de volver a presentar COVID-19 e inclusive estos puedan persistir por más de cuatro semanas.⁴ Debido a esto debemos de continuar con las medidas de mitigación para combatir el COVID-19⁵.

5. CONCLUSIONES

Los signos y síntomas que persisten después de presentar COVID-19, pueden dañar diferentes órganos o bien pueden provocar complicaciones de sus comorbilidades, sobre todo porque estos pueden persistir hasta más de cuatro semanas después de ser diagnóstico de

COVID-19; por lo que se han denominado a este fenómeno síndrome post-COVID-19, COVID-19 prolongado o COVID-19 persistente.

Por lo anterior es necesario evaluar el impacto que tienen los signos y síntomas a largo plazo, mediante el uso de tecnologías para la salud. Identificar si estos son diferentes de acuerdo con la edad, sexo y comorbilidades, entre otros factores, con el propósito de establecer estrategias de rehabilitación de acuerdo con su sintomatología, así como evitar la presencia de secuelas o lesiones permanentes.

6. REFERENCIAS

- [1] CONACyT, CentroGeo, GeoInt, DataLab, covid-19 México. Información general nacional confirmados. [Consultado 7 septiembre 2022] Disponible en: <https://coronavirus.gob.mx/datos/#DOView>.
- [2] Oliver J Watson, Gregory Barnsley, Jaspreet Toor, Alexandra B Hogan, Peter Winskill, Azra C Ghani. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study *Lancet Infect Dis* 2022. Published Online June 23, 2022 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00320-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00320-6).
- [3] Greenhalgh, T., Knight, M., A'Court, C., Buxton, M., & Husain, L. (2020). Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ (Clinical research ed.)*, 370, m3026. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>.
- [4] Rimmer, A. Covid-19: Impact of long term symptoms will be profound, warns BMA. *BMJ* 2020, 370, m3218. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3218>.
- [5] Alba LA, Papaqui HJ, Papaqui AS. Medidas de mitigación que la población debe empoderarse para combatir el COVID-19. *Rev CONAMED*. 2021; 26(3): 143-148. <https://dx.doi.org/10.35366/10167>

PHASE RECOVERY TO OBTAIN A 3D MODEL OF SARS-COV-2 CELLS FROM LIVE BIOLUMINESCENCE IMAGES

J.A. Arriaga-Hernández^a, Bolivia Cuevas-Otahola^b, J.J. Oliveros-Oliveros^a, M.M. Morín-Castillo^c and Y. Martínez-Laguna^d

^a Facultad de Ciencias Físico Matemáticas (FCFM-BUAP), Pue. Puebla,
jesus.arriagahernandez@viep.com.mx , oliveros@fcfm.buap.mx

^b Instituto de Radioastronomía y Astrofísica (IRyA-UNAM), Morelia, Michoacán,
b.cuevas@irya.unam.mx

^c Facultad de Ciencias de la Electrónica (FCE-BUAP), Pue., Puebla,
maria.morin@correo.buap.mx ,

^d Instituto de Ciencias (ICUAP-BUAP), Pue., Puebla,
ignacio.martinez@correo.buap.mx

Abstract

In this work, we introduce the first version of an algorithm to obtain SARS-CoV-2 cells 3D profiles by means of data integration in images obtained in a clinical tomographic study in rodents' brain tissue with bioluminescence. We propose an algorithm based on Legendre polynomials along with a phase recovery isomorphism to be applied in SARS-CoV-2 cells (virion) morphologic analysis. We show the results obtained from the analysis of a previous study in infected tissue by a SARS-CoV-2 virus cell culture from microscopy and tomography. We analyze the corresponding images by carrying out a segmentation procedure (SARS-CoV-2 cells) by applying a new filtering algorithm in the Fourier space. We show our final results in a numerical integration covering the surface interpreting the spikes in Blender.

Keywords: SARS-CoV-2, 3D Model, ROI Segmented, Live Bioluminescence, Medical Imaging

RESUMEN

Presentamos una primera versión de un algoritmo capaz de obtener los perfiles 3D de células SARS-CoV-2 al integrar los datos contenidos en imágenes obtenidas de un estudio clínico de tomografía sobre tejido cerebral de roedores en un estudio de bioluminiscencia. Proponemos un algoritmo basado en polinomios de Legendre y un isomorfismo de recuperación de fase para ser aplicado en un análisis morfológico de células SARS-CoV-2 (virión). Los resultados se obtienen del análisis de un estudio previo en tejido infectado por un cultivo celular del virus SARS-CoV-2, obtenido de microscopía y tomografía. Analizamos dichas imágenes realizando un procedimiento de segmentación (células SARS-CoV-2) aplicando un nuevo algoritmo de filtrado en el espacio de Fourier mostrando nuestros resultados finales en una integración numérica cubriendo dicha superficie que interpreta las espículas, en Blender.

Palabras Clave: SARS-CoV-2, Modelo 3D, ROI Segmentada, Bioluminiscencia in Vivo, Imágenes Médicas

1. INTRODUCTION

Computer vision, profilometry, and 3D digitization of objects are tools that merge several techniques, constituting 3D visualization and object digital construction [1, 2, 3, 4]. These techniques have grown in lockstep with the technological innovation in computational hardware and software development [3, 5], as can be seen in some fields in sciences such as medicine, biology, chemistry, and 3D modeling-based studies as numerical approximations [6]. On the other hand, such techniques allow us to increase the resolution in visual analysis, useful in the diagnosis [3, 4, 7, 8]. The latter marked a milestone in the study and recognition of anomalous and irregular patterns in the numerical analysis of raw data (without prior treatment), interpreted as an increase in the resolution, allowing us to observe and recognize such irregularities not distinguished at first sight easily. Such developments in 3D vision have applications in biology, chemistry, medicine [4, 7], architecture, engineering, etc.

Regarding clinical tests, these techniques marked a benchmark in the analysis of biological samples to identify anomalies, and pathologies (cysts, tumors, calcifications, cancer, etc). These techniques allow us to perform analysis without contaminating the samples and avoid additional studies in several cases (considering that additional studies are a useful tool to validate the results from previous studies), considering processing techniques and 3D vision with no contact [1, 7, 9]. The latter is fundamental in studies with high-risk agents, as in several clinical, biological, and chemical studies keeping the sample intact and avoiding contamination. In this case, the pathological agents are a technique that reduces the leaks and contagion risks to extend the analysis in the data recovery.

Hence, in this work, we obtain 3D profiles of SARS-CoV-2 cells in rodents, observed in brain tomography, and analyzed in a live bioluminescence imaging study (BLI) by Ullah et al. [10]. In the work by Ullah et al. [10], a live Bioluminescence Imaging (BLI) is performed to follow up in real time a Neutralizing Antibodies treatment as a therapy in rodents K18-hACE2 under a SARS-CoV-2 nanoluciferase (SARS-CoV-2-N) cells culture infected intranasally. From such a study, 3D tomographic images (EM tomography) are obtained from rodents' brain tissue with a SARS-CoV-2 culture. Such a tomographic technique is often called 3D tomographic reconstruction [11, 12].

2. Main Research Work

Thus, we thoroughly recall and study the work by Ullah et al. [10], where type 18-hACE2 rodents (genetically modified rodents for studies related to the current COVID-19 pandemic) are infected with SARS-CoV-2 intra-nose. After inoculation, the infection of the SARS-CoV-2 in rodents was validated to determine the virus propagation in the tissue using the BLI technique. The author presents such results as well as some proposals to stop the propagation. However, from all the results, we focus on brain tomography images, where a large population of SARS-CoV-2 cells with considerable growth, can be observed

extensively, along with their corresponding videos. The results in Ullah et al. [10] are based on NAb cells (Neutralizing antibodies), studied as immunologic protection from antibody culture (requiring additional studies and analysis since they need to be validated in humans and other rodent species) in the infected rodents, to perform an analysis using live bioluminescence imaging (BLI). Subsequently, from the obtained BLI data, we analyze the images to determine certain selection criteria depending on the SARS-CoV-2 propagation to determine the organ to be studied, and hence, we identified the infected zones in the ROI (regions of interest [7]), lungs, brains, and testicles, to subsequently conduct directed histology studies and electronic tomography [10]. The latter revealed that SARS-CoV-2 is related to the lungs' capillary endothelial cells and alveolar macrophage cells. Similarly, in the testicles, a large population of virions was observed inside the pleomorphic membranes, in the brain, in brain cells, and inner parts of the dendrites. We focus on the brain ROI, included as additional material Visualization 1 (Video S2 [10])¹, where we observe SARS-CoV-2 cells in low contrast. In the same tomography, we notice several planes on the brain tissue, giving place to different squares per time unit in the video. We propose the application of these computer vision techniques to perform the numerical integration of the data shown in the video to subsequently build the 3D model from the tomography data, implying a new technique that can be included as an integration tool and 3D recognition. Our proposal uses the 2D-LP (two-dimensional Legendre polynomials) interpolator and a modified Gerchberg-Saxton code version with the Legendre Polynomials, which we presented and applied in Arriaga et al. [3, 4], and we applied to the frames obtained as captures from Visualization 1.

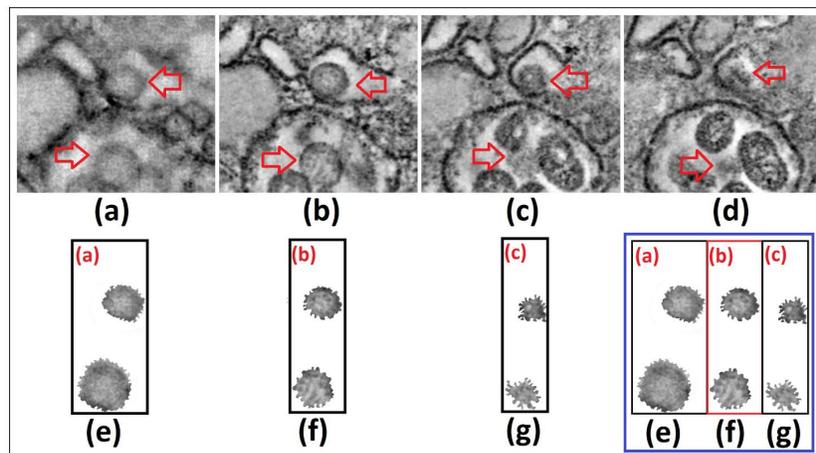


Figure 1. We show 4 captures or frames from Visualization 1 [10] around $t=32$ sec (a)-(d), and the segmentation and gray tones mapping of the SARS-CoV-2 cell

To obtain our results, through 3D data integration, we extract 4 different frames from Visualization 1, close to 32 seconds. We subsequently segment the image in the upper-right frame and we select from it the SARS-CoV-2 cells for analysis. We perform a subsequent and more refined segmentation procedure in terms of intensity heights (with the SARS-CoV-2 cells having darker tones) and later in gray tones [0,255], to obtain the information of

¹ We will use the name Visualization 1 to refer to video S2 in [10] throughout the text. The images under analysis were captured as frames from Visualization 1 and shown in Fig. 1.

such cells only [Fig. 1 (a)-(d)], resembling transparency only with gray tones different from 0 and 255 [Fig. 1 (e)-(g)].

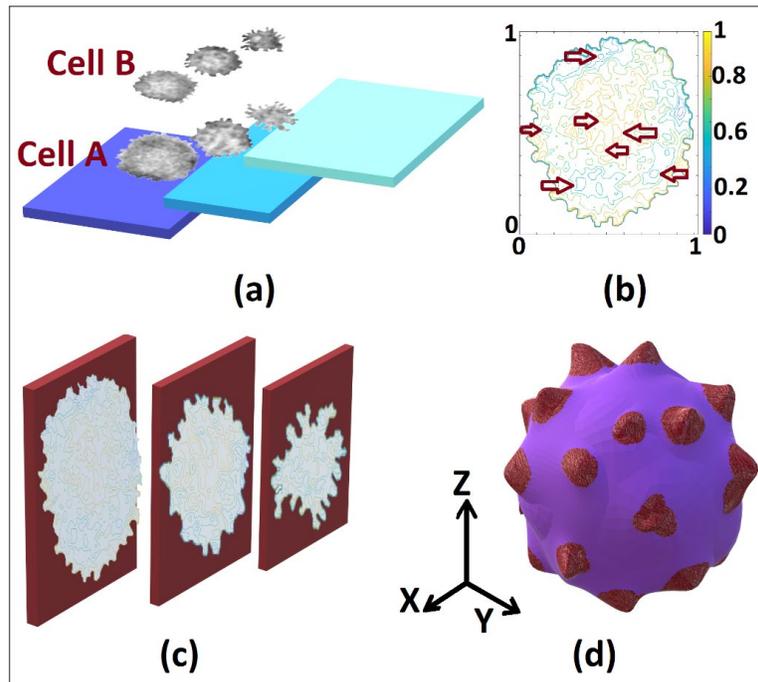


Figure 2. Levels distribution in the tomography of cells A and B (a), highlighting non-visible features in each 3D normalized matrix frame levels (b), considered to build the 3D model (c) and the resulting model (d) of the SARS-CoV-2 cell in our proposal

We highlight that the resolution of the reconstructed 3D object depends on the frames and the video quality. We obtained the results shown in Fig. 2 for two SARS-CoV-2 cells, identified in Fig. 1. In Fig. 2 (a), we show the frames selection and their location in the 3D matrix, displayed by layers or data levels. Using our numerical proposal, we obtain an intermediate theoretical frame between two experimental adjacent and disjoint frames until the size of the desired 3D matrix (512x512x512) is reached [8]. Subsequently, we integrate the data to obtain the object or its level curves according to the observed 3D matrix. In Fig. 2 (a), we bear in mind that the isophotes of each 3D level can be obtained by increasing or strengthening the study of the cell in its inner regions, recognizing the non-visible patterns in the tomography. We obtained the 3D model in Fig. 2 (d) using Paint 3D (Microsoft), artificially adding colors and contrasts to visualize the spikes since the results in Blender hindered during the generation of the 3D object with ply format for the point cloud. We found the most significant error in the results rendering given that the results were not properly integrated into the point cloud, without distinguishing the spikes. Hence, our final results are the data integration in the point cloud [13] in Matlab, which we subsequently export to Blender to finally export as a 3D Paint object, where we add false color to obtain Fig. 2 (d).

3. CONCLUSIONS

Our numerical proposal is focused on obtaining 3D numerical profiles from data interpolation, abiding by the probability and sampling theory, since we interpolate the data

in a multilinear fashion to obtain intermediate frames. The latter gives us the possibility to carry out an approximate analysis of probable elements in the inner regions of the cell in terms of the tomography resolution. We emphasize that our proposal is not based on other models to obtain three-dimensionally the SARS-CoV-2 virion. Our proposal obtains it from accurate metadata instead of reconstructing each phase cell according to its selection in the proper ROI. Subsequently, the results are obtained from such cells given their morphology and other elements. Thus, the results shown in Fig. 2 (b) correspond to each SARS-CoV-2 cell studied and are not based on any a priori computational model.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors want to thank Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP) for the support given during this research work. We also thank CONACYT (Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, México).

Disclosures

The authors declare no conflict of interest.

4. References

- [1] Malacara, D., [Optical shop testing], John Wiley (2007)
- [2] Arriaga-Hernández, J., Cuevas-Otahola, B., Jaramillo-Nuñez, A., Oliveros-Oliveros, J., Morín-Castillo, M., “Optical-topological concepts in isomorphisms projecting bi-ronchi masks to obtain 3d profiles from objects in 2d images” *Appl. Opt.*, 59, 10464–10473, (2020).
- [3] Arriaga-Hernández, A., Cuevas-Otahola, B., Oliveros-Oliveros, J., Morín-Castillo, M., “3d mapping in optical trapping of polystyrene particles applying the gerchberg–saxton modified with 2d Legendre polynomials”, *J. of Opt.* 23 125401:1–11, (2021).
- [4] Arriaga-Hernández, A., Cuevas-Otahola, B., Oliveros-Oliveros, J., Morín-Castillo, M., “Geometric aberrations in the 3d profile of microparticles observed in optical trapping using 2d Legendre polynomials”, *Optik* 23 168123:1–25, (2021).
- [5] Zang, S., [Handbook of 3D Machine Vision: Optical Metrology and Imaging], CRC Press (2013).
- [6] Pratt, W., [Digital Image Processing: PIKS scientific Inside], John Wiley & Sons, Ltd (2007).
- [7] Jaramillo-Núñez, A., Arriaga-Hernández, J., Cuevas-Otahola, B., Pérez-Meza, M., Sánchez-Rinza, B., “Diagnostic software proposal for bone scan follow-up using false color based on the gammagrams analysis from gray tone histograms”, *Biomed. Phys. Eng. Express* 7, 035002:1–11, (2021).
- [8] Arriaga-Hernández, J., Cuevas-Otahola, B., Oliveros-Oliveros, J., Morín-Castillo, M., “Two-dimensional Legendre polynomials as a basis for interpolation of data

- to optimize the solution of the irradiance transport equation analyzed as a boundary problem on surfaces testing”, *Appl. Opt.* 58, 5057–5066, (2019).
- [9] O’Donnell, K.A., “Effects of finite stylus width in surface contact profilometry”, *Appl. Opt.* 32, 4922–4928, (1993).
- [10] Ullah, I., Prévost, J., Ladinsky, M., Stone, H., Lu, M., Anand, P., Beaudoin-Bussièeres, G., Symmes, K., Benlarbi, M., Ding, S., Gasser, R., Fink, C., Chen, Y., Tauzin, A., Goyette, G., Bourassa, C., Medjahed, H., Mack, M., Chung, K., Wilen, C., Dekaban, G., Dikeakos, J., Bruce, E., Kaufmann, D., Stamatatos, L., McGuire, A., Richard, J., Pazgier, M., Bjorkman, P., Mothes, W., Finzi, A., Kumar, P., Uchil, P., “Live imaging of sars-cov-2 infection in mice reveals that neutralizing antibodies require fc function for optimal efficacy”. *Immunity* 54, 2143–2158.e15 (2021).
- [11] Mastronarde, D., Held, S., “Automated tilt series alignment and tomographic reconstruction in imod”. *J. Struct. Bio.* 197 102–113 (2017).
- [12] Pelt, D., Batenburg, K., Sethian, J., “Improving tomographic reconstruction from limited data using mixed-scale dense convolutional neural networks”, *J. of Im.* 128:1–20 4 (2018).
- [13] Arriaga-Hernández, J., Cuevas-Otahola, B., Oliveros-Oliveros, J., Jaramillo-Nuñez, A and Morín-Castillo, M., “Irradiance transport equation applied to propagation of wavefront obtained by the Bi-Ronchi test using point cloud”, *J. of Phy. Comm.* 5, 055019:1-13, (2021).

MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF SARS-COV-2 CELLS FROM HIM IMAGES APPLYING A 3D ISOMORPHISM RECOVERY

Bolivia Cuevas-Otahola^a, J.A. Arriaga-Hernández^b, J.J. Oliveros-Oliveros^b, M.M. Morín-Castillo^c and Y. Martínez-Laguna^d

^aInstituto de Radioastronomía y Astrofísica (IRyA-UNAM), Morelia, Michoacán, b.cuevas@irya.unam.mx

^bFacultad de Ciencias Físico Matemáticas (FCFM-BUAP), Pue. Puebla, jesus.arriagahernandez@viep.com.mx , oliveros@fcfm.buap.mx

^cFacultad de Ciencias de la Electrónica (FCE-BUAP), Pue., Puebla, maria.morin@correo.buap.mx ,

^dInstituto de Ciencias (ICUAP-BUAP), Pue., Puebla, ignacio.martinez@correo.buap.mx

ABSTRACT

In this work, we slightly modify a mathematical model implementing an isomorphism capable of emulating the projection of surfaces into others, keeping the morphology and topography of the desired surfaces. We apply a modified isomorphism to project a surface with periodic patterns on medical images for the identification of anomalies and recognition of elements, focusing on medical images obtained by HIM (Helium Ion Microscopy) in a study of inoculation of SARS-CoV-2 in rodents. We identify the affected organs and performed several segmentation procedures to delimit the ROIs (Region of Interest) where the virus was identified. After the identification, we apply the isomorphism to obtain a higher resolution, and subsequently, we recover the SARS-CoV-2 phase and morphology.

Keywords: SARS-CoV-2, Isomorphism, ROI Segmented, Helium Ion Microscopy

RESUMEN

En este trabajo modificamos ligeramente un modelo matemático que implementa un isomorfismo capaz de emular la proyección de superficies sobre otras, manteniendo la morfología y topografía de las superficies deseadas. Aplicamos dicha modificación al isomorfismo para proyectar los patrones periódicos de una superficie sobre imágenes médicas con la finalidad de identificación de elementos y reconocimiento de anomalías. Nosotros nos centramos en imágenes médicas obtenidas por HIM (Helium Ion Microscopy) en un estudio de inoculación de SARS-CoV-2 de roedores. Identificamos los órganos afectados y realizamos varios procedimientos de segmentación para delimitar las ROI (Region of Interest) donde se identificó el virus. Tras la identificación, aplicamos el isomorfismo para obtener una mayor resolución, y posteriormente recuperamos la fase y morfología del SARS-CoV-2.

Palabras Clave: SARS-CoV-2, Isomorfismo, ROI Segmentada, Microscopía de Iones de Helio

1. INTRODUCTION

Profilometry is a tool that joins several techniques used in the digitization of objects [1] to obtain 3D profiles (three-dimensional) with an acceptable resolution to see non-observable details at first glance. Among these techniques, fringes projection allows us to modify the fringes period to increase the resolution (Takeda or Fourier transform methods). On the other hand, the phase-shifting method enables us to change the period of the structured pattern and scan the study object during the pattern shift covering the whole object allowing the resolution to increase, i.e., the so-called n-steps method. Finally, the stereoscopic vision methods, gather the features of the previous methods and use defocusing and depth elements in the object field. These techniques have several applications in optics, medicine [2], engineering, etc, since they are non-contact techniques that do not contaminate the samples or studies, despite their dependence on microscopy and tomography techniques. We bear in mind that these techniques offer the considerable advantage of avoiding repeating studies (unless the specialist requires it) without contaminating the sample during the computational processing [1]. The three-dimensional digitization started during the 70s with works such as that by Indebetouw [3], and subsequently, with the Moiré control [4] and finally with the Takeda method [5, 6], giving place to Phase-shifting techniques.

Hence, in this work, we focus on several research works where the observation and simple identification is performed with HIM (Helium Ion Microscopy), and such a microscopy tool is applied to study SARS-CoV-2 cells as in the work developed by Frese et al. [7]. We obtain 3D objects from FI (Flat images, 2D images, or frames) obtained by HIM from a cell culture of Vero E6 cells infected with COVID-19, using the algorithms developed by Arriaga et al. [8, 9], including the isomorphism in Arriaga et al. [10]. These techniques are used to identify and analyze the anomalies as sources of cell pathologies from their GT (Gray tones) [2, 8, 10, 11].

2. THE ISOMORPHISM APPLICATION

In the original work by Frese et al. [7], the Helium Ion Microscopy (HIM) technique its features capable of obtaining direct visualizations (medical images) of cell structures, viruses, and microbial interactions, to obtain images combining sub-nanometric resolution with great field depth and superficial high sensibility. We apply this to an exploratory study of Vero E6 cells infected with SARS-CoV-2, where several images of diverse interaction areas between cells and virus particles were taken, as well as between virus particles, showing a three-dimensional appearance of the SARS-CoV-2 and the surface of the Vero E6 cells with an infection multiplicity around 1, with great morphologic detail. They recall that after a prolonged images formation, a vacuum hydrocarbon deposition was discovered, induced by ions, causing the sample to be properly conductive to allow the images formation, even without charge compensation, which is optimal and innovative in microscopy, providing a tool to optimize the SEM

(Scanning Electron Microscope) and TEM (Transmission Electron Microscope) considerably.

On the other hand, the isomorphism built by Arriaga et al. [10] considers FI in GT with flat illumination, perpendicular to the object under analysis, in order to build an algebraic base in terms of the vectors \hat{e}_1 for pixel 1 and \hat{e}_2 for pixel 0, obtaining a linear combination (considering the GT $[0, 255]$) as $\overrightarrow{P_{i,j}} = \alpha_{i,j}\hat{e}_1 + \beta_{i,j}\hat{e}_0$, with $\alpha_{i,j}$, $\beta_{i,j}$ scalars in \mathbb{R} (reals numbers) and i, j denoting the matrix entries, rows, and columns, respectively. The latter results in the vector space V_{RM} , modeling the images in matrices, with each matrix entry a linear combination of the base. Subsequently, we rescale the GT in the set $l = \{l_i \mid i \in [0, 255] \subset \mathbb{Z}\}$ to the set $g = \{g_j \mid j \in [1, 256] \subset \mathbb{Z}\}$ to associate the white tone with g_{256} and the black one with g_1 . Thus, the base generating the FI can be the same base $\{\hat{e}_0, \hat{e}_1\}$ generating the whole image, with each pixel a linear combination of the base as $\overrightarrow{K_{i,j}} = \gamma_{i,j}\hat{e}_1 + \eta_{i,j}\hat{e}_0$ with $\gamma_{i,j}$, $\eta_{i,j}$ scalars in $[1, 256]$ for each matrix entry i, j . Hence, we built the base $(\{\hat{e}_0, \hat{e}_1\})$, which allows us to build vector spaces V_{RM} and V_{FI} in scalars fields A and B ($A \subset B$), respectively.

Subsequently, **Let V_{RM} be the vector space defined as the RM images, V_{FI} the vector space defined by the FIs, and the metric function d . If $d(\overrightarrow{K_{l,h}}, \overrightarrow{K_{l,j}}) = 0$ holds for two vectors from different pixels and gray tones, then, for the pixels in which g reaches a minimum difference holds $T(\overrightarrow{K_{i,j}}) = \overrightarrow{P_{i,j}}$ and $T(\overrightarrow{K_{l,h}}) = \overrightarrow{P_{l,h}}$, simultaneously [10].** Where $d(\dots)$ is the metric function, which in this case represents the distance between the GT vectors regarding the mentioned base, and T is a linear transformation.

The analysis by HIM is characterized by the acquisition of sub-nanometric images, with remarkable applications in the visualization of viruses and hosts in bacteriologic studies of E. coli infected with Fago T4. We obtain medical images of Vero E6 cells infected with COVID-19 using HIM, focusing on the images in Fig. 1 with a resolution of 1024x1024 for the SARS-CoV-2 culture biologically simulated and infected, both mock-infected and infected at MOI (multiplicity of infection) of approximately 1 (MOI 1). Hence, in Fig. 1 (a), we show cell samples mock-infected with FOV (field of view) of 1.7 μ m, whereas in Fig. 1 (b), we show MOI-1 cells infected with FOV of 1.7 μ m. The study region looks brighter, showing the MOI-1 infected cell at FOV 5 μ m in Fig. 1 (c), and we subsequently move along the cell culture to obtain an image with FOV 2 μ m in Fig. 1 (d), in both cases without charge compensation. Finally, we obtain images of the culture of MOI-1 infected cells with charge compensation with FOV 3.5 μ m in Fig. 1 (e), and finally, we show another sample with FOV of 2 μ m (results from Frese [7]).

Finally, in order to obtain our main results, we focus on regions of interest in the images in Fig. 1 of cell cultures infected with SARS-CoV-2. In Fig. 2 (a)-(b), we perform a simple segmentation procedure with a square region (similar to that in [7]). Subsequently, we apply the i-LP [8] to increase the resolution of the 100x100-pixels image to an image of 700x700 pixels (0.037% error). In Figs. 2 (c)-(d), we show the application of the Gerchberg-Saxton algorithm modified with the 2D-LP with a low-

order fit in each iteration (3, 4, 5, and 6 degrees of the 2D Legendre polynomials) [8, 9]. In Figs. 2 (e)-(f), we show normalized images (in normalized GT) of the isomorphism application in Arriaga et al. [10] to obtain the 3D profile (as a 3D Matlab® object), and we append in the upper part a rotation of this object. The heights identified by the isomorphism for the 3D objects are an approximation from the image GT, which depend on the technique (HIM, SEM, or TEM), due to the illumination and scale treated in the image, since from a longitudinal measurement, the GT is interpreted to provide an approximate height value.

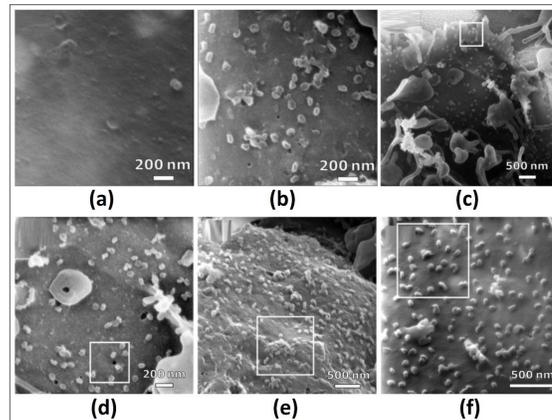


Figure 1. In (a), mock-infected cells with FOV of $1.7\mu\text{m}$, in (b) infected MOI-1 cells MOI-1 with FOV of $1.7\mu\text{m}$, (c) MOI-1 infected cell with FOV $5\mu\text{m}$, (d) cell culture to obtain an image with FOV $2\mu\text{m}$; without charge compensation; (e) and (f) images of the cell culture infected in MOI-1 with charge compensation with FOV $3.5\mu\text{m}$ and $2\mu\text{m}$, respectively (results from Frese [7])

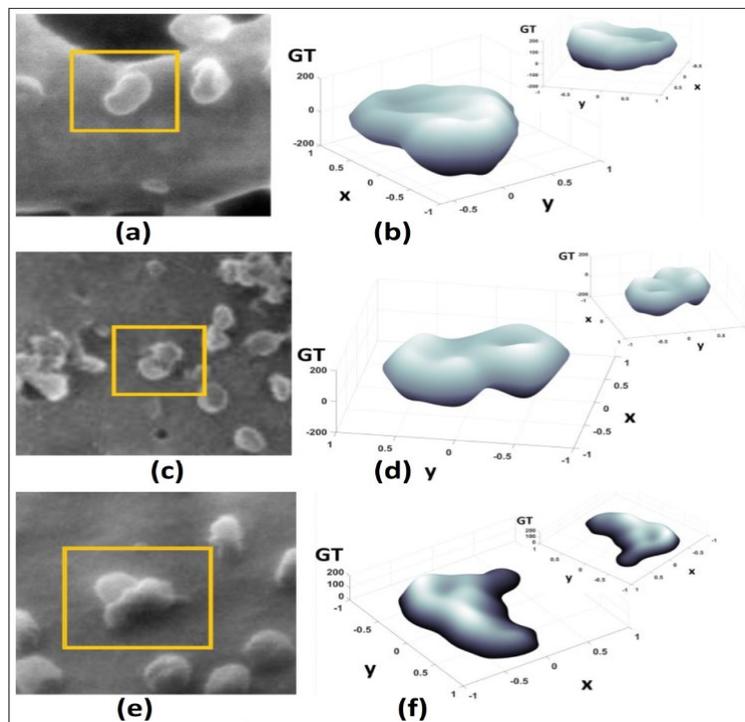


Figure 2. In (a) and (b), we show the simple segmentation procedure with a square region, with an increased resolution up to 700×700 , applying the i-LP in Arriaga et al. [8], (c) and (d), we show the application of the Gerchberg-Saxton algorithm modified with the 2D-LP [8, 9], and in Figs. 2 (e) and (f), we show normalized images (in GT and magnitude to 1) of the 3D objects applying the isomorphism in Arriaga et al. [10]

3. CONCLUSIONS

The studies or analyses performed by HIM, biological, clinical and chemical, etc., are characterized by the obtained sub-nanometric images, intending to preserve the sample. In this case, we successfully used such techniques to observe the SARS-CoV-2 virus, its interaction in the host tissue and with other cells, as well as its influence on the host at a sub-nanometric scale. We obtain the SARS-CoV-2 cells ROIs and increase the resolution successfully to 1024x1024-size matrices, noticing the interaction of the virus-cell with healthy ones as well as how the cells as an ensemble damage several tissues [Figs. 1 (e) and 2 (c)]. Finally, in Fig. 2, we validate the segmentation procedure, filtering, and resolution increase, along with the 3D profile recovery of the virus SARS-CoV-2 cell, emphasizing that the phase of our isomorphism proposal is capable to obtain the phase of the radiated or illuminated zones by the HIM, and the information from cells without illumination will not be determined [10].

ACKNOWLEDGMENTS

The authors want to thank Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP) for the support given during this research work. We also thank CONACYT (Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, México).

Disclosures

The authors declare no conflict of interest.

4. REFERENCES

- [1] Malacara, D., [Optical shop testing], John Wiley (2007).
- [2] Jaramillo-Núñez, A., Arriaga-Hernández, J., Cuevas-Otahola, B., Pérez-Meza, M., Sánchez-Rinza, B., “Diagnostic software proposal for bone scan follow-up using false color based on the gammagrams analysis from gray tone histograms”, *Biomed. Phys. Eng. Express* 7 (2021) 035002:1–11.
- [3] Indebetouw, G., “Profile measurement using projection of running fringes”, *Appl. Opt.* 17, 2930–2933, (1978).
- [4] Theocaris, P.S., [Front Matter], Pergamon (1969).
- [5] Takeda, M., Ina, H., Kobayashi, S., “Fourier-transform method of fringe-pattern analysis for computer-based topography and interferometry”, *J. Opt. Soc. Am.* 72, 156–160, (1982).
- [6] Takeda, M., Mutoh, K., “Fourier transform profilometry for the automatic measurement of 3-d object shapes”, *Appl. Opt.* 22, 3977–3982, (1983).
- [7] Frese, N., Schmerer, P., Wortmann, M., Schörmann, M., König, M., Westphal, M., Weber, F., Sudhoff, H., Gölzhäuser, A., “Imaging of sars-cov-2 infected vero e6 cells by helium ion microscopy”, *Beilstein J. Nanotech.* 12, 172–179, (2021).

- [8] Arriaga-Hernández, A., Cuevas-Otahola, B., Oliveros-Oliveros, J., Morín-Castillo, M., “Geometric aberrations in the 3d profile of microparticles observed in optical trapping using 2d legendre polynomials”, *Optik* 23, 168123:1–25, (2021).
- [9] Arriaga-Hernández, A., Cuevas-Otahola, B., Oliveros-Oliveros, J., Morín-Castillo, M., “3d mapping in optical trapping of polystyrene particles applying the gerchberg–saxton modified with 2d legendre polynomials”, *J. of Opt.* 23, 125401:1–11, (2021).
- [10] Arriaga-Hernández, J., Cuevas-Otahola, B., Jaramillo-Núñez, A., Oliveros-Oliveros, J., Morín-Castillo, M., “Optical-topological concepts in isomorphisms projecting bi-ronchi masks to obtain 3d profiles from objects in 2d images”, *Appl. Opt.* 59, 10464–10473, (2020).
- [11] Cuevas-Otahola, B., Arriaga-Hernández, J., Oliveros-Oliveros, J., Morín-Castillo, Vega-Salgado, A., “Crystal 3D analysis in micrographs applied to cellular COVID anomalies identification”, *Mexican Optics and Photonics Meeting (MOPM) - AMO, MOPM2021:27*, (2021).

UN ALGORITMO ESTABLE DE IDENTIFICACIÓN DE FUENTES BIOELÉCTRICAS EN EL CEREBRO A PARTIR DE DATOS DEL EEG

Oscar Rafael Arachi Merced^a, María Blanca Del Carmen Bermúdez Juárez^a, Carlos Arturo Hernández Gracidas^b, José Jacobo Oliveros Oliveros^c

^aFacultad de Ciencias de la Computación, BUAP,
arachi910@gmail.com, bbj_6_26@hotmail.com

^bCONACYT-BUAP,
cahernandezgr@conacyt.mx

^cFacultad de Ciencias Físico Matemáticas, BUAP,
oliveros@cfm.buap.mx

RESUMEN

El problema inverso electroencefalográfico consiste en determinar fuentes bioeléctricas en el cerebro a partir de mediciones electroencefalográficas. Su solución coadyuva a la visualización de la actividad eléctrica del cerebro con aplicaciones en la detección de anomalías, tales como focos epilépticos, edemas, calcificaciones y tumores. Además, también coadyuva al estudio de procesos cognitivos. En este trabajo, se presenta una solución para el problema inverso electroencefalográfico utilizando el método de gradiente conjugado, el método de diferencias finitas y el método de regularización de Tikhonov. Se implementa el algoritmo en MATLAB y se muestra un ejemplo numérico para su validación.

Palabras Claves: EEG, Diferencias Finitas, Gradiente Conjugado

ABSTRAC

The Inverse electroencephalographic problem consists of determining bioelectrical sources in the brain from electroencephalographic measurements. Its solution helps to the imaging of the bioelectrical activity of the brain with applications to detect anomalies as epileptic foci, edemas, calcifications, and tumors. In this work, a solution of the inverse electroencephalographic is presented, which use the conjugate gradient, the finite differences, and the Tikhonov regularization methods. The algorithm is implemented in MATLAB and numerical examples are shown to validate it.

Keywords: EEG, Finite Differences, Conjugate Gradient

1. INTRODUCCIÓN

En distintos campos de la investigación, hay situaciones donde se requiere conocer las causas que originan cierto fenómeno mediante la información parcial que se obtiene

de él [7, 9, 11]. A este tipo de problemas se les conoce como problemas inversos, entre los cuales se encuentran los problemas de identificación de fuentes, los cuales son estudiados ampliamente en diferentes campos de la investigación. Por ejemplo, en la medicina existe un interés grande en el problema de identificación de fuentes bioeléctricas cerebrales, donde, partiendo de los datos conseguidos mediante, por ejemplo, un electroencefalograma (EEG), es posible detectar anomalías en el cerebro (mal funcionamiento, daños, patologías, etc.). Cabe mencionar, que la Electroencefalografía es la técnica más conocida para el estudio del cerebro. Sin embargo, en las últimas décadas se han desarrollado otras técnicas como son la tomografía por emisión de positrones, la resonancia magnética nuclear y la magnetoencefalografía.

Las fuentes que son producidas por la actividad electroquímica del cerebro son conocidas como fuentes bioeléctricas y se estima que se componen por grandes conglomerados de neuronas que actúan simultáneamente [5, 12]. En algunos casos, se puede considerar que los generadores están concentrados en una región del cerebro y que se pueden representar mediante funciones de cuadrado integrable definidas sobre esa región [5]. Mediante la electroencefalografía se capturan los potenciales en un EEG, los cuales provienen de la actividad eléctrica de tejidos excitables y se captan midiendo la diferencia de potencial existente entre un electrodo explorador y otro de referencia, colocados en el cuero cabelludo.

El problema inverso electroencefalográfico (PIE) consiste en determinar, a partir del EEG sobre el cuero cabelludo, las fuentes bioeléctricas que generan dichas mediciones.

Un problema es bien planteado en sentido de Hadamard [11], si dicho problema tiene una única solución y esta solución depende continuamente de los datos. Un problema es mal planteado si no es bien planteado. El PIE es un problema mal planteado ya que dada una medición (EEG) no tiene solución o tal solución no es única ya que existen diferentes fuentes que pueden producir la misma medición. Otra razón por la que el PIE es mal planteado es que presenta una inestabilidad numérica, que se refleja en el hecho de que pequeños cambios en la medición pueden producir grandes variaciones en la localización de la fuente.

Para el estudio del PIE, se requiere considerar el llamado problema directo, el cual consiste en determinar la medición (EEG) cuando se conoce la fuente. A diferencia del problema inverso, el problema directo tiene buenas propiedades numéricas, es decir, si dos fuentes están cercanas, las respectivas mediciones también lo estarán [1, 2, 4].

Las fuentes bioeléctricas pueden dividirse en corticales (definidas en la corteza cerebral) y subcorticales (en los núcleos interiores como los ganglios basales y el sistema límbico). El estudio del problema de identificación de fuentes puede hacerse considerando las fuentes corticales y subcorticales por separado. Por ejemplo, en [2, 4] sólo consideraron el caso en el que la fuente se localiza sobre la corteza cerebral. En este caso, el problema de identificación de la fuente tiene solución única, por lo que el

mal planteamiento del PIE está asociado con la inestabilidad numérica y aquí no se considera la actividad de fuentes corticales.

En este trabajo, se implementa un algoritmo estable de identificación de fuentes el cual utiliza el método de gradiente conjugado (MGC) para minimizar el llamado funcional de Tikhonov. En cada paso de la iteración del MGC, se resuelven dos problemas de contorno elípticos utilizando el método de las diferencias finitas (MDF). Se muestra un ejemplo para validar la implementación realizada.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Para establecer correlaciones entre las fuentes bioeléctricas y las mediciones electroencefalográficas, se utiliza un problema de contorno (definido en una región no homogénea) que se deduce de las ecuaciones de Maxwell y datos experimentales [1, 2, 4, 5].

$$\Delta u_1 = f \quad \text{en} \quad \Omega_1, \quad (1)$$

$$\Delta u_2 = 0 \quad \text{en} \quad \Omega_2, \quad (2)$$

$$u_1 = u_2 \quad \text{sobre} \quad S_1, \quad (3)$$

$$\sigma_1 \frac{\partial u_1}{\partial n_1} = \sigma_2 \frac{\partial u_2}{\partial n_1} \quad \text{sobre} \quad S_1, \quad (4)$$

$$\frac{\partial u_2}{\partial n_2} = 0 \quad \text{sobre} \quad S_2, \quad (5)$$

donde $\Omega = \bar{\Omega}_1 \cup \Omega_2$ representa la cabeza, $\bar{\Omega}_1 = \Omega_1 \cup S_2$, Ω_1 representa al cerebro, Ω_2 es el resto de las capas que componen la cabeza (líquido intracraneal, cráneo, cuero cabelludo), σ_1 y σ_2 son las conductividades de Ω_1 y Ω_2 las cuales se suponen constantes y $\sigma_1 \neq \sigma_2$, f es la fuente, $u_i = u|_{\Omega_i}$, $i = 1, 2$, donde u representa el potencial eléctrico en Ω , Δ representa el operador laplaciano, S_1 representa la superficie de la corteza cerebral y S_2 es la superficie del cuero cabelludo.

El problema (1)-(5) es conocido como problema de contorno volumétrico (PCV), el cual ha sido empleado para el estudio del problema inverso electroencefalográfico [1, 2, 3, 4, 5].

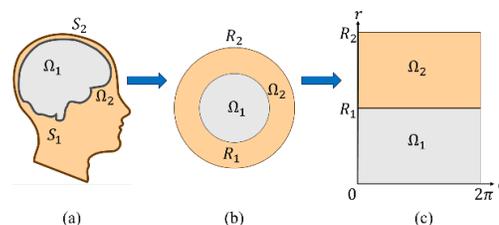


Figura 1: (a). La cabeza se divide en dos capas conductoras, a saber, el cerebro y el resto de las capas que la componen. (b). Representación de la cabeza por dos círculos concéntricos. (c). Región rectangular obtenida por medio del cambio de variables a coordenadas polares

Problema directo. En lo que sigue, vamos a considerar el caso que se muestra en la Figura 1b), es decir, el caso en el que la cabeza se representa por dos círculos concéntricos. Utilizando coordenadas polares, vamos a considerar la región que se muestra en el Figura 1c). En este caso el operador de Laplace está dado por:

$$\Delta w = \frac{\partial^2 w}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial w}{\partial r} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 w}{\partial \theta^2}. \quad (6)$$

Así, el problema (1)-(5) se expresa en la forma:

$$r^2 \frac{\partial^2 w_1}{\partial r^2} + r \frac{\partial w_1}{\partial r} + \frac{\partial^2 w_1}{\partial \theta^2} = r^2 f \quad \text{en} \quad \Omega_1, \quad (7)$$

$$r^2 \frac{\partial^2 w_2}{\partial r^2} + r \frac{\partial w_2}{\partial r} + \frac{\partial^2 w_2}{\partial \theta^2} = 0 \quad \text{en} \quad \Omega_2, \quad (8)$$

$$w_1 = w_2 \quad \text{sobre} \quad r = R_1, \quad (9)$$

$$\sigma_1 \frac{\partial w_1}{\partial r} = \sigma_2 \frac{\partial w_2}{\partial r} \quad \text{sobre} \quad r = R_1, \quad (10)$$

$$\frac{\partial w_2}{\partial r} = 0 \quad \text{sobre} \quad r = R_2. \quad (11)$$

Para el estudio del problema inverso, se tienen las siguientes definiciones asociadas al problema de contorno (7)-(11):

Definición. El Problema directo consiste en: dada la fuente f hallar el EEG producido por dicha fuente. En este caso, el EEG se obtiene de la siguiente manera:

$$EEG = w_2|_{r=R_2}. \quad (12)$$

Definición. Dado el EEG sobre S_2 , el problema inverso electroencefalográfico consiste en hallar una fuente f tal que la solución u del problema (7)-(11) correspondiente a esa fuente, cumpla que

$$u|_{S_2} = EEG. \quad (13)$$

3. OBJETIVO

Implementar un algoritmo de identificación de fuentes para el problema inverso electroencefalográfico, que utilice el método de gradiente conjugado (MGC), el método de diferencias finitas y el método de regularización de Tikhonov.

4. METODOLOGÍA

Se desarrollaron programas en MATLAB para implementar el MGC y el método de las diferencias finitas. Este último, nos da la solución de los problemas de contorno

involucrados en el MGC, a saber, el problema (1)-(5) y el llamado problema de contorno adjunto, el cual está dado por:

$$r^2 \frac{\partial^2 w_1}{\partial r^2} + r \frac{\partial w_1}{\partial r} + \frac{\partial^2 w_1}{\partial \theta^2} = 0 \quad \text{en} \quad \Omega_1, \quad (14)$$

$$r^2 \frac{\partial^2 w_2}{\partial r^2} + r \frac{\partial w_2}{\partial r} + \frac{\partial^2 w_2}{\partial \theta^2} = 0 \quad \text{en} \quad \Omega_2, \quad (15)$$

$$w_1 = w_2 \quad \text{sobre} \quad r = R_1, \quad (16)$$

$$\sigma_1 \frac{\partial w_1}{\partial r} = \sigma_2 \frac{\partial w_2}{\partial r} \quad \text{sobre} \quad r = R_1, \quad (17)$$

$$\frac{\partial w_2}{\partial r} = \psi \quad \text{sobre} \quad r = R_2. \quad (18)$$

Para validar la implementación computacional desarrollada, se construyen ejemplos sintéticos y procedemos como sigue:

1. Se toman algunos valores para los parámetros σ_1 , σ_2 , R_1 , R_2 así como una fuente f definida en Ω_1 .
2. Se resuelve el problema de contorno (1)-(5).
3. Se calcula el $EEG = u_2|_{r=R_2}$, la medición exacta, usando la Eq. (13).
4. Para emular la medición (con error), se agrega un error aleatorio apropiado, usando la función rand de MATLAB.
5. Se obtiene la solución regularizada para el problema de identificación de fuentes minimizando el funcional:

$$J_{k(\delta)}(f) = \frac{k}{2} \|A(f) - EEG\|_{L_2(S_2)}^2 + \frac{1}{2} \|f\|_{L_2(\Omega_1)}^2. \quad (19)$$

El funcional (19) está asociado al funcional de Tikhonov tomando apropiadamente el parámetro k . Más precisamente, si $\alpha > 0$ es el parámetro de regularización de Tikhonov, entonces tomando $k = \frac{1}{\alpha}$ los dos funcionales tienen la misma solución [10]. El funcional (19) es convexo y tiene un único mínimo [7, 9, 11].

El punto 5, se divide en:

- 5a). Utilizar el método de gradiente conjugado para hallar el mínimo.
- 5b). Utilizar el método de las diferencias finitas para hallar resolver tanto el problema de contorno (1)-(5) como el llamado problema adjunto.

5. Validación Numérica

Se presenta un ejemplo sintético para validar la implementación del algoritmo de identificación de fuentes.

Ejemplo. Consideremos a la fuente $f(x, y) = x^2 - y^2$, que en coordenadas polares es $f(r, \theta) = r^2 \cos(2\theta)$. Tomemos $R_1 = 1$, $R_2 = 1.2$, $\sigma_1 = 3$ y $\sigma_2 = 1$. Con ε denotamos la tolerancia que sirve como condición de paro del método iterativo. La medición exacta sobre S_2 se muestra en la Figura 5 en rojo y la medición con error en azul en rojo y la medición con error en azul. En coordenadas polares $S_2 = \{(R_2, \theta): 0 \leq \theta \leq 2\pi\}$. En las Figuras 1-3, se muestran las primeras tres iteraciones del algoritmo. La primera se ha elegido de manera simple para iniciar el proceso iterativo, más precisamente, se ha tomado a la función nula como el inicio del proceso iterativo. La Figura 3 muestra la tercera iteración, en la cual se detuvo el método iterativo porque se cumplió la tolerancia $\varepsilon = 10^{-4}$. Se tomó $k = 10^4$.

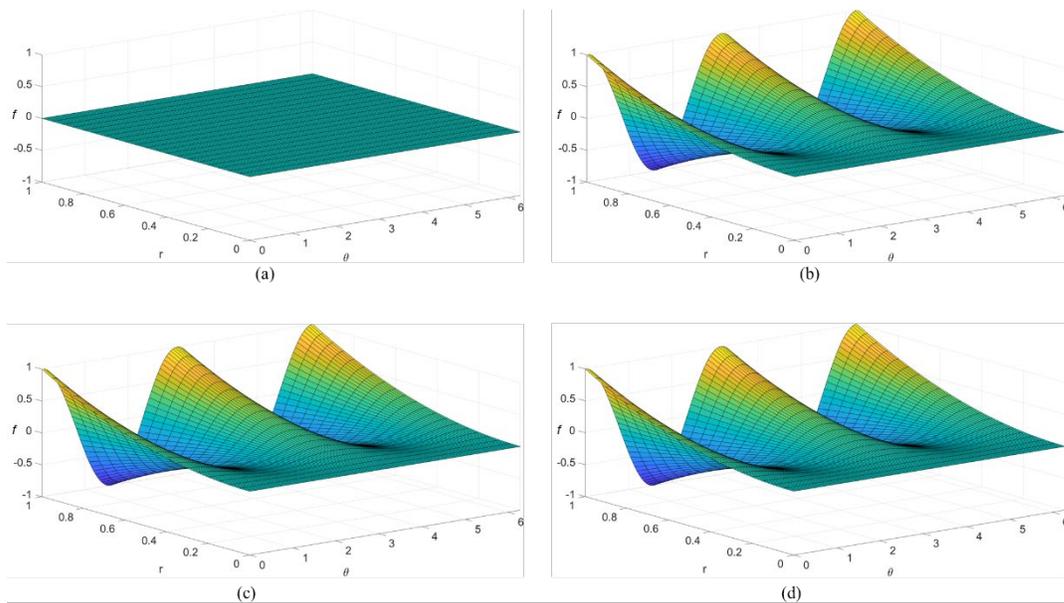


Figura 1. (a) Fuente propuesta para iniciar el MGC que se considera la iteración inicial 1. (b) Fuente recuperada, iteración 2. (c) Fuente recuperada por la implementación del MGC en la iteración 3. Con error relativo entre esta fuente recuperada y la exacta de 0.0136. (d) Fuente exacta

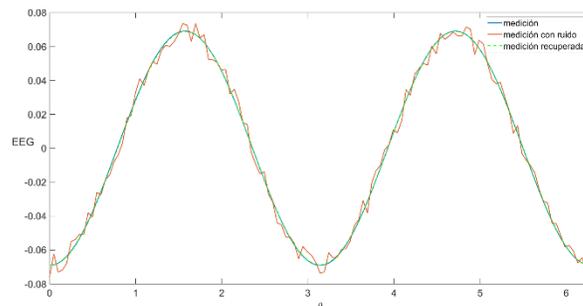


Figura 3. Medición numérica exacta obtenida del problema directo (azul), medición con ruido (roja) y la medición asociada a la fuente recuperada (verde) en la iteración 3

En las Tablas 1 y 2, se muestran los resultados para dos mallados de la región y diferentes valores de ε y k . En la Tabla 1 se puede observar que usando una malla del 0.03 el MGC encuentra la fuente deseada en 5 iteraciones con un error relativo de 0.0117 mientras que en la Tabla 2 se puede ver que utilizando una malla del 0.05 el MGC encuentra la fuente en sólo 3 iteraciones, pero con un error relativo de 0.0136. También al observar las Tablas 1 y 2 podemos decir que mientras la malla sea más fina, el error relativo es menor, pero el tiempo de ejecución será también mayor.

Tabla 1. Tamaño de la malla: 0.03, obtenida tomando $NR_1 = 33$, $NR_2 = 7$ y $N_\theta = 209$

ε	k	Iteración	Error Relativo	Tiempo de ejecución
$1e - 3$	$1e + 4$	5	0.0117	57.40
$1e - 4$	$1e + 6$	8	0.0117	87.34
$1e - 5$	$1e + 6$	8	0.0117	87.49

Tabla 2. Tamaño de la malla: 0.05, obtenida tomando $NR_1 = 20$, $NR_2 = 4$ y $N_\theta = 126$

ε	k	Iteración	Error Relativo	Tiempo de ejecución
$1e - 3$	$1e + 4$	3	0.0136	08.86
$1e - 4$	$1e + 4$	3	0.0136	08.76
$1e - 5$	$1e + 7$	7	0.2384	08.76

6. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Se implementó computacionalmente el algoritmo de identificación de fuentes para el problema inverso electroencefalográfico. Para alcanzar dicha implementación, se utilizó el Método de Gradiente Conjugado (MGC) que es iterativo y requiere que en cada iteración se resuelvan dos problemas de contorno. Para este último, se utilizó el Método de las Diferencias Finitas (MDF). Se validó la implementación por medio de ejemplo sintético. Se realizaron pruebas numéricas con diferentes mallas para el MDF, así como para diferentes valores del parámetro de regularización de Tikhonov que aparece en el MGC. Se incluyeron imágenes, para el ejemplo sintético, que describen las iteraciones del algoritmo. También se incluyen tablas. Lo anterior muestra la factibilidad del método para hallar fuentes en este problema inverso.

Como trabajo futuro, se encuentra implementar este método en tres dimensiones, considerar geometrías complejas y su implementación en dispositivos programables como los Field Programmable Gate Arrays (FPGA), que permiten la paralelización de estos algoritmos, ya que debe tomarse en cuenta que la electroencefalografía mide el voltaje en diferentes electrodos colocados en el cuero cabelludo, es decir, es un problema con características multicanal.

7. REFERENCIAS

- [1] M. Morín, C. Netzahualcoyotl, J. Oliveros, J. Conde, and L. Juárez, "Stable identification of sources located on separation interfaces of two different

- homogeneous media,” *Advances in Differential Equations and Control Processes* 20, pp. 53–97, 02 2019.
- [2] M. Morín, C. Netzahualcoyotl, J. Conde, J. Oliveros, and A. Santillán, “Identificación estable de fuentes asociadas a focos epilépticos ubicadas sobre la corteza,” *Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica* 40, pp. 1–14, Sep. 2019.
- [3] I. Algreto-Badillo, J. J. Conde-Mones, C. A. Hernández-Gracidas, M. M. Morín-Castillo, J. J. Oliveros-Oliveros, and C. Feregrino-Urbe, “An FPGA-based analysis of trade-offs in the presence of ill-conditioning and different precision levels in computations,” *PLOS ONE* 15, pp. 1–26, 06 2020.
- [4] J. J. Conde Mones, E. R. Estrada Aguayo, J. J. Oliveros Oliveros, C. A. Hernández Gracidas, and M. M. Morín Castillo, “Stable identification of sources located on interface of nonhomogeneous media,” *Mathematics* 9(16), 2021.
- [5] M. M. Morín Castillo, J. A. Arriaga Hernández, B. T. Cuevas Otahola, and J. J. Oliveros Oliveros, “Analysis of dipolar sources in the solution of the electroencephalographic inverse problem,” *MATHEMATICS*, 04 2022.
- [6] Y. Díaz Ferrer and M. Cruz Ramírez, “Algoritmo para la solución numérica de la ecuación de Poisson usando diferencias finitas,” *Divulgaciones Matemáticas* 20, pp. 67–77, 11 2019.
- [7] M. S. Gockenbach, *Linear inverse problems and Tikhonov regularization / Mark S. Gockenbach.*, The Carus Mathematical Monographs; number thirty-two, The Mathematical Association of America, Washington, DC, 2016.
- [8] L. M. Méndez Moreno, G. Orozco Hernández, and F. Fonseca, “Discretización en diferencias finitas de la ecuación de Laplace y Poisson. aplicación a un anillo circular (dona),” *Ciencia en Desarrollo* 6, pp. 225 – 229, 07 2015.
- [9] A. M. Denisov, *Elements of the Theory of Inverse Problems*, De Gruyter, 2014.
- [10] J. J. Conde Mones, L. H. Juárez Valencia, J. J. Oliveros Oliveros, and D. A. León Velasco, “Stable numerical solution of the Cauchy problem for the Laplace equation in irregular annular regions,” *Numerical Methods for Partial Differential Equations* 33(6), pp. 1799–1822, 2017.
- [11] A. Kirsch, *An Introduction to the Mathematical Theory of Inverse Problems*, vol. 120, 01 2011.
- [12] L. Nunez and R. Srinivasan, *Electric Fields of the Brain: The neurophysics of EEG*, Oxford University Press, 2006.