

International Student Conference in LA - MÉXICO 2021

ISC R9 2021

GUADALAJARA



ISC R9 2021

LOS CAPÍTULO DE ESTUDIANTES DE IEEE ENGINEERING IN MEDICINE & BIOLOGY SOCIETY (EMBS)
GUADALAJARA TUVIERON EL PRIVILEGIO DE PRESENTAR LA
4° EDICIÓN
DE LA CONFERENCIA INTERNACIONAL DE ESTUDIANTES IEEE EMBS EN AMÉRICA LATINA
(ISC LA 2021).



TECNOLOGÍAS DE INNOVACIÓN EN BIOMÉDICA

La International Student Conference 2021 se celebró con el tema “Tecnologías de Innovación en Biomédica”, por lo tanto esta conferencia destacó e incluyó la amplia diversidad de la ingeniería aplicada a la salud.



ACERCA DE LA SEDE

GUADALAJARA (MODALIDAD VIRTUAL)

Guadalajara es la décima área metropolitana más grande de Latinoamérica y un importante hub tecnológico y financiero de América Latina. Es una de las ciudades más productivas y competitivas del mundo.



Relevancia en la Ingeniería Biomédica

Grandes Organizaciones



SOMIB
Sociedad Mexicana de
Ingeniería Biomédica

Universidades con el Plan de Estudios



UVM
LAUREATE INTERNATIONAL UNIVERSITIES



**Tecnológico
de Monterrey**



COMITE ORGANIZADOR



Hugo Esteban González Venegas
CHAIR



Edgar Aguilera Rodríguez
VICE-CHAIR



Ricardo Emmanuel García Manzo
CHAIR



Fabiola Cabello Gómez
TECHNICAL PROGRAM CO-CHAIR



Marianna Gutiérrez Zermeño
TECHNICAL PROGRAM CO-CHAIR



Daniela Suárez Hernández
PUBLICATION CHAIR



Emilio Barajas González
FINANCE CO-CHAIR



Josué Alejandro Campos Gutiérrez
PUBLICITY CO-CHAIR



Alondra Martínez Valle
FINANCE CO-CHAIR



COMITE CIENTÍFICO

Andrés Álvarez Terríquez

*Inteligencia artificial aplicada
a Ingeniería Biomédica*

Priscila Esmeralda

Trujillo Garibay

Neurociencias e Ingeniería clínica

César Millán Castillo

*Procesamiento de bioseñales
y bioimágenes*

Ricardo Emmanuel

García Manzo

Videojuegos Serios Para La Salud

Héctor Hugo Alfaro Cortés

Videojuegos Serios Para La Salud

Sinhué Siordia Millán

*Bioinformática, sistemas en biología y
biología computacional*

Ingrid Guadalupe

Rodríguez León

*Inteligencia artificial aplicada
a Ingeniería Biomédica*

Sorpresa Lora Castro

*Biomecánica y sistemas, dispositivos y
tecnologías terapéutica y de diagnóstico*

*Agradecemos también a todos los evaluadores que apoyaron
en el proceso de revisión por pares de cada uno de los papers.*



CALL FOR PAPERS

Con el objetivo de brindar un espacio de colaboración e innovación en el trabajo de investigación y desarrollo que realizan los estudiantes de Ingeniería Biomédica de diferentes niveles académicos en las Instituciones de Educación Superior de América Latina, los capítulos de estudiantes de IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBS) Guadalajara, a través de su Comité Científico correspondiente a la 4° edición de la Conferencia Internacional de Estudiantes IEEE EMBS en América Latina (ISC LA 2021), realizó la convocatoria:

Call For Papers: Student Competition

Donde se presentaron trabajos de investigación en las siguientes, pero no excluyentes áreas:

- Procesamiento de Bioseñales e Imágenes Médicas
- Biomecánica, Tecnologías de Rehabilitación, Terapéuticas y de Diagnóstico
- Sistemas Computacionales, Bioinformática, Sistemas en Biología, Biología Computacional
- Micro / nano-bioingeniería, Ingeniería Celular / Tisular y Biomateriales
- Ingeniería Clínica y Normatividad

Tema Especial:

- Videojuegos Serios Para La Salud

A continuación, les presentamos los papers aprobados para esta 4° International Students Conference in Latin America (Guadalajara 2021)



PAPERS

ÍNDICE

PÁGINA

Transformation Models In Medical Image Registration: A Review8
Sistema Informático para el Análisis de la Sincronía de Contracción Cardíaca12
Videolaringoscopia16
RYUJIN, Interfaz de Rehabilitación y Juego Serio para la Patologías Neuromuscular de Miembro Superior19
Analysis and Classification of Human Motor Activities Associated with EEG Signals Using Neural Networks and Wavelet-based Feature Extraction23
FollowiNG: Dispositivo de Seguimiento Remoto de Individuos Sometidos a Ecocardiograma de Estrés con Ejercicio28
Evaluación toxicológica in vitro en células de cáncer de colon de Fe ₃ O ₄ y Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ nanoestructurados32
Neuroprótesis dirigida a pacientes con ACV enfocado en la rehabilitación de la hemiparesia en el miembro superior - prototipo36
Revisión de métodos de procesamiento de imágenes y técnicas de reconstrucción para Elastografía de Coherencia Óptica (OCE)41
Extracción de modelos tridimensionales basado en estudios de angiografía45
Efecto de andamios de PLA y PLA+PPy/I en ratas con lesión de médula espinal por sección completa, evaluado a través de IRM49
Application of Computational Methods in a Serious Game for Elbow Joint Rehabilitation53
Nanopartículas Biomiméticas para el Teragnóstico de Aterosclerosis57
Dispositivo de comunicación remota con pacientes internados en ambientes biológico-peligrosos62
Análisis Estructural del Antiviral Remdesivir por Medio de Química Computacional66
Prótesis de miembro superior retroalimentada con IA y biopotenciales69
Seguimiento de dos modelos de lesión traumática de médula espinal en rata mediante IRM73
Beta-lactamasas resistentes a carbapenémicos: Análisis computacional por DFT y Docking77
JumpRehab: Videojuego de Rehabilitación para la abducción y flexión del hombro en pacientes postoperatorios y pacientes con lesiones comunes80
Lower garment dressing device for people with TAR Syndrome: A case of study with a low cost approach84
Sistema de control de la rehabilitación pulmonar en pacientes con EPOC debido al tabaquismo89
Multiregion analysis of shear wave speed in reverberant shear wave elastography: Healthy foot case93
A study of immune response and transcription profile to SARS CoV-2 variants and treatments97
Detection of COVID-19 in Respiratory Sounds using End-to-End Deep Audio Embeddings101

Transformation Models In Medical Image Registration: A Review

Katherin Zumaeta C.
Pontificia Universidad Católica del Perú (PUCP)
Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH)
kzumaeta@pucp.edu.pe

Abstract— Image registration is a primordial technique of information science, its fundamental task includes matching and aligning different images from inter-subject, intra-subject or inter-modal analysis, which has been corrupted by motion artifact, breathing, heartbeat, etc., in order to achieve images with better details of the hard and soft tissues in a human body. This technique becomes relevant for diagnosis and monitoring purposes, motion estimation and radiation therapy. Transformation is an essential stage in image registration, choosing the correct parameters can guarantee the accuracy and efficiency of registration. In the following document, transformation models are summarized according to parametric methods: B-spline model, thin-plate spline model and radial basis function; and non-parametric methods: optical flow, viscous fluid-flow, demons models; and deep learning methods. The aim of this survey is describing each method and its novel applications to serve as a reference for selecting a suitable model.

keywords—registration, transformation, parametric, non-parametric.

I. INTRODUCTION

Image registration involves the process of correlating images from different time, shooting conditions and modalities; and then finding some points to be consistent with relevant anatomical points. Traditionally, diagnostics relies on the visual inspection and the expertise of doctors to analyze radiological images; in this regard, there is a need to compare and give a more precise diagnostic information. There are two kinds of image registration: rigid and non-rigid or deformable image registration (DIR). Transformation is an important step in DIR process to compensate the deformation of soft tissues or morphology changes. Choosing the best model can enhance a high accuracy and precisely registration according to the application. DIR can be classified in parametric and non-parametric methods. This paper review provides a summary of the transformation models and its variations with better registration in the last years; and a description of some applications of that models in the medical field.

II. INTRODUCTION

Commonly, the steps of image registration are the following: Cross-modal conversion, geometric transformation, measurement of the degree of similarity and iterative optimization search [1]. The proposal of image registration is computing the correlation (g) between the paired locations of the points in 2D (pixels) or 3D spaces (voxels) in two images (I_1 and I_2), and obtaining those locations to calculate the optimized measurement of similarity (E) [2], equation (1) shows how the optimized transformation is found according each previous parameter.

$$g_{opt} : I_1 \rightarrow I_2 = \text{optimum}(E(I_1 - g(I_2))) \quad (1)$$

It can be identified three types of analysis: *Intra-subject*, which compares unipersonal images acquired at different times, *Inter-subject*, which is acquired from different individuals, and *Multi-modality*, which implies analyzing images from different modalities: Computed Tomography (CT), Ultrasound (US), X-rays or Magnetic Resonance Imaging (MRI). In practice, it is possible acquiring a richer set of information by employing different complementary modalities; for example, a CT image gives information of hard tissue (bones and calcification) while MRI gives information of soft tissue structures. Additionally, employing the information from different modalities allows compensating geometrical distortions inherent to some modality or the noise induced by motion during the data acquisition process [3].

Depending on the image registration type, there are two main groups: rigid (RIR) and non-rigid (DIR). In RIR, the relation between pixels remains constant before and after the transformation. In DIR this relation can change. DIR are useful for soft tissues, or when structural changes occurs; for example, tumor shrinkage and/or weight loss; for example, tumor shrinkage and/or weight loss. Fig. 1 shows the DIR process.

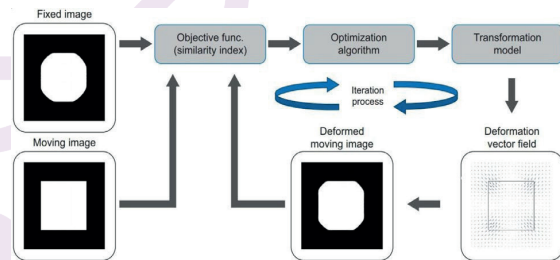


Fig. 1. Process of deformable image registration. From [2].

Transformation is a key step in that process, it is commonly developed to compensate the deformation of soft tissues or morphology changes [4]. In the following section the most popular transformation models are described.

III. TRANSFORMATION MODELS

There are two types of transformation models: non-parametric and parametric models. Non-parametric models calculate transformation vectors for all pixels in an image; in comparison to parametric models, non-parametric require a higher computation time, as the other only compute the local distance according to neighbor pixels [5].

A. PARAMETRIC METHODS

1) **B-spline model:** The B-spline (BSI) model is a polynomial function with limited support based on the use of

3D cubic B-splines to create a deformation field. A general equation for the deformation field can be expressed as follows:

$$f(x; \mu) = \sum_k \mu_k \beta^n \left(\frac{x}{h} - k \right) \quad (2)$$

where μ_k are the B-spline coefficients and h controls the knot spacing of the B-spline basis. The registration problem consists of finding the optimal μ [6].

It is a popular method because of its good smoothness constraints, the topological conservation [1], and its adaptability in 3D object modeling. One of the disadvantages of that method remains in its high computational cost. In this regard, it was recently proposed to use GPUs to reduce the computational time employing model parallelization [7].

2) Thin-plate spline model: The thin-plate spline (TPS) model is a global transformation method where the control points are represented by the forcing area (displacement between moving and fixed image). The deformation field at a pixel on the moving image can be expressed as follows:

$$U_k(x') = Ax' + B + \sum_{i=1}^2 w_i \cdot U(\|p_i - x'\|) \quad (3)$$

where A and B are the coefficients matrices, w is the weighting factor and U measures the distance from x' to the control point p_i in the moving image.

On the other hand, a TPS model was developed to solve the point matching problem due to the existence of outliers, which are points that do not have correspondence between pairs of images. For this purpose, the algorithm minimized the energy function by employing the following cost function:

$$\begin{aligned} [\hat{P}, \hat{f}] &= \underset{P, f}{\operatorname{argmin}} E(P, f), \\ E(P, f) &= \sum_{j=1}^N \sum_{i=1}^L p_{ij} \|y_j - f(x_i)\|^2 \\ &+ \lambda \|L f\|^2 - \zeta \sum_{j=1}^N \sum_{i=1}^L p_{ij}, \end{aligned} \quad (4)$$

where P is the correspondence matrix, X and y are the moving and fixed image, respectively, and L denotes the smoothness regularization.

It was demonstrated that this model can fail when a considerable amount of outliers are present. In this regard, it was proposed to regulate the energy function based on the intensity information of the extracted features [8].

Finally, an improved algorithm (TPS-HAMMER) was proposed by [9]. Here, HAMMER selects the driving voxels as control points to find, which can be selected previous to the registration process according to the anatomical structures of interest. Finally, to achieve a robust evaluation the TPS model is employed to generate the deformation field.

3) Radial basis function: In the radial basis function (RBF), there are two main variations: Gaussian RBF and Wendland RBF. They are given by equation (5) and (6), respectively. Both create vector fields which perfectly interpolate the center of the basis function or the landmark between two pairs of images (considering moving and fixed images) [10].

$$\psi(\| \vec{r} \|) = e^{-\|\vec{r}\|^2 / \sigma^2} \quad (5)$$

The RBF support is infinite hence it can be approximated as $\| \vec{r} \| > \sigma$.

$$\psi(\| \vec{r} \|, \rho) = \left(1 - \frac{\|\vec{r}\|}{\rho} \right)^4 \left(4 \frac{\|\vec{r}\|}{\rho} + 1 \right) \quad (6)$$

where ρ is the support.

Then, in the following equation, u is the landmark displacement field at position r and \vec{r}_{Ri} is the position of landmarks in the reference image.

$$u(\vec{r}) = \sum_{p=x,y,z} \vec{e}_p \sum_{i=1}^M \alpha_{ip} \psi(\|\vec{r} - \vec{r}_{Ri}\|) \quad (7)$$

where e_p is a unit vector along the p -axis, M is the number of landmarks, and α_{ip} is the interpolation condition needed to match the landmarks of both images.

This model achieves better results to register an image. Nevertheless, its calculation is often expensive. An interesting alternative approach was proposed by [11] to use RBF as nodal functions in the modified Shepard method to deal with inaccuracy, instability and global support. The same authors proposed a compactly supported RBF which has the advantage to work with many landmarks due to its low computational time [12].

B. NON-PARAMETRIC METHODS

1) Optical-flow model: Optical flow (OF) estimates the change in the brightness of each pixel in the (x, y) coordinates of an image I . As a result, flow vectors are generated in the points corresponding to the moving objects. This model is based on two assumptions: spatial smoothness and constant brightness intensity. When these assumptions are not satisfied, the output vector tends to be less reliable and not model appropriately the movement sequence. An OF equation can be expressed as (8):

$$I_x u + I_y v + I_t = 0 \quad (8)$$

where I_x, I_y, I_t are the image gradients from horizontal, vertical and time domain, respectively. Additionally, u and v are the temporal vectors that can be estimated by OF algorithms: Lukas-Kanade, Horn-Schunck or Farneback.

There have been added interesting techniques in order to achieve better results using OF, especially to deal with the lack of robustness to outliers. For instance, it has been used OF with weight functions derived from M-estimators to mitigate the effect of outliers [13]. In that work two M-estimators were used: Lorentzian M-estimator (equation (9)) and Tukey Biweight (equation (10)).

$$w_L(e_i) = \frac{1}{1 + (e_i/c\sigma)^2} \quad (9)$$

$$w_B(e_i) = \begin{cases} [1 - (e_i/c\sigma)^2]^2, & |e_i| \leq c\sigma \\ 0, & |e_i| > c\sigma \end{cases} \quad (10)$$

Where w denotes the weight function, e_i is the residual error at pixel i , σ is a scale parameter that represents the standard deviation of the residual errors and c is a constant that depends on the M-estimator which allows to control outliers; both of them have to be positive values.

Another interesting approach combines OF and gradient orientation to a multi-modal image registration from data with large deformation (i.e., images of respiratory motion); these images were provided by MRI and CT [14].

2) **Viscous fluid-flow model:** This kind of model can be represented by Navier Stokes partial different equation:

$$u(x', t + \delta) = u(x', t) + \delta v(x, t) - \delta v(x, t) \frac{\partial u(x', t)}{\partial x} \quad (11)$$

where δ is the time increment, v is the deformation velocity and x' is the location of the moving object.

This model has the advantage of providing a substantial degree of variability that can be used as *inter-subject* analysis; and, in comparison with OF, it is useful for large deformations[1].

3) **Demons model:** In Demons model, it is considered that the voxels in the reference image act as local forces capable to displace the voxels in the moving object to be consistent with the reference image [15]. The displacement vector can be expressed by equation (12), which is the basic Demons model.

$$d\mathbf{r}^{(n+1)} = \frac{(I_m^{(n)} - I_s^{(0)}) \nabla I_s^{(0)}}{(I_m^{(n)} - I_s^{(0)})^2 + |\nabla I_s^{(0)}|^2} \quad (12)$$

where I_m and I_s are the intensity of the static and moving objects, respectively.

Recently, variations to this model have been developed to overcome its limitation and guarantee the topological structure of the image [1]. One of the most widely used models is the diffeomorphic demons, which is suitable for small and large deformation. For instance, in the framework of [16], large deformations are captured with a feature matching technique, which uses spectral correspondence instead of image gradients. This approach allows to capture global geometrical similarities by performing spectral correspondence using an enhanced *Log-Demons* algorithm, which energy is expressed as in equation (13):

$$E(f, m, \exp(c), \exp(v)) = \frac{\alpha_f^2}{2} (\|I_F - I_{M \circ \exp(c)}\|^2 + \|I_{F \circ \exp(-c)} - I_F\|^2) + \frac{\alpha_s^2}{2} (\|x_F - x_{M \circ \exp(c)}\|^2 + \|x_{F \circ \exp(-c)} - x_F\|^2) + \frac{\alpha_x^2}{2} (\|X_F - X_{M \circ \exp(c)}\|^2 + \|X_{F \circ \exp(-c)} - X_F\|^2) + \alpha_x^2 \text{dist}(c, v)^2 + \alpha_T^2 \text{Reg}(v) \quad (13)$$

where F and M are the fixed and moving image, respectively; c is the correspondence, v is the velocity field, $I(\cdot)$ is the pixel intensity, $x(\cdot)$ is a point coordinate, α_i, s, g are parameters to control intensity, space and geometry consistency, respectively; finally, α_x, T are the traditional Demons parameters, which control the step size and the regularization.

Additionally, it was proposed the use of certainty maps with multi-channel diffeomorphic Demons to refine the process of image registration [17]. For this purpose, the basic

diffeomorphic Demons algorithm was modified by incorporating a channel local certainty as follows:

$$\mathbf{u}_i = \frac{(D_i - T_i) \nabla T_i}{\nabla T_i^2 + (D_i - T_i)^2}; c_i = \|\nabla T_i^T \nabla T_i\| \quad (14)$$

where S and T are the moving image and the fixed image; d is the displacement field ($D = S \circ d$)

To update the channels, a weighted averaging expression was employed as follows:

$$u = \frac{\sum_i c_i u_i}{\sum_i c_i} \quad (15)$$

C. DEEP LEARNING METHODS

An interesting approach is proposed to improve the accuracy and computation time of registration models. It is based on learned correlation models to find the deformation field in the first stage of the registration [18]. Additionally, to reduce computation time, it was proposed the use of generative adversarial networks; the parameters of the Convolutional Neural Networks (CNN) can be expressed in equation (16) [19].

$$\hat{\theta} = \argmin_{\theta_G} \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N l^{SR}(I^{Trans}, I^{Ref}, I^{Flt}) \quad (16)$$

where l^{SR} is the loss function, I^{Trans} is the transformed image, I^{Ref} is the fixed image and I^{Flt} is the input floating image.

In addition, a regression-based CNN was proposed extracting the features which allows to predict the parameters for a multi-modal image registration [20]. Recently, a deep learning-based framework *FlowReg* was developed by [21]. It is based on CNN and it is useful to register neurological images using OF. *FlowReg-A* is a 3D affine registration network that corrects global differences between fixed and moving objects while objects and *FlowReg-O* is based on OF method obtains the deformation field by employing the affine values obtained from a previous step, in order to align the moving and the fixed image (see Fig. 2).

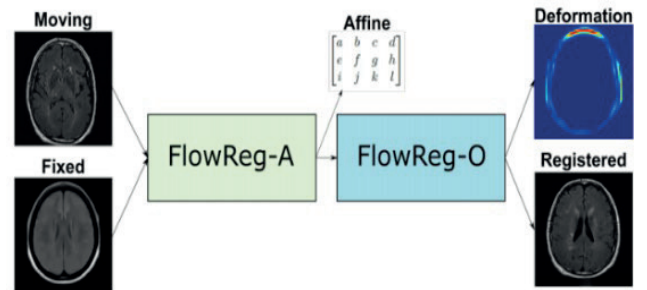


Fig.2. Affine ((FlowReg-A) and optical flow ((FlowReg-O) componen. From [21].

It was evaluated the use of CNN and Recurrent Neural Networks to calculate the registration parameters; this method shows good performance in multi-modal MR and CT images [22]. A different approach for diffeomorphic registration was proposed by [23], which consists on a multi-modal probabilistic model based on a conditional variational autoencoder

IV. APPLICATIONS

Improve images for diagnosis. The brain structure is complex due the shape and size of its anatomical structures. Image registration becomes in a powerful tool to overcome this problem. For instance, image registration has been used to diagnosis Alzheimer from MRI employing the TPS-HAMMER algorithm [9] and the BSI model [24].

Cardiac motion estimation. Cardiac motion estimation is an essential tool for the diagnosis of cardiovascular diseases from ultrasound images. Typically, that images can be affected by several artefacts, which disturb the displacement between consecutive points. To overcome this problem, it was introduced a robust OF estimation, previously described [13]. Similarly, it was proposed using B-spline models of Fourier to pairwise regularization after the image registration for cardiac motion estimation [25].

Radiation Therapy. The DIR was employed to analyze images between exhalation and inhalation processes, from images captured through CT of radiotherapy patients with livercancer, in order to identify the accumulated breathing dose in a tumor or normal tissue [26]. It will allows to improve the monitoring of the disease and avoids problems of toxicity.

V. CONCLUSION

A brief survey of transformation models was provided in this document including some relevant applications. These models have the potential to continue growing in the improvement of radiological images. Selecting a model depends on choosing the appropriate parameters and the medical application, some methods are suitable for small deformation (optical flow) and others are able to calculate large deformations (RBF, BSI and diffeomorphic Demons models); however, the computational time in those methods for large deformation can be high. In this regard, the registration speed can be improved using GPUs. Finally, it is important to focus the attention on developing automatic methods able to select the best features of an image, the parameters of the process of image registration and identify the deformation fields.

REFERENCES

- [1] M. Wang and P. Li, "A review of deformation models in medical image registration," *Journal of Medical and Biological Engineering* **39**(1), pp. 1–17, 2019.
- [2] G. Song, J. Han, Y. Zhao, Z. Wang, and H. Du, "A review on medical image registration as an optimization problem," *Current Medical Imaging* **13**(3), pp. 274–283, 2017.
- [3] J. Kybic, "Elastic image registration using parametric deformation models," tech. rep., EPFL, 2001.
- [4] J. Liu, G. Singh, S. Al'Aref, B. Lee, O. Oleru, J. K. Min, S. Dunham, M. R. Sabuncu, and B. Mosadegh, "Image registration in medical robotics and intelligent systems: fundamentals and applications," *Advanced Intelligent Systems* **1**(6), p. 1900048, 2019.
- [5] S. Oh and S. Kim, "Deformable image registration in radiation therapy," *Radiation oncology journal* **35**(2), p. 101, 2017.
- [6] W. Feng, S. J. Reeves, T. S. Denney, S. Lloyd, L. Dell'Italia, and H. Gupta, "A new consistent image registration formulation with a b-spline deformation model," in *2009 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*, pp. 979–982, IEEE, 2009.
- [7] O. Zachariadis, A. Teatini, N. Satpute, J. Gómez-Luna, O. Mutlu, O. J. Elle, and J. Olivares, "Accelerating b-spline interpolation on gpus: Application to medical image registration," *Computer methods and programs in biomedicine* **193**, p. 105431, 2020.
- [8] J. Yang, "The thin plate spline robust point matching (tps-rpm) algorithm: A revisit," *Pattern Recognition Letters* **32**(7), pp. 910–918, 2011.
- [9] G. Wu, P.-T. Yap, M. Kim, and D. Shen, "Tps-hammer: Improving hammer registration algorithm by soft correspondence matching and thin-plate splines based deformation interpolation," *NeuroImage* **49**(3), pp. 2225–2233, 2010.
- [10] N. Shusharina and G. Sharp, "Analytic regularization for landmark-based image registration," *Physics in Medicine & Biology* **57**(6), p. 1477, 2012.
- [11] R. Cavoretto, A. De Rossi, B. Quatember, et al., "Landmark-based registration using a local radial basis function transformation," *J. Numer. Anal. Ind. Appl. Math* **5**, pp. 141–152, 2011.
- [12] R. Cavoretto and A. De Rossi, "Analysis of compactly supported transformations for landmark-based image registration," *Applied Mathematics & Information Sciences* **7**(6), p. 2113, 2013.
- [13] N. Ouzir, A. Basarab, O. Lairez, and J.-Y. Tourneret, "Robust optical flow estimation in cardiac ultrasound images using a sparse representation," *IEEE transactions on medical imaging* **38**(3), pp. 741–752, 2018.
- [14] M. Heinrich, J. Schnabel, F. Gleeson, F. Brady, and M. Jenkinson, "Non-rigid multimodal medical image registration using optical flow and gradient orientation," *Proc. Medical Image Analysis and Understanding*, pp. 141–145, 2010.
- [15] F. Khalifa, G. M. Beache, G. Gimel'farb, J. S. Suri, and A. S. El-Baz, "State-of-the-art medical image registration methodologies: A survey," in *Multi modality state-of-the-art medical image segmentation and registration methodologies*, pp. 235–280, Springer, 2011.
- [16] H. Lombaert, L. Grady, X. Pennec, N. Ayache, and F. Chieriet, "Spectrallog-demons: diffeomorphic image registration with very large deformations," *International journal of computer vision* **107**(3), pp. 254–271, 2014.
- [17] D. Forsberg, Y. Rath, S. Bouix, D. Wassermann, H. Knutsson, and C.-F. Westin, "Improving registration using multi-channel diffeomorphic demons combined with certainty maps," in *International Workshop on Multimodal Brain Image Analysis*, pp. 19–26, Springer, 2011.
- [18] M. Kim, G. Wu, P.-T. Yap, and D. Shen, "A general fast registration framework by learning deformation-appearance correlation," *IEEE Transactions on Image Processing* **21**(4), pp. 1823–1833, 2011.
- [19] D. Mahapatra, S. Sedai, and R. Garnavi, "Elastic registration of medical images with gans," *arXiv preprint arXiv:1805.02369*, 2018.
- [20] K. T. Islam, S. Wijewickrema, and S. O'Leary, "A deep learning based framework for the registration of three dimensional multimodal medical images of the head," *Scientific Reports* **11**(1), pp. 1–13, 2021.
- [21] S. Mocanu, A. R. Moody, and A. Khademi, "Flowreg: Fast deformable unsupervised medical image registration using optical flow," *arXiv preprint arXiv:2101.09639*, 2021.
- [22] S. Sun, J. Hu, M. Yao, J. Hu, X. Yang, Q. Song, and X. Wu, "Robust multimodal image registration using deep recurrent reinforcement learning," in *Asian Conference on Computer Vision*, pp. 511–526, Springer, 2018.
- [23] J. Krebs, H. Delingette, B. Mailhé, N. Ayache, and T. Mansi, "Learning a probabilistic model for diffeomorphic registration," *IEEE transactions on medical imaging* **38**(9), pp. 2165–2176, 2019.
- [24] D. P. Shamonin, E. E. Bron, B. P. Lelieveldt, M. Smits, S. Klein, and M. Staring, "Fast parallel image registration on cpu and gpu for diagnostic classification of alzheimer's disease," *Frontiers in neuroinformatics* **7**, p. 50, 2014.
- [25] H. Wiputra, W. X. Chan, Y. Y. Foo, S. Ho, and C. H. Yap, "Cardiac motion estimation from medical images: a regularisation framework applied on pairwise image registration displacement fields," *Scientific reports* **10**(1), pp. 1–14, 2020.
- [26] M. Velec, J. L. Moseley, C. L. Eccles, T. Craig, M. B. Sharpe, L. A. Dawson, and K. K. Brock, "Effect of breathing motion on radiotherapy dose accumulation in the abdomen using deformable registration," *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* **80**(1), pp. 265–272, 2011.

Sistema Informático para el Análisis de la Sincronía de Contracción Cardíaca

Ma. Paula León Herrera
IB-DEII
Universidad Iberoamericana Ciudad de México
CDMX, México
leon_mapau@hotmail.com

Norma Paola Rosales Herrera
IB-DEII
Universidad Iberoamericana Ciudad de México
CDMX, México
norma_prh@hotmail.com

Enrique Vallejo
Centro Médico ABC
Campus Observatorio,
CDMX, México
vallejo.enrique@gmail.com

Raquel Valdés-Cristerna
LINI-CBI
Universidad Autónoma Metropolitana
CDMX, México
ravc@xanum.uam.mx

Erik Bojorges-Valdez
IB-DEII
Universidad Iberoamericana Ciudad de México
CDMX, México
erik.bojorges@ibero.mx

Luis Jiménez-Ángeles
ISB-DIMEI-FI
Universidad Nacional Autónoma de México
CDMX, México
luis.jimenez@comunidad.unam.mx

Abstract— El objetivo de este proyecto es desarrollar un sistema informático, denominado **VentriQuant**, para la evaluación cuantitativa de la sincronía de contracción cardíaca (SCC). Un deterioro en la SCC es uno de los principales indicadores clínicos de la evolución del síndrome de insuficiencia cardíaca (IC), considerada la primera causa de muerte a nivel mundial. El sistema **VentriQuant** incorpora los métodos de cuantificación que ya han sido validados y utilizados en la clínica; pero además pretende incorporar nuevos algoritmos e índices con la finalidad de ampliar su uso y evaluar su utilidad clínica. Se espera que el sistema **VentriQuant** brinde apoyo al ampliar el acceso a los especialistas en imagen cardiovascular a nuevas herramientas y métodos de análisis, y genere la posibilidad de realizar diagnóstico remoto e incrementar la reproducibilidad en la evaluación cuantitativa y objetiva, con una directa repercusión en un mejor diagnóstico y seguimiento de los pacientes con IC. El sistema **VentriQuant** es fácil de usar, su manejo es sencillo e intuitivo y muestra la información importante para la evaluación de la sincronía de contracción de ambos ventrículos.

Keywords— Sistema informático, sincronía de contracción cardíaca, ventriculografía.

I. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (EC) son la primera causa de muerte a nivel mundial y en México [1]. Acorde a cifras de la ONU [2], el número de muertes causadas al año es de 17.9 millones. Dentro de las EC, la Insuficiencia Cardíaca (IC) destaca como el más común de los padecimientos.

La IC es un síndrome clínico en el cual el corazón no es capaz de satisfacer las demandas metabólicas del organismo a causa de limitaciones funcionales en el llenado ventricular (diástole), en la eyección (sístole) o en ambos. Se trata de una enfermedad heterogénea, progresiva y crónica con síntomas tales como fatiga, disnea en reposo o con el esfuerzo y retención de líquidos en los pulmones, abdomen o extremidades, entre otros [3].

Una de las principales manifestaciones de la IC es la pérdida de la fuerza y sincronía (homogeneidad) en la contracción mecánica de los ventrículos; es por ello que diversos índices basados en el procesamiento de imágenes médicas han sido propuestos como métodos diagnósticos para evaluar dicha sincronía, y pueden emplearse además

como predictores de la respuesta a un determinado tratamiento [4,5].

En la actualidad los especialistas se enfrentan a diversos factores que limitan la accesibilidad a sistemas informáticos de cuantificación de dichos índices, como lo son el costo, la facilidad de uso de algunas plataformas, la portabilidad del sistema de procesamiento, la reproducibilidad en la evaluación, por mencionar algunas limitantes.

Las modalidades de imágenes más utilizadas en la práctica clínica para la evaluación de la función del corazón son la ecocardiografía, las técnicas con radionúclidos (medicina nuclear), la resonancia magnética cardíaca y la tomografía axial computarizada multicorte.

La ventriculografía radioisotópica en equilibrio (VRIE) consiste en la adquisición de un conjunto de imágenes, o *frames*, que representan la distribución espacial de un radiofármaco en un instante específico del ciclo cardíaco y relaciona proporcionalmente la intensidad de los píxeles con el volumen ventricular. La VRIE es uno de los métodos más eficaces, con alta reproducibilidad para la evaluación no invasiva de la función ventricular y es considerado el “estándar de oro” en la cuantificación de la función ventricular derecha [6]. Tiene un elevado valor diagnóstico y es considerada como una de las modalidades de imagen con el menor costo relativo; se define al costo relativo como la existencia de un riesgo mínimo para el paciente.

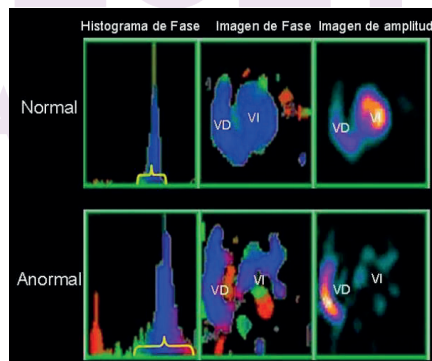


Fig. 1. Imágenes de fase y de amplitud, calculadas por el método de análisis de fase por Fourier, para un sujeto con patrón de contracción normal y un sujeto con anomalías en el patrón de contracción. VI = ventrículo izquierdo, VD = ventrículo derecho.



El análisis de Fase por Fourier (AFF) está basado en el ajuste de las evoluciones temporales de los píxeles del conjunto de imágenes al primer armónico de la transformada de Fourier [7]. Como resultado, se obtiene una imagen caracterizada por una codificación de colores en la región ventricular que refleja la homogeneidad en la contracción (ver Figura 1). Este análisis es útil en la detección de anomalías tanto en el sistema de conducción como en los patrones de contracción ventricular [8] y es uno de los métodos más empleados en la evaluación de la sincronía de contracción ventricular con imágenes VRIE.

Sin embargo, el método de AFF está limitado debido a que asume un comportamiento específico del tipo senoidal de las series de tiempo que describen la dinámica de la contracción del ventrículo izquierdo [9].

El Análisis de Factores de Estructuras Dinámicas (AFED) es otro método empleado en el análisis de imágenes VRIE que identifica a los componentes principales asociados (PCA) con la dinámica de contracción ventricular sin asumir un comportamiento específico de la misma; y supera así la limitación del AFF [9]. Dentro de estos factores existen 3 (F1, F2 y F3) que son los más representativos de la dinámica de contracción cardíaca: el factor F1 está asociado con la dinámica de contracción ventricular y el factor F2 con el comportamiento de la región auricular. El factor F3 está espacialmente correlacionado con el lugar donde se existe una contracción anormal [9].

II. OBJETIVOS

La principal contribución de este proyecto es ofrecer un sistema informático que permita la evaluación cuantitativa de la sincronía de contracción cardíaca, ya que la pérdida de esta sincronía es uno de los principales indicadores clínicos de la evolución de la Insuficiencia Cardíaca, considerada una de las primeras causas de muerte a nivel mundial.

Por lo anterior, se consideró justificado el desarrollo de un sistema informático que permita ampliar el acceso a los métodos de análisis a los especialistas en imagen cardiovascular y potencialice la oportunidad de realizar diagnóstico remoto e incrementar la reproducibilidad en la evaluación y su directa repercusión en un mejor diagnóstico y seguimiento de los pacientes.

El sistema informático pondrá a disposición de los especialistas los métodos que ya han sido validados y utilizados en su práctica clínica, pero además incorporará nuevos algoritmos e índices que el grupo de investigación ha reportado, con la finalidad de ampliar el uso y evaluar la utilidad clínica de los mismos.

III. METODOLOGÍA

A. Imágenes VRIE de sujetos controles y de sujetos con cardiopatías.

Para la realización del proyecto se emplearon 3 grupos de imágenes: una correspondiente a la población de sujetos control, otra con sujetos con bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His y una tercera con sujetos con miocardiopatía dilatada primaria.

La población de sujetos control consistió en un conjunto de 23 imágenes VRIE adquiridas de 18 hombres y 5 mujeres; con edad promedio de 28 ± 5 años, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo de $60 \pm 5.84\%$; con baja probabilidad de

enfermedad arterial coronaria y sin historia o evidencia clínica de infarto agudo del miocardio. De acuerdo con el historial clínico registrado en la base de datos de las imágenes, esta población de individuos tuvo un electrocardiograma (ECG) sin anomalías y no tuvo anomalías en la contractilidad evaluada por ecocardiografía. Los exámenes de laboratorio (sodio, potasio, creatinina, hormonas tiroideas) y la placa de rayos X fueron normales. Después de una evaluación clínica, el corazón fue considerado como normal.

El bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His (BCRIHH) es una cardiopatía que ocurre cuando se interrumpe el impulso eléctrico que viaja de las aurículas a los ventrículos y origina una duración del complejo QRS del electrocardiograma mayor a 0.120 segundos. Esto ocasiona asincronía de contracción interventricular que tiene una progresión hacia la IC. Este población de sujetos consistió de un conjunto de 15 imágenes VRIE de individuos asintomáticos (8 hombres y 7 mujeres), con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo mayor a 45%; con diagnóstico de BCRIHH de acuerdo a los siguientes criterios establecidos por la New York Heart Association (NYHA) [10]: duración del complejo QRS mayor que 0.120 s, en presencia de ritmo sinusal o ritmo supraventricular con complejos QS o RS en la derivación V1, con complejos QR o R empastados en V5-6 y desviación del eje del QRS a la izquierda; sin sintomatología cardiovascular y sin historia de infarto del miocardio y/o insuficiencia cardíaca.

Los sujetos con miocardiopatía dilatada primaria (MCD) de origen idiopático fueron clínicamente diagnosticados con IC. Además, los sujetos presentaron contractilidad anormal tanto interventricular como intraventricular y cumplieron todos los criterios para ser candidatos a una terapia de resincronización cardíaca. Esta población de sujetos consistió en un conjunto de imágenes de 15 individuos, con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo de $22.2 \pm 6.7\%$; con una duración del complejo QRS promedio de 0.160 ± 0.026 segundos y con insuficiencia cardíaca clase III o IV de acuerdo con la NYHA [10].

B. Procesamiento y análisis de imágenes.

Las imágenes VRIE de todas las poblaciones seleccionadas han sido pre-procesadas con el software Matlab (2020A, The MathWorks Inc.). Se removieron las fluctuaciones estadísticas de las imágenes mediante la aplicación de un filtro pasa-bajas tipo gaussiano, con un kernel de 5X5 píxeles y una desviación estándar de 5 píxeles; con el objetivo de eliminar el contenido de alta frecuencia de las imágenes y poder delimitar los contornos de las cavidades ventriculares.

Las imágenes de fase fueron despegadas con una escala de color continua correspondiente a ángulos entre 0 y 360 grados. Las regiones del ventrículo izquierdo (VI), ventrículo derecho (VD) y la masa ventricular (V) fueron delimitadas manualmente sobre cada imagen de fase por medio de un experto ciego a las condiciones de los sujetos y/o simulaciones. Un histograma de fase es generado por cada una de las regiones de interés evaluadas (ROI), con el valor del ángulo en las abscisas y la frecuencia de aparición del ángulo en las ordenadas, con un intervalo de clase de 60 grados. Para cada sujeto se calcularon los índices promedio, desviación estándar y la moda. Estos índices fueron considerados como el conjunto de características que describen el patrón de contracción ya que se han utilizado



como indicadores de riesgo y pronóstico en la práctica clínica.

Los métodos AFF y AFED fueron programadas con el software Matlab (2020B, The MathWorks Inc). Se construyó y analizó la curva de la evolución temporal de la actividad, denominada curva de actividad-tiempo (CAT). Dado que el radiofármaco administrado se distribuye uniformemente en la circulación sanguínea, las variaciones en la actividad son proporcionales a las variaciones del volumen. Por lo tanto, la representación gráfica de la actividad contenida en un ventrículo durante el ciclo cardíaco se denomina curva de volumen ventricular.

IV. RESULTADOS

A. Desarrollo y evaluación de un prototipo del sistema informático para la cuantificación de la sincronía de contracción cardíaca.

Se programó una versión preliminar del sistema informático para la cuantificación de la sincronía de contracción cardíaca. El prototipo se desarrolló con el software Matlab (2018A, The MathWorks Inc), con las herramientas del desarrollo de interfaces de usuario (GUI) y las librerías de procesamiento de señales e imágenes (ver figura 2).



Fig. 2. Pantalla principal del primer prototipo del sistema informático.

El prototipo permitió obtener y recolectar los requerimientos de un usuario médico especialista en imagen cardiovascular. Dichos requerimientos fueron ordenados en importancia y traducidos a especificaciones técnicas que debe cumplir acorde a la metodología descrita en [11]. Las especificaciones técnicas permitirán redefinir el prototipo para determinar su funcionalidad por medio de la evaluación por parte de al menos 2 especialistas en imagen cardiovascular.

B. Pruebas de utilidad del sistema informático.

La utilidad del sistema informático se define como la capacidad que tiene en proporcionar las herramientas necesarias para su fin y ser considerado por los especialistas como fácil de usar [11]. Las pruebas de utilidad del sistema informático se desarrollarán en 2 etapas; en la primera se pretende obtener el 85% de errores con 5 especialistas; es decir, se enfoca en la funcionalidad del sistema. En la segunda etapa se obtendrá el 15% de los errores restantes; es decir, se profundiza en términos de la arquitectura de la información, el flujo de tareas y las necesidades del usuario.

A continuación se enlistan algunos de los principales comentarios emitidos por parte de los evaluadores del sistema informático durante la primer etapa de las pruebas.

- Se requiere de un buscador de imágenes más amigable.
- Se requiere mejorar la señalización de cada sección.
- Se debe aumentar el tamaño de letra en diferentes secciones.
- Se requiere un diseño más intuitivo.

C. Desarrollo y evaluación de un segundo prototipo del sistema informático para la cuantificación de la sincronía de contracción cardíaca.

Tras los resultados de esta primera etapa de evaluación, se programó un segundo prototipo con el software Matlab (2020B, The MathWorks Inc); se emplearon las herramientas del desarrollo de interfaces de usuario (GUI) y las librerías de procesamiento de señales e imágenes (ver figura 3).

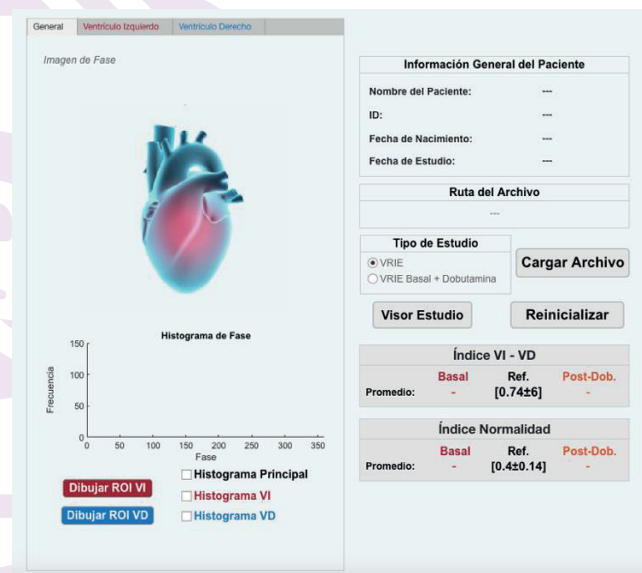


Fig. 3. Pantalla principal del segundo prototipo del sistema informático.

Este segundo prototipo integra las principales observaciones hechas por los evaluadores en un nuevo diseño de la interfaz. Dicha interfaz presenta una mejor distribución de los elementos, mayor tamaño de letra y secciones más claras e intuitivas para el usuario, además de un buscador más amigable y dinámico; se conservó la funcionalidad del primer prototipo.

La funcionalidad de la segunda versión del prototipo fue validada al comparar su desempeño respecto al primer prototipo al analizar los grupos de imágenes VRIE anteriormente descritos; el resultado del análisis fue similar, con lo cual se aseguró la correcta funcionalidad del sistema. Sin embargo, el sistema se encuentra en la segunda etapa de las pruebas de utilidad.

V. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.

El sistema informático desarrollado incorpora los métodos de análisis que ya han sido ampliamente utilizados y validados en la práctica clínica y además incluye los métodos de cuantificación que nuestro grupo de investigación ha propuesto en diferentes publicaciones. Los resultados preliminares de este proyecto consisten en la identificación, procesamiento y análisis de 3 conjuntos

poblacionales (Normales, BCRIHH y MCD), con las cuales se identificaron los parámetros de los filtros necesarios para remover las fluctuaciones estadísticas inherentes a la adquisición de las VRIE. El análisis de los patrones de sincronía de contracción cardíaca de las poblaciones estudiadas lo hemos reportado en [9].

Se desarrolló una versión preliminar del sistema informático el cual ha sido puesto a disposición a 5 médicos especialistas en cardiología nuclear, con el objetivo de evaluar su utilidad clínica. Es importante identificar que los médicos evaluadores coinciden en que el sistema informático ofrece las siguientes ventajas:

- Fácil de usar.
- El manejo es sencillo e intuitivo.
- Muestra la información importante para la evaluación de la sincronía de contracción tanto del ventrículo izquierdo como derecho.

Dentro de las áreas de oportunidad, los expertos coinciden en que se debe trabajar en la compatibilidad del sistema para que pueda ser instalado en cualquier sistema operativo y mejorar el tamaño de las letras en algunas de las secciones. Todos estos comentarios fueron tomados en cuenta en el rediseño del sistema; se obtuvo una nueva interfaz con una mejor distribución de los elementos, mayor tamaño de letra y secciones más claras e intuitivas para el usuario, así como un buscador más amigable. Este segundo prototipo del sistema se encuentra en la segunda etapa de evaluación por parte de otros expertos en imagen cardiovascular, tras lo cual se pretende tener una versión del sistema en una máquina virtual con controles de acceso. El uso de la máquina virtual permitirá ampliar la información recabada por los evaluadores, ya que podrá estar disponible para especialistas a nivel nacional o internacional e independiente del sistema operativo. Esto eliminará las restricciones de movilidad que impone la pandemia originada por el coronavirus SARS-CoV-2. Como un proceso de mejora continua, se implementará un método de procesamiento para la delimitación automática de las cavidades ventriculares.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos el tiempo y disposición de los médicos especialistas en imagen cardiovascular que colaboraron en la primera etapa de evaluación de la utilidad clínica del sistema informático: S. Hernández, C. Buelna, D. Cardosa, N. Canseco, A. Ortega y L. Quintero. Al programa UNAM-DGAPA-PAPIIT por el apoyo y financiamiento otorgado al proyecto TA102020 “Sistema informático para la evaluación de la sincronía de contracción cardíaca.”

REFERENCIAS

- [1] Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (2021). Características de las Defunciones Registradas en México Durante Enero a Agosto de 2020, Comunicado de prensa número 61/21.
- [2] Organización Mundial de la Salud. (2020). Estadísticas sanitarias mundiales 2020: monitoreando la salud para los ODS, objetivo de desarrollo sostenible. Organización Mundial de la Salud. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338072>. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- [3] Huffman MD, Roth GA, Sliwa K, et al. Heart Failure. In: Prabhakaran D, Anand S, Gaziano TA, et al., editors. Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders. 3rd edition. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2017 Nov 17. Chapter 10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525153/> doi: 10.1596/978-1-4648-0518-9_ch10
- [4] Saxon LA, De Marco T, Stevenson LW, Costanzo MR, Tomaselli GF, Young JB. Resynchronization therapy for heart failure. NASPE Expert Consensus Statement, 1-39, 2003.
- [5] Dickstein K, Cohen - Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole - Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. European Journal of Heart Failure, 2008, 10(10), 933-989.
- [6] Vallejo E. La ventriculografía radioisotópica en equilibrio: utilidad en la cardiopatía isquémica. Arch Cardiol Mex. 2004;74(Suppl: 2):515-517.
- [7] Botvinick E, Fraiss M, Shosa D, et al. An accurate means of detecting and characterizing abnormal patterns of ventricular activation by phase image analysis. Am J Cardiol, 50:289-97, 1982
- [8] Somsen GA, Verberne HJ, Burri H, Ratib O, Righetti A. Ventricular mechanical dyssynchrony and resynchronization therapy in heart failure: a new indication for fourier analysis of gated blood-pool radionuclide ventriculography. Nucl Med Commun, 27:105-112, 2006
- [9] Jiménez-Ángeles L, Valdés-Cristerna R, Vallejo E, Bialostozky D, Medina-Bañue-los V. Factorial phase analysis of ventricular contraction using equilibrium radionuclide angiography images. Biomedical Signal Processing and Control, 2009, 4(2), 149-161.
- [10] The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels, 9th ed. Boston: Little, Brown & Co.; 1994
- [11] Nielsen, J. (1994, April). Usability inspection methods. In Conference companion on Human factors in computing systems (pp. 413-414).

ISC R9
GUADALAJARA



Videolaringoscopia

1st Adrián Arguelles Peña
Centro Universitario de Ciencias
Exactas e Ingenierías
Universidad de Guadalajara
Guadalajara, Jalisco, México.
adrian.arguelles2920@alumnos.udg.mx

2nd Linda Valeria Chávez Ruiz
Centro Universitario de Ciencias
Exactas e Ingenierías
Universidad de Guadalajara
Guadalajara, Jalisco, México.
linda.chavez5606@alumnos.udg.mx

3rd Nydia Yisel Velazquez Cervantes
Centro Universitario de Ciencias
Exactas e Ingenierías
Universidad de Guadalajara
Guadalajara, Jalisco, México.
nydia.velazquez@alumnos.udg.mx

Abstract— Este documento presenta la realización de un videolaringoscopia tomando como principal objetivo disminuir costos en la fabricación de equipos de videolaringoscopia y de la misma manera reducir complicaciones al momento de realizar una intubación endotraqueal, asimismo, este proyecto abarca las tres áreas de validación de modulares.

Palabras clave—Videolaringoscopia, intubación, tráquea, SP02.

I. INTRODUCCION

La Intubación endotraqueal es un procedimiento médico en el cual se coloca una sonda en la tráquea a través de la boca o la nariz, en la mayoría de las situaciones de emergencia, se coloca a través de la boca, por esta razón, el manejo no exitoso de la vía aérea representa una de las principales causas de complicación en la práctica de la intubación endotraqueal, por ello es de vital importancia la actualización regular de los instrumentos médicos y el desarrollo de nuevas tecnologías aplicadas a la medicina.

En la actualidad donde se presencia una pandemia de COVID-19, conociendo que este padecimiento ataca directamente las vías respiratorias, la correcta utilización de esta técnica ha resultado indispensable para el manejo de pacientes afectados por esta enfermedad, por lo que implementar un videolaringoscopia hace que este procedimiento sea más sencillo y seguro, puesto que se tiene una imagen en tiempo real del trayecto por el que se realiza el recorrido endotraqueal. Realizamos este proyecto con el fin de obtener un videolaringoscopia con el cual se logrará disminuir considerablemente las afecciones que sufren los pacientes en los que se realiza una intubación endotraqueal en cuerdas vocales, faringe, labios y encías después de un procedimiento. A su vez, este dispositivo puede constituirse como herramienta de formación para el personal aprendiz, gracias a que su manejo es relativamente sencillo y el sistema de captura de imagen interna de la anatomía del paciente.

II. METODOLOGÍA

El proyecto inicia con una investigación sobre el funcionamiento y diseño de los videolaringoscopios, siguiendo un estricto proceso para mantener todo dentro de los estándares.

A. Diseño

El diseño principal del proyecto se realizó teniendo en cuenta que es necesario buscar opciones económicas y funcionales, dicho diseño se encuentra formalizado para la manera en que se utilizan los videolaringoscopios y por la estructura que la vía respiratoria presenta.

B. Impresiones 3D

Llevamos a cabo el diseño de nuestro videolaringoscopia el cual para presentar una calidad óptima y a su vez disminuir costos es materializado con ayuda de impresión 3D, se realiza el diseño de nuestro videolaringoscopia con ayuda del software de diseño 3D SolidWorks, posterior a ello se implementó la cámara endoscópica la cual tiene características específicas para poder ser ingresada dentro de la vía aérea, entre estas características se encuentra la resistencia al agua, presencia de una luz para una mejor imagen de vídeo y flexibilidad para un mejor manejo de la misma en todo momento, la interfaz es implementada con ayuda del software ViewPlayCap.

- Para fabricar el laringoscopia utilizamos un material conocido como ácido poliláctico (PLA). EL PLA es un polímero biodegradable producido a partir de diversos materiales renovables.
- Para el método de esterilización se puede utilizar esterilización por plasma de peróxido de hidrógeno, el cual es un método que trabaja a bajas temperaturas y es fácil y rápido. Este método se puede aplicar en el proceso de esterilización de distintos tipos de materiales como lo son los polietilenos, familia a la cual pertenece el PLA.

C. Sensor de SpO2

Consecutivamente se realizó el implemento del sensor de oximetría, el cual se ubicó alrededor de la cámara sin interferir en el área de visualización, posteriormente se realizó una interfaz con ayuda de una pantalla LCD modelo ST7735 TFT donde se implementó una ventana de visualización que permite observar el gráfico de la señal obtenida de SP02, la cual también tiene un proceso de acondicionamiento y filtrado para evitar que presenten valores erróneos.

En este proyecto utilizamos el sensor MAX 30100 el cual sirve como sensor de pulsioximetría y funciona a través de dos leds, un receptor y un emisor, los cuales trabajan por



medio de infrarrojo. El subsistema SpO2 de este sensor se maneja por cancelación de luz ambiental, por ello colocamos el sensor en un lugar separado de la fuente de luz de la cámara para que esta no interfiera en la medición de oximetría y se obtenga un resultado más rápido y preciso.

III. MATERIALES

- Equipo de impresión 3D, modelo creality Ender 3 V2.
- Filamento PLA (Ácido Poliláctico)
- Cámara endoscópica
- Sensor de oximetría MAX 30100
- PIC Arduino UNO
- Software de diseño 3D SolidWorks
- Software de impresión 3D Ultimaker Cura
- Software de programación Arduino
- Software de visualización de cámara endoscópica ViewPlayCap.
- Componentes de conexión de electrónica.

IV. RESULTADOS

Se obtuvieron los siguientes resultados a lo largo de la ejecución de la etapa de desarrollo, donde inicialmente se realizó la forma con ayuda del software de diseño 3D SolidWorks, como se muestra en la Figura 1, donde es posible ver la forma del videolaringoscopio.



Figura. 1 Diseño de videolaringoscopio en SolidWorks.

Posteriormente se realizó el procesamiento de la figura con ayuda del software de impresión 3D, ultimaker cura, en el cual se dio el resultado final para la impresión, el cual se muestra en la Figura 2, donde se presenta nuestro laringoscopio con un procesamiento de alta calidad listo para impresión 3D.

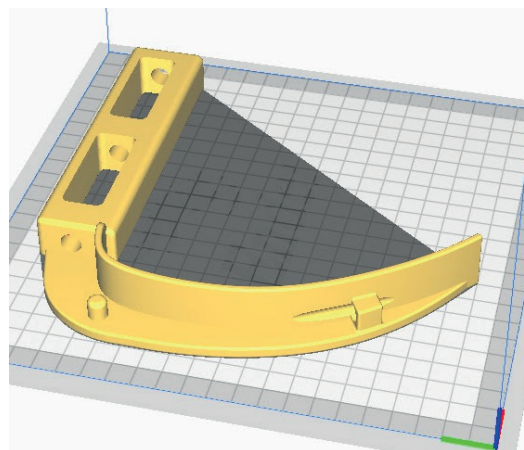


Figura. 2 Diseño final de impresión de laringoscopio en ultimaker cura.

Una vez que se efectuó la impresión con filamento PLA se desarrolló un proceso de eliminación de impurezas para que la pieza de laringoscopia presente la mejor calidad, como se muestra en la Figura 3 el videolaringoscopio después de un lijado de impurezas.



Figura. 3 Videolaringoscopio impreso.

Finalmente se realizó el armado del videolaringoscopio con la unión de la cámara endoscópica y la unión del sensor de oximetría, como se muestra en la Figura 4, donde se observa el videolaringoscopio completamente ensamblado.

Presentando exitosamente como producto final un equipo de videolaringoscopia el cual está conformado por una sola pieza la cual incluye el mango de laringoscopio y la hoja tipo macintosh en su medida #4 para pacientes adultos, con cámara endoscópica flexible y con resistencia al agua, sensor MAX 30100 para medición de oximetría, para la obtención de gráfica de oximetría y saturación de oxígeno.





Figura. 4 Videolaringoscopio armado.

V. DISCUSIÓN

Se desarrolló un videolaringoscopio funcional que sigue los estándares establecidos respetando el diseño propuesto por nosotros, que nos permite tener un modelo de videolaringoscopio de bajo costo sin perder calidad o usabilidad.

VI. CONCLUSIONES

Finalmente, obtuvimos un videolaringoscopio el cual cuenta con una medición de SpO₂, esto con el fin de agilizar y mejorar los resultados de esta medición ya que se está trabajando con un tejido el cual cuenta con una mejor irrigación sanguínea, debido a que la medición de oximetría clásica puede presentar datos imprecisos afectados por factores externos como la sudoración o alteraciones estéticas en las uñas. Al agregar la medición también consideramos que, en base a lo investigado, será útil para comprobar la irrigación de los tejidos que conforman la vía respiratoria, ya que al presentar obstrucciones estas se ven afectadas, lo cual será posible observar por los niveles de oxigenación que nuestro dispositivo nos presente.

La videolaringoscopia, con respecto a la laringoscopia convencional presenta muchas mejoras al tener una visión en tiempo real de la vía respiratoria, previniendo errores humanos al no tener una referencia real de la vía respiratoria, teniendo además aplicaciones en la enseñanza de dicho procedimiento.

REFERENCIAS

- [1] M. & D. P. Murariu, «PLA composites: From production to properties.,» *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 107, pp. 17-46, 2016.
- [2] C. G. Sheila, N. M. Raquel, P. Sacristán López y B. Fernández Navarro, «Plasma de peróxido de hidrógeno: método de esterilización rápido y seguro,» 29 diciembre 2019. [En línea]. Available: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/plasma-de-peroxido-de-hidrogeno-metodo-de-esterilizacion-rapido-y-seguro>.
- [3] P. Tack, J. Victor, P. Gemmel, L. Annemans. 3D-printing techniques in a medical setting: a systematic literature review. *Biomed Eng Online*. 2016 oct 21;15(1):115. doi: 10.1186/s12938-016-0236-4. PMID: 27769304; PMCID: PMC5073919.
- [4] Liaw CY, Guvendiren M. Current and emerging applications of 3D printing in medicine. *Biofabrication*. 2017 Jun 7;9(2):024102. doi: 10.1088/1758-5090/aa7279. PMID: 2858992
- [5] Glogov S. Endotrakhealna intubatsiia--evoliutsiia [Endotracheal intubation--its evolution]. *Khirurgiia (Sofia)*. 1990;43(3):65-73. Bulgarian. PMID: 2283779.
- [6] Peart O. Endotracheal intubation. *Radiol Technol*. 2014 May-Jun;85(5):578-9. PMID: 24806061.
- [7] Maxim Integrated, «Datasheets,» 2014. [En línea]. Available: <https://datasheets.maximintegrated.com/en/ds/MAX30100.pdf>. [Último acceso: 15 Septiembre 2021].



RYUJIN, Interfaz de Rehabilitación y Juego Serio para la Patologías Neuromuscular de Miembro Superior

David Bonilla Carranza
Divison de electronica y computacion
Universidad de Guadalajara, CUCEI
Guadalajara, Jal., México
jose.bcarranza@academicos.udg.mx

Liliana Castañeda Suarez
Divison de electronica y computacion
Universidad de Guadalajara, CUCEI
Guadalajara, Jal., México
liliana.castaneda@alumnos.udg.mx

Xochitlh Alejandra Cerda Garcia
Divison de electronica y computacion
Universidad de Guadalajara, CUCEI
Guadalajara, Jal., México
xochitlh.cerda@alumnos.udg.mx

Martín Contreras Martínez
Divison de electronica y computacion
Universidad de Guadalajara, CUCEI
Guadalajara, Jal., México
martin.contreras2914@alumnos.udg.mx

Marco Pérez-Cisneros
Divison de electronica y computacion
Universidad de Guadalajara, CUCEI
Guadalajara, Jal., México
marco.pcisneros@academicos.udg.mx

Resumen— Históricamente, los servicios de rehabilitación han tenido baja prioridad para muchos gobiernos, especialmente los que poseen inversión limitada en salud, lo que genera servicios mal coordinados y subdesarrollados [1]. Es por esto que nuestro proyecto se enfoca en la creación de una interfaz de rehabilitación con menor coste a largo plazo que sea posible utilizarla desde casa, esta interfaz de rehabilitación es conformada por un exoesqueleto de mano, un módulo de electromiografía y un videojuego, esta interfaz tendrá como finalidad ayudar al individuo a alcanzar el nivel más alto de función, independencia y calidad de vida posible, además de motivar la constancia y recurrencia de los pacientes a seguir el tratamiento al brindarles una opción cómoda a distancia, con un entorno motivador que facilita su participación en la rehabilitación. Este trabajo se muestra el proceso diseño y desarrollo el de prototipo creado.

Palabras clave—interacción basada en movimiento; rehabilitación; videojuegos

I. INTRODUCCIÓN

De acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en 2014, 6% de la población mexicana (aproximadamente 7.1 millones de personas) manifestó tener algún tipo de discapacidad, derivado de esta cifra, el 33% de los discapacitados tienen dificultad para mover o usar los brazos o manos, a pesar de la gran demanda de servicios de rehabilitación en México no se cuenta con la infraestructura suficiente para garantizar el acceso y atención constante a los pacientes [2]. Actualmente, la distancia, el tiempo y la constancia de una rehabilitación se ve limitada por la exigente rutina laboral y/o los bajos recursos o complicaciones para transportarse a las clínicas con servicio de rehabilitación, lo cual incrementa el porcentaje de ausencia y esto afecta directamente a la rehabilitación efectiva.

Debido a las actuales limitaciones de acceso a los servicios de salud este artículo presenta el diseño y desarrollo de una herramienta como complemento a la rehabilitación desde casa en pacientes con patologías neuromusculares que afectan la capacidad motriz de la mano (ELA, hemiplejía, parálisis cerebral etc.) mediante la creación de un videojuego operado a través de una órtesis, para así garantizar una mejoría en la calidad de vida de los pacientes y la reinserción social y

laboral de estos mediante un medio de entretenimiento que asegura la constancia de sesiones y asegurar el progreso en la condición motora.

El resto de artículo está organizado de la siguiente manera: en Sección II se describen una serie de antecedentes y aplicaciones relacionadas con la solución presentada. La Sección III presenta el diseño de la interfaz de rehabilitación. En la Sección IV se describe el videojuego que completa la interfaz. Finalmente, la Sección V contiene las conclusiones del trabajo realizado así como el trabajo futuro que plantea.

II. APLICACIONES RELACIONADAS

La tecnología digital es una herramienta que facilita y genera rapidez en los procesos de diversas actividades y la rehabilitación no es la excepción. A continuación se presentan algunos ejemplos de lo antes mencionado:

Experiencia sobre el uso de videojuegos en la rehabilitación neuropsicológica de pacientes con daño cerebral adquirido: Esta experiencia se llevó a cabo en el centro LESCER de tratamiento de la lesión cerebral. Este estudio señala que la verdadera utilidad de los videojuegos desde el punto de vista rehabilitador es que son capaces de ofrecer actividades cercanas a las experiencias en la vida real en un entorno motivador y protegido, ello facilita su participación en la rehabilitación. Se reitera también, la necesidad de que un profesional pauté al paciente en el modo de realizar la tarea. Así, los videojuegos pueden ser utilizados para alcanzar los objetivos de la terapia que son aprender o entrenar habilidades [3].

Aplicación de videojuegos en el tratamiento fisioterápico en lesionados medulares: Este proyecto fue llevado a cabo en el Hospital de Paraplégicos de Toledo, centro de referencia en España en rehabilitación integral de la lesión medular espinal, se trata de una experiencia sobre la inclusión de videojuegos con carácter lúdico en el tratamiento de fisioterapia, con previa valoración del estado físico y capacidades del paciente, para poder seleccionar adecuadamente las actividades y juegos más adecuados de manera individualizada [3].

Expertos de la UNAM: desarrollan videojuegos para la neuro-rehabilitación de personas que han sido afectadas en su motricidad superior (brazos y manos) por un evento vascular



cerebral (EVC), primera causa de discapacidad adquirida en adultos mayores.

La meta de los integrantes del Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Aplicaciones Interactivas para la Neuro-Rehabilitación (LANR), del Instituto de Fisiología Celular (IFC) es que los afectados inicien en forma temprana su terapia y con la mayor frecuencia posible, mediante videojuegos que les permitan hacer sus ejercicios en ambientes virtuales y desde la comodidad de su hogar.

Estos desarrollos están enfocados en apoyar la rehabilitación y no pretenden sustituir la terapia tradicional; serían un complemento que proporcione a los pacientes cierta independencia, “que no tengan que trasladarse a las clínicas o consultorios para recibir sus terapias” [4].

III. DISEÑO DE INTERFAZ DE REHABILITACIÓN

El desarrollo del proyecto se dividió en 4 fases, donde se experimentó con la creación de varios dispositivos con el objetivo de llegar un prototipo funcional, dentro de cada una de estas etapas se probaron diferentes materiales y los prototipos presentados en la fase 1, 2 y 3 fueron construidos con la únicamente finalidad de aprender acerca de la mecánica y el diseño para el exoesqueleto final.

A. Fase 1

En la primera fase tomamos el molde de la mano en la que se hicieron las pruebas, en la figura 1 se puede ver como recreamos un efecto de falanges distal, media y proximal con la madera, además cruzamos tramos de hilaza desde el extremo distal de cada dedo y fueron atados a un solo nodo, se sujetó la hilaza al servomotor con el cual generamos tensión para producir un efecto de flexión, la extensión era producida al posicionar el servo a 0° y disminuir la tensión del hilo [5].



Figura 1 Propuesta de prototipo fase 1

B. Fase 2

Para esta segunda fase se creó una base firme para continuar con el efecto de falanges y se utilizó un servomotor de alta potencia para flexionar las falanges que se encontraban en estado de reposo, generando tensión en el antebrazo para controlar el giro, sin embargo, como se puede ver en la figura 2, al ser el guante de material elástico este absorbía la fuerza y no conseguimos flexionar los dedos.

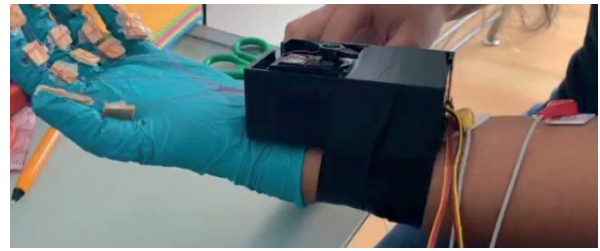


Figura 2 Propuesta de prototipo fase 2

C. Fase 3

Se decidió por optar por usar un sistema de eslabones mecánicos en lugar del método basado en tensiones como en las fases previas. En la figura 3 se muestra la prueba del prototipo. De acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en 2014, 6% de la población mexicana (aproximadamente 7.1 millones de personas) manifestó tener algún tipo de discapacidad, derivado de esta cifra, el 33% de los discapacitados tienen dificultad para mover o usar los brazos o manos, a pesar de la gran demanda de servicios de rehabilitación en México no se cuenta con la infraestructura suficiente para garantizar el acceso y atención constante a los pacientes [2]. Actualmente, la distancia, el tiempo y la constancia de una rehabilitación se ve limitada por la exigente rutina laboral y/o los bajos recursos o complicaciones para transportarse a las clínicas con servicio de rehabilitación, lo cual incrementa el porcentaje de ausencia y esto afecta directamente a la rehabilitación efectiva.

Debido a las actuales limitaciones de acceso a los servicios de salud este artículo presenta el diseño y desarrollo de una herramienta como complemento a la rehabilitación desde casa en pacientes con patologías neuromusculares que afectan la capacidad motriz de la mano (ELA, hemiplejía, parálisis cerebral etc.) mediante la creación de un videojuego operado a través de una órtesis, para así garantizar una mejoría en la calidad de vida de los pacientes y la reinserción social y en madera.



Figura 3 Propuesta de prototipo fase 3



D. Fase 4

Se diseñó el modelo 3D con las dimensiones específicas de un integrante del equipo para acoplar los segmentos y articulaciones, posteriormente, a este integrante se le dio acceso al Laboratorio “Inventores” para hacer uso de las impresoras 3D y así armar el prototipo físico el cual fue probado con el sistema de EMG (electromiografías) con un solo servomotor de alta potencia que proporcionaba el movimiento en el dedo medio, anular y meñique, cabe aclarar que este diseño mostró la necesidad de realizar correcciones en el diseño. En la figura 4 se muestra el diseño modelado en 3D realizado en el software de Blender™.

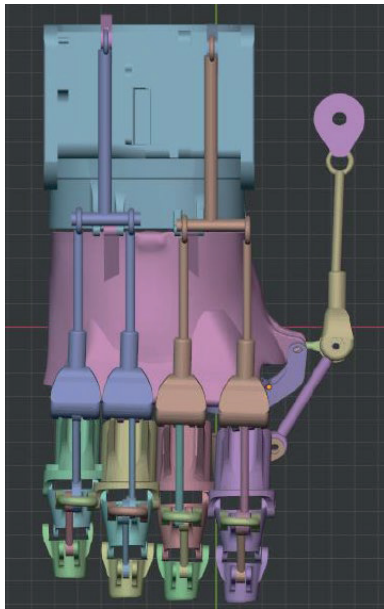


Figura 4 Modelado 3D articulado

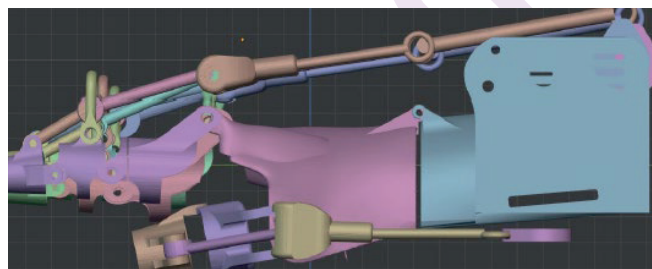


Figura 5 Modelo 3D frontal del interfaz completa

En la figura 5 se puede observar el diseño del modelado 3D de la vista lateral donde los soportes que sostiene la interfaz se integran de manera funcional a todo el cuerpo del diseño.

E. Diseño final

En la fase final se corrigieron los imperfectos del diseño, entre las correcciones se incluyen soportes fijos para los tres movimientos sugeridos en el videojuego, alargamiento de los eslabones para producir la flexión más pronunciada y se eliminó la unión previamente presentada con la lámina de acrílico para hacer una sola pieza sin articulación desde la junta de leva que es accionado por el servomotor. En la figura 6 se muestra el diseño final funcional de la interfaz de rehabilitación impreso en 3D.

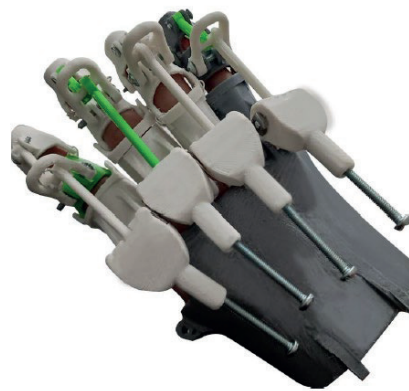


Figura. 6 Prototipo fase 4

IV. DISEÑO DE VIDEO JUEGO

El funcionamiento del videojuego/aplicación, parte de una conexión y selección inicial que te permite ubicar el trabajo físico de rehabilitación en los puntos específicos que así desees. Entonces, al haber conectado los electrodos e ingresado a la aplicación en tu teléfono, se abre una pantalla de selección de los puntos antes mencionados.



Figura 7 Portada de juego



Figura 8 Personajes de juego

Una vez que ésta acción ha sido realizada, cambia a la pantalla de Inicio del Juego en donde seleccionar un personaje como se muestra en la figura 8, después te emite una indicación, la cual es que “Recuerda revisar el instructivo antes de comenzar”, esto con el fin de realizar correctamente

los movimientos y entender el sentido y objetivo del nivel dentro de la dinámica del videojuego.

Una vez que, que se ha revisado el instructivo, se puede comprender lo siguiente:

Cuando el usuario tiene su mano derecha en una posición de flexión, la señal emite un dato que es captado por el videojuego como cero, y el personaje se encuentra en el punto más bajo dentro de la ventana del videojuego.

Cuando el usuario realiza una extensión de la mano, el personaje asciende paulatinamente de forma recta en la ventana, por lo que a mayor cantidad de movimientos de extensión, el personaje quedará en la posición correcta para atravesar los muros de fuego. Una vez dentro de la partida del juego, el personaje (mediante el usuario), acumulará un puntaje dictado por cada pared que atraviere correctamente y expresado en la parte superior.

Al llegar al puntaje máximo del nivel, o bien, haber fallado en atravesar alguna de las paredes, o haber llegado a un punto cero (tocado el piso) del control de movimiento del personaje, se retornará a la pantalla de inicio, emitiendo en ésta el puntaje máximo adquirido en los diferentes intentos de pasar el nivel.

Éstos datos, es información de uso que el fisioterapeuta o rehabilitador, puede utilizar para llevar un control del progreso del paciente, y entonces tal vez poder respaldar algunas afirmaciones que se han emitido dentro de nuestra investigación tales como: “Ha sido ampliamente demostrado que las personas se sienten más involucradas en un entorno de juego y menos contenidas en una consulta médica al interactuar en un entorno de realidad virtual” [6].

Para explicar de forma clara herramienta de rehabilitación, En la figura 9 se muestra un instructivo, el cual ayudará al usuario a tener una mejor experiencia al utilizar el dispositivo.



Figura 9. Instructivo

V. CONCLUSIONES

Para concluir este proyecto, notamos la dificultad para brindar una rehabilitación satisfactoria, el poco interés de la población y los gobiernos para buscar alternativas a las terapias de rehabilitación ya existente, y la necesidad de crear alternativas accesibles económicamente a las pocas existentes en el mercado, sin embargo dispositivos como el presentado en este informe pueden ser de gran utilidad a las personas que lo necesiten ya que es un dispositivo a bajo costo y sencillo de utilizar, brindando ayuda para prevenir y/o corregir los efectos

de los problemas neuromusculares que limitan el movimiento, desde el simple hecho de sostener un objeto, comer por sí solo o escribir a mano, este dispositivo puede brindar la ayuda necesaria para que una persona recupere parte de su independencia y con ello parte de su dignidad como ser humano.

Queda claro que este solo es un punto de partida para nuestro proyecto, falta desarrollarlo e implementarlo de forma específica para cada sector poblacional que lo requiere para observar si el dispositivo es capaz de promover mejoras en la movilidad a largo plazo con el uso constante.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, por permitirnos formarnos en sus aulas, por brindarnos todas las oportunidades de crecimiento profesional y personal.

También queremos agradecer al laboratorio de Inventores de División de Tecnologías para la Integración Ciber-Humana del Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías de la Universidad de Guadalajara por guiarnos en el proceso de realización de este proyecto de forma incondicional.

REFERENCES

- [1] Organización Mundial de la Salud (2017). Rehabilitación en los sistemas de salud [Online]. Disponible: https://www.who.int/disabilities/brochure_ES_2.pdf
- [2] Consejo Nacional para Prevenir la Discriminación (2017). Ficha temática: Personas con discapacidad [Online]. Disponible: <https://www.conapred.org.mx/userfiles/files/Ficha%20PcD%281%29.pdf>
- [3] M. Santamaria Pelaez (2013). Utilización de videojuegos aplicados al tratamiento rehabilitador de personas en situación de dependencia [Online]. Disponible: <https://www.isesinstituto.com/noticia/utilizacion-de-videojuegos-aplicados-al-tratamiento-rehabilitador-de-personas-en-situacion>
- [4] L. Romero (Mar 19, 2019). Desarrollan videojuegos para la neuro-rehabilitación. Ambientes virtuales y cómodos [Online]. Disponible: <https://www.gaceta.unam.mx/develop-videojuegos-para-la-neuro-rehabilitacion/>
- [5] C. Guzman, M. Oliver, B. Ortega. “Entendiendo la Mecatrónica en la Rehabilitación”, en X Congreso Internacional sobre Innovación y Desarrollo Tecnológico, Marzo 2013 [Imagen]. Imagen tomada de: https://www.academia.edu/16504550/Entendiendo_la_Mecatr%C3%B3nica_en_la_Rehabilitaci%C3%B3n
- [6] L. Romero (Mar 19, 2019). Desarrollan videojuegos para la neuro-rehabilitación. Ambientes virtuales y cómodos [Online]. Disponible: <https://www.gaceta.unam.mx/develop-videojuegos-para-la-neuro-rehabilitacion/>

Analysis and Classification of Human Motor Activities Associated with EEG Signals Using Neural Networks and Wavelet-based Feature Extraction

José Sebastián Ibarra

*Pontifical University Catholic of Peru
Lima, Peru*

Abstract—In the biomedical field, brain-computer interfaces (BCI) have been the object of study and research for various applications. In neuroscience, it is well known that electroencephalography (EEG) signals formed part in many research applications as a channel of BCI. The proposed project aims to implement an algorithm that allows classifying the types of motor movements of people through EEG signals using a public database, based on the Wavelet transform. The EEG signals were filtered and removed from artifacts, then they were processed using discrete wavelet transform for feature extraction. Neural networks (NN) were used as a classifier that allows differentiating imaginary movements in hands or feet. The purpose is also to compare the wavelet families of Symlets, Daubechies and Coiflets to analyze the extracted events, and then calculate different metrics for feature extraction based on the wavelet coefficients of the two levels of detail. Intensive NN training and testing experiments were carried out and different network configurations were compared. The proposed system shows good performance and can control computer applications through imaginary movements of hands and feet.

Index Terms—Wavelet Transform, Electroencephalography (EEG), Brain Computer Interface (BCI), machine learning, Neural Networks (NN), feature extraction, Independent component analysis (ICA)

I. INTRODUCTION

Computerized systems have become one of the main tools that make people's lives easier. In neuroscience and engineering, a brain-computer interface (BCI) is a device that can use the neural activity in the brain to communicate with others or control machines, artificial limbs or robots without direct physical manipulation action [1]. BCI has become an attractive field of research and applications, and this leads to the importance of understanding brain waves in the nervous system. Electroencephalography (EEG) is a neuroimaging technology used to record brain electrical potentials measuring the electrical voltage fluctuations along the scalp as a result of the current flows in brain's neurons and the brain's neural activity [2]. It is usually used to study the dynamics of neural information processing in the brain and to diagnose brain diseases and cognitive processes [3]. Various automatic diagnosis methods

have been adopted. However, the whole process can usually be subdivided into many disjoint processing modules: segment detection, feature extraction/selection and classification [4]. The techniques developed for EEG event detection systems work by transforming the qualitative diagnostic criteria into a more quantitative signal feature classification problem [5]. Some of these techniques are the analysis of EEG signals for detection of changes using the auto-correlation function, frequency domain features, time–frequency analysis, and wavelet transform (WT) [6].

Wavelet transform can be seen as an extension of the classic Fourier transform, except that it does not work on a single scale (time or frequency), but on a multi-scale basis. This multi-scale feature allows the signal to be decomposed into multiple scales, each of which represents the specific "coarseness" of the signal being studied [7]. This essentially decomposes the signal into a set of varying "coarseness" signals, ranging from low-frequency components to high-frequency components. By using the WT to perform spectrum analysis on the signal, the EEG signal composed of many data points can be compressed into several features [8]. Therefore, the discrete wavelet transform (DWT) is used to decompose the EEG signal into time-frequency representation. The wavelet coefficients are used as feature vectors for identifying signal features that were not apparent from the original time domain signal. The present study uses artificial neural networks to classify these feature vectors with amplitude estimators as input features to achieve classification between hand and foot movements. All signal processing part of EEG and artificial neural network were performed in MATLAB R2019b software.

II. THE EEG DATASET

In this study, dataset 2a of BCI Competition IV has been used, that is, a four-class motor imagery study that was provided by the Institute for Knowledge Discovery, in Brain-Computer Interfaces Laboratory, University of Technology from Graz, Austria [9]. The public dataset consists of EEG signals from nine subjects. The experiment carried out included four different types of motor movements that subjects



had to imagine: left hand (class 1), right hand (class 2), simultaneous movement of both feet (class 3)) and tongue (class 4) [10]. The dataset used consists of 25 signals, of which 22 correspond to the electrodes located around the subject's head (with a distance between them of 3.5 cm) and the remaining 3 are electrooculogram (EOG) signals which were recorded so that they can be used in the elimination of artifacts by eye movement as is described in 1.

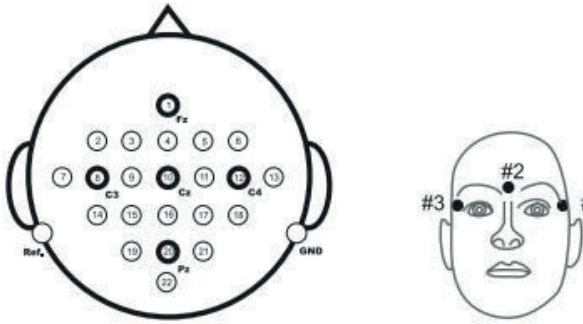


Fig. 1. 22 EEG electrodes montage distribution and 3 EOG montage electrodes distribution [10].

The signal was digitized with a frequency of 250Hz. The data that we will use is in the format for biomedical signals is in General Data Format (GDF). In order for them to be read by MATLAB, Biosig is necessary, an open software library for signal processing that provides a toolbox for MATLAB. The process will be analyzed with the first subject.

III. PREPROCESSING

A. Filtering and Artifact Removal

Because EEG signals are quite noisy and nonstationary, they are filtered to remove unnecessary frequencies and minimizing the presence of filtering artifacts. A bandpass filter was implemented with cutoff frequencies between 0.5 and 30 Hz using a Butterworth filter [11]. EEG signals are known to be contaminated by physiological artifacts from various sources, such as blinking and eye movements, heart beats, and other muscle movements [12]. There are many techniques to remove the artifacts from EEG signal. One method proposed to remove these artifacts is using a technique that begins with a time frequency representation of the raw noisy EEG signal using the S-transform [13]. The high amplitude signal components, like the ocular artifacts, are filtered out in the S-domain by setting a statistical threshold function. Contrary to the arbitrary expansion used in wavelets, the S transform provides useful expansion for wavelets by having a progressive resolution that depends on the frequency. There are other two artifact removal methods proposed for this study, both of them introduce the Independent Component Analysis (ICA), that is a technique made to separate a multivariate signal into additive subcomponents assuming that the source signal is statistically independent [14]. The fundamental assumption employed by ICA for source extraction is statistical mutual independence. Independence is represented by different ICA algorithms in the

form of a suitable contrast function that provides a measure of the degree of independence. The optimization of these contrast functions through iterative processes estimates the unmixing matrix W and ultimately yields the distinct independent components [15]. In the study RunICA and Fast ICA algorithms are presented and compared to perform the artifact removal.

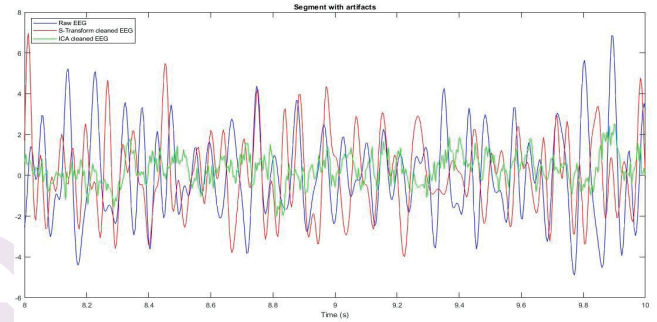


Fig. 2. Comparison between artifact removal algorithms with the raw signal.

The methods then are compared, in 2 a part of the raw EEG signal is presented along with the signal removed from artifacts with both methods. Finally, the algorithm employed was the Run ICA due to its greater precision in the elimination of artifacts, despite having the same principle as the Fast ICA. The algorithm was implemented with the MATLAB Toolbox EEGLAB with RunICA function.

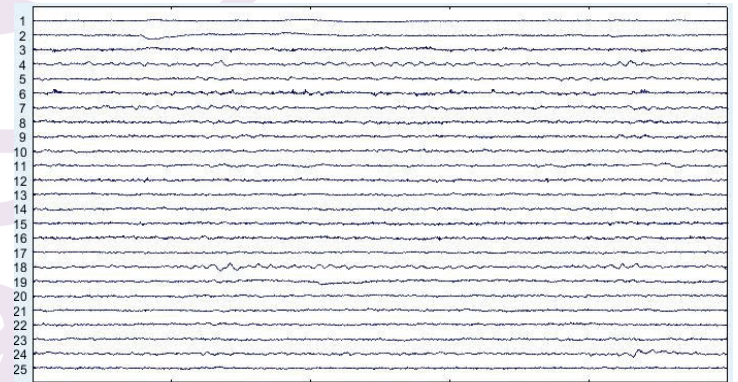


Fig. 3. Independent components of the 22 raw EEG signals and the three EOG signals plotted by EEGLAB in MATLAB.

B. Channel Selection

It has been shown that most channels of the EEG signal represent redundant information, which is why only the channels belonging to motor information are analyzed for higher efficiency [2]. These channels are C3, C4 and CZ channels, which are located at the 8, 10 and 12 position in Fig 1.

C. Event Splitting

Within the 3 channels, there are samples that correspond to classes 1, 2 and 3 that are of interest. Its class, location, and duration can be known thanks to the organization of the dataset

that allows these 3 characteristics to be located. A function was implemented that separates all the classes of the signal in a matrix of classes \times duration for each of the 3 channels.

IV. ANALYSIS WITH THE WAVELET TRANSFORM

A. Discrete Wavelet Transform for EEG Signals

The wavelet transform is a mathematical function with a multi-resolution process whose properties allow the description of anomalies, pulses, and other events that start and end within the signal [16]. In the field of signal processing, wavelet transform analysis has been widely used in research topics. DWT is widely used in time-frequency analysis of biomedical signals, especially in EEG signal analysis due to its non-stationary characteristics [17]. To optimize the analysis performance and then create the feature vectors, a suitable mother wavelet must be used [18]. In this kind of applications, the Daubechies (Db), Symlets (Sym), and Coiflets (Coif) wavelets are the most suitable families [19]. Therefore, the study will compare these three wavelet families to establish a conclusion. The main purpose of the DWT is to decompose the EEG signal into subsets of coefficients. A detailed coefficient and an approximation coefficient at each level. In 4 a level 3 decomposition was set to generate three level coefficient details and one approximation coefficient. In the proposed study, the DWT will decompose each signal sample into 4 detail coefficients and one approximation coefficient for posthumous characterization.

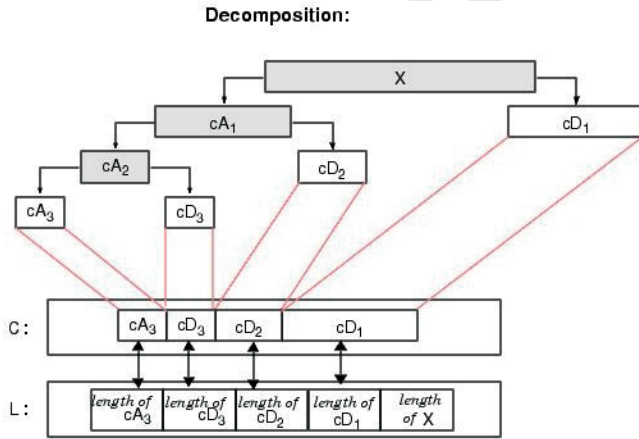


Fig. 4. Decomposition of a signal with a 3-level wavelet transform [20].

B. Feature Vectors Implementation

Once the detail coefficients for each channel have been obtained, they are transformed into characteristic vectors by six means of amplitude estimators for neurological activities [21]. The detail coefficients can be described in terms of their amplitude, frequency, or phase. That is why these estimators are most commonly used in the time, frequency, time-frequency, and spatial domains for pattern recognition. These estimators are:

- Root Mean Square

$$RMS_i = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N D_i^2(n)} \quad (1)$$

- Mean Absolute Value

$$MAV_i = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N |D_i(n)| \quad (2)$$

- Integrated EEG

$$IEEG_i = \sum_{n=1}^N |D_i(n)| \quad (3)$$

- Simple Square Integral

$$SSI_i = \sum_{n=1}^N |D_i(n)|^2 \quad (4)$$

- Variance of EEG

$$VAR_i = \frac{1}{N-1} \sum_{n=1}^N D_i^2(n) \quad (5)$$

- Average Amplitude Change

$$AAC_i = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N |D_i(n+1) - D_i(n)| \quad (6)$$

In TABLE I is detailed every frequency range of the four details and one approximation. Detail coefficients 3 and 4 contain motor information for alpha, beta, and mu waves, which are of interest [22]. Alpha and mu rhythms with 8-12 Hz and beta rhythms with 12-30 Hz. Each estimator for each one of these detail coefficients makes possible to form the final characteristic vectors.

TABLE I
FREQUENCY RANGE FOR THE DECOMPOSED COEFFICIENTS

Coefficients	Frequency Range
DC_1	62.5 - 125 Hz
DC_2	31.25 - 62.5 Hz
DC_3	15.625 - 31.25 Hz
DC_4	7.8125 - 15.625 Hz
AC_1	0 - 7.8125 Hz

V. NEURAL NETWORK IMPLEMENTATION

After calculations, 6 RMS features (3 channels \times 2 details), and 6 MAV, IEEG, SSI, VAR, and AAC features were generated for each wavelet. These are represented as 12 input networks for the neural network, 2 for each estimator and within the coeff. 3 and 4 with the purpose to provide good classification performance [23]. The MATLAB Toolbox NN was used for all training and testing trials by the patnetnet function. The tests were handled with the backpropagation learning algorithm and with hidden layers whose number does not exceed twice the size of the input vectors. The output node represents the target that the algorithm differentiates if it is hand or foot movement. 80% of the input samples were used for training and the remaining 20% for testing. It was tested 3 times by varying the number of hidden layers to test the precision of the neural network.

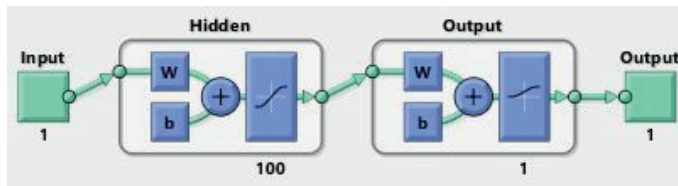


Fig. 5. Block diagram of a neural network that contains one of the 12 input vectors, 100 hidden layers and the output node that represents whether it is hand or foot movement.

VI. RESULTS

A lot of training and testing experiments were carried out for each of the twelve networks, for every specific family. There was a total of 540 experiments using the neural network to test the accuracy in each network for the three families, with 5 types in every family. That makes 3 families $5 \times$ types of wavelet 36 features. Final results vary in the range of 69% to 86% accuracy with neural network results. When comparing the results between the proposed mother wavelets. By comparing the results, it was found that the optimum classification accuracy that can be achieved using this system is 86.8%. This can be appreciated in 6.

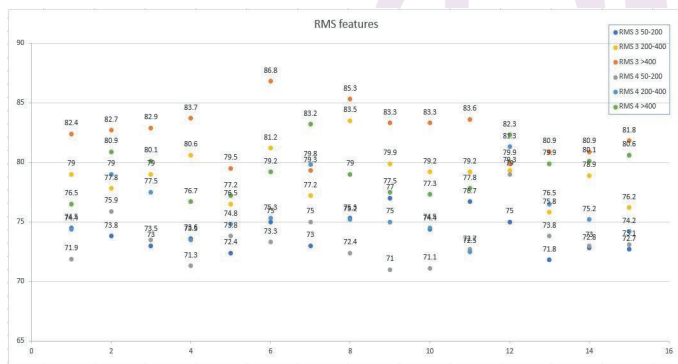


Fig. 6. Scatter plot representing the 90 RMS features between coefficient 3-4 and the three wavelet families. The highest accuracy of all the features is presented with 86.8% with the legend RMS 3 at ≥ 400 hidden layers.

This performance was achieved by inputting the RMS-coefficient 3 feature of a Coiflet 1 wavelet with a 400 hidden layer neural network. If we compare the highest efficiency in each family, it is possible to notice that the Coiflet family outperforms the other wavelet families in most cases. The least accurate perform belongs to the VAR-coefficient 3 feature of a Symlet 6 wavelet. The accuracy performed was 67.1%. The highest accuracy in Symlet family was performed by the IEEG-4 coefficient feature with 84.0% using a NN of 400 hidden layers. In Daubechies family the highest accuracy was 83.8% by MAV-3 coefficient feature with 83.8% using the same number of hidden layers. Comparing the features, it can be concluded from all cases that the MAV feature provides the best overall performance using any wavelet family. The next best feature is the RMS for having the best accuracy in one feature and then the IEEG.

There was not any problem with the training and testing of the neural network. The only limitation was the computational

cost for each iteration when using required high values of hidden layers

CONCLUSIONS

This study describes a classification system that can divide imaginary motor EEG signals into hand and feet movements. The abilities of Symlets, Daubechies, and Coiflets wavelet families in decomposing EEG signals and extracting features that can be used as inputs to neural networks are compared and concluding that Coiflet family represents the most suitable family in this kind of studies. Extensive experiments were carried out and the neural network was optimized using high values of hidden layer NN classifiers, and using the root mean square value of Coiflets wavelet third coefficient feature as the input of NN, the best classification performance of 86.8% can be achieved. There still are many considerations to optimize this system. One of the complications remains on the computation time with MATLAB at performing the training with a high number of neural networks, but it's still necessary to use high values to obtain the best accuracy results. It can be also concluded that the third coefficient of the wavelet decomposition shows a better result for classification than the fourth coefficient. It means that the frequency ranges from 31.25 to 15.625 Hz represent more accuracy. In conclusion, the Beta waves are more representative for the motor imaginary signals classification. It can be considered that this work is one of the best ways to achieve this classification performance when performing imaginary hand and feet movements. This work can serve as a comparative with other classifier systems with the same objective, and the real-time applications of this work can be implemented in the near future as well as the methods can serve as a guide or reference for other applications.

REFERENCES

- [1] A. Vallabhaneni, T. Wang, and B. He, "Brain—computer interface," in *Neural engineering*. Springer, 2005, pp. 85–121.
- [2] J. C. Henry, "Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields," *Neurology*, vol. 67, no. 11, pp. 2092–2092, 2006.
- [3] A. Saastamoinen, T. Pietilä, A. Värri, M. Lehtokangas, and J. Saarinen, "Waveform detection with rbf network—application to automated eeg analysis," *Neurocomputing*, vol. 20, no. 1–3, pp. 1–13, 1998.
- [4] E. D. Übeyli, "Combined neural network model employing wavelet coefficients for eeg signals classification," *Digital Signal Processing*, vol. 19, no. 2, pp. 297–308, 2009.
- [5] —, "Fuzzy similarity index employing lyapunov exponents for discrimination of eeg signals," *Neural Network World*, vol. 16, no. 5, p. 421, 2006.
- [6] W. R. S. Webber, B. Litt, R. Lesser, R. Fisher, and I. Bankman, "Automatic eeg spike detection: what should the computer imitate?" *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, vol. 87, no. 6, pp. 364–373, 1993.
- [7] N. Hazarika, J. Z. Chen, A. C. Tsoi, and A. Sergejew, "Classification of eeg signals using the wavelet transform," *Signal processing*, vol. 59, no. 1, pp. 61–72, 1997.
- [8] M. Unser and A. Aldroubi, "A review of wavelets in biomedical applications," *Proceedings of the IEEE*, vol. 84, no. 4, pp. 626–638, 1996.
- [9] D. Wang, D. Miao, and G. Blohm, "Multi-class motor imagery eeg decoding for brain-computer interfaces," *Frontiers in neuroscience*, vol. 6, p. 151, 2012.

- [10] C. Brunner, R. Leeb, G. Müller-Putz, A. Schlögl, and G. Pfurtscheller, "Bci competition 2008–graz data set a," *Institute for Knowledge Discovery (Laboratory of Brain-Computer Interfaces), Graz University of Technology*, vol. 16, pp. 1–6, 2008.
- [11] K. K. Ang, Z. Y. Chin, C. Wang, C. Guan, and H. Zhang, "Filter bank common spatial pattern algorithm on bci competition iv datasets 2a and 2b," *Frontiers in neuroscience*, vol. 6, p. 39, 2012.
- [12] S.-Y. Shao, K.-Q. Shen, C. J. Ong, E. P. Wilder-Smith, and X.-P. Li, "Automatic eeg artifact removal: a weighted support vector machine approach with error correction," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 56, no. 2, pp. 336–344, 2008.
- [13] K. Senapati, S. Kar, and A. Routray, "A new technique for removal of ocular artifacts from eeg signals using s-transform," in *2010 International Conference on Systems in Medicine and Biology*. IEEE, 2010, pp. 113–116.
- [14] A. Flexer, H. Bauer, J. Pripfl, and G. Dorffner, "Using ica for removal of ocular artifacts in eeg recorded from blind subjects," *Neural Networks*, vol. 18, no. 7, pp. 998–1005, 2005.
- [15] C. Brunner, M. Naeem, R. Leeb, B. Graimann, and G. Pfurtscheller, "Spatial filtering and selection of optimized components in four class motor imagery eeg data using independent components analysis," *Pattern recognition letters*, vol. 28, no. 8, pp. 957–964, 2007.
- [16] C. Valderrama and G. U. Villegas, "Análisis espectral de parámetros fisiológicos para la detección de emociones," *Sistemas y Telemática*, vol. 10, no. 20, pp. 27–49, 2012.
- [17] H. U. Amin, A. S. Malik, R. F. Ahmad, N. Badruddin, N. Kamel, M. Hussain, and W.-T. Chooi, "Feature extraction and classification for eeg signals using wavelet transform and machine learning techniques," *Australasian physical & engineering sciences in medicine*, vol. 38, no. 1, pp. 139–149, 2015.
- [18] A. Phinyomark, C. Limsakul, and P. Phukpattaranont, "An optimal wavelet function based on wavelet denoising for multifunction myoelectric control," in *2009 6th international conference on electrical engineering/electronics, computer, telecommunications and information technology*, vol. 2. IEEE, 2009, pp. 1098–1101.
- [19] K. Mahaphonchaikul, D. Sueaseenak, C. Pintavirooj, M. Sangworasil, and S. Tungjitsolmun, "Emg signal feature extraction based on wavelet transform," in *ECTI-CON2010: The 2010 ECTI International Conference on Electrical Engineering/Electronics, Computer, Telecommunications and Information Technology*. IEEE, 2010, pp. 327–331.
- [20] V. Khambhati and M. Patel, "a review on respiration rate estimation from eeg signal," *Research Gate, Berlin, Germany, Tech. Rep*, 2016.
- [21] D. C. Toledo-Pérez, J. Rodríguez-Reséndiz, R. A. Gómez-Loenzo, and J. Jauregui-Correa, "Support vector machine-based emg signal classification techniques: A review," *Applied Sciences*, vol. 9, no. 20, p. 4402, 2019.
- [22] J. R. Wolpaw, N. Birbaumer, D. J. McFarland, G. Pfurtscheller, and T. M. Vaughan, "Brain–computer interfaces for communication and control," *Clinical neurophysiology*, vol. 113, no. 6, pp. 767–791, 2002.
- [23] M. H. Alomari, E. A. Awada, A. Samaha, and K. Alkamha, "Wavelet-based feature extraction for the analysis of eeg signals associated with imagined fists and feet movements," *Computer and Information Science*, vol. 7, no. 2, p. 17, 2014.

ISC R9 2021
GUADALAJARA



FollowING: Dispositivo de Seguimiento Remoto de Individuos Sometidos a Ecocardiograma de Estrés con Ejercicio

Gisela Farace
Grupo de Investigación y Desarrollo en
Bioingeniería (GIBIO)
Universidad Tecnológica Nacional
Buenos Aires, Argentina
gfarace@frba.utn.edu.ar

Maximiliano Castro Miranda
Grupo de Investigación y Desarrollo en
Bioingeniería (GIBIO)
Universidad Tecnológica Nacional
Buenos Aires, Argentina
mmiranda@frba.utn.edu.ar

Leandro J. Cymberknop
Grupo de Investigación y Desarrollo en
Bioingeniería (GIBIO)
Universidad Tecnológica Nacional
Buenos Aires, Argentina
ljcymber@ieee.org

Hernán Rodríguez
Grupo de Investigación y Desarrollo en
Bioingeniería (GIBIO)
Universidad Tecnológica Nacional
Buenos Aires, Argentina
hrodriguez@frba.utn.edu.ar

Pedro Vassena
Grupo de Investigación y Desarrollo en
Bioingeniería (GIBIO)
Universidad Tecnológica Nacional
Buenos Aires, Argentina
pvassena@frba.utn.edu.ar

Ricardo L. Armentano
Grupo de Investigación y Desarrollo en
Bioingeniería (GIBIO)
Universidad Tecnológica Nacional
Buenos Aires, Argentina
armen@ieee.org

Martín De Luca
Grupo de Investigación y Desarrollo en
Bioingeniería (GIBIO)
Universidad Tecnológica Nacional
Buenos Aires, Argentina
martindeluca@frba.utn.edu.ar

Ignacio Farro
Departamento de Ingeniería Biológica
Universidad de la República
Montevideo, Uruguay
ignacio.farro@gmail.com

Abstract—Los grandes avances de la tecnología y la medicina han permitido aumentar la esperanza de vida de las personas, alcanzando cada vez mayor longevidad de generación a generación. Sin embargo, las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la mayor causa de muerte en los últimos años. Este panorama hace notar la necesidad de disponer de dispositivos que permitan hacer un seguimiento a aquellos pacientes que presenten mayores posibilidades de desarrollar enfermedades coronarias, destacándose entre ellos los adultos mayores que se hayan sometido a estudios tales como un ecocardiograma de estrés con ejercicio (EEE). Un sistema remoto con capacidad de llevar a cabo dicho seguimiento de forma eficaz y sencillo, enfocado hacia los pacientes de edad avanzada, puede resultar de suma utilidad para a la detección temprana de posibles patologías asociadas a la condición cardíaca. Bajo dicha premisa, el objetivo del presente trabajo fue el de diseñar un dispositivo que cumpla con los requisitos mencionados, haciendo hincapié no sólo en la medición de los diversos parámetros de interés, sino también en realizar un seguimiento de tipo encuesta de los pacientes en relación a su experiencia luego de la realización del EEE.

Palabras clave—Cardiopatías, Ecocardiograma de Estrés, Seguimiento remoto, Valoración Cardiovascular, Encuesta

I. INTRODUCCIÓN

El ecocardiograma de estrés por ejercicio (EEE) es un estudio de diagnóstico no invasivo, que permite detectar con gran precisión patologías o condiciones que pueden derivar en diversas enfermedades coronarias. Contrario a los electrocardiogramas tradicionales, que no involucran actividad física, los ecocardiogramas de estrés tienen mayor sensibilidad gracias al desarrollo del esfuerzo físico, independientemente del género, edad y peso del paciente sometido a evaluación [1].

Debido a la naturaleza del estudio, resulta de especial interés el seguimiento de los pacientes de diversas características que han sido sometidos al mismo, ya sea por

la aparición de nuevos síntomas posteriores al ejercicio o para complementar los resultados mediante un monitoreo periódico que permita al cuerpo médico conocer la evolución de sus pacientes. Si bien hay diversos parámetros fisiológicos que tienen vinculación con enfermedades coronarias, podemos destacar entre ellos la fotopleetismografía, la señal eléctrica del corazón o electrocardiografía [2, 3] y los ruidos cardíacos, también llamado señal de auscultación [4].

En los últimos años, con el surgimiento de nuevas tecnologías, el desarrollo de dispositivos que posibilitan un monitoreo remoto de pacientes ha avanzado notablemente [5]. Esencialmente, esta práctica constituye una estrategia innovadora para mejorar el manejo y cuidado de la salud de los individuos [6]. El seguimiento implica un “interrogatorio automático programado”, que reemplaza las visitas al consultorio destinadas a evaluaciones periódicas. Asimismo, puede involucrar la transmisión automática no programada de eventos de alerta y el envío de información asociada con la condición del individuo [7].

A partir de ello, la implementación de un sistema de dichas características resulta ideal para el seguimiento de aquellos individuos que hayan sido sometidos a una prueba de EEE. Este concepto no sólo tiene beneficios en lo que respecta al seguimiento continuo e individualizado de cada paciente, sino que además permite que el proceso pueda ser realizado sin la necesidad de trasladarse a un centro de salud, lo que puede representar un riesgo para personas de edad avanzada.

En virtud de lo expuesto, el presente trabajo propone la implementación de una plataforma de seguimiento de pacientes que fueron sometidos a un EEE. La plataforma consta de una aplicación móvil encargada de encuestar periódicamente a los usuarios, a la que se suma un dispositivo de adquisición de parámetros fisiológicos, con capacidad de integrar valoraciones fotopleetismográficas,



electrocardiográficas y auscultatorias. La información fisiológica recabada es enviada a un servidor dedicado, para su almacenamiento y procesamiento, mientras que las respuestas de los usuarios a las encuestas son remitidas a una planilla online, para que el cuerpo médico pueda acceder a la misma de forma directa e intuitiva.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

La propuesta FollowING se fundamenta en el monitoreo periódico remoto de pacientes de edad avanzada que fueron sometidos a un ecocardiograma de estrés con ejercicio. El monitoreo consta de 2 elementos fundamentales, una aplicación para dispositivos móviles y un módulo portable de medición. En lo que respecta a este último, el mismo cuenta con un canal de medición electrocardiográfico y uno fotopleletismográfico para evaluaciones en la muñeca. Asimismo, dispone de un micromódulo auscultatorio acoplable (de carácter opcional) para aquellos casos en que sea necesario un seguimiento más exhaustivo de la actividad cardíaca del individuo.

La aplicación móvil se vincula con el paciente mediante una serie de interrogantes en relación a su estado de salud general y evolución luego de la realización del estudio, junto a sus estudios complementarios y la posibilidad de que haya concurrido a un centro de salud como resultado del estudio o de cualquier otro evento relacionado. Según el modo de seguimiento, podrá comunicarse con el módulo portable para la obtención de las valoraciones fisiológicas, mediante una conexión directa USB al dispositivo móvil (plug and play, en inglés). Finalizado el proceso, la información es enviada a un servidor dedicado para su posterior procesamiento y registro.

A. Medición Electrocardiográfica

El Electrocardiograma (“ECG”, por sus siglas en inglés) es una técnica no invasiva que registra las señales eléctricas del corazón para diagnosticar posibles problemas cardíacos en personas de todas las edades. El dispositivo cuenta con electrodos para realizar la medición de la derivación I, que obtiene la diferencia de potencial entre el electrodo del brazo derecho y el izquierdo. Para ello se utilizó un conversor analógico digital dedicado ADS1198 (Texas Instruments, Dallas, Texas, EUA) de 16-bits. El mismo es direccionado a partir de un microcontrolador ESP8266, que posibilita la transmisión de la serie de datos adquirida para su posterior almacenamiento y posprocesamiento.

B. Medición de Fotopleletismografía

La fotopleletismografía (“PPG”, según sus siglas en inglés) es una técnica no invasiva que consiste en medir la frecuencia cardíaca a partir de una fuente de luz que se coloca sobre la piel. Dicho haz de luz ilumina los vasos subcutáneos y estos a su vez la reflejan. El fotosensor del PPG mide la luz reflejada (la absorción de la luz dependerá del volumen de sangre en circulación, el cual se intensifica durante la eyección cardíaca), obteniéndose de este modo, información morfológica del ciclo cardíaco. La arteria radial es un vaso sanguíneo que se encarga de transportar sangre oxigenada, se localiza entre el borde externo del antebrazo y recorre hacia la mano en donde se une con una rama de la arteria cubital. Las mediciones fotopleletismográficas son llevadas a cabo sobre esta arteria. La señal generada por el sensor es digitalizada por el CI ADS1198, de manera similar a la señal electrocardiográfica.

C. Medición de Ruidos Cardíacos

Los ruidos cardíacos son la expresión sonora del cierre de las válvulas cardíacas. En los individuos con patologías cardiovasculares, la auscultación permite identificar condiciones tales como soplos tanto diastólicos como sistólicos, estenosis aórtica, regurgitación de la válvula mitral; entre otras [8]. Es esencial el monitoreo de este parámetro en cualquier paciente que presente algún tipo de insuficiencia cardíaca o enfermedad coronaria. Es por ello que el dispositivo cuenta con un módulo auscultatorio, basado en una campana de estetoscopio que debe ser acoplada al mismo. Luego, el paciente deberá apoyarlo sobre el pecho del lado del corazón como un estetoscopio tradicional. Este módulo está constituido por un micrófono electret CMA-4544PF-W (CUI Inc., Oregon, EUA), dispuesto a la entrada de la campana, de manera de captar los ruidos cardíacos de manera aislada del entorno. La señal obtenida es preamplificada en primera instancia y luego filtrada mediante 2 estructuras Butterworth de cuarto orden. El primer filtro es un pasa-altos con frecuencia de corte en 20 Hz y el segundo un pasa-bajos con frecuencia de corte en 200 Hz, logrando así un filtrado del tipo pasa-banda. La señal acondicionada es enviada a un canal del ADC para su digitalización y posterior análisis a través del microcontrolador y la aplicación móvil.

D. Aplicación Móvil

La aplicación encargada de realizar el seguimiento remoto de los pacientes luego de realizado el Ecocardiograma fue desarrollada en Android Studio 4.1.1, API 30, con compatibilidad hasta la versión 23 (Google Inc., San Diego, EUA). La aplicación, luego del estudio y cada un determinado período de tiempo, solicita al paciente que responda una serie de preguntas a modo de encuesta sobre su experiencia antes y después de la realización del estudio. La misma efectúa al usuario interrogantes concretos y sencillos, que resultan de relevancia para la detección de situaciones de interés para el personal médico a cargo. Las respuestas son enviadas a una planilla online, en la que el médico de cabecera puede visualizar la información de forma remota para cada uno de sus pacientes.

Al iniciar la aplicación por primera vez el usuario debe registrarse para que sus datos puedan asociarse a las respuestas de sus posteriores encuestas. Una vez realizada la configuración inicial, la aplicación guía al usuario a través de una serie de preguntas vinculadas con el ecocardiograma, sus posibles síntomas, consecuencias y otros estudios vinculados. Al finalizar la encuesta, toda la información recabada es enviada a su planilla correspondiente, en función del paciente en cuestión. Ya realizada la encuesta, el usuario puede conectar vía puerto USB su celular al módulo FollowING para realizar la obtención de las series temporales de PPG, ECG y auscultatorias. El dispositivo realiza las adquisiciones y envía los datos a la aplicación, que los representa en forma gráfica para una visualización más sencilla por parte del usuario. Ya obtenida la información fisiológica, ésta también es remitida al servidor para su posterior análisis e interpretación profesional.

E. Chatbot Telegram

De manera complementaria, se desarrolló un *chatbot* para la plataforma Telegram, con el objetivo de realizar el seguimiento continuo de los pacientes durante todo el periodo de estudio, de forma automática y escalable a través de dicha



plataforma. El *bot* cuenta con teclados *custom*, que permiten seleccionar una opción de una lista de respuestas predeterminadas, sin tener que escribir, de modo de ser utilizado sin inconvenientes de una manera fluida y efectiva por la población objetivo. Asimismo, se desarrolló un *pipeline* de datos de modo de consumir las respuestas directamente desde la *web*, sin necesidad de obtenerlas manualmente desde el servidor. La opción *chatbot* posibilita efectuar el seguimiento con una mirada poblacional, evitando al individuo la instalación de una aplicación móvil.

F. Diseño del Módulo de Evaluación

El diseño del dispositivo portátil fue realizado en 3D utilizando la herramienta Fusion 360, un software dedicado a diseños CAD y modelado 3D. Para llevar a cabo su implementación se puso especial énfasis en su tamaño reducido, de aproximadamente 5x5cm, de forma tal que sea fácilmente transportable y acoplable a la muñeca. Además, se diseñó un acople para el submódulo auscultatorio, de modo de poder adaptar la campana de estetoscopio tradicional.

G. Modo de Funcionamiento

Para comenzar el proceso de medición, el dispositivo portátil se debe conectar al celular mediante el puerto USB e iniciar la aplicación móvil correspondiente. Al detectar dicha conexión, la aplicación guiará al usuario en el proceso de toma de mediciones: ECG, PPG y la evaluación de ruidos cardíacos. Acto seguido, siguiendo las indicaciones de la aplicación, debe colocar el dispositivo sobre la parte anterior de la muñeca de la mano izquierda, posicionando el electrodo sobre la arteria radial. Luego, debe colocar el dedo índice de su mano derecha sobre el electrodo que se encuentra sobre el lateral derecho, obteniendo así las señales tanto de ECG como PPG. Finalmente, el modo de evaluación de ruidos cardíacos le solicitará al usuario acoplar al dispositivo el módulo de auscultación, para luego orientarlo respecto de su distribución sobre el torso. Una vez obtenida la totalidad de las mediciones, el usuario podrá desconectar el dispositivo. La aplicación se encargará de almacenar automáticamente en un servidor dedicado, el historial correspondiente junto con las mediciones registradas. A partir de allí se generará un informe con los parámetros cardiovasculares de interés y un análisis respecto de la potencial presencia de anomalías.

III. RESULTADOS

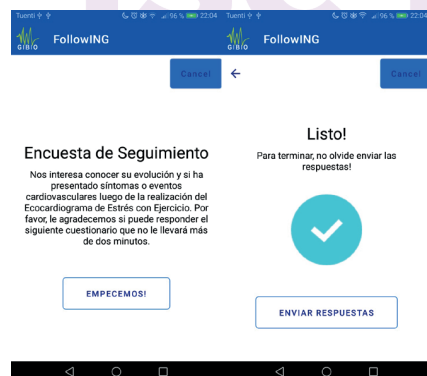


Fig. 1. Imagen de pantalla correspondiente al menú principal de la aplicación móvil con su correspondiente mensaje de bienvenida (panel izquierdo) e imagen de pantalla de la instancia final de la encuesta (panel derecho).

La Fig. 1 muestra el menú inicial de la aplicación de seguimiento (panel izquierdo). En dicho menú se muestra un mensaje de bienvenida, con una introducción de lo que será la encuesta. Al ir avanzando a lo largo de las preguntas, algunas del estilo "Sí/No" o "Selección Múltiple", el usuario efectúa un recorrido por su condición actual luego de la realización del ecocardiograma de estrés con ejercicio.

Finalmente, el usuario llegará a la instancia final de la encuesta (panel derecho), donde la aplicación le solicita al mismo el envío de los datos para su almacenamiento online y posterior análisis.



Fig. 2. Imágenes de pantalla correspondientes a 2 etapas concretas de la encuesta realizada por la aplicación móvil.

La Fig. 2 muestra una instancia de la encuesta. En el panel izquierdo se muestra una pregunta general sobre los estudios adicionales a los que pudo haberse sometido el paciente. En caso de responder afirmativamente, la aplicación hace una serie de preguntas adicionales (como la que puede verse en el panel derecho) para obtener información más específica sobre la temática que pueda ser útil para los profesionales de la salud.

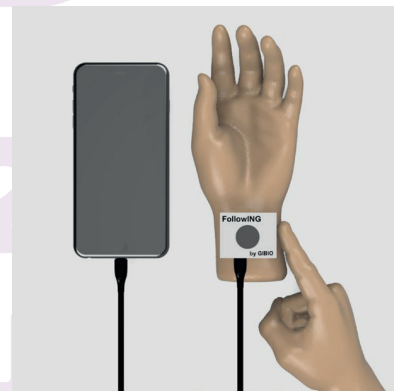


Fig. 3. Posicionamiento del módulo de evaluación sobre la muñeca para las mediciones de ECG y PPG y su conexión vía USB.

En la Fig. 3 puede visualizarse el módulo de medición de parámetros fisiológicos y su disposición para el proceso de medición de las señales asociadas (PPG/ECG), junto con la conexión correspondiente al dispositivo móvil. El usuario es guiado por la aplicación del mismo para llevar a cabo las evaluaciones pertinentes. Por su parte, en la Fig. 4 se observa el proceso de adquisición de ruidos cardíacos, donde se ha acoplado el módulo auscultatorio.



Fig. 4. Posicionamiento del módulo de evaluación sobre el torso para la auscultación de ruidos cardíacos.

IV. CONCLUSIONES

En el presente trabajo se diseñó e implementó una plataforma de monitoreo y seguimiento a distancia de individuos sometidos a un EEE. Dicha plataforma, integral y especializada, se conformó a partir de un módulo de valoración de parámetros fisiológicos con conexión a un dispositivo móvil, donde funciona una aplicación para seguimiento y detección temprana de condiciones cardiovasculares anómalas.

Según la Organización Mundial de la Salud y la Asociación Americana del Corazón, las cardiopatías constituyen la primera causa de muerte a nivel mundial, donde se demuestra incluso un incremento en relación a la última década [9]. Es por ello que la detección temprana de dichas patologías constituyen una herramienta esencial, que puede valerse de la implementación de las diversas técnicas de seguimiento remoto. En este sentido, el monitoreo remoto ha manifestado una elevada efectividad (sin impactar significativamente en los costos) en la gestión de enfermedades crónicas y seguimiento en pacientes con diversas patologías, tales como insuficiencia cardíaca, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos psiquiátricos, entre otras [6]. Adicionalmente, ha sido demostrado que este tipo de seguimiento incrementa la adherencia al control cardiovascular (comparado con las visitas tradicionales) junto con el potencial de mejorar los resultados alcanzados del tratamiento propuesto, mejorando la calidad de vida de los individuos [7].

Entre las principales bondades del dispositivo desarrollado, podemos destacar su uso sencillo e intuitivo, ideal para individuos de edad avanzada. La aplicación cuenta con una interfaz amena y lineal, avanzando por la encuesta paso a paso, con preguntas cortas y respuestas concisas, evitando así confusiones o diversas interpretaciones. Además, se destaca la automatización del envío de los datos recabados, evitando dicha responsabilidad al usuario e independizando al personal de salud, de modo de llevar a cabo un registro riguroso del seguimiento. Si bien la utilización de aplicaciones móviles implica la contemplación de ciertas restricciones tales como la validez de la información, su seguridad y la privacidad del individuo, su utilización ha demostrado contribuir al manejo de los factores de riesgo asociados a la enfermedad cardiovascular, con beneficios a corto plazo [10].

Otro aspecto a tener en cuenta, es que el equipo desarrollado se encuentra en la misma línea de los diversos dispositivos y técnicas de monitoreo [5, 6, 7] citados en el presente trabajo. A su vez, se debe destacar la adición de la

sección de encuesta que incorpora este dispositivo a través de la aplicación móvil. De esta manera, se realiza un seguimiento más cercano a cada paciente, permitiendo un monitoreo personalizado, involucrando aspectos que no siempre se ponen en evidencia mediante el censado de los parámetros fisiológicos, sino a través de la interacción directa con el paciente.

Como desarrollos futuros, se propone la mejora y optimización de los mecanismos de medición de los indicadores de interés, conforme a las respuestas y experiencias de uso de un mayor número de pacientes, de modo de consolidar su efectividad y aplicabilidad en el ámbito clínico. Con el objetivo de extender el análisis y uso del dispositivo a otras patologías asociadas, se considera la potencial incorporación de sensores complementarios (tales como acelerómetros, sensores de temperatura y sensores ultrasónicos), con el fin de enriquecer la capacidad de evaluación fisiológica del sistema actual.

REFERENCIAS

- [1] Marwick, Thomas H., et al. "Accuracy and limitations of exercise echocardiography in a routine clinical setting." *Journal of the American College of Cardiology* 19.1 (1992): 74-81.
- [2] Dutt, D. Narayana, and S. Shruthi. "Digital processing of ECG and PPG signals for study of arterial parameters for cardiovascular risk assessment." 2015 International Conference on Communications and Signal Processing (ICCSPP). IEEE, 2015.
- [3] Bhattacharya, Budhaditya, et al. "Remote cardiovascular health monitoring system with auto-diagnosis." 2019 International Conference on Vision Towards Emerging Trends in Communication and Networking (ViTECoN). IEEE, 2019.
- [4] Wang, Haibin, et al. "Heart sound measurement and analysis system with digital stethoscope." 2009 2nd International Conference on Biomedical Engineering and Informatics. IEEE, 2009.
- [5] Arshad, A., et al. "Passive monitoring techniques for elderly: A review on recent development and prospective." *Proceedings of the World Congress on Engineering and Computer Science (WCECS 2015)*. Vol. 1. 2015.
- [6] Farias, Frederico Arriaga Criscuoli de, et al. "Remote patient monitoring: a systematic review." *Telemedicine and e-Health* 26.5 (2020): 576-583.
- [7] Burri, Haran. "Remote follow-up and continuous remote monitoring, distinguished." *Europace* 15.suppl_1 (2013): i14-i16.
- [8] Maglogiannis, Ilias, et al. "Support vectors machine-based identification of heart valve diseases using heart sounds". *Computer methods and programs in biomedicine* 95.1 (2009): 47-61.
- [9] Virani, Salim S., et al., "Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association", *Circulation*, 2020, vol. 141, no 9, p. e139-e596.
- [10] Treskes, Roderick Willem, et al. "Mobile health in cardiology: a review of currently available medical apps and equipment for remote monitoring." *Expert review of medical devices*, 13.9 (2016): 823-830.



Evaluación toxicológica *in vitro* en células de cáncer de colon de Fe_3O_4 y $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ nanoestructurados

Ochoa Elias Monserrat
Facultad de Ingeniería
Universidad Autónoma de Querétaro
Querétaro, Qro.
mochoa09@alumnos.uaq.mx

Hernández Medina Arturo
Facultad de Ingeniería
Universidad Autónoma de Querétaro
Querétaro, Qro
arturo.01.10.10@gmail.com

López Martínez Francisco Josué
Facultad de Ciencias Naturales
Universidad Autónoma de Querétaro
Querétaro, Qro
francisco.josue.lopez@uaq.mx

Esquivel Escalante Karen
Facultad de Ingeniería
Universidad Autónoma de Querétaro
Querétaro, Qro.
karen.esquivel@uaq.mx

Resumen— El uso de la magnetita (Fe_3O_4) en el área de la salud se ha visto en auge gracias a su característico núcleo magnético debido a que por este facilita su manipulación con campos magnéticos externos y así emplear al material como acarreador de medicamentos o agentes de contraste. La magnetita sintetizada en esta investigación presenta características de morfología previamente y posteriormente a su recubrimiento con óxido de silicio según lo mostrado por las técnicas de caracterización que se les realizaron XRD, SEM y EDS. Además de presentar una mayor viabilidad celular, en ensayos *in vitro*, posterior a su modificación con dicho recubrimiento en células de cáncer de colon HT29 en comparación al material sin modificar. Lo cual nos permite confirmar que el recubrimiento de las partículas de magnetita con óxido de silicio bajo la técnica sol-gel asistido por baño ultrasónico aumenta la biocompatibilidad del material.

Palabras clave—magnetita, óxido de silicio, viabilidad celular, cáncer, biocompatibilidad

I. INTRODUCCION

El cáncer es la tercera causa de muerte en México con el 12% las defunciones totales en el país [1]. En el 2020, el primer lugar de nuevos casos registrados lo ocupaba el cáncer de mama, seguido por el cáncer de próstata y el cáncer de colon ocupaba el tercer puesto, para ambos sexos. En mortalidad se encuentra en primer puesto el cáncer de próstata, en segundo el de mama, en tercero el cervicouterino y en cuarto el de colon [2]. La principal problemática de la mortalidad de cáncer en México es la detección tardía, para evitar esto se emplean agentes de contraste en estudios de imagen para poder detectar estructuras anatómicas o tejidos anormales dentro del organismo y con esto realizar una biopsia [3]. La desventaja que presentan los agentes de contraste son sus efectos adversos o su baja diferenciación que pueden presentar en algunas técnicas, por ende la investigación en esta área ha aumentado buscando materiales que puedan cumplir con esta función, que presenten menores o nulos efectos adversos, y que muestren una mayor

diferenciación, o al menos la misma que los agentes de marcaje ya empleados [4].

Las nanopartículas de magnetita (Fe_3O_4) presentan propiedades de gran interés, como por ejemplo su superficie hidrofóbica o su superparamagnetismo, para su aplicación en el campo de los agentes de contraste debido a esto su uso en el área oncológica se ha visto en auge en la última década [5], específicamente en su aplicación como agente de contraste en Resonancia Magnética Nuclear (RMN), gracias a la facilidad que presentan para conjugarse con biomoléculas o para recubrirse con materiales poliméricos o cerámicos, como por ejemplo el óxido de silicio, y así seguir manteniendo su núcleo magnético característico [6]. Todo esto se realiza para obtener la menor respuesta adversa al momento de introducir dichas nanopartículas en el organismo y por ende no causar efectos fisiológicos, como por ejemplo trombosis, inflamación o adsorción de proteínas, entre otros [7].

Para prever lo que se puede llegar a generar dentro de algún organismo vivo se emplean en primera instancia los ensayos *in vitro*, que consisten en generar cultivos celulares en condiciones fisiológicas controladas, agregar el material o sustancia que se desea estudiar y dejar pasar cierto tiempo para analizar los cambios que se generaron. En dichos ensayos se llegan a observar modificaciones estructurales, de crecimiento o hasta nutrimentales en las células, y así concluir si el material o sustancia está generando un daño o un beneficio a las células [8].

Por lo cual se propuso realizar pruebas celulares *in vitro* con cáncer de colon HT29 probando los materiales magnetita (Fe_3O_4) y magnetita recubierta con óxido de silicio ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$) para evaluar si el recubrimiento, antes mencionado, aplicado en el material genera una diferencia observable en la viabilidad celular de ambos materiales.



II. MATERIALES Y MÉTODOS

A. Materiales

Cloruro de hierro (III) hexahidratado ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), Sulfato de hierro (II) ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$), Hidróxido de amonio (NH_4OH), Etanol y Tetraetil ortosilicato (TEOS).

B. Síntesis de magnetita y magnetita recubierta de óxido de silicio

Los materiales nanoestructurados de Fe_3O_4 se obtuvieron por medio de co-precipitación química asistida por baño ultrasónico BRANSON 1510 con condiciones de uso de 47 kHz a partir de las soluciones de cloruro de hierro (III) y Sulfato de hierro (II) en una relación 1.75:1 molar bajo una atmósfera inerte por 15 minutos. Pasado ese tiempo se le agrega hidróxido de amonio al 30% de manera controlada por 15 minutos. Después se le realizan enjuagues con etanol hasta alcanzar un pH de 7. Posteriormente se realiza tratamiento térmico a 50°C por 4 horas [9]-[11].

El material de magnetita recubierto de óxido de silicio se obtiene colocando 0.1g de magnetita en una solución de etanol, agua destilada e hidróxido de amonio al 30%. Se dispersan en el baño ultrasónico por 15 minutos. Simultáneamente se prepara una solución de 1% volumen de Tetraetil ortosilicato con etanol la cual se agrega al finalizar el tiempo de la solución con el material suspendido. Posteriormente se coloca en el baño ultrasónico por 20 minutos. Finalmente se le realizan dos lavados con etanol para exponerlo a tratamiento térmico a 50°C por 12 horas [12].

C. Cultivos celulares

Los cultivos celulares se crecen en placas de 24 pozos, la placa se encuentra dentro de una incubadora con condiciones de 5% dióxido de carbono y el resto de oxígeno, 37°C y una humedad del 96%, además de tener un sistema de circulación de aire constante para que las células crezcan adecuadamente. El material se hace pasar por un filtro con poros de $2\ \mu\text{m}$ de diámetro para prevenir el llevar algún microorganismo contaminante con ellas al momento de preparar las soluciones que son de 20, 40, 80, 160 y 320 ppm [10] las cuales se colocaron en de ASB (Albumina de suero bovino) al 5% y que estuvieron en contacto con las células por 24 horas.

D. Caracterizaciones de partículas magnéticas

Para la caracterización de las nanopartículas obtenidas se les realizó las técnicas de Difracción de rayos X (XRD), Micrografía electrónica de barrido (SEM) y Espectroscopía de rayos X de energía dispersiva (EDS). Para obtener XRD se usó el Difractómetro BRÜKER D8 ADVANCE, radiación $\text{CuK}\alpha$ con longitud de onda de $0.15405\ \text{nm}$ con un rango de 2θ 10° - 100° . Para SEM el equipo BRÜKER con una potencia de 15 kV en la cual también se realiza el EDS con resolución de 12000x 6494 pixeles y un aumento de 2,500.

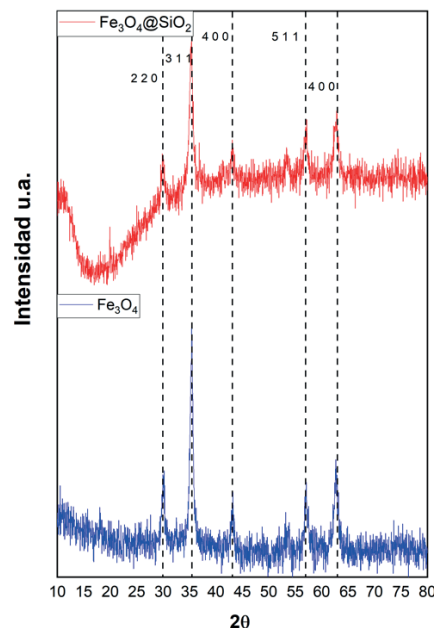


Fig. 1 Difractogramas de Fe_3O_4 (Azul) y $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ (Rojo)

E. Ensayos in vitro

Los ensayos celulares se realizan en cultivos que pasan en crecimiento 7 días, posterior a esto se les agrega las soluciones con el material en una campana Telstar BIO IIA esterilizada, después de 24 horas se realiza el conteo celular agregando Tripsina a los cultivos y dejándolos reposar por 10 minutos después se toma una muestra representativa que se centrifuga a 3000 rpm y se procede a realizar el conteo bajo microscopio en una placa de Neubauer.

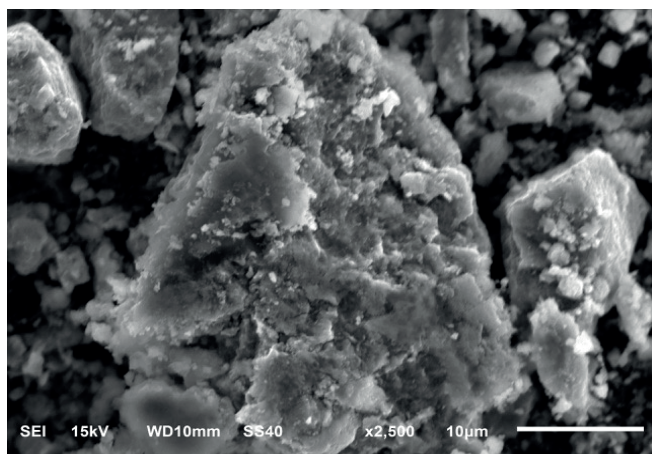
III. RESULTADOS

Los resultados obtenidos en el XRD realizado nos confirman que nuestro material sintetizado corresponde con los planos cristalinos característicos de la Magnetita ya reportados, en la Fig. 1 se puede observar que el plano representativo (3 1 1) se presenta aproximadamente a las 35° y también tiene una alta cristalinidad [13], además de presentar los demás planos definidamente a pesar del ruido presente y así confirmando que es magnetita (Azul) el material que se obtuvo. El difractograma de magnetita recubierta de óxido de silicio (Rojo) nos muestra que la primera curva que se observa en los primeros 25 grados es debido al recubrimiento de óxido de silicio, que por ser amorfo se presenta en forma de curva en vez de presentar picos, sin embargo se es capaz de apreciar el plano (3 1 1) como el material sin modificar y además posea una intensidad también considerable al igual que los demás planos que también llegan a ser observables [14].

En la Fig. 2 las micrografías de SEM nos muestran que ambos materiales se aglomeraron y, por ende, generan partículas de gran tamaño pero a pesar de eso la micrografía de Magnetita (izquierda) nos muestra algunas partículas más dispersas a pesar de los aglomerados y con formas a lo que parecen ser esferas sobre el clúster de mayor tamaño entrando en el rango de micrómetros. En la micrografía de Magnetita recubierta con silicio (derecha) se percibe que el material se encuentra aglomerado pero de una manera más uniforme en la



A



B

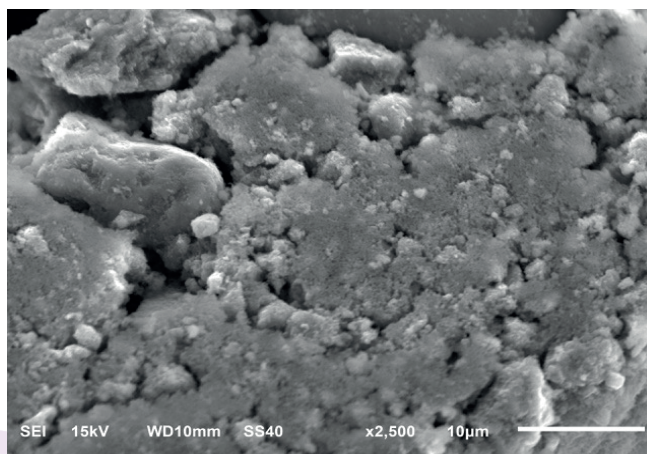


Fig. 2 Micrografías de SEM de las partículas Fe_3O_4 (Izquierda) y $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ (Derecha)

superficie lo cual se le puede atribuir al recubrimiento de silicio, aunque no se logra a diferenciar si toda el área superficial está recubierta. Por medio de EDS que se muestra en la Fig. 3 de magnetita recubierta de silicio se confirma que tenemos efectivamente dicho recubrimiento en la superficie y que dicha proceso cumple con el proceso de colocar el óxido de silicio en la superficie aunque no podemos confirmar si abarca toda el área superficial del material pero si confirmamos que se encuentran dos tipos de hierro con su número de oxidación que es Fe^{+3} y Fe^{+2} además de la presencia del silicio antes mencionado y del oxígeno[15].

Los resultados de viabilidad celular se presentan en la Fig. 4 en la cual se observa que en las dosis de 80 y 160 ppm la muerte celular fue la mayor registrada en comparación con los demás, 13.23% y 16.91% respectivamente para magnetita (A) y, de 20 y 160 ppm en la cual fue de 9.55% para ambas dosis en magnetita modificada con óxido de silicio (B). Se realizaron dos repeticiones en total para confirmar que los daños eran causados por la presencia del material. En las demás concentraciones se observa un daño menor al 10 % lo que nos habla de la buena viabilidad presentada a la exposición de ambos materiales.

IV. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Se obtuvo una alta cristalinidad del material por medio del método de co-precipitación química asistido por ultrasonido

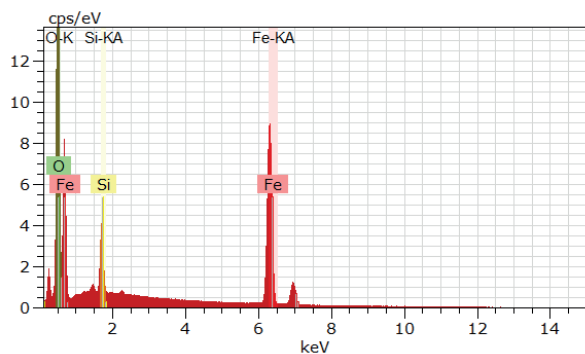


Fig.3 EDS análisis químico de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$

además de mantener esta cristalinidad a pesar del recubrimiento de óxido de silicio que se le aplicó, además de que al analizar y comparar ambos difractogramas el recubrimiento no afecta considerablemente la cristalinidad del material ya que se siguen presentando todos los planos y en los mismos ángulos. La aglomeración que se logra percibir en las micrografías de SEM nos habla de que podríamos presentar partículas micrométricas pero no se puede confirmar con esta técnica, pero lo importante es que nos da una visión más clara de que el material no se dispersa completamente en la solución de ASB o al menos no de una manera uniforme y que por lo tanto no todas las células se exponen al material y por esto no todas las células se vean afectadas de la misma forma por la presencia de dichos materiales. Además de que el estudio de análisis químico EDS nos muestra que tenemos presencia de silicio en la superficie, no al mismo nivel que hierro, por lo cual concluimos que el recubrimiento no abarca a toda el área superficial del material y aun así quedan zonas de hierro expuesto, sin embargo el efecto causado por el material recubierto es menos perjudicial que el material sin recubrimiento, lo cual coincide con lo reportado por algunas investigaciones [16].

En general la viabilidad celular presentada por ambos materiales se encuentran en el rango aceptado por la norma ISO 10993-5:2009 que habla sobre que una valores mayores

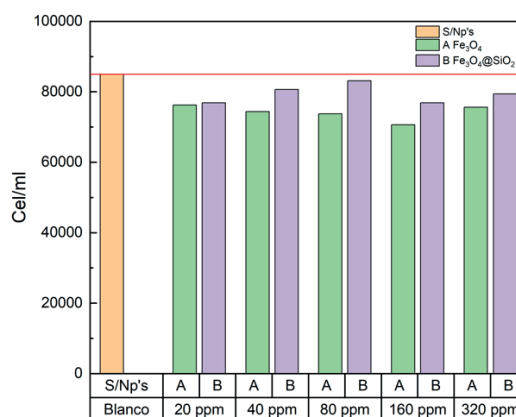


Fig. 4 Viabilidad de los materiales Fe_3O_4 (A) y $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ (B) en células HT29

al 70% por ciento en tolerable, obteniendo rangos que ronda aproximadamente por el 10-15% lo que nos dice que las células no se ven alteradas drásticamente en su crecimiento [17] por la presencia de los materiales inmersos en su ambiente, aun así el recubrimiento reduce entre un 5%-6% la muerte células que se presenta, hablando así de un mejoramiento en la biocompatibilidad del material al llevarlo al proceso de recubrimiento y manteniendo sus propiedades fisicoquímicas y morfológicas aparentes, por lo cual se podría concluir que el uso del compuesto de magnetita con silicio tiene una mayor biocompatibilidad con las células de cáncer de colon HT29 en comparación con el material sin recubrir, además de que aparentemente el material modificado mantiene su característico núcleo magnético lo cual abre la puerta a continuar con la investigación.

Perspectiva a futuro, se plantea la caracterización a realizar la técnica de microscopía electrónica de transmisión (TEM) para poder confirmar que la síntesis nos genera nanopartículas y poder saber el tamaño de cada una y así poder determinar de qué manera afecta el tamaño a las células y si llega a afectarlas a nivel intracelular y así poder plantear sus pruebas in vivo o si es necesaria la modificación del material.

REFERENCIAS

- [1] Collà Ruvolo, C., Stolzenbach, L. F., Nocera, L., Deuker, M., Mistretta, F. A., Luzzago, S., ... Karakiewicz, P. I. (2020). *Comparison of Mexican-American vs Caucasian prostate cancer active surveillance candidates. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. doi:10.1016/j.urolonc.2020.08.01
- [2] Grajales P. E. G., Cazares F. C., Díaz A. L., y De Alba R, V. (2014). Factores de riesgo para el cáncer de mama en México: revisión de estudios en poblaciones mexicanas y México-americanas. *Revista CES Salud Pública*, 5(1), 50-58..
- [3] Svetlana V. Doubova, Ricardo Pérez-Cuevas. (2020). Supportive care needs and quality of care of patients with lung cancer in Mexico: A cross-sectional study, *European Journal of Oncology Nursing*, Volume 49, 101857, ISSN 1462-3889
- [4] Alvarez-Bañuelos, M. T., Alarcón-Rojas, C. A., Morales-Romero, J., Gúzman-García, R. E., & Llanillo-Luján, E. (2021). Characteristics of healthy behavior in Mexican women who survived breast cancer. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 43, 101355. doi:10.1016/j.ctcp.2021.101355
- [5] Coral, D., & Mera, J. (2017). A Guide to Study Iron Oxide Magnetic Nanoparticles with Biomedical Applications. Part I. *Ingeniería Y Ciencia*, 13(25), 229-249. <https://doi.org/10.17230/ingenieria.13.25.10>
- [6] The Iron Oxides. Structures, properties, reactions, occurrences and uses". R.M. Cornell, U. Schwertmann. Wiley-Vch Verlag GmbH & Co.KGaA, Weinheim. ISBN: 3- 527-30274-3 (2003)
- [7] Neuwelt, E. A., Hamilton, B. E., Varallyay, C. G., Rooney, W. R., Edelman, R. D., Jacobs, P. M., & Watnick, S. G. (2009). Ultrasmall superparamagnetic iron oxides (USPIOs): a future alternative magnetic resonance (MR) contrast agent for patients at risk for nephrogenic systemic fibrosis (NSF)? *Kidney International*, 75(5), 465-474. doi:10.1038/ki.2008.496
- [8] Ningombam, G. S., Chattopadhyay, D., Sarkar, K., Kalkura, S. N., & Singh, N. R. (2021). Luminescent water dispersible core-shell – (Y/Eu/Li)VO₄@APTES@Folate and (Y/Eu/Li)VO₄@Fe₃O₄@PEG nanocomposites: Biocompatibility and induction heating within the threshold alternating magnetic field. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 625, 126826. doi:10.1016/j.colsurfa.2021.126826
- [9] Yazdani, F., Fattahi, B., & Azizi, N. (2016). Synthesis of functionalized magnetite nanoparticles to use as liver targeting MRI contrast agent. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 406, 207-211. doi:10.1016/j.jmmm.2016.01.026
- [10] Tomohiro Iwasaki , Naoya Mizutani , Satoru Watano , Takeshi Yanagida & Tomoji Kawai (2010) Size control of magnetite nanoparticles by organic solvent-free chemical coprecipitation at room temperature, *Journal of Experimental Nanoscience*, 5:3, 251-262, DOI: 10.1080/17458080903490731
- [11] Niculescu, A.-G., Chircov, C., & Grumezescu, A. M. (2021). Magnetite nanoparticles: Synthesis methods – A comparative review. *Methods*. doi:10.1016/j.ymeth.2021.04.018
- [12] Mohammadi, H., Nekobahr, E., Akhtari, J., Saeedi, M., Akbari, J., & Fathi, F. (2021). Synthesis and characterization of magnetite nanoparticles by co-precipitation method coated with biocompatible compounds and evaluation of in-vitro cytotoxicity. *Toxicology Reports*, 8, 331-336. doi:10.1016/j.toxrep.2021.01.012
- [13] Behera, S. K. (2011). Facile synthesis and electrochemical properties of Fe₃O₄ nanoparticles for Li ion battery anode. *Journal of Power Sources*, 196(20), 8669-8674. doi:10.1016/j.jpowsour.2011.06.0
- [14] Kurnaz Yetim, N., Kurşun Baysak, F., Koç, M. M., & Nartop, D. (2020). Characterization of magnetic Fe₃O₄@SiO₂ nanoparticles with fluorescent properties for potential multipurpose imaging and theranostic applications. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*. doi:10.1007/s10854-020-04375-7
- [15] Bartůňek, V., Ulbrich, P., & Paterová, I. (2021). Facile synthesis of the magnetic Ni-Cr-Fe alloy nanoparticles and its catalytic properties. *Materials Science and Engineering: B*, 267, 115117. doi:10.1016/j.mseb.2021.115117
- [16] Janani, V., Induja, S., Jaison, D., Meher Abhinav, E., Mothilal, M., & Gopalakrishnan, C. (2021). Tailoring the hyperthermia potential of magnetite nanoparticles via gadolinium ION substitution. *Ceramics International*. doi:10.1016/j.ceramint.2021.08.01
- [17] Evaluación biológica de productos sanitarios. Parte 5: Ensayos de citotoxicidad in vitro. (ISO 10993-5:2009).

GUADALAJARA



Neuroprótesis dirigida a pacientes con ACV enfocado en la rehabilitación de la hemiparesia en el miembro superior (prototipo)

Fernanda Martínez Rodríguez
Centro Universitario de Ciencias Exáctas e Ingenierías
Universidad de Guadalajara
Guadalajara, México
<https://orcid.org/0000-0003-0855-2128>

Yadira Alejandra Orozco Osuna
Centro Universitario de Ciencias Exáctas e Ingenierías
Universidad de Guadalajara
Guadalajara, México
<https://orcid.org/0000-0003-4752-2706>

Abstract—La hemiparesia causada por accidente cerebrovascular es una secuela neuromotora traducida en debilidad muscular y limitaciones del movimiento en un hemisferio del cuerpo, siendo mayor la limitación en las extremidades superiores. El objetivo general de este proyecto es desarrollar el prototipo de un dispositivo de baja complejidad, consumo y costo que permita a la población afectada por la hemiparesia acompañar su rehabilitación. De esta manera se presenta un prototipo de neuroprótesis dirigida a pacientes con ACV enfocado en la rehabilitación de la hemiparesia en el miembro superior. Este dispositivo consta de una unidad de electroestimulación y un sistema de soporte controlados por medio de una señal gatillo registrada por una unidad de electromiografía, con parámetros de estimulación predefinidos por medio de un algoritmo entrenado. El desarrollo del prototipo se realizó por módulos: la unidad de electromiografía, la unidad de electroestimulación y una interfaz entre ambas. En esta última etapa se destacan el sistema de soporte para proporcionar apoyo mecánico al brazo y un algoritmo de machine-learning que estima y sugiere parámetros de electroestimulación para la rehabilitación.

Keywords—hemiparesia, neuroprotesis, rehabilitación, miembro superior.

I. INTRODUCCIÓN

Un accidente cerebrovascular (ACV), también llamado infarto cerebral, consiste en una falla de circulación sanguínea causada por la obstrucción (isquemia) o ruptura (hemorragia) de un vaso sanguíneo cerebral [1-2], está asociada a factores de riesgo como diabetes, colesterol alto e hipertensión, que a su vez se relacionan con un estilo de vida poco saludable [1,3]. Más de la mitad de los pacientes afectados por un ACV presentan hemiparesia y cerca del 90% refieren dificultad para movilizar y realizar actividades con la extremidad superior [2, 4-5]. La disfunción asociada a la hemiparesia trae como consecuencia un detrimento psicosocial y económico, tanto para el paciente como sus familiares. La capacidad de recuperar efectivamente la función motora se basa en la neuroplasticidad del cerebro y depende del uso repetitivo e intenso de los miembros afectados ya que se ha demostrado que la intervención de esfuerzos voluntarios de vías neuromusculares residuales mejora el desempeño con mejor eficiencia comparado con los entrenamientos de movimiento pasivo continuo utilizados en rehabilitación convencional [5,7].

La estimulación eléctrica funcional se aplica al músculo enervado para generar una contracción artificial y puede utilizarse como una herramienta de reaprendizaje motor al permitir que los pacientes con hemiparesia participen en una terapia repetitiva con metas y objetivos definidos como

ampliar el rango de movimiento (ROM) y recuperar fuerza muscular. Particularmente, la estimulación eléctrica neuromuscular (NMES) es una técnica que puede generar movimientos de las extremidades y recuperar la fuerza muscular perdida mediante la aplicación de corriente eléctrica sobre los músculos afectados cerrando el circuito sensoriomotor, amplificando el ROM relacionado a la tarea y la modulación cerebral relacionada al movimiento [7]. Complementario a la estimulación por parte del módulo NMES, se propone un sistema de soporte para brindar apoyo mecánico al brazo afectado durante las sesiones. Para esto se implementó un sistema de conexión entre los servomotores y el módulo NMES, de tal manera que se logre sincronizar la estimulación con el movimiento de los segmentos del sistema de soporte durante la flexión del codo.

Se propone implementar una interfaz cerebro-computadora (BCI) que sugiera parámetros de electroestimulación individualizados. Para que la BCI pueda elegir los mejores rangos de electroestimulación para el paciente, se trabajará con tres señales electromiográficas (EMG). La primera es una señal de control que refleje la intención del movimiento, la cual funcionará como interruptor para activar el sistema de electroestimulación, esto permite considerar un paradigma de rehabilitación que respalde el movimiento del paciente con la cantidad mínima de asistencia. Las otras dos señales EMG serán provenientes de los miembros superiores del paciente. La señal que corresponde al brazo sano será utilizada como referencia para definir parámetros iniciales de NMES, mientras que la señal del brazo afectado corresponde a la monitorización del miembro hemiparético.

Las neuroprótesis motoras son dispositivos que estimulan eléctricamente el sistema nervioso para permitir la realización de tareas y cuyo uso repetitivo tiene el objetivo de mejorar la función [8]. En ese tenor se propone un prototipo de neuroprotesis que sea capaz de complementar la rehabilitación en pacientes con hemiparesia, usando una unidad de electroestimulación y un sistema de soporte controlados por medio de una señal gatillo registrada por una unidad de electromiografía, con parámetros de estimulación predefinidos por medio de un algoritmo entrenado.

II. METODOLOGÍA

A. EMG

El módulo de EMG realiza el registro de la señal electromiográfica, su amplificación y filtrado, el cual permite determinar los parámetros de estimulación y el nivel estimado de actividad muscular volitiva (α). El circuito EMG cuenta



con cinco etapas: (1) Adquisición. Se colocan tres electrodos en el brazo del paciente, el electrodo activo sobre el vientre del músculo (entrada no inversora), el electrodo de referencia cercano al tendón (entrada inversora) y el electrodo de tierra se coloca en el olécranon. (2) Preamplificación. Se utilizó un amplificador de instrumentación INA128 para amplificar la señal con una ganancia ~ 10 . En esta etapa la señal se amplifica lo suficiente para filtrarla. (3) Amplificador inversor. Invierte la señal y potencia la señal. (4) Filtrado. Consta de tres filtros en cascada (pasa altas, rechazabanda y pasabajas) que se encargan de atenuar las interferencias de la señal usando parámetros de frecuencias establecidas. (5) Amplificación. Una vez filtrada la señal se amplifica nuevamente, convirtiendo los mV al orden de los V.

Circuito de electromiografía secundario

Para reducir tanto el tamaño como el costo de la unidad de electromiografía se optó por diseñar un circuito más sencillo de EMG que sólo tuviera las etapas de preamplificación un filtrado pasa altas y pasa bajas usando resistencias y capacitores, y finalmente una amplificación. Este circuito se usará para determinar si la señal EMG de control (interruptor) rebasa el umbral definido.

B. Unidad de NMES

La unidad de electroestimulación es responsable de generar la corriente eléctrica (pulsos cuadrados o triangulares bifásicos) que se entrega al sistema nervioso por medio de electrodos localizados en los sitios de interés indicados por el especialista. Cuando el NMES sea iniciado por las señales EMG y no haya ningún esfuerzo voluntario necesario por parte del paciente, el sistema de soporte ayudará a la extremidad a completar el resto del movimiento. El movimiento asistido solo se realizará cuando el paciente realice cierto esfuerzo, esperando que aumente gradualmente durante el curso de la rehabilitación.

El diagrama electrónico implementado para este módulo cuenta con dos potenciómetros principales que nos ayudan a ajustar la frecuencia y el periodo de la señal. De tal manera que para encontrar la relación entre la frecuencia y las resistencias se emplearon las siguientes ecuaciones [9]:

$$f = \frac{1.44}{(R_1 + 2R_2) \cdot C_1} \quad (1)$$

$$R = \frac{\left(\frac{1.44}{f \cdot C_1}\right) - R_1}{2} \quad (2)$$

Se utilizaron dos CI 555 en modo astable, el primero de ellos genera una señal que delimita el periodo de activación y de desactivación de la estimulación. El segundo sólo presentará pulsos durante el periodo de activación del primer temporizador. La salida del segundo temporizador se conectó a un LM317 (regulador de voltaje positivo) para asegurar que la salida de amperaje no sea mayor de 10 mA, evitando lesiones en el paciente causadas por altas corrientes [9]. Como parámetros para el electroestimulador, se reportan beneficios en la rehabilitación de hemiparesia aplicando corrientes farádicas de onda cuadrada con una amplitud constante de 80 V, con frecuencias de 40 a 80 Hz y un ancho de pulso individual a 100 μ s [10-12]. Estos parámetros se encuentran dentro de los requisitos críticos particulares para la seguridad básica y funcionamiento esencial de los electroestimuladores nerviosos y musculares de acuerdo a la IEC 60601-2-10 [13].

C. Unidad de control (BCI)

La unidad de control se encarga de traducir y ajustar las señales de comando (electromiografía de ambos brazos y la señal de control) proporcionadas por los sensores (electrodos) como entrada para la unidad de estimulación de forma que el sistema de control adaptativo se apoye de la señal de control y en la estimación del nivel de activación muscular volitiva (α). Usando una retroalimentación positiva, α es amplificada permitiendo que el paciente mueva su brazo con un esfuerzo voluntario mínimo. La BCI puede activar la neuroprótesis cuando es necesario por medio de un "interruptor", el cual se activa siempre que la potencia de la señal de control rebasa el umbral, lo que indica intención de movimiento. Por medio de un algoritmo en MatLab® se hizo el procesamiento de las señales EMG, estimando el ancho de pulso de estimulación en una fase de movimiento aplicada al bíceps con la siguiente ecuación [14]:

$$W_{NMES,phase}(t) = W_{i,max} \cdot \bar{M}(t)_{i,phase} \quad (3)$$

Donde $W_{i,max}$ es el ancho de pulso de estimulación máximo aplicado y $M(t)_{i,phase}$ se calcula mediante [9]:

$$M(t)_{i,phase} = \frac{EMG_i(t) - EMG_{iRest}}{EMG_{iMax} - EMG_{iRest}} \quad (4)$$

De forma que $EMG_i(t)$ es el nivel normalizado de EMG en tiempo real, EMG_{iRest} es el EMG promedio del musculo en estado de reposo y EMG_{iMax} es el valor máximo de EMG en contracciones voluntarias máximas isométricas.

D. Soporte

Además de electroestimulación por parte del módulo NMES, se busca brindar apoyo mecánico al brazo parético del paciente durante la terapia, para esto se implementó un sistema de soporte adaptado con servomotores que se comunican al módulo NMES, de esta manera cuando se emita la señal de electroestimulación los servomotores del sistema de soporte se sincronizan reduciendo la distancia entre los segmentos superior (brazo) e inferior (antebrazo) brindando soporte mecánico al paciente durante la flexión del codo.

El sistema de soporte se compone de cinco piezas diferentes (laterales superior e inferior, curva de soporte inferior y superior y cubre motor) diseñadas en el software FreeCAD (figura 1), las cuales se imprimieron en ácido poliláctico (PLA).

Esta configuración permite colocar el miembro superior entre las piezas laterales y apoyarlo en las curvas de soporte, respetando los grados de libertad del brazo durante la terapia.

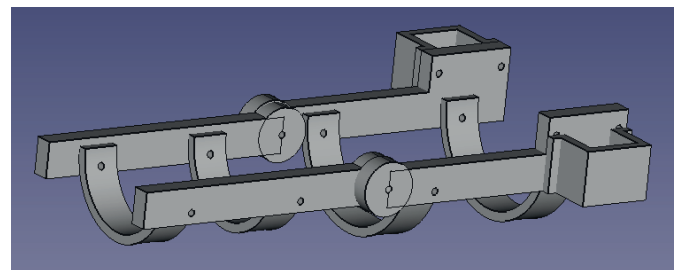


Fig. 1. Diseño del sistema de soporte en FreeCAD.

III. RESULTADOS

En esta sección se presentan los resultados de la simulación de las etapas del prototipo propuesto, realizadas en Proteus (versión 8.8). El flujo de la interacción de los diferentes módulos se muestra en la figura 2, comenzando por la detección de la señal gatillo por parte del Arduino, que se encarga de activar los servomotores del soporte 3D y el circuito de electroestimulación.

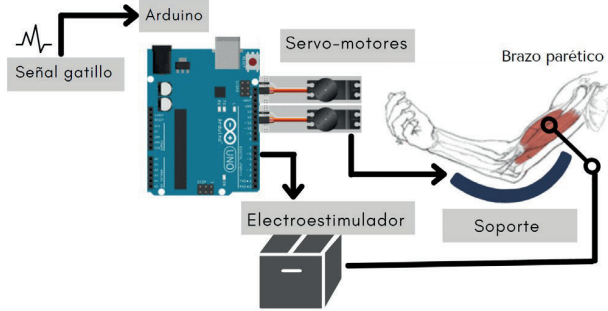


Fig. 2. Diagrama a bloques del prototipo de neuroprótesis propuesto.

La interfaz entre Arduino y el módulo de electroestimulación (ver figura 3) permite que la actividad eléctrica comience solo si se detecta un pulso (uno lógico), para esto se utiliza un relevador que se comporta como un switch a la entrada del circuito, bloqueando y desbloqueando la electroestimulación. Para dicha simulación, se reemplazó el pulso de salida del Arduino por un interruptor, de esta forma cuando la corriente fluya, el relay se cierra y finalmente obtenemos las ondas de electroestimulación.

En la modalidad astable del CI 555 se forma una señal de salida de onda cuadrada, ya que los estados de alto y bajo se repiten una y otra vez. Los tiempos de los estados bajo y alto dependen totalmente de los valores de las resistencias R_1 , R_2 y del capacitor C , estos valores se definen con las siguientes fórmulas, en donde T_{alta} es el tiempo (en segundos) de activación y T_{baja} para desactivarlo.

$$T_{alta} = 0.693(R_1 + R_2)C$$

$$T_{baja} = 0.693 \cdot R_2 \cdot C$$

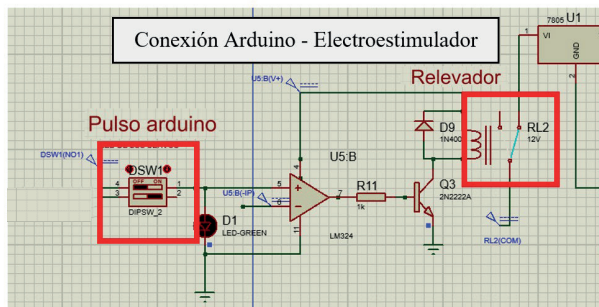


Fig. 3. Circuito cerrado de la conexión entre el microcontrolador (Arduino) y el electroestimulador cuando se detecta la intención de una contracción.

Las ondas generadas por el circuito de electroestimulación son mostradas en la pantalla del osciloscopio disponible en la simulación (ver figura 4), la primera (amarilla) corresponde a la señal generada por el primer 555 la cual delimita el periodo de activación (T_{alta}) y de desactivación (T_{baja}) de la estimulación. La segunda (azul) sólo presenta pulsos durante el periodo de activación del primer temporizador. Donde:

$$T = periodo = T_{baja} + T_{alta}$$

La tercera señal (rosa) es la generada por el segundo temporizador en cascada, finalmente la última señal (verde) es el resultado de la amplificación de la señal anterior por parte de un arreglo de transistores conectado a un transformador, todo para que la señal estuviera dentro de los valores de voltaje en los que se tiene un efecto sobre el músculo. Cabe mencionar que se usaron escalas de amplitud diferentes para ajustar las cuatro señales en la ventana del osciloscopio.

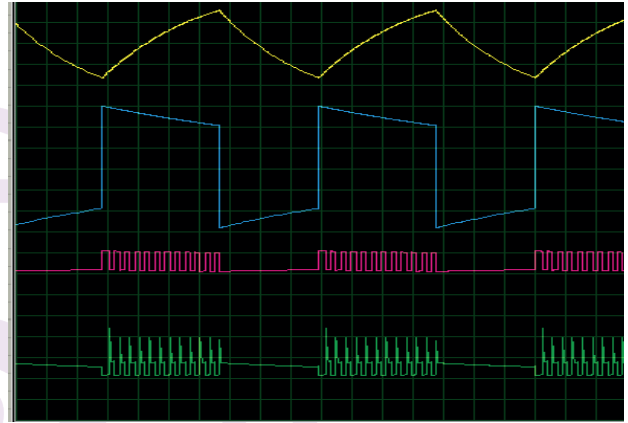


Fig. 4. Ondas generadas por el electroestimulador.

La implementación física de los circuitos correspondientes a cada módulo aparecen a continuación (figura 5). Incluyendo el soporte 3D con los servomotores montados (A), el circuito de electroestimulación con los temporizadores y potenciómetros que nos permitirán ajustar los parámetros (B), el circuito usado para el registro de señales EMG del brazo afectado (C) y el circuito EMG secundario usado para detectar la señal gatillo (D).

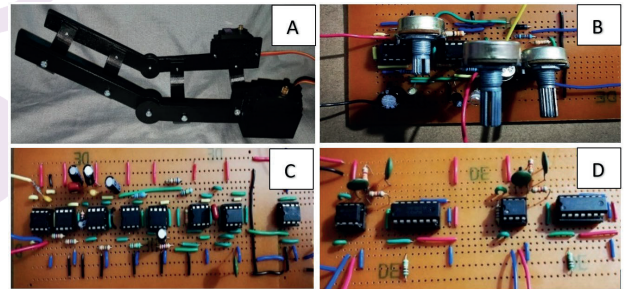


Fig. 5. A) Sistema de soporte B) Electroestimulador C) Circuito EMG D) Circuito EMG secundario.

IV. DISCUSIÓN

El uso de una señal de control permite considerar un paradigma de rehabilitación que respalde el movimiento del paciente con la cantidad mínima de asistencia, denominado control de asistencia según sea necesario o AAN, por sus siglas en inglés “assist-as-needed” [6]. Un estudio realizado por Milosevic, M. y col. [15] determinó que si el reaprendizaje motor está guiado por la activación muscular que se asemeje a la sinergia muscular normal, la neuroplasticidad también puede reorganizar los circuitos neurales del control motor para generar un patrón normal de activación muscular. Ante ello, la aplicación de sistemas BCI pueden facilitar el aprendizaje asociativo de Hebbian al combinar la activación cortical con

una retroalimentación efectiva usando ortesis robótica o imágenes motoras para impulsar la neuroplasticidad del sistema nervioso central. De esta manera, las áreas motoras intactas, topológicamente adyacentes al sitio dañado, pueden asumir el control sobre los músculos afectados a través de redes de conectividad intracortical después de una lesión cerebral.

Se propone complementar para la recuperación de la función motora de la extremidad superior en pacientes con hemiparesia utilizando terapia espejo [16]. Al estimular neuronas espejo se logra generar imágenes mentales del movimiento bilateral independientemente del rendimiento del miembro parético, restaurando así la función motora [16]. De esta manera, al implementar una terapia de rehabilitación tradicional en conjunto con un sistema de NMES gatillado por la señal volitiva residual de EMG mejora significativamente la disfunción motora del miembro superior en pacientes que han sufrido un ACV, aumentando el tono muscular y obteniendo mejores puntajes en las evaluaciones clínicas (Fugl-Meyer, Ashworth modificada, prueba del brazo de investigación de acción y medición de la independencia de funciones) [10].

Debido a las condiciones sanitarias de la pandemia generada por COVID-19, bajo las cuales se desarrolló este proyecto, gran parte del trabajo se realizó bajo simulaciones y de manera virtual, siguiendo las instrucciones de las autoridades sanitarias competentes actuales. Se propone como futuros trabajos: (1) implementar un sistema que calcule y ajuste de manera automática la frecuencia de electroestimulación de acuerdo al análisis realizado por la unidad de control; (2) conformar una base de datos de señales sanas y paréticas de pacientes con hemiparesia en la extremidad superior con el objetivo de entrenar algoritmos de *machine learning* que agilicen adecuadamente la selección de parámetros de electroestimulación y (3) diseñar un sistema cuya conexión entre el microcontrolador y el electroestimulador sea inalámbrica, todo en beneficio de los pacientes con hemiparesia.

V. CONCLUSION

La implementación de un prototipo de neuroprótesis con interfaz EMG-NMES en conjunto con un sistema de soporte se propone como una herramienta de rehabilitación de la disfunción motora en el miembro en pacientes con hemiparesia superior resultado de un ACV. De manera general el prototipo propuesto, basado en evidencias, es funcional y de bajo costo. Se propone evaluarlo en más de un paciente sano [18] para identificar los parámetros del sistema mecánico [19]. En seguida es necesario realizar un ensayo aleatorio de grupos paralelos con un número significativo pacientes (60 a 80) con diagnóstico de ACV, de manera que el 60% de los pacientes utilice la neuroprótesis propuesta (GNP) y el resto conforme el grupo control (GC). Se excluyen del estudio pacientes con más de 4 meses después del ACV, menores de 25 años o mayores de 85 años, pacientes con marcapasos, trastornos convulsivos no controlados, inestabilidad articular o deterioro estructural en la extremidad superior afectada, afasia grave o trastornos médicos inestables [10,15].

Los pacientes del GC deberán recibir rehabilitación usando un equipo de FES con apoyo de un fisioterapeuta, mientras que los pacientes del GNP recibirán la rehabilitación por medio de la neuroprótesis (BCI con electrodos tejidos para

NMES-EMG). Ambos grupos deberán realizar de 3 sesiones de 1 hora con acompañamiento de los especialistas cada semana durante ocho semanas. Todos los participantes deberán realizar ejercicios de flexión o extensión por 5 segundos con otros 5 segundos de reposo [19], sostener una esponja [10] y realizar el ejecutar la traslación lineal o rotación sobre un eje (1D), los movimientos en un plano (2D) y los movimientos en un volumen (3D) del brazo con la extremidad afectada [18]. Para evaluar el progreso de los pacientes se utilizará la puntuación Fugl-Meyer de la evaluación de la extremidad superior (FMA-UE) [6,18].

REFERENCIAS

- [1] Organización Mundial de la Salud, Manual de la OMS para la vigilancia paso a paso de accidentes cerebrovasculares / Enfermedades no transmisibles y salud mental, Suiza: Organización Mundial de la Salud, 2006.
- [2] Betancur Marin, B. M., & Romero Meneses, Y. F., «Efectos de la Intervención Asistida con Perros (IAP) en dominios cognitivos, motores y psicosociales en paciente con antecedentes de Accidente Cerebrovascular (ACV) vinculado a la Fundación Institutos de la ciudad de Medellín,» Universidad Nacional Abierta y a Distancia - UNAD, Medellín, 2020.
- [3] Cantu-Brito, C., Majersik, J. J., Sánchez, B. N., Ruano, A., Quinones, G., Arzola, J., & Morgenstern, L. B., «Hospitalized stroke surveillance in the community of Durango, Mexico: the brain attack surveillance in Durango study,» *Stroke*, vol. 5, n° 41, pp. 878-884, 2010. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.577726
- [4] Suárez-Escudero, J. C., Restrepo Cano, S. C., Ramírez, E. P., Bedoya, C. L., & Jiménez, I., «Descripción clínica, social, laboral y de la percepción funcional individual en pacientes con ataque cerebrovascular,» *Acta Neurol Colomb*, vol. 2, n° 27, pp. 97-105, 2011.
- [5] Ambrosini, E., Ferrante, S., Zajc, J., Bulgheroni, M., Baccinelli, W., d'Amico, E., ... & Puchinger, M., «The combined action of a passive exoskeleton and an EMG-controlled neuroprosthesis for upper limb stroke rehabilitation: First results of the RETRAINER project,» *IEEE*, vol. In 2017 International Conference on Rehabilitation Robotics (ICORR), pp. 56-61, 2017. DOI: 10.1109/ICORR.2017.8009221.
- [6] Niyetkaliyev, A. S., Hussain, S., Ghayesh, M. H., & Alici, G., «Review on design and control aspects of robotic shoulder rehabilitation orthoses,» *IEEE Transactions on Human-Machine Systems*, vol. 6, n° 47, pp. 1134-1145, 2017. DOI: 10.1109/THMS.2017.2700634
- [7] Grysiwicz, R. A., Thomas, K., & Pandey, D. K., «Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors,» *Neurologic clinics*, vol. 4, n° 26, pp. 871-895, 2008. DOI: 10.1016/j.ncl.2008.07.003
- [8] Poboroniuc, M. S., Irimia, D. C., Curteza, A., Crețu, V., & Macovei, L., «Improved neuroprostheses by means of knitted textiles electrodes used for functional electrical stimulation,» *IEEE in 2016 International Conference and Exposition on Electrical and Power Engineering (EPE)*, pp. 320-325, 2016. DOI: 10.1109/ICEPE.2016.7781355.
- [9] S. Acosta-Jiménez, A. González-Rodríguez, A. Anchondo-Ortiz y C. Cañedo-Figueroa, «Diseño y Construcción de un Prototipo de Terapia Alternativa en la Recuperación del Bíceps Braquial por Actividad Deportiva Utilizando un EMG y la EEM,» *Memorias del Congreso Nacional de Ingeniería Biomédica*, vol. 5, n° 1, pp. 354-357, 2018. DOI: 10.24254/CNIB.18.72
- [10] Qian, Q., Hu, X., Lai, Q., Ng, S. C., Zheng, Y., & Poon, W., «Early stroke rehabilitation of the upper limb assisted with an electromyography-driven neuromuscular electrical stimulation-robotic arm,» *Frontiers in neurology*, vol. 8, p. 447, 2017. DOI: 10.3389/fneur.2017.00447
- [11] Ullah, I., Arsh, A., Zahir, A., & Jan, S., «Motor relearning program along with electrical stimulation for improving upper limb function in stroke patients: A quasi experimental study,» *Pakistan Journal of Medical Sciences*, vol. 7, n° 36, p. 1613, 2020.
- [12] Montagud, M., «Diseño de un sistema de rehabilitación activa con estimulación eléctrica,» *Doctoral dissertation, Universitat Politècnica de València*, 2017.
- [13] *Particular requirements for the basic safety and essential performance of nerve and muscle stimulators*, IEC 60601-2-10, 2012.



- [14] Rong, W., Li, W., Pang, M. et al. «A Neuromuscular Electrical Stimulation (NMES) and robot hybrid system for multi-joint coordinated upper limb rehabilitation after stroke.» J NeuroEngineering Rehabil 14, 34 (2017). DOI: 10.1186/s12984-017-0245-y
- [15] Milosevic, M., Marquez-Chin, C., Masani, K., Hirata, M., Nomura, T., Popovic, M. R., & Nakazawa, K., «Why brain-controlled neuroprosthetics matter: mechanisms underlying electrical stimulation of muscles and nerves in rehabilitation.» BioMedical Engineering OnLine, vol. 1, n° 19, pp. 1-30, 2020. DOI: 10.1186/s12938-020-00824-w
- [16] Ramachandran, V. S.; Altschuler, E. L., «The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function» Brain, vol. 7, n° 132, p. 1693–1710, 2009. DOI: 10.1093/brain/awp135
- [17] Toaquiza, P., & Mishel, K., «Investigación bibliográfica de la terapia de espejo para mejorar la función motora en la extremidad superior afectada después de un accidente cerebrovascular» Bachelor's thesis, Quito: UCE, 2020.
- [18] Niu, C. M., Bao, Y., Zhuang, C., Li, S., Wang, T., Cui, L., ... & Lan, N., «Synergy-based FES for post-stroke rehabilitation of upper-limb motor functions,» IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, vol. 2, n° 27, pp. 256-264, 2019. DOI: 10.1109/TNSRE.2019.2891004
- [19] Klauer, C., & Schauer, T., «Adaptive control of a neuroprosthesis for stroke patients amplifying weak residual shoulder-muscle activity,» IFAC-PapersOnLine, vol. 1, n° 50, pp. 8792-8797, 2017.
- [20] Grimm, F., Walter, A., Spüler, M., Naros, G., Rosenstiel, W., & Gharabaghi, A., «Hybrid neuroprosthesis for the upper limb: combining brain-controlled neuromuscular stimulation with a multi-joint arm exoskeleton,» Frontiers in neuroscience, vol. 10, p. 367, 2016. DOI: 10.3389/fnins.2016.00367
- [21] Benabid, A. L., Costecalde, T., Eliseyev, A., Charvet, G., Verney, A., Karakas, S., ... & Schaeffer, M. C., «An exoskeleton controlled by an epidural wireless brain-machine interface in a tetraplegic patient: a proof-of-concept demonstration,» The Lancet Neurology, vol. 12, n° 18, pp. 1112-1122, 2019.



ISC R9 2021

GUADALAJARA



Revisión de métodos de procesamiento de imágenes y técnicas de reconstrucción para Elastografía de Coherencia Óptica (OCE)

Andrea López
Biomedical Engineering
Pontificia Universidad Católica del Perú
Lima, Perú
giannella.lopez@pucp.edu.pe

Abstract—Optical Coherence Elastography is a very helpful technique for bio-mechanical characterization because it helps to measure parameters related with the elasticity properties of the materials. These parameters are calculated based on the displacement of the material before and after a load is applied on the material. In this paper, the most common methods for image processing to measure this displacement are described. Also, it is explained how the accuracy and dynamic range of the displacement, which are related with elastogram quality, varies after the improvement of some methods. As well as some applications of the OCE in biological tissues and its recent advances.

Index Terms—Elastogram, displacement, tissues, methods, parameters

I. INTRODUCCIÓN

La Elastografía de Coherencia Óptica (OCE) fue presentada por primera vez por Schmitt en 1998. Esta técnica permite obtener información de las propiedades elásticas de los tejidos porque cuantifica el desplazamiento de un tejido al aplicarle una excitación, y mediante esta medida se obtienen las variaciones o desplazamiento del tejido, con lo que se puede obtener parámetros como la rigidez o deformación con las cuales se puede generar imágenes como los elastogramas [1].

Además, a diferencia de la Imagen por Resonancia Magnética (MRI) y el Ultrasonido (US), técnicas usadas también para obtener las propiedades mecánicas de los tejidos, las imágenes obtenidas por OCE tienen mayor resolución, ya que el US y el MRI tienen una resolución espacial comprendida entre 0.1- 1 milímetro, mientras que la OCE, posee una resolución más alta, en el orden de 5 – 10 micrómetros [2], permitiéndole así tener aplicaciones en la detección o estudio de estadios tempranos de cáncer o variaciones elásticas de las placas ateroscleróticas[1]. Otra ventaja es el costo del equipamiento usado, el cual es, según el estudio de Razani, menor que el usado en el equipamiento de la MRI [3].

El OCE además posee un mayor rango de campo de visión y resolución espacial comparado con varias técnicas de medición y generación de imágenes de elasticidad no destructivas como la AFM (Fuerza Atómica Microscópica), OT (Pinzas Ópticas), CBM (Microscopía Confocal de Brillantez), MPM (Microscopía Multifotónica), UE (Elastografía por Ultrasonido), LSI (Imagen de Moteado Láser), HI (Imagen Holográfica) y MRE (Elastografía por Resonancia Magnética), por lo que se puede concluir que la

OCE llena la brecha de los métodos elastográficos tradicionales prometiéndolo así tener un gran impacto en la caracterización de propiedades mecánicas de los tejidos [4].

La técnica de elastografía comprende principalmente 3 pasos. En primer lugar, se debe aplicar una excitación al tejido que permita que varíe el desplazamiento de este. En segundo lugar, mediante un sistema de imágenes se debe rastrear el desplazamiento, esto puede ser obtenido a través de tomografía de coherencia óptica (OCT) [1]. Finalmente, el tercer paso consiste en determinar la propiedad mecánica, el cual puede ser rigidez, módulo de Young o deformación, y mediante estos datos se pueden crear elastogramas o mapas de la rigidez del tejido [5].

Se puede clasificar al OCE mediante el tipo de excitación aplicada para la deformación, este puede ser estático u dinámico y externa o interna [6]. En caso sea estática, el sistema generalmente usado para medir los parámetros es el *speckle tracking*, con el que se puede estimar el movimiento relativo de las estructuras bajo diferentes valores de fuerza aplicados, y si esta excitación es además externa, puede ser una fuerza aplicada por presión mediante una carga [1], la cual es la técnica más convencional de OCE; mientras que, si se quiere aplicar una excitación interna se puede usar la tomografía *doppler* óptica termo elástica. Por otro lado, para el método de excitaciones dinámicas, se aplica una propagación de onda mecánica, de la que se puede obtener la medida de los parámetros mecánicos mediante la velocidad de propagación, y para aplicar una excitación interna se puede usar el *acoustomotive* OCE. Una ventaja de las excitaciones internas es la conservación del ambiente a condiciones estériles en los tejidos [6].

II. MÉTODOS PARA MEDIR EL DESPLAZAMIENTO EN OCE

Como se explicó anteriormente, la OCE se clasifica en estática y dinámica, y dependiendo de esto varían los sistemas o métodos usados para hallar el desplazamiento o propiedad elástica a medir. En esta sección, se explicará el principio de funcionamiento de estos métodos y sus aplicaciones.

A. Speckle tracking

Este método es aplicado en el caso que la carga aplicada sea de naturaleza estática. El desplazamiento del tejido a analizar dependerá de las propiedades mecánicas de este. Por lo que, para rastrear el desplazamiento del material, se debe realizar un algoritmo de *cross-correlation* 2D. Éste consiste en

comparar las 2 imágenes que han sido tomadas en la misma posición o una posición cercana [4].

Primero, se toma una ventana de la imagen 1 (antes de que se le haya aplicado la fuerza). Luego se toma una serie de ventanas de la segunda imagen (después del desplazamiento), estas ventanas deberán estar cerca al origen de la primera imagen tomada [7]. Los píxeles obtenidos se convierten a valores en la escala de grises, y estos valores son comparados mediante la ecuación 1 de *cross-correlation* descrita en el trabajo de Ford [7]:

$$c_{(x,y)} = \frac{\sum_{x,y} [M(x,y) - \bar{M}] [N(x,y) - \bar{N}]}{\{\sum_{x,y} [M(x,y) - \bar{M}]^2 \sum_{x,y} [N(x,y) - \bar{N}]^2\}^{0.5}} \quad (1)$$

Donde $c_{(x,y)}$ es el coeficiente de correlación en la posición (x, y) . M y N son los valores de píxeles en escala de grises de las ventanas 1 y 2 (respectivamente), (x, y) es la posición horizontal y vertical del pixel respectivamente. Además, \bar{M} es el promedio de valores de píxeles de la ventana 1 y \bar{N} el promedio de píxeles de la ventana 2 [7]. La diferencia de ventanas con la correlación más alta representa una mayor probabilidad de desplazamiento en esa sección [8], la cual dependerá de la elasticidad del tejido, rango de tamaño, densidad [9]. Asimismo, la de correlación entre B-scans sucesivos se obtiene con una señal de OCT baja relación señal-ruido (SNR), por ese motivo la exactitud de la medida del desplazamiento se reduce cuando se aumenta la profundidad en el tejido [9]. Por otro lado, para reducir el tiempo en el que se obtiene este cálculo, se puede eliminar el ruido blanco con un *thresholding*, cuyo valor será calculado mediante el promedio de ruido de la ventana [9]. Otra consideración en este método es el tamaño de la ventana, el cual debe ser preciso, pues si es muy pequeño puede disminuir la exactitud, y si es muy grande puede causar que la diferencia en el desplazamiento de pequeñas porciones de tejidos con diferentes propiedades elásticas a su entorno no sea tomada en cuenta y se promedie a su entorno, disminuyendo así la capacidad del speckle tracking de evaluar microestructuras [1].

Algunas de las desventajas de este método son que el desplazamiento debe ser calculado mediante una ventana predefinida; y que, al aumentar la resolución espacial y la sensibilidad a la deformación de cada desplazamiento, la resolución de la imagen OCT es reducida [8][9]. Finalmente, otra desventaja es la falta de aplicabilidad de este método para deformaciones muy grandes o muy pequeñas [1].

1) Aplicaciones:

Este método se puede aplicar para evaluar las características de los diferentes tejidos como la córnea como fue probado [7]. En este estudio, además se simuló el efecto de la relación señal-ruido (SNR) agregando ruido aleatorio distribuido uniformemente. Los resultados obtenidos demostraron la viabilidad del tracking desplazamiento con una exactitud del desplazamiento debajo del nivel de 2 micrómetros y una precisión menor a 0.5 micrómetros, además de niveles aceptables de correlación y SNR asegurando así que se realice una correcta medición del speckle tracking [7].

B. Velocidad de propagación de la onda elástica

A comparación del método anterior que se aplicaba en tipos de carga estáticos, este es aplicable para los tipos de carga dinámico. La velocidad con la que se desplazan las ondas mecánicas aplicadas está relacionada a las características viscoelásticas de los tejidos, permitiendo de esta manera medir dichas características con la velocidad. Esta técnica también es usada en otras técnicas de medición elastográficas como el UE y la MRE [6].

En el caso de la OCE, se usan dos tipos de ondas mecánicas: onda de corte y onda de superficie para la medida y obtención de imagen de las propiedades elásticas del tejido [6]. Considerando un sistema ideal, donde el tejido es isotrópico, se tiene que la velocidad de propagación de la onda de corte está dada por la ecuación 2 descrita en el trabajo de Wang [10]:

$$C_{(\omega)} = \sqrt{\frac{2(\mu^2 + \omega^2 \eta^2)}{\rho(\mu + \sqrt{\mu^2 + \omega^2 \eta^2})}} \quad (2)$$

Donde ρ es la densidad de masa del tejido, ω es la frecuencia angular de la Shear wave, μ y η son el módulo de corte y la viscosidad de corte del tejido, respectivamente.

Además, como se mencionó, la velocidad de la onda de corte es dependiente de la frecuencia en materiales con propiedades viscoelásticas, considerando que el tejido no presenta viscosidad o esta tiende a cero, la ecuación 2 puede simplificarse a la ecuación 3 descrita en el trabajo de Wang [10]:

$$C = \sqrt{\frac{\mu}{\rho}} \quad (3)$$

Luego, usando la relación de Poisson ν , se puede calcular el módulo de Young (E) en la ecuación 4 descrita en el trabajo de Wang [10]:

$$E = 2(1 + \nu)\mu \quad (4)$$

Además, considerando que el mayor porcentaje de la composición de los tejidos blandos es agua, se tiene que el ν tendrá un valor de 0.5. Teniéndose así la ecuación 5 descrita en el trabajo de Wang [10]:

$$E = 3\rho C^2 \quad (5)$$

Obteniéndose así la relación entre módulo de Young y velocidad de la onda.

Por otro lado, para la onda Shear wave se tiene que para un medio homogéneo isotrópico la velocidad dependerá también del módulo de Young y estará dada por la ecuación 6 descrita en el trabajo de Wang [10]:

$$c = \frac{0.87 + 1.12}{1 + \nu} \sqrt{\frac{E}{2\rho(1 + \nu)}} \quad (6)$$

1) Aplicaciones:

Esta técnica ha sido aplicada en estructuras piel in vivo para medir sus propiedades biomecánicas mediante la detección de propagación de onda de superficie en la piel, además se usó una excitación externa, el cual debía estar sincronizado con el sistema OCT. Al comparar los valores de módulo de Young obtenidos con OCE con los obtenidos con otras tecnologías de imágenes para mediciones en piel humana como el ultrasonido, se obtuvo que el OCE diferencia espesores de piel con una resolución de varios micrómetros, suficiente como para obtener información de las propiedades biomecánicas de las diferentes capas de la piel [11].

C. Phase-sensitive

Este método utiliza la fase de la señal de la OCT, la cual es obtenida mediante la transformada de Fourier de las franjas espectrales obtenidas por un espectrómetro OCT, ya que de este se obtiene la amplitud y la fase de la señal. A diferencia del anterior método, este puede ser usado para cualquier tipo de carga como movimientos instantáneos en el tejido inducidos por un desplazamiento de frecuencia Doppler, el cual se usa en Doppler OCE [2][7][12][13].

La ecuación 7, descrita en el trabajo de Sun [1], relaciona la deformación del tejido con respecto al tiempo transcurrido y a su posición es:

$$\Sigma(z,t) = \frac{v(z,t)}{z_0} = \frac{\Delta\Phi(z,t)\lambda}{4\pi n Z \Delta t} \quad (7)$$

donde $\Phi(t)$ es el perfil de fase temporal obtenido de la diferencia de fase entre los B-scans sucesivos, λ es la longitud de onda del Sistema OCT, n es el índice de refracción del tejido, Δt es el intervalo de tiempo y Z es la profundidad inicial de la muestra antes del movimiento del tejido [1].

Una ventaja de este método es que puede detectar el cambio de fase de pequeñas deformaciones y obtener los elastogramas de estos [1]. Siendo así que la sensibilidad de este llega a niveles sub-nanómetros [8]. Por lo que, aumenta la sensibilidad a la detección o deformación; sin embargo, esta alta sensibilidad solo puede ser alcanzada en una sola dimensión axial [8].

1) Aplicaciones:

Se realizó un estudio con imágenes por ondas de corte al OCE, cuyas ondas se propagaban en una sola dirección y requerían de una única señal de excitación. En este estudio se implementó un algoritmo que redujo el tiempo de adquisición de las imágenes, debido a que antes se requería de múltiples señales de excitación en diferentes ubicaciones y tiempos. Para demostrar la viabilidad de este algoritmo en la técnica de fase-sensitive se usó agar como tejido fantasma y un tejido ex vivo de la córnea de un porcino. Los resultados mostraron que este algoritmo es capaz de cuantificar las propiedades elásticas de las muestras en una velocidad de fotogramas alta, siendo el tiempo de adquisición final para este caso de aproximadamente 30 ms [14].

En otro estudio, se demostró la viabilidad de esta técnica para mediciones in vivo de córnea humana. Para esto, se realizaron deformaciones comprendidas entre 0.2 a 0.8 micrómetros, las cuales fueron detectadas y cuantificadas con alta repetibilidad en los resultados medidos [15].

D. Inverse problem

Este método resuelve el problema inverso de la generación de imágenes del módulo elástico porque este no considera un modelo simple, lineal, elástico e isotrópico como se ha estado considerando hasta ahora para simplificar las ecuaciones. Este método considera un modelo anisotrópico, el cual está más presente en los tejidos biológicos, donde las propiedades viscoelásticas varían son muy variables. Esta técnica útil cuando se quiere calcular un valor más real del módulo de Young y se requiere construir elastogramas con valores de módulo elásticos distribuidos más reales [16].

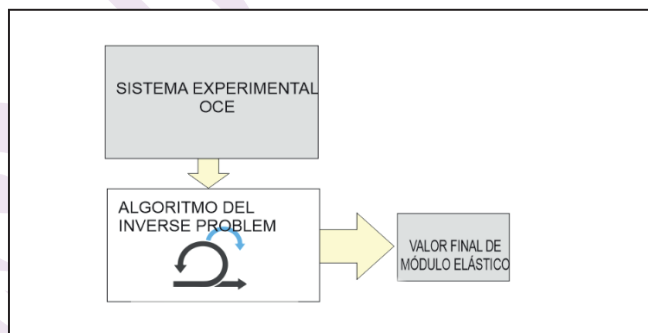


Fig. 1. Figura de esquema del algoritmo para resolver el *inverse problem*

Para medir el módulo elástico primero se debe calibrar los datos asumiendo un estado de trenzado plano. Posteriormente, se deberá aplicar un modelo de método de elementos finitos elásticos continuos (FEM) [1], considerando la actualización de cuasi-newton posterior para los módulos elásticos, que se calcula con el vector de gradiente posterior. Además, al calcular las ecuaciones para el campo, esto solo se calculará si la discrepancia entre el desplazamiento predicho (calculado con el modelo FEM) y el medido (medido al principio con datos del experimento OCE) no cae por debajo de la tolerancia prescrita para finalizar el proceso de iteración y obtener el valor final de los módulos elásticos. Por lo que, dependiendo del experimento, se aplicará el número de iteraciones para lograr este parámetro [16]. Una desventaja de este método es su gran costo computacional debido a que es un algoritmo iterativo, el cual aumenta el tiempo de respuesta considerablemente, haciendo de este un método no muy práctico para aplicaciones clínicas [2].

1) Aplicaciones:

Se realizó un estudio, en el que primero implementaron un modelo de material hiperelástico, mediante el cual se pueda estimar el comportamiento mecánico de cada región de la placa con el uso del modelo de elementos finitos (FEM) de una muestra aortica, el cual deberá incluir vasos, placas fibrosas y depósitos de lípidos. Después de esto, se aplicó un

sistema de iteración con el que se estimará los parámetros del tejido. En este experimento usaron 6000 iteraciones como máximo para obtener las propiedades elásticas de la placa arterial [16][1].

En otro estudio, se aplicó el Inverse problema para investigar cómo las variaciones generadas por enfermedades en los enlaces moleculares dentro del estroma de los tejidos pueden afectar el cambio de respuestas viscoelásticas [1].

III. CONCLUSIONES

La OCE es una técnica que ayuda en las caracterizaciones biomecánicas de los materiales, por lo que se considera como una técnica importante para el diagnóstico del cáncer por las diferentes propiedades de elasticidad que posee respecto a los tejidos no tumorales. Existen diferentes métodos para obtener el desplazamiento de un material después de aplicar una carga, la que puede ser dinámica o estática. Dependiendo, del tipo de carga, se desarrollaron algoritmos que relacionan los parámetros como desplazamiento o velocidad con las propiedades elásticas del tejido.

El *speckle tracking* es una de ellas y se usa cuando la carga aplicada es del tipo estática. Esta técnica consiste en maximizar una correlación entre la intensidad de píxeles de las imágenes analizadas. Es el método más popular y ha sido probado en muchos tejidos biológicos como la córnea, además existen muchas técnicas que pueden mejorar la precisión de este método, y algunas desventajas son el tiempo de adquisición, ya que requiere más tiempo que los otros métodos. para obtener un resultado; y otra desventaja es el requisito de una ventana predefinida para obtener un resultado preciso.

El segundo método estudiado fue el método de velocidad de propagación de la onda elástica, el cual se usa cuando la carga aplicada es del tipo dinámica y encontraba la relación entre la velocidad de dos tipos de onda y el módulo de Young del tejido.

El tercer método fue el de *phase-sensitive* que utiliza la fase de la imagen OCT. Esta técnica ha demostrado ventajas como medición de deformaciones de nivel micrométrico y resultados en milisegundos, por lo que tienen potencial para aplicaciones clínicas en el diagnóstico, tratamiento o detección de enfermedades progresivas, ya que además ha sido probado en tejido in vivo.

Finalmente, el último método es el método del *inverse problem* que se puede utilizar en tejidos anisotrópicos como las placas arteriales, ya que, considera un modelo simple, lineal, elástico, isotrópico. Sin embargo, una desventaja es el coste computacional del algoritmo, por lo que se necesitan más estudios en tejidos biológicos para aceptar este método en escenarios de imágenes clínicas estándar.

REFERENCIAS

- [1] C. Sun, B. A. Standish, and V. X. Yang, "Optical coherence elastography: current status and future applications," *Journal of biomedical optics*, vol. 16, no. 4, p. 043001, 2011.
- [2] B. F. Kennedy, P. Wijesinghe, and D. D. Sampson, "The emergence of optical elastography in biomedicine," *Nat. Photonics*, vol. 11, no. 4, pp. 215–221, 2017.
- [3] M. Razani, A. Mariampillai, C. Sun, T. W. H. Luk, V. X. D. Yang, and M. C. Kolios, "Feasibility of optical coherence elastography measurements of shear wave propagation in homogeneous tissue equivalent phantoms," *Biomed. Opt. Express*, vol. 3, no. 5, p. 972, 2012.
- [4] S. Wang and K. V. Larin, "Optical coherence elastography for tissue characterization: a review," *Journal of biophotonics*, vol. 8, no. 4, pp. 279–302, 2015.
- [5] B. F. Kennedy, K. M. Kennedy, and D. D. Sampson, "A review of optical coherence elastography: fundamentals, techniques and prospects," *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, vol. 20, no. 2, pp. 272–288, 2013.
- [6] X. Liang, V. Crecea, and S. A. Boppart, "Dynamic optical coherence elastography: A review," *J. Innov. Opt. Health Sci.*, vol. 3, no. 4, pp. 221–233, 2010.
- [7] M. R. Ford, W. J. Dupps Jr, A. M. Rollins, A. S. Roy, and Z. Hu, "Method for optical coherence elastography of the cornea," *Journal of biomedical optics*, vol. 16, no. 1, p. 016005, 2011.
- [8] K. V. Larin and D. D. Sampson, "Optical coherence elastography—oct at work in tissue biomechanics," *Biomedical optics express*, vol. 8, no. 2, pp. 1172–1202, 2017.
- [9] K. M. Kennedy, L. Chin, R. A. McLaughlin, B. Latham, C. M. Saunders, D. D. Sampson, and B. F. Kennedy, "Quantitative microelastography: imaging of tissue elasticity using compression optical coherence elastography," *Scientific reports*, vol. 5, no. 1, pp. 1–12, 2015.
- [10] S. Wang and K. V. Larin, "Optical coherence elastography for tissue characterization: A review," *J. Biophotonics*, vol. 8, no. 4, pp. 279–302, 2015.
- [11] X. Liang, S. A. Boppart, "Biomechanical properties of in vivo human skin from dynamic optical coherence elastography," *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 57, 953–959 (2009).
- [12] G. Liu, L. Chou, W. Jia, W. Qi, B. Choi, and Z. Chen, "Intensity-based modified doppler variance algorithm: application to phase instable and phase stable optical coherence tomography systems," *Optics express*, vol. 19, no. 12, pp. 11 429–11 440, 2011.
- [13] J. Zhu, Y. Qu, T. Ma, R. Li, Y. Du, S. Huang, K. K. Shung, Q. Zhou, and Z. Chen, "Imaging and characterizing shear wave and shear modulus under orthogonal acoustic radiation force excitation using oct doppler variance method," *Optics letters*, vol. 40, no. 9, pp. 2099–2102, 2015.
- [14] M. Singh, C. Wu, C.-H. Liu, J. Li, A. Schill, A. Nair, and K. V. Larin, "Phase-sensitive optical coherence elastography at 1.5 million a-lines per second," *Optics letters*, vol. 40, no. 11, pp. 2588–2591, 2015.
- [15] Lan, G., Aglyamov, S. R., Larin, K. v., & Twa, M. D. (2021). In vivo human corneal shear-wave optical coherence elastography. *Optometry and Vision Science*, 98(1). <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000001633>
- [16] L. Dong, P. Wijesinghe, J. T. Dantuono, D. D. Sampson, P. R. Munro, B. F. Kennedy, and A. A. Oberai, "Quantitative compression optical coherence elastography as an inverse elasticity problem," *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, vol. 22, no. 3, pp. 277–287, 2015.



Extracción de modelos tridimensionales basado en estudios de angiografía

Emilio Isaac Baungarten Leon
Electromecánica
Universidad Autónoma de Guadalajara
Guadalajara, Mexico
eibaungarten@gmail.com
Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6243-219X>

Erick Eduardo Guzmán Quezada
Electromecánica
Universidad Autónoma de Guadalajara
Guadalajara, Mexico
erick.guzman@edu.uag.mx
Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9553-9812>

Jorge Armando Guareña Casillas
Servicio de terapia endovascular,
Hospital Civil de Guadalajara
Universidad de Guadalajara
Guadalajara, Mexico
dr.guarena@gmail.com

Abstract— En la actualidad, el uso de impresoras 3D en el área de la medicina se ha vuelto cada vez más y más recurrente, algunas de sus aplicaciones se presentan en el desarrollo de componentes protésicos, guías anatómicas, tejidos, órganos artificiales, entre otras. La mayoría de estas aplicaciones trabajan con estudios de resonancia magnética o de tomografía computarizada, dado que estos son capaces de recrear el tejido y las estructuras internas del cuerpo humano en modelos tridimensionales. En una sala de hemodinamia, el equipo más utilizado es el angiografo, este equipo es indispensable para la visualización bidimensional del sistema cardiovascular y necesario para la mayoría de los procedimientos en esta área. La creación de modelos tridimensionales basados en imágenes bidimensionales sería bastante útil y se eliminaría la necesidad de realizar otros estudios. Previo a que un médico residente de cardiología se enfrente a la practica en vivo con un paciente en condiciones médicas delicadas, lo ideal sería practicar con anterioridad utilizando algún simulador de paciente. Sin embargo, debido a la complejidad del sistema cardiovascular, la gran cantidad de enfermedades, casos posibles y la complejidad de los procedimientos, un simulador de esto sería complicado y no se encuentra actualmente en el mercado. La presente investigación propone una metodología que utiliza estudios de angiografía con el fin de recrear modelos tridimensionales de la arteria coronaria izquierda, siendo una pieza clave para la creación de un simulador de paciente. Estos modelos se crean al utilizar 3 vistas angiográficas, cada una de ellas desfasada 90° una de la otra, una vez se tiene el modelo digital de la arteria, se materializa utilizando una impresora 3D. Siguiendo esta metodología se obtuvieron 3 modelos, el porcentaje de error de estos comparados con el estudio de angiografía va desde 0.55% hasta 15.55% (0.13mm – 0.35mm).

Keywords— Angiografía, Arteria coronaria izquierda, Impresión 3D, Modelo 3D, Guía Anatómica.

I. INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el sobre peso y la obesidad son factores de riesgo los cuales a nivel mundial han sido un grave problema en salud pública. Al no disminuir dichos factores de riesgo la mayoría de las veces concluyen en Enfermedades Cardiovasculares (ECV), siendo la primera causa de muerte a nivel mundial [1].

La cardiopatía isquémica es responsable del 16% del total de muertes en el mundo, mientras que los accidentes cerebrovasculares representan un 11%, posicionándolas como la primera y segunda causa de defunción en el mundo [2]. Las ECV son un grupo de desórdenes del corazón y de los vasos sanguíneos, entre los que se encuentran: la

cardiopatía coronaria, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades isquémicas del corazón, cardiopatía reumática, entre otras.

Los médicos que se especializan en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del corazón y los vasos sanguíneos son los cardiólogos, debido a que este campo es demasiado complejo es necesario especializarse en diferentes áreas. Todos los cardiólogos son cardiólogos clínicos que se dedican al diagnóstico, el tratamiento farmacológico y la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, al tratarse de procedimientos intervencionistas, como la colocación de dispositivos médicos (marcapasos, desfibriladores, *stents*) o cirugías, son tratados por un cirujano cardiovascular.

En la actualidad las aplicaciones médicas de la impresión 3D crece constantemente, tales como: fabricación de tejidos y órganos; creación de prótesis, implantes, modelos y guías anatómicas; e investigación farmacéutica con respecto a formas de dosificación, administración y descubrimiento de fármacos [3][4]. En el caso de los modelos y guías anatómicas proporcionan información que ayuda a identificar situaciones anatómicas específicas, prevenir complicaciones durante la cirugía o tener alternativas ante la presencia de algún incidente probable. Teniendo un impacto en la morbilidad y sobrevida de los pacientes.

Esta investigación propone una herramienta para la práctica médica en el área de cardiología intervencionista. Con esta metodología es posible crear modelos tridimensionales basados en imágenes bidimensionales de la arteria coronaria izquierda. Estos modelos pueden ser utilizados para hacer una mejor planeación de cirugías e intervenciones, así como también, su uso en el área educativa. Los modelos tridimensionales se basan en los estudios de cada individuo (estudios de angiografía), por lo tanto, cada modelo será diferente en cuestión de forma, padecimiento y diámetro interno de la arteria.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

A. Instrumentos de investigación

El angiografo utilizado es un angiografo monoplanar de suelo Artis Zee de SIEMENS, el cual cuenta con: arco en C con mesa; detector plano de silicio amorfo de 30 x 40; matriz 2k con un tamaño de píxel de 154 μm y profundidad de digitalización de 14 bits; tubo de rayos-x MEGALIX Cat Plus.

3D Slicer es un software para el análisis y la visualización de imágenes médicas, comúnmente utilizado



para la investigación en terapia guiada por imágenes, en este caso se utilizó para la discretización de datos.

El software utilizado para el modelado tridimensional de las arterias es Blender, el cual tiene como requisitos mínimos: un procesador de 32-bit dual core 2GHz, 2 GB RAM, 1280×768 Display y tarjeta gráfica compatible con OpenGL 2.1 y 512 MB de memoria.

La impresora 3D utilizada es el modelo Pro 2 plus Raise N2 de RAISE3D con: un volumen de impresión de 305x305x605 mm; resolución de capas de 0.01-0.25 mm; precisión de posicionamiento en los ejes Y, X y Z de 0.78123 μ m. Esta impresora utiliza el software IdeaMaker desarrollado por la misma empresa (RAISE3D) utilizando tipos de archivos STL, OBJ, DXF y 3MF.

Se utilizaron filamentos de ácido poliláctico y poliuretano termoplástico para la estructura de las arterias, mientras que para la base y luz (estructura interna) de la arteria se utilizó un filamento de alcohol de polivinilo.

B. Diseño del estudio

Para la obtención del modelo 3D basado en estudios de angiografía se desarrolló una metodología, la cual se describe en la figura 1. El primer paso es la adquisición de imágenes angiográficas, seguido a esto, se identifica las ramas arteriales, en donde y con ayuda de un software de modelado 3D, se crea la línea central de la arteria y agregando volumen, después, se repara e imprime el modelo 3D y, por último, se valida el modelo impreso.

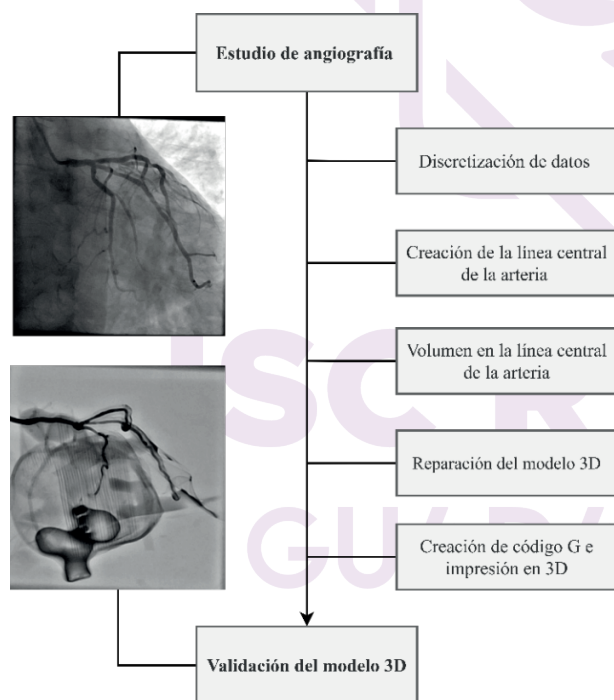


Fig. 1. Metodología desarrollada para la impresión de un modelo 3D basado en estudios de angiografía. 1) Estudio de angiografía, 2) Discretización de datos, 3) Creación de la línea central de la arteria, 4) Volumen en la línea central de la arteria, 5) Reparación del modelo 3D, 6) Creación del código G e impresión en 3D, por último, 7) Validación del modelo 3D.

1) Estudio de angiografía

Para recrear el modelo 3D de las arterias se utilizan proyecciones ortogonales, es decir, tres vistas separadas 90°

entre cada una de ellas en los distintos ejes; X, Y y Z. Para obtener estas tres vistas con el angiógrafo monoplanar de suelo las tomas fueron las siguientes; oblicua derecha con cráneo (45°, 45°), oblicua izquierda con cráneo (45°, 45°) y anteroposterior con caudo (0°, 45°).

2) Discretización de datos

En este paso se utiliza el software 3D Slicer, en el cual se exportan los archivos DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) y se realiza una discretización de los estudios, es decir, se hace una selección del cuadro exacto del estudio y se identifican de las ramas arteriales con la ayuda de un especialista en el área (cardiólogo intervencionista), posterior a eso, el cuadro deseado es exportado como un archivo PNG (Portable Network Graphics).

3) Creación de la línea central de la arteria

Una vez que se han importado las tomas ortogonales adquiridas previamente con el equipo de angiografía al programa Blender, es posible empezar la reconstrucción de un modelo tridimensional. Posterior a la importación de los archivos se crea la línea central de la arteria con la herramienta de curvas *Béziere* utilizando las imágenes angiográficas como referencia, este proceso se muestra en la figura 2.

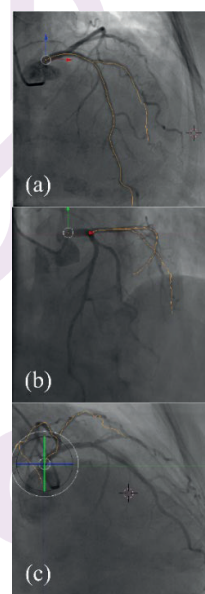


Fig. 2. Vista ortogonal con tomas angiográficas importadas de fondo y línea central de la rama circunfleja. a) Toma anteroposterior con caudo, b) Toma oblicua izquierda con cráneo y c) Toma oblicua derecha con cráneo.

4) Volumen en la línea central de la arteria

El siguiente paso es agregar volumen a la línea central de la arteria, esto se logra al utilizar las propiedades de las curvas *Béziere*. Se escala el volumen de cada uno de los segmentos de la curva, este volumen se basa en las tomas ortogonales del estudio, como lo muestra la figura 3a.

Para agregar el grosor de la pared arterial se duplica el modelo anterior con la diferencia que este tendrá un radio mayor. Ajustando el grosor de la pared dependiendo de la diferencia de radio del modelo interior y el modelo exterior es como se decide el grosor, este resultado se muestra en la figura 3b.

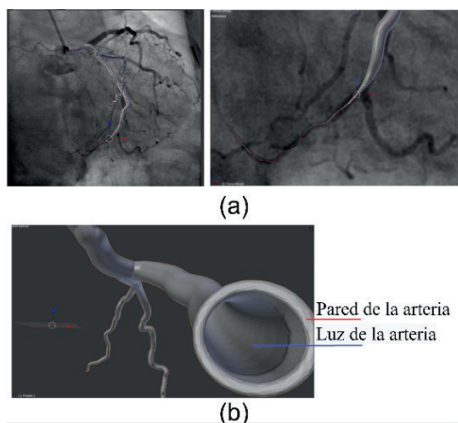


Fig. 3. Modelo 3D de una arteria coronaria izquierda, a) Imágenes que muestran cómo se agrega volumen a la línea central para formar la arteria, b) Modelo 3D de la arteria coronaria izquierda con un grosor de la pared arterial de 1mm.

5) Reparación del modelo 3D

Este proceso consiste en cerrar las mallas que se generan al convertir el modelo creado en Blender a un modelo capaz de ser impreso, en general la mayoría de los modelos 3D que se desean imprimir pasan por este proceso, existen varios programas que realizan este procedimiento. En el caso de esta investigación se utilizó el software IdeaMaker.

6) Creación del código G e impresión en 3D

La complejidad del modelo 3D de la arteria coronaria implica el uso de dos materiales al momento de ser impreso con una impresora 3D. Debido a que se desea un modelo hueco se utiliza un material especial soluble en agua conocido como PVA (Alcohol de Polivinilo), el cual es utilizado como soporte, pues este cubrirá completamente la luz arterial permitiendo al segundo material (ácido poliláctico o poliuretano termoplástico) imprimir la pared de la arteria.

El software utilizado (IdeaMaker) para generar el código G es el proporcionado por el proveedor de la impresora, mientras que la impresora utilizada es el modelo Pro 2 plus Raise N2 de RAISE3D.

7) Validación del modelo 3D

La validación del modelo 3D consiste de 3 etapas. La primera etapa compara el diámetro de la arteria medido por el angiógrafo y el diámetro de la arteria del modelo 3D. La segunda etapa consiste en comparar el diámetro de la impresión 3D con los datos proporcionados por el equipo. Por último, se realizan pruebas utilizando el angiógrafo, medio de contraste y el modelo impreso, con el fin de confirmar que este tenga la misma estructura que la arteria original.

III. RESULTADOS

Siguiendo la metodología que se muestra en la figura 1, se realizaron en total tres modelos 3D, de los cuales dos están impresos con un material rígido y uno con material flexible, este último con la intención de apegarse más a la estructura de una arteria real. De los tres modelos impresos uno cuenta con rama intermedia debido a que ese paciente cuenta con esa rama arterial.

Los datos generales de los tres sujetos se presentan en la tabla 1. Esta tabla muestra los ángulos utilizados en cada toma, diámetro del tronco coronario izquierdo y si el paciente cuenta o no con rama intermedia.

Tabla. 1. Datos generales de los sujetos que aplicaron en la investigación.

Sujeto	Angulo de la toma			Diámetro del tronco coronario izquierdo	Rama intermedia
	AP Caudal	OD Cráneo	OI Cráneo		
1	(0.1°, 44.3°)	(40.1°, 40°)	(40.1°, 40.4°)	4.2 mm	Si
2	(0.4°, 44.9°)	(35°, 36°)	(36.2°, 34.2°)	4.1 mm	No
3	(0.1°, 31.9°)	(29.5°, 30.1°)	(43.6°, 30.2°)	3.84 mm	No

Los resultados de los tres modelos impresos se muestran en las tablas 2,3 y 4. Estas tablas muestran las mediciones de los diámetros internos de la arteria coronaria izquierda, teniendo como referencia el inicio y fin de cada una de las ramas arteriales. Se comparan los resultados del estudio de angiografía con el modelo digital e impreso de la arteria.

Tabla. 2. Sujeto 1, Comparación del modelo digital, modelo impreso y datos del equipo de angiografía, mediciones de los diámetros internos de la arteria coronaria izquierda.

Sujeto 1, Comparación del estudio de angiografía, modelo digital y modelo impreso.							
Tipo de modelo	Rama arterial	Angiografía		Modelo		Porcentaje de error	
		Medición 1	Medición 2	Medición 1	Medición 2	Medición 1	Medición 2
Digital	Circunfleja	3.35mm	1.52mm	3.5mm	1.4mm	4.36%	8.57%
	Descendente anterior	3.97mm	0.78mm	3.72mm	0.74mm	6.72%	5.41%
	Intermedia	3.67mm	1.53mm	3.65mm	1.4mm	0.55%	1.29%
Impreso	Circunfleja	3.35mm	1.52mm	3.3mm	1.45mm	1.5%	4.61%
	Descendente anterior	3.97mm	0.78mm	3.6mm	0.8mm	10.27%	3.5%
	Intermedia	3.67mm	1.53mm	3.5mm	1.7mm	4.63%	11.11%

Tabla. 3. Sujeto 2, Comparación del modelo digital, modelo impreso y datos del equipo de angiografía, mediciones de los diámetros internos de la arteria coronaria izquierda.

Sujeto 2, Comparación del estudio de angiografía, modelo digital y modelo impreso.							
Tipo de modelo	Rama arterial	Angiografía		Modelo		Porcentaje de error	
		Medición 1	Medición 2	Medición 1	Medición 2	Medición 1	Medición 2
Digital	Circunfleja	3.34mm	2.25mm	3.09mm	2.11mm	7.48%	7.33%
	Descendente anterior	3.14mm	1.97mm	3.01mm	2.13mm	4.14%	8.12%
	Intermedia	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Impreso	Circunfleja	3.34mm	2.25mm	3.0mm	1.9mm	10.17%	15.55%
	Descendente anterior	3.14mm	1.97mm	2.9mm	2.1mm	7.64%	6.59%
	Intermedia	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabla. 4. Sujeto 3, Comparación del modelo digital, modelo impreso y datos del equipo de angiografía, mediciones de los diámetros internos de la arteria coronaria izquierda.

Sujeto 3, Comparación del estudio de angiografía, modelo digital y modelo impreso.							
Tipo de modelo	Rama arterial	Angiografía		Modelo		Porcentaje de error	
		Medición 1	Medición 2	Medición 1	Medición 2	Medición 1	Medición 2
Digital	Circunfleja	3.1mm	1.12mm	3.12mm	1.13mm	0.64%	.89%
	Descendente anterior	2.98mm	1.01mm	2.42mm	0.88mm	18.79%	12.87%
	Intermedia	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Impreso	Circunfleja	3.1mm	1.12mm	3.0mm	1.2mm	3.23%	7.14%
	Descendente anterior	2.98mm	1.01mm	2.5mm	1.1mm	16.1%	8.91%
	Intermedia	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Las figuras 4,5 y 6 son los estudios angiográficos de las arterias reales, comparados con los estudios angiográficos de las impresiones, así como también, una fotografía de los modelos impresos.



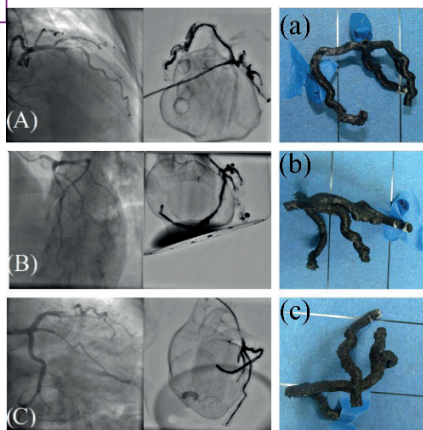


Fig. 4. Sujeto 1, Del lado izquierdo la comparación del estudio real con el modelo impreso, A) Toma oblicua derecha con cráneo, B) Toma oblicua izquierda con cráneo, C) Toma anteroposterior con caudo. Del lado derecho las vistas ortogonales del modelo 3D impreso, a) Vista frontal, b) Vista lateral, c) Vista superior.

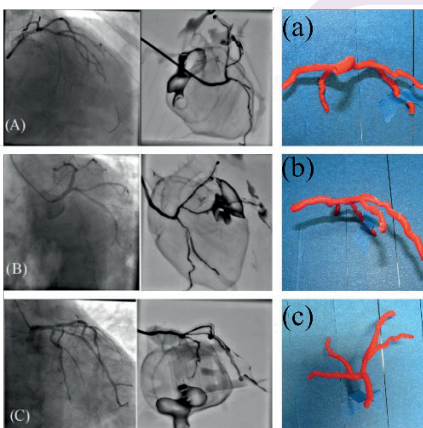


Fig. 5. Sujeto 3, Del lado izquierdo la comparación del estudio real con el modelo impreso, A) Toma oblicua derecha con cráneo, B) Toma oblicua izquierda con cráneo, C) Toma anteroposterior con caudo. Del lado derecho las vistas ortogonales del modelo 3D impreso, a) Vista frontal, b) Vista lateral, c) Vista superior.

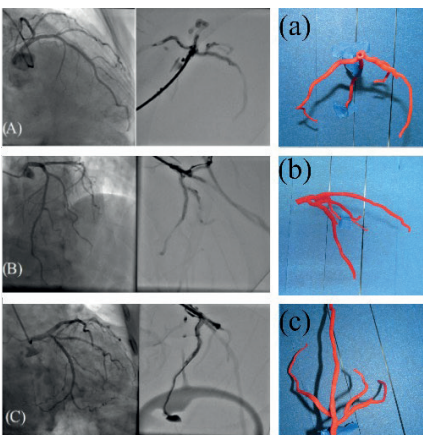


Fig. 6. Sujeto 3, Del lado izquierdo la comparación del estudio real con el modelo impreso, A) Toma oblicua derecha con cráneo, B) Toma oblicua izquierda con cráneo, C) Toma anteroposterior con caudo. Del lado derecho las vistas ortogonales del modelo 3D impreso, a) Vista frontal, b) Vista lateral, c) Vista superior.

IV. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Utilizando la metodología antes mencionada, se comprueba que es posible imprimir en 3D un duplicado de las arterias del corazón basado en estudios de angiografía. Al poder comparar la impresión 3D con los datos proporcionados por el equipo de angiografía incrementa su viabilidad para investigaciones futuras, así como también su aplicación en el sector educativo y de salud.

Si bien el modelo impreso es una pequeña parte del sistema cardiovascular este puede ser anexado a un sistema más completo, teniendo como proyecto futuro la creación de un simulador completo del corazón. Los modelos impresos al tener un error menor al 16% son útiles en la práctica, pues son anatómicamente cercanos. Como lo demuestran las figuras 4, 5 y 6 estos pueden ser utilizados en conjunto con el equipo de angiografía sirviendo como un primer acercamiento para los residentes de nuevo ingreso en esta área.

El modelo 3D impreso de las arterias son una herramienta novedosa y con un gran potencial. A diferencia de otras metodologías encontradas en la literatura la actual investigación utiliza únicamente los estudios de angiografía, teniendo la posibilidad de recrear un modelo físico de cada uno de los pacientes. El siguiente paso respecto a esta metodología es la automatización de esta mediante algoritmos de programación, buscando aplicar técnicas de procesamiento de imágenes para definir la línea central y el volumen de la arteria.

V. REFERENCIAS

- [1] Enfermedades cardiovasculares. (s. f.). OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. Recuperado 13 de septiembre de 2021, de <https://www.paho.org/es/temas/enfermedades-cardiovasculares>
- [2] Principales causas de defunción. OMS | Organización Mundial de la Salud. (2020, 9 diciembre). Recuperado 13 de septiembre de 2021, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- [3] Wilk, R., Likus, W., Hudecki, A., Sygula, M., Rózycka-Nechoritis, A., & Nechoritis, K. (2020). What would you like to print? Students' opinions on the use of 3D printing technology in medicine. *Plos one*, 15(4), e0230851.
- [4] Ventola, C. L. (2014). Medical applications for 3D printing: current and projected uses. *Pharmacy and Therapeutics*, 39(10), 704.
- [5] Bordonava A, D'ortencio A, Lugones M, Fernandez M, De la fuente L. (1985). La angiografía por sustracción digital en el estudio de la enfermedad vasculocerebral. *Revista argentina de cardiología*. 53 (4). Pp 182-190.
- [6] Montin, E., Migliori, S., Chiastra, C., Credi, C., Fedele, R., Aurigemma, C., ... & Mainardi, L. T. (2016, August). A method for coronary bifurcation centerline reconstruction from angiographic images based on focalization optimization. In 2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC) (pp. 4165-4168). IEEE.
- [7] Auricchio, F., Conti, M., Ferrazzano, C., & Sgueglia, G. A. (2014). A simple framework to generate 3D patient-specific model of coronary artery bifurcation from single-plane angiographic images. *Computers in biology and medicine*, 44, 97-109.
- [8] Baungarten Leon, E. I. (2019) Metodología para la extracción de modelos tridimensionales basado en estudios de angiografía [Tesis de Licenciatura, Universidad Autónoma de Guadalajara]. Repositorio Institucional – Universidad Autónoma de Guadalajara.



Efecto de andamios de PLA y PLA+PPy/I en ratas con lesión de médula espinal por sección completa, evaluado a través de IRM

Gloria S. Sánchez-Morales, Diana M. Osorio-Londoño, Gustavo García-García, Roberto Olayo-González, Axayácatl Morales-Guadarrama.
Universidad Autónoma Metropolitana (UAMI), Ciudad de México.

Resumen—La lesión de médula espinal (LME) es un trastorno grave del SNC que provoca daños en el tejido nervioso, a pesar de la amplia investigación en terapias para la lesión medular, aún no hay un tratamiento efectivo para restaurar completamente la estructura y función del tejido nervioso. En este trabajo se estudió el efecto de los andamios de PLA y PLA+PPy/I en una lesión de médula espinal por sección completa. Se utilizaron imágenes de resonancia magnética para evaluar la respuesta longitudinal del tejido al implante, así como parámetros de difusión que mostraron cambios ocurridos en el sitio de la lesión. El análisis de la espectroscopia por resonancia magnética ofreció una valoración bioquímica, metabólica y funcional del tejido nervioso. Además se realizó una evaluación de la recuperación motora de los animales a través de la prueba BBB. Los índices de difusión cambiaron para los tres grupos bajo estudio, sin embargo, el grupo PLA+PPy/I mostró cambios debido a una reestructuración del tejido a través del implante. El estudio espectroscópico así como las razones entre los diferentes metabolitos mostraron información sobre una regeneración neural y niveles bajos de edema en sujeto con implante de PLA+PPy/I respecto a sujeto del grupo Control y grupo PLA. Por otro lado, el estudio funcional demostró que sujeto con andamio de PLA+PPy/I tuvo una recuperación mayor, al mostrar pasos plantares frecuentes con soporte de peso y coordinación ocasional entre extremidades anteriores y posteriores. Estos resultados sugieren que el andamio de PLA+PPy/I constituye una terapia prometedora para la LME.

Palabras clave— Lesión de Médula Espinal, PPy/I, DTI, Espectroscopia por Resonancia Magnética.

I. INTRODUCCIÓN

La lesión de médula espinal (LME) es un trastorno del Sistema Nervioso Central (SNC) que ocasiona una pérdida de funciones motoras, sensoriales y autonómicas por debajo de la zona afectada [1]. Después de una LME se desencadenan una serie de eventos fisiopatológicos en el epicentro de la lesión, como inflamación, edema, desmielinización, muerte celular, hemorragia y formación de una cicatriz glial que afectan la regeneración axonal. Los principales tratamientos para la LME incluyen cirugía, uso de fármacos y rehabilitación, los cuales tienen muchas limitaciones pues sólo han demostrado mejorar la función neurológica hasta cierto punto, sin mostrar una regeneración neuronal o motora en el sitio de lesión [2,3].

La ingeniería de tejidos ha sido una nueva alternativa para reparar o regenerar tejido lesionado ya que implanta células o biomateriales en la zona lesionada para así lograr nuevamente una regeneración del tejido nervioso [2,4]. Los biomateriales se pueden utilizar en forma de andamios para proporcionar una estructura que ofrezca a las células dañadas un soporte que facilite la adhesión, crecimiento y diferenciación celular [5].

El polipirrol dopado con yodo (PPy/I) sintetizado por plasma es un material biocompatible que ha sido utilizado como implante en forma de partículas en suspensión en modelos de LME por contusión y como pastilla en modelos por sección completa. Estos estudios han demostrado que el

implante de PPy/I sintetizado por plasma da como resultado una recuperación motora y neuroprotección en el sitio de lesión, al reducir la inflamación y los efectos de la lesión [6,7]. Aunque el modelo por contusión puede modelar mejor las lesiones reportadas a nivel clínico, el modelo de lesión por sección completa altera completamente la continuidad del tejido y los cambios después de implantar biomateriales en el sitio de lesión se podrán establecer de forma más clara al diferenciar entre regeneración nerviosa debido al implante y no debido a la presencia de axones libres en el sitio de lesión [8].

El objetivo de este trabajo fue estudiar el efecto de andamios de PLA y PLA+PPy/I sintetizado por plasma en una lesión de médula espinal por sección completa en fase aguda, por medio de imágenes de resonancia magnética.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

A. Fabricación de andamios

Los andamios se fabricaron mediante la técnica de electrohilado al 15% v/v de solución de PLA (Ingeo 3251D) en cloroformo y dimetilformamida (9:1), con una diferencia de potencial de 20 kV entre aguja de acero inoxidable de 0,6 mm de diámetro interno y una placa colectora conectada a tierra. La distancia entre la placa y la aguja se ajustó a 22 cm. La solución de PLA fue bombeada a una razón de inyección de 2 ml/h a través de la aguja. Posteriormente, el andamio se mantuvo en un horno de vacío por 4 días para asegurar la evaporación de los solventes.

Los implantes se cortaron a un tamaño de 4x3 mm, doblados dos veces y recubiertos por polipirrol dopado con yodo (PPy/I) sintetizado por plasma a través de un reactor de vidrio tal como se describió anteriormente [9]. Los implantes de PLA se fijaron al reactor entre electrodos de acero inoxidable conectados a un generador de RF de 13,5 MHz, colocados a 10 cm de distancia. La síntesis del polímero en plasma se llevó a cabo durante 30 minutos a una presión de $1 \pm 0,1$ Torr y potencia de 30W.

B. Procedimiento quirúrgico

Los andamios de PLA y PLA+PPy/I se esterilizaron bajo radiación UV durante 30 minutos antes de la implantación. En los procedimientos de manejo de animales se usaron lineamientos establecidos por normas nacionales e internacionales. Se anestesiaron ratas hembra de la cepa Wistar (n=9) vía intramuscular (IM) con 0,1 ml de Xilazina, y 0,04 ml de Zoletil 50. Se realizó una laminectomía a nivel T9 para dejar expuesta la médula espinal. Las meninges se cortaron longitudinalmente y el tejido de médula espinal se cortó completamente de forma transversal. La transección se verificó con un gancho microquirúrgico para garantizar que no quedara alguna vía conectada. Posteriormente se colocaron los andamios ajustándolos a secciones de 3x3 mm entre ambos lados de la sección completa. Finalmente se cerró la incisión al suturar músculo y piel.

C. Evaluación de andamios

Las ratas con implantes de PLA y PLA+PPy/I además de controles se sometieron a una serie de estudios de resonancia magnética in vivo, se utilizó un sistema de resonancia magnética de 3T Philips Achieva, acoplado a una bobina de matriz neurovascular. Cada sujeto fue escaneado en la primera y cuarta semana después de la lesión. Se realizaron y analizaron secuencias ponderadas en T1 y T2 para evaluar los cambios estructurales en el tejido neural mediante Weasis Medical Viewer 3.6.2, el tensor de difusión (DTI) en DSI Studio [10], y la espectroscopia por resonancia magnética (ERM) se analizó en la consola del equipo de 3 Teslas. Para el tensor de difusión se adquirieron un total de 32 direcciones de muestreo, con un valor $b=800$ s/mm². Se calculó el tensor de difusión mediante un algoritmo determinista de seguimiento de fibras para estimar las trayectorias de las fibras de materia blanca. Se usó como referencia fibras intactas (codificadas en color azul ya que indican una dirección rostro-caudal), para identificar epicentro de la lesión y regiones caudal/rostral. Los umbrales de anisotropía y angular fueron de 0,2 y 25 grados respectivamente. Se descartaron los tractos con una longitud inferior a 10 y superior a 210 mm. Se calcularon un total de 10,000 tractos.

La localización del espectro se realizó con la técnica de voxel simple, al usar una secuencia PRESS (*point resolved spectroscopy*). Este voxel se superpuso a imágenes coronales y sagitales; obtenidas por T1 y T2 para poder definir y marcar la lesión a estudiar. Previamente a la obtención del espectro se obtuvo una supresión del agua con la secuencia CHESS (*chemical shift selective*) y se ajustó automáticamente el campo magnético a través del *shimming*.

La recuperación motora se evaluó mediante la escala BBB en campo abierto previamente antes de la lesión y posteriormente una vez a la semana durante 8 semanas [11]. Se registraron y analizaron videos de 4 minutos para cada sujeto.

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las imágenes por resonancia magnética mostraron una semana después de la lesión un espacio visible de la sección completa del tejido en los tres grupos: Control, PLA y PLA+PPy/I, tal como se muestra en Fig.1. Cuatro semanas después de la lesión, Fig.2. se observa como el grupo Control y grupo PLA todavía presentan un claro espacio entre región caudal-rostral. Por el contrario, el grupo PLA+PPy/I no muestra una reducción del diámetro del epicentro de la lesión, lo que sugiere que el andamio proporcionó neuroprotección y evitó un mayor daño tisular.

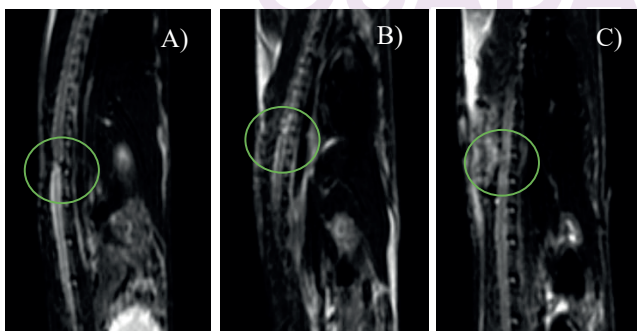


Fig.1. Imágenes sagitales T2 de resonancia magnética, una semana después de la lesión. A) Control, B) PLA, C) PLA+PPy/I.

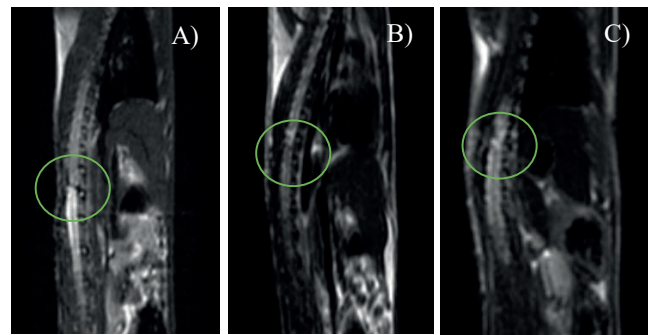


Fig.2. Imágenes sagitales T2 de resonancia magnética, cuatro semanas después de la lesión. A) Control, B) PLA, C) PLA+PPy/I.

En Fig.3. se muestran los parámetros de difusión: fracción de anisotropía (FA), difusividad media (MD), difusión radial (RD) y difusión axial (AD) en el epicentro de la lesión, así como en regiones caudal y rostral. De acuerdo con la FA los grupos presentaron valores bajos en epicentro y gradualmente aumentaron hacia regiones caudal y rostral; esto indicó que existe una difusión isotrópica al no existir una barrera que direcciona el movimiento de las moléculas de agua en el sitio de la lesión debido a la degradación del tejido nervioso. Comparando grupo PLA+PPy/I respecto a grupo Control y grupo PLA éste obtuvo valores más altos de FA al indicar un movimiento restringido y una reestructuración del tejido nervioso. Por otro lado, un aumento en los valores de MD indica a una pérdida de la integridad de membranas celulares, inflamación y formación de quistes. Todos los grupos presentaron un incremento en valores de MD en región caudal y epicentro, pero en menor medida en región rostral; no obstante, el grupo PLA+PPy/I presentó valores más bajos lo cual sugiere que hay una menor destrucción del tejido nervioso, niveles bajos de inflamación y menor formación de quistes en el sitio de lesión. Adicionalmente un aumento en los valores de RD ha sido relacionado a daños a través de la vaina de mielina [12]. Al observar los datos, los tres grupos tuvieron un incremento tanto en región caudal como en epicentro pero en menor grado en región rostral, sin embargo, el grupo PLA+PPy/I mostró los valores más bajos, esto sugiere una posible remielinización en la zona afectada. Por último, una disminución en valores de AD ha sido asociado a colapso axonal en el sitio de lesión; en cambio en este estudio todos los grupos presentaron un aumento de valores en las tres regiones estudiadas, sin embargo, grupo PLA+PPy/I obtuvo los valores más bajos que tienden a estar cercanos a valores previos a la lesión [10].

Los resultados de la espectroscopia por resonancia magnética (ERM) muestran la presencia de los metabolitos de N-acetil-aspartato (NAA) a 2.0 ppm, Creatina (Cr) a 3.0 ppm y Colina (Cho) a 3.2 ppm [13]. En Fig.4. se observa el pico de NAA reducido para sujeto del grupo PLA y PLA+PPy/I respecto a espectro de rata sana lo que indica un daño neuronal en el sitio de la lesión, por el contrario, el sujeto de grupo PLA+PPy/I obtuvo un incremento en este pico respecto a sujeto del grupo Control y PLA, esto sugiere que hay una regeneración neural en el sitio de lesión. Al comparar los 3 grupos bajo estudio se observó un incremento en el pico de Cr en sujeto de grupo Control y grupo PLA lo cual sugiere un aumento del metabolismo celular. Además, el sujeto del grupo PLA y PLA+PPy/I presentaron una mayor amplitud del pico Cho respecto a grupo Control, lo cual indica una menor destrucción de membranas celulares, así como una menor desmielinización e inflamación en el área lesionada [14].

Por otro lado, en Tabla 1. se muestran las razones obtenidas en estudio espectroscópico cuatro semanas después de la lesión. La razón NAA/Cr fue menor para sujeto del grupo Control y grupo PLA; este índice ha sido asociado a viabilidad neuronal y una disminución de éste indicaría daño neuronal [15], sin embargo, el sujeto del grupo PLA+PPy/I fue el que presentó el mayor valor lo cual indica una posible regeneración neuronal en el sitio de lesión. Por otra parte, en la enfermedad de esclerosis múltiple, así como en neoplasias cerebrales el aumento en la razón Cho/Cr y Cho/NAA han indicado una degradación en la vaina de mielina y tumores con mayor densidad celular debido a la presencia de edema, respectivamente [16,17].

De acuerdo con los resultados sujeto del grupo PLA y grupo PLA+PPy/I presentaron valores más altos en el índice Cho/Cr lo cual indica desmielinización, así mismo, los sujetos del grupo Control y grupo PLA obtuvieron valores más altos en el índice Cho/NAA siendo el sujeto del grupo PLA+PPy/I el que obtuvo el valor más bajo lo que indica menor edema en la lesión. Además, una disminución en la razón NAA/Cho también ha sido relacionada con pérdida neuronal [18], en este estudio el sujeto del grupo PLA+PPy/I mostró el mayor valor en este índice lo que sugiere una mayor regeneración neural.

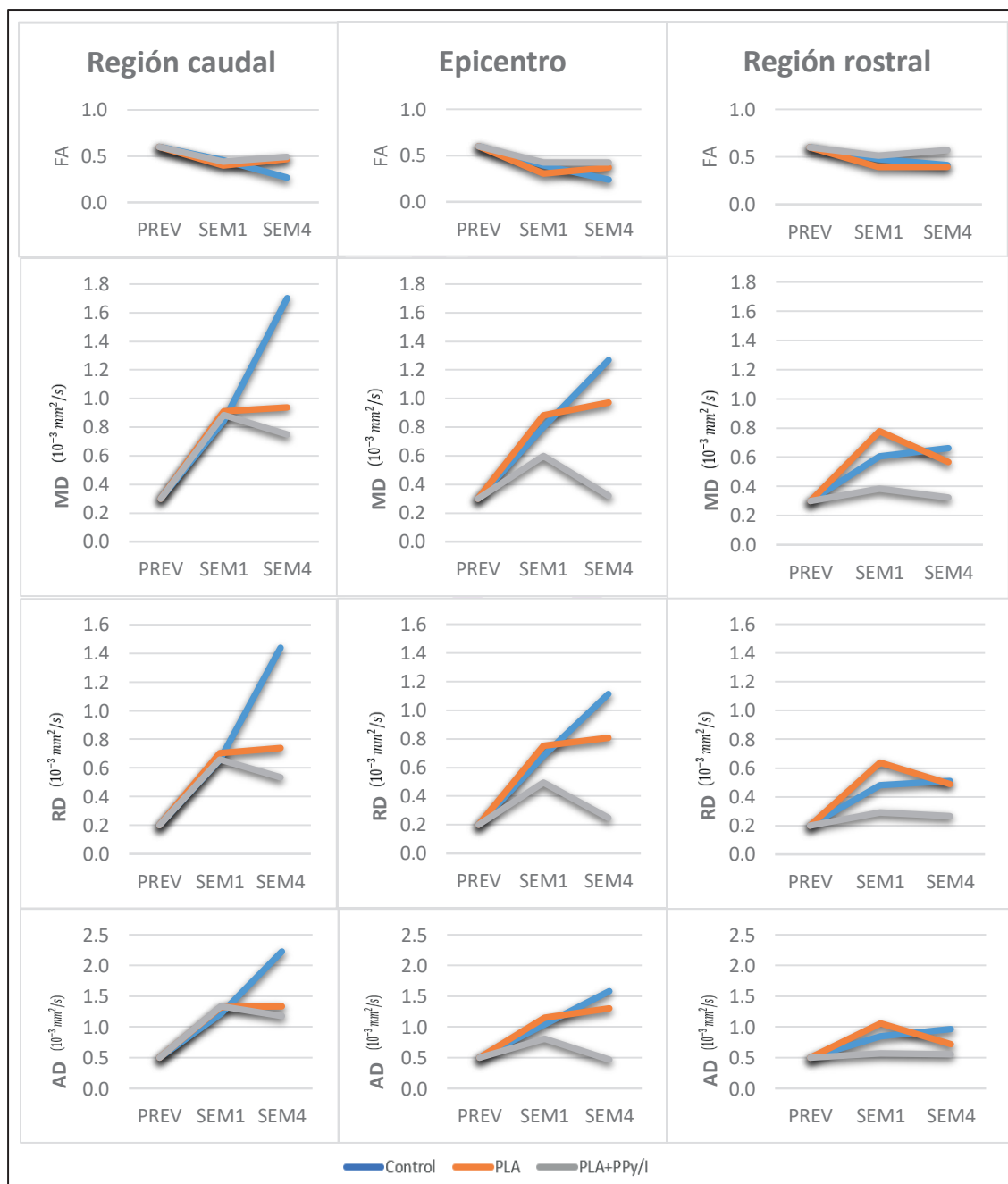


Fig.3. Análisis de parámetros (DTI). FA, MD, RD y AD en epicentro y regiones caudal/rostral evaluados a través de cuatro semanas.

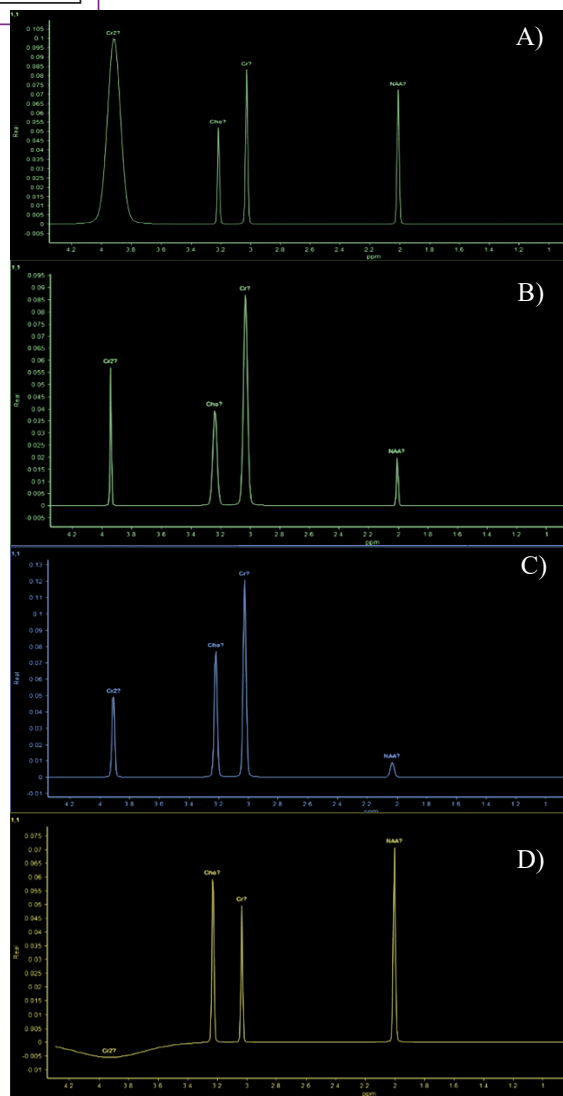


Fig. 4. Estudio espectroscópico cuatro semanas después de la lesión. A) Rata sana, B) Rata de grupo Control C) Rata de grupo PLA, D) Rata de grupo PLA+PPy/I.

TABLA 1. RAZONES ENTRE METABOLITOS CUATRO SEMANAS DESPUÉS DE LA LESIÓN, EN UNIDADES ARBITRARIAS (U.A.)

Metabolito	Grupo		
	Control	PLA	PLA+PPy/I
NAA/Cr	0.10	0.10	1.81
Cho/Cr	0.47	0.64	1.59
Cho/NAA	4.65	6.38	0.88
NAA/Cho	0.21	0.16	1.14

Los resultados de la prueba de locomoción se muestran en la Fig. 5. Después de la lesión, todos los animales mostraron una falta de movimiento de las patas traseras. A través de las 8 semanas de estudio, los animales de grupo Control y grupo PLA mostraron un movimiento articular mínimo, mientras que animal del grupo PLA + PPy/ I obtuvo una puntuación de 9.75 a la cuarta semana y de 11.62 para la octava semana, quien mostró pasos plantares frecuentes con soporte de peso y coordinación ocasional entre las extremidades anteriores y las posteriores.

IV. CONCLUSIONES

El andamio de PLA+PPy/I es una estrategia prometedora para el tratamiento de lesión de médula

espinal. Aunque es necesario aumentar el tamaño muestral para realizar correlaciones estadísticas entre los diversos parámetros, estos resultados muestran que es posible establecer el efecto de los implantes en una lesión de médula espinal por sección completa, a través de IRM.

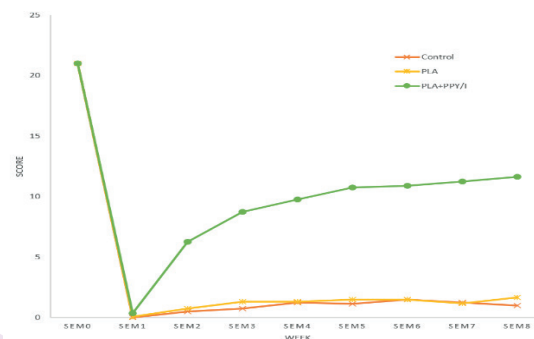


Fig. 5. Prueba funcional (BBB) a lo largo de 8 semanas de evaluación en los tres grupos bajo estudio.

REFERENCIAS

- [1] Assinck, P et al. (2017). Cell transplantation therapy for spinal cord injury. *Nature Neuroscience*. 20(5), 637–647.
- [2] Katoh, H., Yokota, K., & Fehlings, M. G. (2019). Regeneration of Spinal Cord Connectivity Through Stem Cell Transplantation and Biomaterial Scaffolds. *Frontiers in cellular neuroscience*. 13, 248.
- [3] Burns, A et al. (2017). Type and timing of rehabilitation following acute and subacute spinal cord injury: a systematic review. *Global spine journal*. 7(3S), 175S-194S.
- [4] Li, G et al. (2018). Neurotrophin-3 released from implant of tissue-engineered fibroin scaffolds inhibits inflammation, enhances nerve fiber regeneration, and improves motor function in canine spinal cord injury. *J. Biomed. Mater. Res. A*. 106 (8), 2158-2170.
- [5] Shu, B et al. (2019). Restoring electrical connection using a conductive biomaterial provides a new therapeutic strategy for rats with spinal cord injury. *Neuroscience Letters*. 692, 33-40.
- [6] Mondragon, R et al. (2017). Delayed injection of polypyrrole doped with iodine particle suspension after spinal cord injury in rats improves functional recovery and decreased tissue damage evaluated by 3.0 Tesla in vivo magnetic resonance imaging. *Spine J*. 17(4), 562–573.
- [7] Morales, A et al. (2013). CAT and MRI studies of spinal cord injured rats implanted with PPy/I. *Rev. Mex. Ing. Biomed*. 34(2), 145–155.
- [8] Sharif-Alhoseini, M et al. (2017). Animal models of spinal cord injury: A systematic review. *Spinal Cord*. 55(8),714–721.
- [9] Cruz, G., Morales, J., & Olayo, R. (1999). Films obtained by plasma polymerization of pyrrole. *Thin Solid Films*. 342(1), 119–126.
- [10] Murgoci, A et al. (2020). Diffusion Tensor Imaging: Tool for Tracking Injured Spinal Cord Fibres in Rat. *Neurochemical research*. 45(1), 180-187.
- [11] Basso, M et al. (1995). A Sensitive and Reliable Locomotor Rating Scale for Open Field Testing in Rats. *J. Neurotrauma*. 12(1), 1–21.
- [12] Tu, TW et al. (2013). The impact of myelination on axon sparing and locomotor function recovery in spinal cord injury assessed using diffusion tensor imaging. *NMR Biomed*, 26, 1484–95.
- [13] Scheau, C et al. (2012). Magnetic Resonance Spectroscopy - a non-invasive method in evaluating focal and diffuse central nervous system disease. *Journal of Medicine and Life*, 5(4), 423-427.
- [14] Duetzmann, S et al. (2017). Ex vivo 1H MR spectroscopy and histology after experimental chronic spinal cord compression. *Journal of spine surgery (Hong Kong)*, 3(2), 176-183.
- [15] Moffett, JR et al. (2007). N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. *Progress in neurobiology*, 81(2), 89-131.
- [16] Hock, A., Henning, A., Boesiger, P., & Kollias, SS., (2013). (1)H-MR spectroscopy in the human spinal cord. *AJNR Am J Neuroradiol*, 34(9), 1682-9.
- [17] Oz, G et al. (2014). Clinical proton MR spectroscopy in central nervous system disorders. *Radiology*, 270(3), 658-79.
- [18] Palmero, R et al. (2004). Evaluación no invasiva mediante resonancia magnética del meduloblastoma desmoplásico. A razón de un caso. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 5(6), 635-640

Application of Computational Methods in a Serious Game for Elbow Joint Rehabilitation

Diana Leticia Aguilar Jiménez
Departamento de Electrónica y
Computación
Universidad de Guadalajara
Guadalajara, México
diana.aguilar5526@alumnos.udg.mx

Edith Marlene Santana Franco
Departamento de Electrónica y
Computación
Universidad de Guadalajara
Guadalajara, México
edith.santana5971@alumnos.udg.mx

Agustín Villarreal Carrillo
Departamento de Electrónica y
Computación
Universidad de Guadalajara
Guadalajara, México
agustin.villarreal@alumnos.udg.mx

Isaac René Aguilar Figueroa
Biometría Aplicada
Ciudad de México, México
iaguilar@biometriaaplicada.com

Abstract — The elbow joint is critical in the functionality of the upper limbs and is used in many activities. In this sense, different pathologies and trauma can affect the Range of Motion (ROM) and limit the patient's capabilities, such as playing sports, eating, drinking, brushing teeth, among others. Due to the problems described above, a prototype video game was created in Python, controlled by flexion and extension movements of the elbow. OpenCV library and Mediapipe framework enabled image processing and the registration of the patient's movements in real-time through the webcam. The final project can be used to ease the patient rehabilitation exercises using all the benefits from technology, such as low price and easy access. Likewise, the user could see and analyze their progress after every session.

Keywords— Elbow, Joints, Python, Rehabilitation, Videogame.

I. INTRODUCTION

The term “Serious games for health” describes games whose main objective is not entertainment but education or training [1, 2]. For example, serious games can be designed to train health professionals and to put into practice in rehabilitation processes in which repetitive tasks are required to be reproduced by the patient [3].

They are also aimed at boosting patient motivation in three areas: nudging patients to learn the ins and outs of their disease and its treatment, using them as a distraction tool during therapy for pain and anxiety, and encouraging patients to continue with their treatment for extended periods [4].

The elbow joint is vital in the performance of the upper limbs. It is used in numerous daily living activities such as practicing sports, performing domestic tasks, eating and drinking, brushing teeth, among other things [5].

The elbow joint complex consists of three different joints: the ulnar-humeral joint, a hinge-type joint, which allows flexion-extension; the radial-humeral joint, a condylar-type diarthrosis, which allows axial rotation or pivoting as well as flexion-extension; and the proximal radioulnar joint, in which the head of the radius is seated in the radial fossa of the ulna and is surrounded by the annular ligament, which is a trochoid-type joint and allows pronation-supination [6].

The Range of Motion (ROM) is generally evaluated as the degree of maximum mobility of a specific joint in a particular plane of motion. [7].

ROM could deteriorate at any age because of several causes: dislocations; bone fractures, plexus injuries; skin

contractures due to burns; muscle shortening; tendon or ligament contractures, and others [7].

Elbow dislocations are pretty commons, representing 11% to 28% of the total number of injuries, with an annual incidence of 6 to 8 cases per 100 thousand inhabitants [8]. Additionally, fractures of the humerus account for 6.6% of all types of fractures [9]. If we add to this the rest of the injuries mentioned above, we end up with many affected patients.

Once this type of injury occurs, there are different methods for its recovery. One of the most common is elbow flexion and extension exercises to recover the standard ROM, reduce joint tightness, and avoid freezing.

Nonetheless, implementing these exercises in rehabilitation therapies can be tedious, repetitive, and not highly motivating. For this reason, the incorporation of serious games for health in rehabilitation programs contributes to attenuate these drawbacks.

According to the problems mentioned above, a serious game for health prototype was designed using computer vision and Machine Learning (ML) in the Python programming language to support elbow rehabilitation. The video game developed has the objective of encouraging the patient to perform their exercise session through an interactive medium that is fun and friendly and allowing it to know their progress since it has a monitoring system.

II. METHODOLOGY

This section explains the process followed to the realization of our prototype, which was divided into five phases, as below:

A. Joints detection

In this first phase of the project, the OpenCV library and Google's Mediapipe framework were used. The former was used for image processing, which made it possible to capture the patient's movements in real-time by using a web camera. This application offers multiple advantages since it allows the rehabilitation process to be performed in a less invasive and costly way and remotely since only a device capable of running the game is needed.

MediaPipe is an open-source framework for building serially connected data processing ML models for data inference, computer vision, and multimedia processing (e.g., video decoding).



For high-fidelity body pose tracking, MediaPipe infers 33 whole-body 3D landmarks from each RGB video image using BlazePose research, which drives the ML Kit to pose detection API. Current state-of-the-art approaches rely primarily on powerful desktop environments for inference; thus, this method achieves real-time performance.

Using a detector, the production line first locates the Region of Interest (ROI) of the person/posture within the image. Next, the tracker predicts the landmarks of the pose within the ROI using the cropped image of the ROI as input. Taken the previous in consideration, for video cases, the detector is only invoked, when necessary, i.e., for the first frame and when the tracker can no longer identify the presence of the body pose in the previous image. For the rest of the images, the production line derives the ROI from the reference points of the previous image pose.

B. Calculation of the desired angle

Once the points were obtained in all the joints, it was necessary to locate the coordinates of our interest. In this case, they are the shoulder, elbow, and wrist. For the development of this video game, only the angle existing, in sexagesimal degrees, between the shoulder, elbow, and wrist joints was calculated, which means the angle θ shown in Fig. 1.

It was decided to calculate the angle since it is displayed on an extra screen to the video game; this screen allows the user to observe themselves during the game's execution, be aware of their movements, and make the video game easy to use. The calculation of the angle was performed as described below. The following variables and equations arise from Fig. 1.

$$\beta = \arctan (\Delta y_h / \Delta x_h) \quad (1)$$

$$\alpha = \arctan (\Delta y_{ur} / \Delta x_{ur}) \quad (2)$$

$$\theta = \beta - \alpha \quad (3)$$

Where β is the angle of the humerus and α is the angle of the radius and ulna, when subtracted them, the angle of interest (θ) is obtained, i.e., the angle of the elbow opening. Likewise, Δy_h and Δx_h are the increments of the humerus; similarly, Δy_{ur} and Δx_{ur} represent the increments of the radius and ulna.

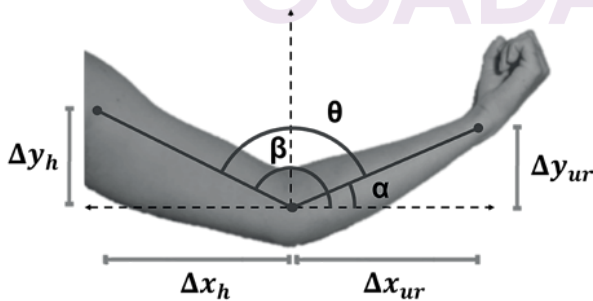


Fig. 1. Elbow joint angles.

C. Angle adjustment

Since the elbow joint angle is calculated using estimates of body segment positions, it is necessary to ensure that the angle obtained is as accurate as possible. Therefore, statistical analysis was performed between two groups of angles: those obtained by a goniometer and those calculated by MediaPipe. This analysis consisted of calculating the Root Mean Square Error (RMSE) (4), and then a linear regression was calculated to adjust the angles.

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{j=1}^n (y_j - \hat{y}_j)^2} \quad (4)$$

Where n is the number of samples of angles to compare, y_j is the actual angle (obtained by a goniometer), and \hat{y}_j is the value obtained by Mediapipe.

D. Game interface development

The Graphical User Interface (GUI) was developed in Python using Object Oriented Programming (OOP) to make it more efficient. In addition, a library called Pygame was used, which has all the necessary functions for creating a game. When running the video game, a menu is displayed, where the user is allowed to choose which of the two upper limbs is to be rehabilitated. Once the arm to be stimulated is selected, the game starts.

Only three objects were created: the player, an enemy, and the element that adds points. The player moves only vertically. The player's movement was defined by the angle obtained in the previous phase, which tells the player whether he goes up or down, and these thresholds must be adjusted according to each patient. The other two objects move along the horizontal axis, and their vertical position is randomly generated.

The game dynamics are straightforward; the player goes up and down the screen, catching elements that add to a score while avoiding enemies that subtract lives. The player has three lives at the beginning of the game, and the game ends when they run out.

When the game finalizes, the maximum and minimum angles obtained during the session are displayed, which we can translate as the most significant angle of extension and flexion, respectively.

It should be noted that the interface graphics were obtained from image banks, which provide licenses for their use and chosen to be attractive to patients and motivate them to continue with their therapy.

E. Medical record system

A tracking system was implemented, which allows the collection and storage of patient and therapy session data.

For patient data collection, an interface was created which allows the patient to log in or sign up in the videogame. In the patient's first therapy session, the patient will have to register and provide information such as full name, age, type of lesion, clinic, and a username that will allow the patient to log in to subsequent therapy sessions. This data collection allows the generation of a medical record for each patient using the video game, which will store data on the patient's progress throughout the rehabilitation plan.

At the end of the game, data about the therapy session is stored in a CSV file, such as the date and time of the session, its duration, and the stimulated arm, as well as quantitative data about the patient's performance, such as the maximum and minimum angle reached, and the maximum acceleration and speed recorded. It is worth mentioning that this CSV file and two photographs obtained during the session will be stored in the patient's file. The photographs will show the patient's position with the maximum, and minimum angle reached during the game.

III. RESULTS

Before the videogame starts, the medical record interface is shown and enables the creation of a record for each of the patients using the game, as can be seen in Fig. 3. The video game prototype for elbow joint rehabilitation, controlled through the angle formed at the joint of the humerus, radius and ulna, offers the possibility of rehabilitating both upper limbs, choosing from the starting screen, as shown in Fig. 4.

The game has an interface where the user can visualize at the top his score and available lives and the character that moves in real-time according to the angle registered by the camera, as shown in Fig. 5.

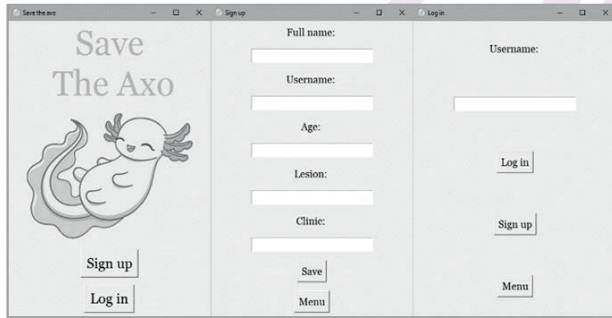


Fig. 3. Medical record interface.



Fig. 4. Starting game screen.



Fig. 5. Playing scene.

During the rehabilitation process, the patient can observe themselves performing the flexion and extension movements that are the controls of the game and, in addition, the transition of the angle of interest, as illustrated in Fig. 6. Only the maximum angles are recorded.

It is essential to mention that, by performing the statistical analysis from the data in Fig. 7, an RMSE of 4.18° was obtained. A linear regression was calculated to reduce this error, whose resulting equation will make the angle obtained by the Mediapipe framework more accurate. The symbol for the adjusted angle is ω .

$$\omega = 0.9357364 \cdot \theta + 3.808280 \quad (5)$$

At the end of each session, we can enter the CSV file to verify the patient's progress in each of their sessions and how their maximum flexion and extension angles are increasing and getting closer and closer to the standard ROM, as shown in Table 1. The user is also shown the maximum and minimum angles, along with their score.

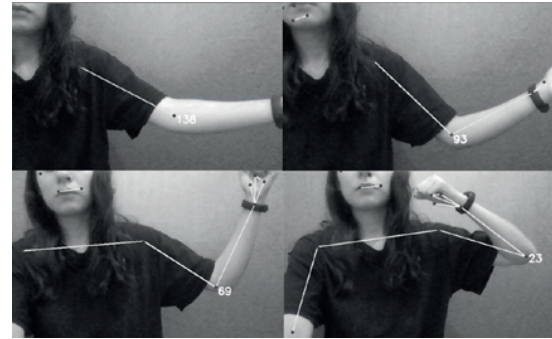


Fig. 6. Angular transition.

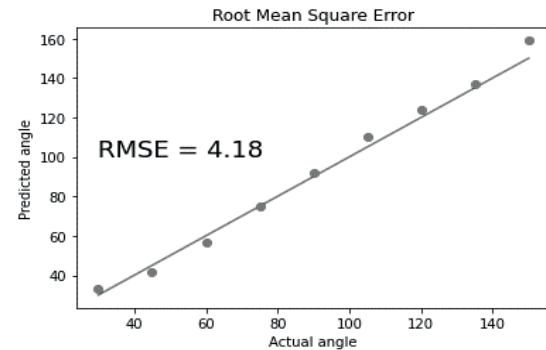


Fig. 7. Root Mean Square Error.

TABLE I. MEDICAL RECORD

Date	CSV file for tracking					
	Time (s)	Arm	° Min	° Max	Max v	Max w
03/07/21 11:30	124.87	Izq.	26.46	176.29	89.45	0.52
04/07/21 14:12	154.53	Der.	33.95	173.54	54.27	0.37

IV. DISCUSSION

Since this is a video game prototype, which has not yet been tested in the clinical environment, it is paramount to implement it in patients to evaluate its performance. Similarly, it is necessary to calculate the thresholds of maximum flexion and extension, specific for each patient and

progressively increasing it with the passing of the sessions. Finally, the video game's efficiency could be improved by monitoring the patient's position and the correct execution of the exercises.

However, this prototype can be a tool that contributes to making rehabilitation less invasive and costly; that can be remote due to the few requirements for its use. That also allows the patient to perform their exercises from the comfort of their home.

The proposed method can perform rapid tracking without markers or external devices placed on the patient's arm. This is done in real-time since it takes advantage of the benefits provided by Mediapipe with its accurate detections, which ML makes.

Finally, this video game offers the patient an alternative to performing their rehabilitation exercises more accessible and allows them to be aware of their progress.

V. CONCLUSIONS

In this work, a prototype was designed to serve as a tool or complement during rehabilitation. It aims to use some of the advantages of new technologies and reduce costs so that medical care (rehabilitation) can benefit many more people.

Unlike other similar projects, the union of a severe health game with tools such as the Mediapipe framework allows accurate detections to be made; information is produced to be kept up to date, and because it uses ML technology, it will remain relevant for longer.

It is a project that has the potential to continue growing since it has a vast window of possible improvements, including adding a database to keep track of patient data and store more information during the session; adding a greater variety of exercises and monitoring control for the correct form of these exercises; among others.

ACKNOWLEDGMENT

On behalf of the authors, we publicly thank M. Sc. Isaac Rene Aguilar Figueroa for instructing us effectively, pointing out our past mistakes to improve as students, and being professional in our academic formation.

REFERENCES

- [1] G. Stefan, M. Ralph, "Serious Games for Health: The Potential of Metadata". *GAMES FOR HEALTH JOURNAL: Research, Development, and Clinical Applications*. Vol. 6, no. 1, pp. 49-56, February 2017. Accessed on: July, 14, 2021, DOI: 10.1089/g4h.2016.0034, [Online].
- [2] P. P. João, Q. Cláudia, V. Pedro, "Serious games for upper limb rehabilitation: a systematic review", *Disability and Rehabilitation: Assistive Technology*, vol. 13, no. 1, pp. 95-100, January 2017. Accessed on: July, 16, 2021, DOI: 10.1080/17483107.2017.1290702, [Online].
- [3] W. Voravika, B. Imma, G. Rubén, S. Mateu, "Serious games for health", *Entertainment Computing*, vol. 4, no. 4, pp. 231-247, October 2013. Accessed on: July 14, 2021. DOI: 10.1016/j.entcom.2013.09.002.
- [4] W. Carolyn et al., "Extending the Use of Games in Health Care", *Proceedings of the 39th Hawaii International Conference on System Sciences*, vol. 5, pp. 88b-88b, January 2006. Accessed on: July 16, 2021. DOI: 10.1109/HICSS.2006.179, [Online].
- [5] S. Rosdiyana, A. B. Muhammad, P. Dwi, M. Mahfuzah, H. A. Nor, "Elbow Flexion and Extension Rehabilitation Exercise System Using Marker-less Kinect-based Method", *International Journal of Electrical and Computer Engineering (ICE)*, vol. 7, no. 3, pp. 1602-1610, June 2017, DOI: 0.11591/piece.v7i3.pp1602-1610.
- [6] P. G. Andrea et al. "Anatomía del codo para el cirujano artroscopista", *REVISTA ESPAÑOLA DE ARTROSCOPIA Y CIRUGÍA ARTICULAR*, vol. 25, No. 63, pp. 91-102, September, 2018. Accessed on: July, 12, 2021, DOI: 10.24129/j.reaca.25263.fs1801002, [Online].
- [7] A.M Oosterwijk, M.K Nieuwenhuis, C.P van der Schans & L.J Mouton, "Shoulder and elbow range of motion for the performance of activities of daily living: A systematic review". *Physiotherapy Theory and Practice*, vol. 34, No. 7, pp. 505-528, January 2018. Accessed on: July, 13, 2021, DOI:10.1080/09593985.2017.142220, [Online].
- [8] I. Luis, et al, "LAS ENFERMEDADES Y TRAUMATISMOS DEL SISTEMA MÚSCULO ESQUELÉTICO. UN ANÁLISIS DEL INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN DE MÉXICO, COMO BASE PARA SU CLASIFICACIÓN Y PREVENCIÓN." Country: Mexico 2012, pp. 5-11.
- [9] C. J. Shrikant, S. Mike, "Rehabilitation of elbow trauma", *Hand Clinics*, vol. 20, no. 4, pp. 363-374. November 2004, DOI: 10.1016/j.hcl.2004.06.004.



Nanopartículas Biomiméticas para el Teragnóstico de Aterosclerosis

Ángel Manuel Velasco Reyes

Departamento de Electrónica

(Ingeniería biomédica)

Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingeniería

(Universidad de Guadalajara)

Tlaquepaque Jal. México

angel.velasco5491@alumnos.udg.mx

Abstract— The theranostic of atherosclerosis at any care level, either prevention or post-surgical treatment, made by biocompatible nanoparticles with the organism and the implementation of electromagnetic waves for the reception of data, aims to solve the problem of tissue damage caused by prolonged deprivation of oxygenation and nutrients owing to ischemia, due to the accumulation of these damages, the pathology could lead to systematic failures causing tissular death in the organs. Since nowadays there is more development in emergency technics to rescue remaining functions instead of therapies focused on rehabilitation and affected tissue healing, it is intended to give an effective therapy to an early diagnosis, optimizing resources and decreasing invasion. For this reason, it is proposed to combine pharmacology knowledge, physical principles, and biomedical engineering to consolidate the implementation of control drug-releasing, localized plasmon resonance and images formation through photoelectric effect in order to complement the attention resources concerning atherosclerosis.

Keywords— Atherosclerosis, Theragnostic, Biomimetic nanoparticles, Localized Plasmon resonance, Electromagnetic waves emission, Biological vector, Dendronized semiconductors polymers, Gold nanoparticles.

I. INTRODUCCIÓN

La oxigenación y nutrición del tejido son las principales motivaciones del cuerpo para lograr sobrevivir en un ambiente dócil, una situación prolongada de privación de ambos conlleva daños sistemáticos e incluso la muerte. Esta es la razón por la que la aterosclerosis que deriva en cardiopatías isquémicas es la principal causa de muerte a nivel mundial.

El principal foco de alerta identificable en la atención a esta patología es la dificultad que se tiene para identificarla en lesiones tempranas, lo que se busca es implementar un sistema óptimo en recursos, tiempo, alto grado de eficacia y lo más importante, sin riesgo, puesto que el producto final se ha enfocado en utilizar menos energía, pero mejor aplicada logrando así el uso de ondas electromagnéticas no ionizantes.

El proyecto se basa en 4 fases:

1. La producción biocompatible individual e integración de una nanopartícula que con una alta especificidad se posiciona en la placa.
2. El escaneo con ondas electromagnéticas para la resonancia del componente excitable para la localización del agente.

3. La proyección de un diseño corporal basado en los patrones de las dimensiones del paciente, mostrando la posición de las placas ateroscleróticas como puntos de interés mediante software.

4. La terapia a través de un mecanismo foto-excitador del componente encargado de la liberación del fármaco.

II. DESARROLLO

A. Nanopartícula Biomimética

Esta nanopartícula se desarrolla de una manera teórica basada en trabajos de farmacología, biomédica, física, etc. exitosos referenciados más adelante, donde se utilizan fundamentos de cada uno, aplicados en un contexto distinto. Se calcula que tenga un diámetro final de aproximadamente 130 nm.

La conformación de la nanopartícula desde el interior hasta el exterior se presenta a continuación(fig.1).

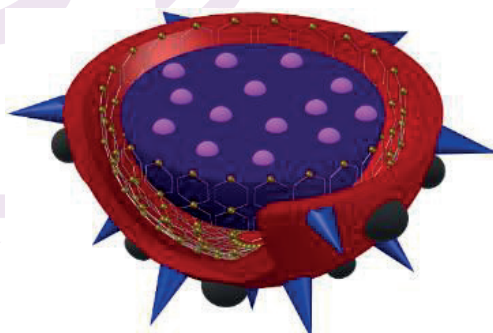


Figura 1

Figura 1. Estructura de la nanopartícula biomimética

- Rapamicina (esferas rosas):

Es el componente antiinflamatorio y antiproliferativo que, al ser integrado directamente en el tejido afectado, actuará rápido pero siempre bajo el control del usuario. Procede a unirse a la proteína citosólica FKBP-12 inhibiendo la activación de mTOR, una quinasa necesaria para la progresión del ciclo celular, bloqueando así las rutas de transducción de señales. El resultado de su aplicación será reducir sistemas de proliferación celular para la desinflamación de la pared interna.[1] [2] [3]

- PLGA (Co-polímero ácido poli(láctico-co-glicólico) (esfera azul):

Se utiliza un polímero capaz de contener el fármaco hasta el momento de su liberación, siendo biocompatible con los tejidos en su ciclo de absorción, pues proporciona un entorno estable en el contexto de la liberación en el interior del tejido. La degradación de microesferas de PLGA podrá ser manipulada según las modificaciones que apliquemos sobre el tiempo de contacto para la hidrólisis. [2] [3][4][5][6]



- Malla esférica de oro (malla que rodea el polímero):

Una estructura que proporciona el sostén a su vez funcionará como aplicación de resonancia de plasmón localizado, donde al ser excitada con una frecuencia de onda en el campo infrarrojo, esta absorberá la energía de las ondas, los receptores marcarán estas derivaciones en la recepción de datos y con base en esto podrá formar una posición exacta de las nanopartículas con respecto a la imagen que el equipo está capacitado para dar. [7][8][9]

- Membrana de eritrocito (esfera roja):

Es el vector biológico aplicado gracias a que es un vehículo de longevidad para la circulación, extiende el tiempo de residencia de las nanopartículas. A este vector se le podrán agregar estructuras en la membrana, como señalizadores u otra particularidad que se requiera para el funcionamiento de una nanopartícula, de esta replicación de la célula biológica sale el término "biomimética".[2][10][11]

- DSP-polímeros semiconductores dendronizados:

Los DSP pueden convertir la energía de un láser de 808 nanómetros en energía para calentar con una eficiencia de conversión fototérmica de $44,2 \pm 2,8\%$

Este componente tendrá la labor de corromper la estructura del vector biológico debido a su posición en ella, quemando esa porción al recibir los 808 nanómetros, esto para lograr separar la estructura interna y dejarla a merced del entorno, desembocando en la liberación del fármaco. [12]

- Compuesto VHP-QHR (VHPK):

La sustancia VCAM-1(Proteínas Vasculares de Adhesión Celular -1) es liberada específicamente en la lesión arterial para el llamado de macrófagos al sitio; así, el dirigir la nanopartícula a la posición de esta molécula es dirigirla a la placa aterosclerótica. Para asignar la nanopartícula a la VCAM-1, se aplica el compuesto VHPK el cual tiene como objetivo el enlace específico con la sustancia, evadiendo uniones erróneas y dirigiendo la nanopartícula a la VCAM-1. Será integrado a la estructura del vector biológico con el fin de que este pueda rastrear la placa. [13]

B. Aplicación de ondas electromagnéticas [15,16,17,18]

Todo átomo en su última capa contiene energía que mantiene unidos los electrones al núcleo, cuando este campo es vencido por una fuerza externa, el electrón es expulsado con cierta energía, cuyo valor cuantitativo será la diferencia de la fuerza que manipuló al átomo y la que ejercía este para mantenerlo en órbita. El unirse a otro átomo requiere que la energía con la que se expulsa sea igual o mayor a la requerida para que el átomo lo ensamble a una órbita de nuevo. Cuando la energía con la que fue expulsado el electrón es mayor que la que requiere este nuevo anfitrión, el resto se transforma en ondas electromagnéticas con una longitud de onda proporcional a la energía en electrón-voltios.

Los semiconductores son materiales que podemos manipular para asignar la energía de un salto del electrón en un semiconductor con exceso de electrones a uno con deficiencia de ellos. Según el material elegido y nivel de dopaje, para obtener cierta longitud de onda durante la transformación de energía que es controlable en la actualidad. En lugar de buscar valores comerciales que

varían en un rango del espectro, se pretende crear un dispositivo que presente una clase más específica, enfocarla en una ventanilla para que se lleve siempre control de la intensidad con la que se emite, la distancia, el área que recorre y que coincida con los receptores en la cama donde se encuentra el paciente. Como una explicación tomaremos la longitud de 950 nanómetros:

$$f = \frac{c}{\lambda} = \frac{3 \cdot 10^8 \frac{m}{s}}{950 \cdot 10^{-9} m} = 3.15 \cdot 10^{14} Hz \quad (1)$$

$$E_f = \left(6.63 \cdot 10^{-34} \frac{J}{s}\right) \cdot (3.15 \cdot 10^{14} Hz) = 2.08845 \cdot 10^{-19} J \quad (2)$$

$$E_f = \frac{2.08845 \cdot 10^{-19} J}{1.610 \cdot 10^{-19} J} = 1.2971 eV \quad (3)$$

$$E_f = E_{a1} - E_{a2} \quad (4)$$

E_f = Energía requerida para formar la onda de la longitud calculada.

E_{a1} = Energía de atracción del átomo que contiene exceso de electrones.

E_{a2} = Energía de atracción del átomo con deficiencia de electrones.

Al paso de electrones en el semiconductor, el exceso de energía será transformado en la onda electromagnética de la longitud que se busca. Durante la producción de las placas semiconductoras, es necesario contar con diferencia de energía de atracción entre los materiales, para que el resultado sea una onda de 1.2971 eV. Esta onda se emite en paralelo con la luz roja la cual será de 680 nanómetros.

$$f = \frac{c}{\lambda} = \frac{3 \cdot 10^8 \frac{m}{s}}{680 \cdot 10^{-9} m} = 4.4117 \cdot 10^{14} Hz \quad (5)$$

$$E = \left(6.63 \cdot 10^{-34} \frac{J}{s}\right) \cdot (4.4117 \cdot 10^{14} Hz) = 2.925 \cdot 10^{-19} J \quad (6)$$

$$E = \frac{2.4616 \cdot 10^{-19} J}{1.610 \cdot 10^{-19} J} = 1.81677 eV \quad (7)$$

La porción emisora de luz tendrá un mecanismo donde, al estar escaneando con motores de paso, acomodará en la posición exacta las placas semiconductoras para que la luz emitida llegue herméticamente a los cristales que enfocarán la luz dispersa en el ángulo de iluminación(fig.2). Para el caso de 808 nanómetros:

$$f = \frac{c}{\lambda} = \frac{3 \cdot 10^8 \frac{m}{s}}{808 \cdot 10^{-9} m} = 3.7128 \cdot 10^{14} Hz \quad (8)$$

$$E = \left(6.63 \cdot 10^{-34} \frac{J}{s}\right) \cdot (3.7128 \cdot 10^{14} Hz) = 2.4616 \cdot 10^{-19} J \quad (9)$$

$$E = \frac{2.4616 \cdot 10^{-19} J}{1.610 \cdot 10^{-19} J} = 1.528 eV \quad (10)$$

Dentro de la máquina estarán los sistemas de semiconductores generadores de ondas específicas (3 independientes entre sí) y un sistema integrado en la placa madre, que se conecta al software principal con el fin de que exista la coordinación entre el sistema de movimiento del equipo, posicionamiento del generador de onda requerida sobre la ventanilla, la duración e intensidad de la emisión(fig.2).

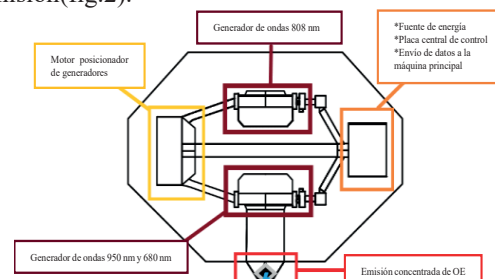


Figura 2. Componente emisor de ondas

C. Recepción de onda [15,16,17,18]

Se ideó el diseño de una camilla receptora de 1.5 metros x 2 metros donde el paciente se posiciona en decúbito supino. La parte superior de la camilla estará cubierta de celdillas receptoras de ondas electromagnéticas específicas, evadiendo así posible iluminación del cuarto, emisión infrarroja del mismo paciente, entre otras.

La estructura del receptor consiste en dos placas semiconductoras complementarias dentro de un circuito abierto, con una fuente que produce un campo magnético entre las dos placas. La energía proveniente de las ondas electromagnéticas impactará contra estas celdillas en la cama receptora que podrían entenderse como píxeles. Debido a que el circuito está abierto, la tensión magnética prevalece en estos dos puntos, por lo que al momento de liberar los electrones con la energía de la luz enfocada, estos comenzarán a fluir en dirección del campo magnético, por consiguiente produce el flujo de corriente que será amplificada implementando un microtransistor, logrando una señal consistente digital donde, como registro de matriz en toda la cama, podrá identificarse la recepción de la onda en un '1' o, en su defecto, que la onda no incida en el receptor hará que el circuito genere un '0', esto producirá una imagen de 1 y 0 que formará la silueta con los patrones de las dimensiones con píxeles en $n \times m$.

Dentro de cada píxel existirá el circuito para inducir el efecto fotoeléctrico con la longitud de 680 nanómetros (para producir el diseño corporal) y también para 950 nanómetros (ubicación de la nanopartícula)(fig.3). Con la información completa en 1 y 0 de la mesa, se establecerá el patrón que seguirá la caja emisora para la terapia.

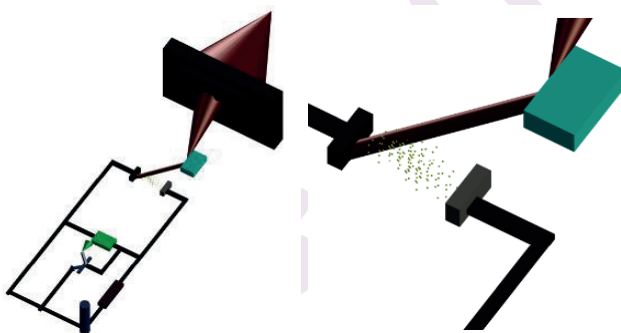


Figura 3. Circuito interno simplificado de una celdilla

D. Terapia

El brazo emisor regresa a su estado inicial permitiendo al software analizar el patrón que seguirán los motores para irradiar las porciones especificadas por las dimensiones de la placa aterosclerótica. Una vez enviada la serie de movimientos al equipo de traslado, la máquina iniciará la secuencia emitiendo una onda de 808 nanómetros con un tiempo que dentro del software será calculado con base a estudios previos del paciente. La interacción de la onda de 808 nanómetros conseguirá el calentamiento del componente DSP y destruirá la membrana de eritrocito con este marcador integrado, por lo que el interior de la partícula será liberado en el tejido blanco, comenzando la liberación de fármaco controlado.

III. MECANISMO

1. Introducción de las moléculas de Rapamicina al interior del PLGA por nanoprecipitación.
2. Rodeo del complejo RAP@PLGA con la malla de oro con ensamblaje inducido para obtener una forma esférica.
3. Toma de muestra de sangre para obtener los residuos de eritrocito del paciente mediante series de centrifugado.
4. Envoltura de la nanopartícula con el vector biológico a través de un proceso de coextrusión.
5. Integración de los componentes VHPK y DSP a la membrana, se propone la inducción de estos espacios por medio de electroporación.
6. El compuesto se reincorpora al torrente sanguíneo vía intravenosa seguido de reposo.
7. La nanopartícula viaja a través de la circulación sanguínea hasta llegar a la placa aterosclerótica, gracias al VHPK que se encarga de ubicar la lesión, esta lo hace con mayor eficiencia y rapidez.
8. Esta nanopartícula biomimética se posiciona en la placa, debajo del endotelio, debido a su tamaño y a la ayuda de sus componentes para unirse selectivamente.
9. El paciente se sitúa sobre la camilla receptora, tal que todas las extremidades se encuentren abarcadas, en decúbito supino.
10. El equipo comienza el escaneo completo con una longitud de onda de 950 nanómetros y otra de 650 nanómetros con la habilidad de variar la intensidad con fin de compensar el ruido y la dispersión de las distintas densidades. Además, se obtiene la silueta del paciente para proporcionar una información gráfica mostrada en los monitores.
11. Se obtiene el mapa del cuerpo y la posición de la placa aterosclerótica con su área y aproximación de grado por la localización de la malla de oro.
12. Una vez se tengan las coordenadas exactas y dimensiones que debe recorrer el equipo sobre la lesión para la terapia, se modificará la onda a 808 nanómetros, así logrando la absorción de energía del elemento DSP, consiguiendo un calentamiento en la membrana que recubre la estructura funcional.
13. Esta elevación de temperatura resulta en la destrucción del recubrimiento, donde el vector biológico deja su contenido a merced del entorno.
14. El ambiente interactúa con el polímero a través de los pequeños espacios que otorga la malla, produciendo hidrólisis en el componente PGLA.
15. La descomposición del polímero tendrá como objetivo la liberación de Rapamicina, el cual, por su mecanismo, iniciará su función directa dentro de la placa.
16. Finalización y autoguardado de la máquina gracias a un mecanismo predeterminado de posicionamiento en estado reposo. Concluyendo con la reincorporación del paciente.

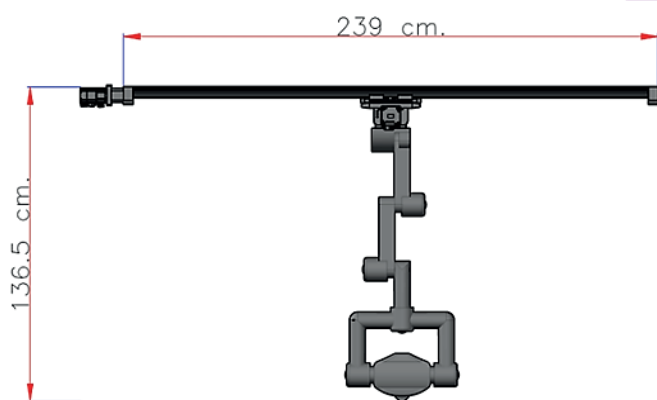


IV. MÁQUINA BIOMÉDICA INDUSTRIAL PROPUESTA [19]

Se crearon planos a mano del diseño, partes, ejes y estructura interna y se consiguió el apoyo de la empresa Automotriz Zertuche para consolidar estos planos en un diseño médico industrial factible(fig.4).

Figura 4. Máquina emisora de ondas

Diseño Original	Diseño Médico Industrial	ZERTUCHE
Ángel Manuel Velasco Reyes	Ing. Omar Rodríguez	



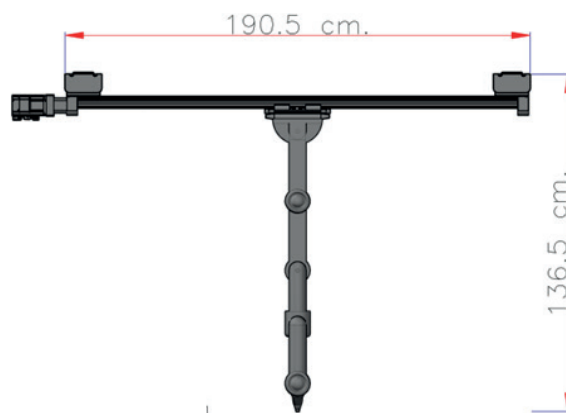
a. Vista frontal



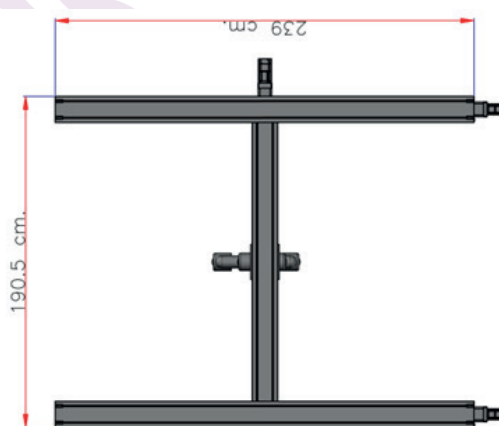
b. Primer vista isométrica



c. Segunda vista isométrica



d. Vista lateral



e. Vista superior

IV. CONCLUSIÓN

Como suma del esfuerzo de investigación y análisis de recursos tales como artículos, libros, cursos online, etc. Se ofrece la propuesta de un dispositivo médico que busca innovar en el área de la cardiopatía isquémica que, como se mencionó antes, es la principal causa de muerte en el mundo.

Con el desarrollo de la explicación de los componentes en una nanopartícula que se implementa para prevenir y curar las placas ateroscleróticas sin un grado límite previsto, esto con el fin de poder atender a los pacientes en estado grave donde no requieren tomar posiciones complicadas, o incluso en un estado inconsciente, junto a la aplicación de ondas electromagnéticas para utilizar efectos de la luz, con el objetivo de aportar a un sistema no invasivo, pero que compita con los tratamientos actuales, teniendo como diferenciador la posibilidad de que el ser humano manipule las condiciones y acciones a través de un software, con programas planificados y especializados en el control de variaciones, logrando así conjuntar conocimientos de farmacología, resonancia de plasmón localizado, principios de física, nanotecnología, automatización, biocomputación y la unión de la inteligencia del humano para integrar datos del paciente y mantener el control de todos estos durante la aplicación de nanopartículas biomiméticas para el teragnóstico de la aterosclerosis.

- [1] Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum*. Edición 2015. ISSN 2531-2464. [En línea]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/sirolimus-rapamicina>.
- [2] Wang, Y., et al. Biomimetic Nanotherapies: Red Blood Cell Based Core-Shell Structured Nanocomplexes for Atherosclerosis Management (s. f.). (2019) Wiley Online Library. [En línea]. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/advs.201900172>
- [3] Wang, Y., et al. Macrophage membrane functionalized biomimetic nanoparticles for targeted anti-atherosclerosis applications (s. f.) (2021) *Theranostics*. [En línea]. Disponible en: <https://doi.org/10.7150/thno.47841>
- [4] Rellegadla, S., Agrawal, A. y Jain, S. Biomedical applications of PLGA particles. (pp. 87-129) (2019, 26 de marzo) Elsevier. [PDF] Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/332030382_Biomedical_applications_of_PLGA_particles
- [5] Cerda-Cristerna, B. I., Garrocho, A., Flores, H. y Pozos-Guillen, A. J. Microesferas de ácido poli(láctico-co-glicólico) para liberación controlada de biomoléculas: Conceptos, aplicaciones y perspectivas en estomatología. (2013) https://www.researchgate.net/publication/275585179_Microesferas_de_acido_polilactico-co-glicolico_para_liberacion_controlada_de_biomoleculas_Conceptos_aplicaciones_y_perspectivas_en_Estomatologia
- [6] "Poly(lactic acid-co-glycolic acid)". N. L. o. M. National Center for Biotechnology Information. Disponible en: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Poly_lactic-acid-co-glycolic-acid
- [7] UPM. SfcM 12/13 13: Plasmones de superficie en nanopartículas metálicas. (15 de febrero de 2013). [Video en línea]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=LK7hIYPvmIQ>
- [8] S. Asadi, L. Bianchi, M. De Landro, S. Korganbayev, E. Schena y P. Saccomandi "Laser - induced optothermal response of gold nanoparticles: From a physical viewpoint to cancer treatment application" *Journal of Biophotonics*, noviembre de 2020. [En línea]. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jbio.202000161>
- [9] He, J. S. et al. "The Application of and Strategy for Gold Nanoparticles in Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Pharmacology*", 12. 2021. [En línea] Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.687399>
- [10] G. A. Sotiriou et al., "A novel platform for pulmonary and cardiovascular toxicological characterization of inhaled engineered nanomaterials", *Nanotoxicology*, vol. 6, n.º 6, pp. 680-690, agosto de 2011. [En línea]. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/17435390.2011.604439>
- [11] Chen, L., Hong, W., Ren, W., Xu, T., Qian, Z., & He, Z. "Recent progress in targeted delivery vectors based on biomimetic nanoparticles. *Signal Transduction and Targeted Therapy*", (07 de junio, 2021) [En línea]. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00631-2>
- [12] X. Zhen, P. Cheng y K. Pu, "Recent Advances in Cell Membrane-Camouflaged Nanoparticles for Cancer Phototherapy", *Small*, vol. 15, n.º 1, p. 1804105, noviembre de 2018. [En línea]. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/smll.201804105>
- [13] N. Yu, L. Huang, Y. Zhou, T. Xue, Z. Chen y G. Han, "Near - Infrared - Light activatable nanoparticles for deep - tissue - penetrating wireless optogenetics", *Advanced Healthcare Materials*, vol. 8, n.º 6, p. 1801132, enero de 2019. [En línea]. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/adhm.201801132>
- [14] M.SC, Nicholas Distasio "Development of a Targeted, Non-Viral, and Anti-Inflammatory Gene Therapy for Atherosclerosis". (2020) [en Línea] McGraw-Hill Education. Disponible en: <https://escholarship.mcgill.ca/concern/theses/bg257k369>
- [15] Bushong, S. C. "Manual de radiología para técnicos (11a edición): Física, biología y protección radiológica" (11.a ed.). (2017). [Impreso]. Elsevier: España.
- [16] Castro, S "Efecto fotoeléctrico formulas. profesor10demates" (2018, 20 marzo) [En línea] Disponible en: <https://www.profesor10demates.com/2015/05/efecto-fotoelectrico-formulas.html>,
- [17] "Ecuación de conductividad en los semiconductores intrínsecos". (2021). Universitat Politècnica de Valencia [En línea] Disponible en: https://www.upv.es/materiales/Fcm/Fcm08/pfcm8_4_4.html,
- [18] "Física para ingeniería y ciencias con física moderna. volumen 2" - 2. edición. (2014)[Libro] McGraw-Hill Interamericana.
- [19] Rodríguez, O. "Estructura de la nanopartícula biomimética"; "Máquina emisora de ondas", ZERTUCHE. (2021). Guadalajara, Jal. México. Contacto: mercadotecnica@zertuche.com.mx



Dispositivo de comunicación remota con pacientes internados en ambientes biológico-peligrosos

Óscar A. González-Sánchez
Dep. de comunicaciones y electrónica
Universidad de Guadalajara
 Guadalajara, México
 osmiogonzalez@gmail.com

Héctor Iván Lepe Ramírez
Dep. de comunicaciones y electrónica
Universidad de Guadalajara
 Guadalajara, México
 h.ivan_007@hotmail.com

Resumen—Es presentado un diseño para un dispositivo que permite la comunicación entre pacientes en ambientes biológico-peligrosos y personas fuera de estos. Dicho dispositivo, utiliza una concatenación innovadora de estrategias tecnológicas, por ejemplo: sistemas omnidireccionales y marcadores ArUco; con las cuales, se logra un dispositivo con desempeño apropiado a un bajo costo, manteniendo la simplicidad general, lo que lo hace atractivo a un inversor local que desee producirlo y comercializarlo.

Palabras clave—Movilidad omnidireccional, Visión por computadora, Marcadores ArUco, Robots autónomos, Entornos hospitalarios

I. INTRODUCCIÓN

La contingencia sanitaria actual por COVID-19, caracterizada en múltiples ocasiones por carencia de consumibles de protección personal (guantes, gafas, batas, caretas, cubrebocas especializados, etc.), incluso para el propio personal médico [1]. Así como la alta capacidad infectante del COVID-19, aunado al desconocimiento de la población acerca de la estricta implementación de los protocolos sanitarios en ambientes biológico-peligrosos, hacen extremadamente inconveniente realizar visitas físicas a enfermos.

Sin embargo, las visitas a enfermos son un elemento que no solo favorece una apropiada recuperación y orientación en los pacientes, sino también, el sostenimiento de un estado de ánimo positivo en el personal de asistencia sanitaria [2]. Adicionalmente, la eficiencia en el uso de tiempo del personal de salud se ve importantemente mermada por los altos estándares de protección personal requeridos para ingresar y egresar de forma segura de las áreas COVID-19. Dado lo anterior, se propone el uso de dispositivos robóticos que faciliten la visita de pacientes en forma remota por parte de sus familiares y amigos. Adicionalmente, dichos dispositivos pueden ser también utilizados para la realización de visitas médicas rutinarias a pacientes, sin necesidad de ingresar físicamente al área COVID-19. En los casos antes descritos, la utilidad es evidente.

Un aspecto importante a considerar en el diseño de este tipo de dispositivos, es que, en el caso de que sea requerido, el protocolo de limpieza debe implicar poco riesgo para el personal que sea asignado a llevarlo a cabo; notar que, si se decide mantener permanentemente el dispositivo dentro del área COVID-19, los protocolos de limpieza serán requeridos muy esporádicamente.

Muestra del potencial de utilidad de este tipo de sistemas para la ejecución de visitas médicas, se puede observar en los datos reportados por EL PAÍS [3] donde se indica que el 26% de los casos de 20-70 años de COVID-19, al momento de publicación del artículo, correspondían a profesionales de la salud, siendo evidente que la disponibilidad de este dispositivo permitiría decrementar este indicador. Por otra

parte, resulta evidente que, el desgaste físico y mental de la visita médica virtual es mucho menor que el de la visita médica física, lo que ayuda a aligerar la carga impuesta al personal sanitario, que, según estudios, ha demostrado signos de agotamiento [4].

Otra aportación de este dispositivo, es que, al reducir la estancia efectiva del personal sanitario en las áreas COVID-19, se reduce el requerimiento de consumibles de protección personal, con el consecuente beneficio económico para la institución médica y la despresurización para los sistemas de producción y distribución de este tipo de insumos.

II. METODOLOGÍA

El robot de visita (visitabot), está constituido por el conjunto de sistemas presentados en la Fig. 1 y descritos someramente a continuación.

A. Sistema motriz

Emplea motores a pasos NEMA 17HS4401 [5], los cuales poseen una amplia distribución mundial, ya que son utilizados en impresoras 3D.

Dado el interés en que el dispositivo cuente con movimiento omnidireccional, los motores fueron dispuestos como se indica en la Fig. 2a, en ella se ilustran los ejes de rotación forzados por los motores, mientras que, en la Fig. 2b se presentan los ejes de libre desplazamiento; con objeto de clarificar su funcionamiento, en la Fig. 3a es incluida una imagen tridimensional de una llanta omnidireccional, así como un corte transversal de la misma (Fig. 3b). Así, mediante una combinación minuciosa de velocidades y sentidos en cada uno de los motores, es posible establecer movimiento en cualquier dirección. A modo de ejemplo, en la Fig. 4 es presentado un diagrama combinacional de algunos movimientos básicos de interés.

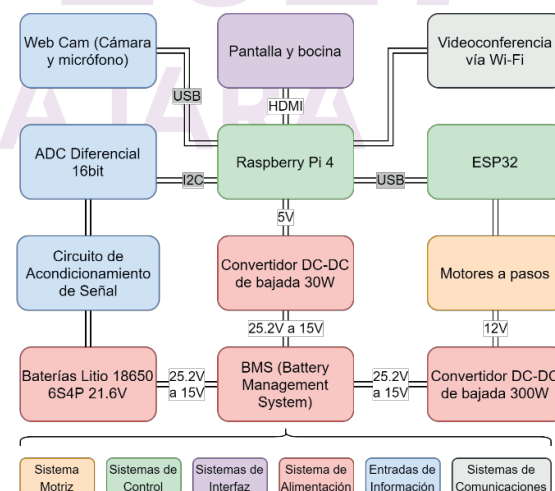


Fig. 1 Diagrama a bloques del visitabot

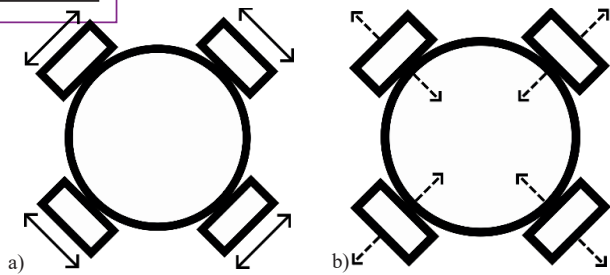


Fig. 2 Diagrama de planta de la disposición de las llantas omnidireccionales, mostrando: a) ejes de movimiento forzado por motores y, b) ejes de movimiento libre.

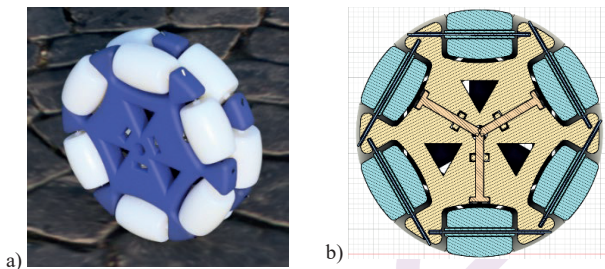


Fig. 3 a) Imagen tridimensional de una llanta omnidireccional y, b) corte transversal de la llanta omnidireccional.

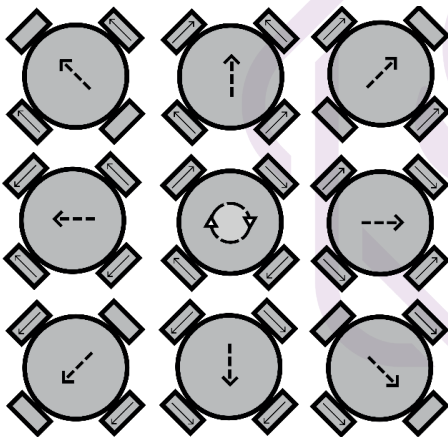


Fig. 4 Diagrama combinacional de movimientos básicos del dispositivo.

B. Sistemas de Control

El visitabot cuenta con un sistema de posicionamiento preciso, que le permite desplazarse de forma autónoma dentro de su entorno de trabajo (e.g. edificios), dicho sistema, está basado en un sistema de posicionamiento local mediante marcadores ArUco, mismos que se caracterizan por ser fácilmente identificables mediante procedimientos de visión computacional [6].

Los marcadores ArUco son elementos gráficos similares a los códigos QR, sin embargo, a diferencia de estos, dado que no requieren portar información adicional al identificador (ID) que representan, pueden ser fácilmente reconocibles, incluso en posiciones muy diferentes al vector normal del marcador. La facilidad de reconocer con precisión las esquinas del ArUco, posibilita que, mediante cálculos trigonométricos y adecuada calibración, pueda ser estimada en forma precisa la posición relativa del observador con respecto a dicho marcador. A modo ilustrativo, en la Fig. 5a es presentado el marcador ArUco con ID 25 del diccionario 4 x 4, mismo que, en la Fig. 5b, es detectado por visión computacional, haciendo aparentes un marco y los ejes virtuales derivados de la estimación.

La ruta tomada por el visitabot, es definida mediante un algoritmo basado en la posición relativa del visitabot con respecto a sucesivos marcadores ArUco, los cuales deben de ser convenientemente posicionados, tal como se indica en la Fig. 6. El algoritmo base, se describe a continuación:

- 1) Se define el nodo destino.
- 2) Se hace una rotación con objeto de detectar todos los códigos ArUco observables.
- 3) De entre los códigos observados, se selecciona el más cercano.
- 4) Mediante algún sistema de búsqueda de preferencia, se determina la cadena de ArUcos que define la ruta válida más corta entre el nodo actual y el nodo destino.
- 5) Se realimenta la posición actual con respecto al punto de control asignado al marcador ArUco.
- 6) Al llegar a la posición objetivo del ArUco actual, el visitabot rota con la intención de ubicar el marcador siguiente.
- 7) Una vez que se detecta el siguiente nodo, éste es definido como el nodo actual.
- 8) Se repiten los pasos 5 a 7 hasta llegar al nodo destino.

En la Fig. 6 es fácil observar que las posiciones de los marcadores ArUco no pueden ser arbitrarias y deben ser meticulosamente seleccionadas, con objeto de que el visitabot siempre tenga en línea de vista al menos un marcador, caso contrario, el robot autónomo, no podrá operar de forma apropiada.

En lo que a cómputo respecta, es empleada una tarjeta de desarrollo de amplia distribución y bajo costo, en específico una Raspberry Pi 4 modelo B en su versión de 8GB de RAM, misma que, gracias a su capacidad, puede ejecutar las tareas de visión computacional de forma efectiva, permitiendo de esta forma un adecuado control de los subsistemas de este dispositivo. Adicionalmente, ya que se requiere una tarjeta capaz de establecer videoconferencias, capturando video desde una cámara y mostrando el video recibido en un monitor, esta tarjeta ofrece las capacidades necesarias para cumplir todos los objetivos sin incrementar costos o conocimientos técnicos necesarios para replicar este robot.

C. Sistemas de Interfaz

Una vez que el visitabot ha llegado a su destino, basta establecer una videoconferencia mediante la plataforma de videollamadas de preferencia. Con la intención de evitar que el usuario se vea obligado a generar una cuenta en alguna plataforma y/o descargar algún programa, es recomendado el uso de Jitsi meet [7]; además, dicha plataforma tiene la ventaja de ser gratuita. De esta forma, el conocimiento requerido por parte del usuario se limita a dar clic en un enlace y hablar con el paciente a la hora programada.



Fig. 5 a) Marcador ArUco ID 25 diccionario 4 x 4 y b) captura de la percepción por computadora del marcador ArUco.

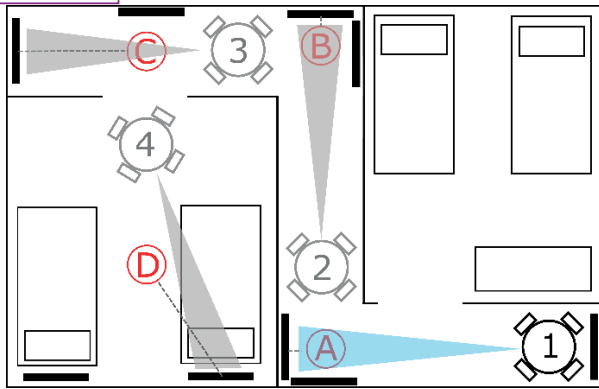


Fig. 6 Diagrama ejemplo del funcionamiento del sistema de desplazamiento autónomo basado en marcadores ArUco.

Una ventaja adicional de usar Jitsi meet, es que permite generar enlaces personalizados, que pueden ser de interés como imagen institucional para la entidad de salud que presta el servicio hospitalario. Adicionalmente, esto facilita automatizar el proceso de generación de enlaces mediante un BOT o una página web de la institución.

D. Sistemas de Alimentación

El suministro de energía del visitabot se realiza mediante un paquete de baterías de litio del tipo 18650, ya que esta variedad de baterías ofrece un factor de forma apropiado para esta tarea; en este caso es empleado un paquete 6S4P, es decir, 6 baterías en serie y 4 en paralelo, lo cual permite, mediante el uso de un BMS (*Battery Management System*) y convertidores reductores de voltaje de DC a DC, proporcionar suficiente potencia sin estresar las baterías.

Para prolongar la vida útil de los dispositivos y establecer condiciones de seguridad, es necesario el uso de BMS, ya que, con el paso del tiempo y el uso, las diferencias en la composición de las baterías se hacen perceptibles y pueden provocar problemáticas diversas [8]. En la Fig. 7, es presentada una ilustración enfocada en el paquete de baterías, dentro del sistema mínimo del visitabot que es aquí propuesto (Fig. 8). Cabe resaltar que, por la forma y disposición del paquete de baterías, fácilmente se pueden adaptar otros arreglos de baterías.

E. Entradas de información

Dada la necesidad de establecer videoconferencias y ubicar los marcadores ArUco, es empleada una webcam Logitech C920, la cual fue seleccionada por su resolución y fidelidad de audio, así como por su compatibilidad con la tarjeta de desarrollo empleada [9]. Como elementos adicionales que permiten generar decisiones inteligentes y preventivas dentro del dispositivo, se puede mencionar el uso de sistemas de monitoreo del voltaje de la batería, de forma que el visitabot pueda notificar que requiere ser recargado.

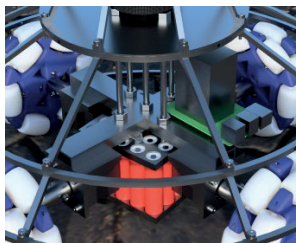


Fig. 7 Detalle del sistema mínimo del visitabot mostrando la disposición recomendada para el paquete de baterías.

F. Sistemas de Comunicaciones

El visitabot cuenta con diversos sistemas que requieren realizar envíos de información o, alternativamente, requieren recibir indicaciones, por lo que se emplea un bus I2C que posibilita la fácil administración de sensores. Adicionalmente, son empleados dos puertos USB con objeto de recibir información de la cámara y enviar indicaciones de control al ESP32 que dirige los motores a pasos. Finalmente, es empleada la comunicación Wi-Fi con la que cuenta la tarjeta de desarrollo con objeto de establecer las videoconferencias y recibir indicaciones.

III. RESULTADOS

El sistema mínimo del visitabot propuesto es presentado en la Fig. 8; con objeto de dejar expuestos a la vista los sistemas y sus posiciones, es mostrado el visitabot sin su capa superficial.

El diseño propuesto consta de una estructura similar a un cuerpo de revolución, lo cual permite que el dispositivo pueda rotar de forma apropiada sobre su propio eje, sin arriesgarse a atascar alguna clase de extremidad en otro dispositivo. Adicionalmente, los espacios actualmente libres, permiten integrar módulos adicionales en caso de considerarse pertinente para favorecer una mejor integración al entorno.

IV. DISCUSIÓN

Dado que los motores a pasos se caracterizan por proporcionar, con base a una rutina de impulsos, movimientos angularmente pequeños, el sistema motriz propuesto permite una elevada precisión en los movimientos y una gran maniobrabilidad, a costa de no poder proporcionar una alta velocidad límite o, una abrupta aceleración (características no esenciales para la aplicación).

La disposición de los motores, acompañada del uso de llantas omnidireccionales, permite que el robot se pueda desplazar libremente en cualquier dirección deseada, ya que las llantas omnidireccionales están diseñadas para ofrecer tracción en el plano de rotación del motor (Fig. 1a), pero, proporcionar libre movimiento en el sentido ortogonal a este (Fig. 1b). Sin embargo, por la disposición física del sistema, no es posible aprovechar todo el tiempo, todo el torque de todos los motores, afortunadamente, por el tipo de aplicación, esta particularidad no es relevante. Para facilitar la comprensión del fenómeno antes mencionado, en la Fig. 9 es presentada una gráfica detallada del torque efectivo en función de la dirección.

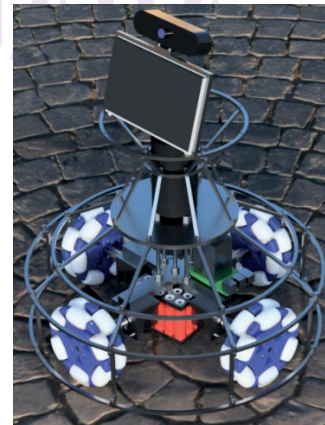


Fig. 8 Sistema mínimo propuesto.

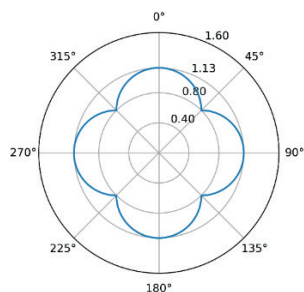


Fig. 9 Diagrama del torque efectivo como función de la dirección (N m).

Una última consideración, que, aunque opcional, es recomendable, es el hecho de incluir controladores especializados en los motores a pasos, ya que éstos permiten prolongar su vida útil, favorecer una mayor suavidad en los movimientos y, decrementar el ruido que esta clase de motores provoca; en esta propuesta son empleados controladores DRV8825 [10], mismos que cuentan con elementos especializados en el control de esta clase de motores.

Dadas las limitaciones que usualmente tienen los sistemas de posicionamiento global tradicionales de costo equivalente (e.g.: atenuación, interferencias, tamaño de antenas, precisión de la lectura, etc.), se eligió un sistema de posicionamiento local basado en marcadores ArUco.

En la Fig. 6 es ejemplificada la operación del sistema de posicionamiento local, donde es importante notar que, el punto de control que cada marcador tiene asignado no requiere estar cerca del ArUco correspondiente; por ejemplo, el punto de control del paso 3 (punto C) está a media trayectoria entre el punto inicial (punto B) y el marcador. De igual forma, no es necesario que el punto de control esté en la trayectoria entre el punto inicial y el marcador; el punto de control del paso 4 (punto D) está fuera de la trayectoria entre el punto inicial (punto C) y el marcador siguiente.

Derivado de estas propiedades, la programación previa de los mapas que usará el visitabot para desplazarse, es fácil de realizar, quedando como parámetro de prioridad elevada la disposición de los marcadores en locaciones propicias con objeto de jamás perder los puntos de referencia.

Como fácilmente se podrá deducir, las redes de interconexión solo se limitan a diagramas de nodos, no requiriendo el empleo de mapas con dimensiones. Así, el visitabot solo requiere conocer su posición relativa al marcador y la posición de un punto de control referido a ese marcador, ya que la realimentación del error se encargará de generar una trayectoria recta entre ambos puntos sin importar su distancia.

Un punto importante a mencionar, es el hecho de que, las trayectorias tenderán a ser rectas si se cuenta con un solo punto de control por marcador, sin embargo, fácilmente pueden agregarse varios puntos de control con objeto de propiciar una trayectoria más flexible y acoplable al entorno específico de trabajo, limitándose estos a estar en línea de vista directa.

Una mejora recomendable para ser implementada, es la inclusión de sensores inerciales como acelerómetros y/o giroscopios, con objeto de verificar que los movimientos de los motores son fructíferos, pudiendo notificar a algún

humano, en caso de detectar alguna clase de atascamiento. Alternativamente, el uso de un LiDAR podría ofrecer información equivalente, así como generar protocolos ante potenciales colisiones o, pérdida de marcadores de referencia.

V. CONCLUSIONES

El visitabot propuesto permite visitar pacientes de forma remota, posibilitando la comunicación de personas contagiadas por enfermedades altamente infecciosas con el exterior (por ejemplo, con sus seres queridos o, con su personal de salud de cabecera). Por un lado, dicha comunicación favorece la recuperación de los pacientes y, por el otro, facilita la labor del personal de salud. El modelo propuesto, permite realizar en forma autónoma y adecuada, la función antes descrita, manteniendo un alto nivel de simplicidad en el diseño, el cual favorece su producción en serie a costos bajos.

RECONOCIMIENTOS

Se externa con especial aprecio la ayuda ofrecida por el Dr. Daniel Zaldívar, el Dr. Fernando Fausto y el Dr. L. Javier González, quienes con su asesoramiento y consejo fomentaron el arribo a los objetivos de este proyecto.

REFERENCIAS

- [1] T. Gil, "Coronavirus en Estados Unidos: La escasez de equipos médicos cruciales en el país más rico del mundo (y la "batalla" por hacerse con estos materiales)", BBC News Mundo, 3 de abril de 2020. [En línea]. Disponible: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-internacional-52115495>
- [2] L. Rose, L. Yu, J. Casey, A. Cook, V. Metaxa, N. Pattison, A. M. Rafferty, P. Ramsay, S. Saha, A. Xyrichis y J. Meyer, "Communication and virtual visiting for families of patients in intensive care during COVID-19: A UK national survey", *Annals of the American Thoracic Society*, febrero de 2021. [En línea]. Disponible: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202012-1500OC>
- [3] E. De Benito, "El personal sanitario ha sufrido uno de cada cuatro casos de covid de su rango de edad", *El país*, 3 de junio de 2020. [En línea]. Disponible: <https://elpais.com/sociedad/2020-06-02/el-personal-sanitario-ha-sufrido-uno-de-cada-cuatro-casos-de-covid-de-su-rango-de-edad.html>
- [4] M. Jalili, M. Niroomand, F. Hadavand, K. Zeinali y A. Fotouhi, "Burnout among healthcare professionals during COVID-19 pandemic: A cross-sectional study", *International Archives of Occupational and Environmental Health*, vol. 94, pp. 1345–1352, abril de 2021. [En línea]. Disponible: <https://doi.org/10.1007/s00420-021-01695-x>
- [5] "17HS4401 datasheet MOTIONKING | 2phase hybrid stepper motor". ALLDATASHEET.COM - Datasheet search site for Electronic Components and Semiconductors and other semiconductors. <https://html.alldatasheet.com/html-pdf/1131976/MOTIONKING/17HS4401/6356/9/17HS4401.html> (accedido el 16 de septiembre de 2021).
- [6] "OpenCV: Detection of aruco markers". OpenCV. https://docs.opencv.org/4.5.2/d5/dae/tutorial_aruco_detection.html (accedido el 16 de septiembre de 2021).
- [7] "About jitsi meet | free video conferencing solutions". Jitsi. <https://jitsi.org/jitsi-meet/> (accedido el 16 de septiembre de 2021).
- [8] T. Scherer, "Battery management what to be aware of when using (lithium) batteries", *Elektor*, vol. 46, n.º 504, pp. 25–29, noviembre de 2020.
- [9] RPi USB Webcams - eLinux.org. (2020, 15 de septiembre). eLinux.org. https://elinux.org/RPi_USB_Webcams
- [10] "DRV8825 stepper motor controller IC". Texas Instruments. <https://www.ti.com/lit/ds/symlink/drv8825.pdf?ts=1631778928848> (accedido el 16 de septiembre de 2021).



Analisis Estructural del Antiviral Remdesivir por Medio de Quimica Computacional

Alexica Celine Marquez Barreto
Laboratorio de Física y Química computacional
Facultad de Medicina y Ciencias Biomedicas, UACH
Chihuahua, Mexico
p285737@uach.mx

Javier Camarillo Cisneros
Laboratorio de Física y Química computacional
Facultad de Medicina y Ciencias Biomedicas, UACH
Chihuahua, Mexico
javier.camarillo@uach.mx

Resumen— El coronavirus causado por el virus SARS CoV-2 es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Actualmente el fármaco antiviral remdesivir es el único medicamento aprobado por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para su uso en el tratamiento contra el virus SARS CoV-2, sin embargo, su éxito limitado ha impulsado una búsqueda para nuevos fármacos con potencial antiviral. En el presente trabajo se realizó el análisis del remdesivir por medio de química computacional con finalidad de generar información útil para el diseño o estudio de fármacos análogos potenciales para el tratamiento de la enfermedad causada por el virus SARS CoV-2. A partir de este análisis se logró obtener una visualización de su estructura más estable y sus orbitales moleculares, los cuales definen las ocupaciones electrónicas de la molécula. Gracias a estas visualizaciones se puede esperar que, al realizar los enlaces con el ARN viral, este se enlace en el lado izquierdo de la molécula del remdesivir, además la formación del fármaco remdesivir está definida por reglas químicas en las reacciones que lo preceden, por lo tanto, buscar menos reacciones en su proceso de síntesis podría resultar en menor esfuerzo para obtener el fármaco activo. Los resultados de este análisis pueden ser de gran utilidad para el estudio, diseño y desarrollo de fármacos análogos y potenciales para el tratamiento de la enfermedad causada por el virus SARS CoV-2.

Palabras clave—Química computacional, DFT, Remdesivir, SARS CoV-2.

I. INTRODUCCIÓN

El coronavirus causado por el virus SARS CoV-2 es una de las principales causas de mortalidad más recientes a nivel mundial. A la fecha de hoy, 17 de agosto de 2021, se notificaron 227, 501, 617 casos confirmados de COVID-19 a nivel global, incluyendo 4, 676, 983 defunciones de los cuales el 40% de los casos y el 47% de las defunciones fueron reportados por el continente americano (1).

Actualmente el antiviral remdesivir es el único medicamento aprobado por la FDA para su uso en el tratamiento contra el virus SARS CoV-2 (2). El remdesivir demostró tener una actividad antiviral in vitro e in vivo contra SARS CoV-1, SARS CoV-2 y MERS CoV, así como en betacoronavirus relacionados (3). Sin embargo, su éxito limitado ha impulsado una búsqueda para nuevos compuestos con potencial antiviral (4).

El desarrollo y estudio de fármacos es un proceso bastante complejo que requiere una gran inversión de recursos (aproximadamente de 10 a 15 años con una inversión aproximada de 800 millones de dólares) (5), recursos con los que no se cuentan al estar enfrentando una pandemia a nivel mundial en donde las cifras de población infectada y fallecida continúan elevándose día con día.

La química computacional utiliza un conjunto de técnicas y métodos para crear simulaciones de estructuras y reacciones químicas basadas en las leyes fundamentales que la rigen (6). Estas simulaciones permiten estudiar las geométricas moleculares, energías, funciones de onda, espectros ultravioleta, infrarrojo y resonancia magnética nuclear, entre otras características de relevancia (7).

Gracias a estas aportaciones, la química computacional ha demostrado ser una técnica útil en el estudio, diseño y desarrollo de fármacos con una inversión de recursos significativamente menor (5) (8) (9).

En el presente trabajo se realizó el análisis del fármaco remdesivir utilizando química computacional, obteniendo la visualización de su estructura más estable, es decir aquella que requiere menor energía para su conformación, y la visualización de sus orbitales moleculares, esto con la finalidad de generar información útil para el diseño o estudio de fármacos análogos potenciales para el tratamiento de la enfermedad causada por el virus SARS CoV-2.

De los orbitales moleculares y la energía de cada uno de ellos, existen dos con especial relevancia, el orbital HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) el cual es el último orbital molecular que se encuentra doblemente ocupado e indica en donde se encuentra el par de electrones que puede perder o ceder la molécula con mayor facilidad. El otro orbital de igual importancia es el orbital LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) el cual es el orbital de menos energía que se encuentra vacío e indica el lugar en donde la molécula puede aceptar un par de electrones con mayor facilidad (10).

Como se mencionó anteriormente, obtener el orbital HOMO y el orbital LUMO podemos determinar en qué orbital la molécula puede perder o ceder electrones y de igual manera, en donde la molécula puede aceptar o ganar electrones, describiendo en donde existe mayor probabilidad de crear nuevos enlaces. Por otro lado, la fuerza de interacción entre estos dos orbitales dependerá de la diferencia energética, denominada como gap, que existe entre estos dos orbitales. Una interacción alta implica un gap pequeño, mientras que una interacción pequeña implica un gap grande.

II. MATERIAL Y METODOS

Se realizó la búsqueda y la descarga de la molécula del fármaco remdesivir en su conformación 3D a través de la base de datos de libre acceso PubChem. Se empleó el software de uso libre Tinker para llevar a cabo la relajación estructural. Los parámetros de optimización son convergencia estructural con Energía de 2×10^{-5} kcal/mol, 0.001 kcal/mol/Å y desplazamiento máximo de 1×10^{-5} Å con un máximo de 20000 iteraciones. El modelo de force field usado fue



Universal y el cálculo inicial de interacciones electrostáticas y las de van de Waals fueron basadas en el átomo aislado. Finalmente, a partir de esta estructura, que representa la más estable, ya que esta estructura resultó la de menor energía, se crearon los medibles computacionales utilizando el software FHI-aims.

Los cálculos computacionales fueron realizados en una computadora de escritorio con un procesador i-7 de octava generación, 16 GB en RAM con una tarjeta de video dedicada Nvidia GTX-1080 Ticon 3584 núcleos CUDA.

III. RESULTADOS

La Tabla 1 muestra la estructura electrónica, o el lugar donde es más probable encontrar los electrones en la molécula antiviral. Los orbitales moleculares se muestran en color rojo para un spin y en azul para el otro. Los orbitales muestran el volumen donde se localizan los electrones y por ende, los enlaces químicos. Los incisos a, b y c representan los niveles LUMO-2, LUMO-1 y LUMO respectivamente. Mientras que los incisos d, e y f representan los niveles HOMO, HOMO-1 y HOMO-2 respectivamente. Como puede observarse en la tabla 1 específicamente en los incisos a, b y c, que representan los grupos LUMO, no existen dos áreas iguales donde los electrones de los orbitales moleculares puedan estar; cada

electrón posee un lugar propio donde es más probable localizarlo y por ende, crear enlaces. Esta misma observación puede realizarse de los grupos HOMO, entre los tres no hay volúmenes iguales. El volumen que ocupa el orbital HOMO es muy similar al LUMO, por lo que, al recibir energía, los electrones siguen ocupando volúmenes posicionados en la misma región de la molécula, lo cual da un sentido a la creación del enlace.

Se espera que la molécula antiviral de remdesivir se una en el extremo izquierdo mostrado por los tres niveles LUMO a una de las proteínas o ARN viral del virus SARS CoV-2, puesto que el orbital LUMO es aquel en donde la ganancia electrónica tiene mayor facilidad de ocurrir y por ende donde existe una mayor probabilidad de crear un nuevo enlace (10). Esto debido a que los orbitales LUMO son los que deberían de recibir los electrones que migran desde el HOMO, quedan sin par y lo completan al enlazarse con electrones del ARN. También se muestra que este enlace requiere de 5.234 eV para llevarse a cabo; definido por el GAP electrónico, por lo que se espera que pueda ocurrir a una temperatura corporal.

ORBITALES MOLECULARES DEL ANTIVIRAL REMDESIVIR

Orbitales moleculares del antiviral remdesivir			
a)			-0.436 eV
b)			-0.508 eV
c)			-0.974 eV
Electrón GAP = 5.234 eV			
d)			-6.208 eV
e)			-6.919 eV
f)			-7.158 eV



IV. DISCUSION Y CONCLUSION

A. Discussion

Al realizar el análisis del fármaco remdesivir se logró obtener una visualización de su estructura más estable determinado por el software FHI-aims. También se logró visualizar y analizar los orbitales moleculares, que definen las ocupaciones electrónicas de la molécula. Infiriendo con los orbitales LUMO se espera que al realizar enlaces con el ARN del SARS-Cov-2 este se enlace en el lado izquierdo de la molécula mostrada. La formación del remdesivir, así como de otras moléculas orgánicas está definida por reglas químicas en las reacciones que lo preceden. De esta manera, buscar menos reacciones en el proceso de síntesis podría resultar en menor esfuerzo para obtener el activo. El paso que sigue en la presente investigación es comparar nuestros resultados con resultados experimentales. Si bien son escasos, es posible validar nuestros resultados computacionales contra espectroscopias y análisis de secuenciación genética. Una vez evaluada la validez de nuestro método computacional es posible incluso automatizar las evaluaciones de moléculas de menor tamaño basadas en el remdesivir.

B. Conclusion

Los métodos computacionales han demostrado ser muy útiles en el estudio de moléculas y sus propiedades, así como sus interacciones, aunque aún no es posible contar con simulaciones precisas de sistemas complejos, han aportado resultados ante problemáticas actuales como enfermedades emergentes y el diseño o estudio de fármacos.

Los resultados del análisis del antiviral remdesivir, obtenidos por química computacional, pueden ser de gran utilidad para el estudio, diseño y desarrollo de fármacos potenciales para el tratamiento de la enfermedad causada por el virus SARS CoV-2.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Conacyt-Ciencia de frontera 2019 #1311317 y Conacyt-Beca nacional: # 79109.

REFERENCES

- [1] Johns Hopkins University and Medicine. Coronavirus Resource Center. [Online].; 2020 [cited 2021 Marzo 8]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
- [2] Sanchez Contreras G. U.S. Food and Drug Administration. [Online].; 2020 [cited 2021 Septiembre]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-aprueba-el-primer-tratamiento-para-el-covid-19>.
- [3] Ji W, Wang W, Zhao X, Zai J, Li X. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *Journal of Medical Virology*. 2020 January; 94(4): p. 433-440. DOI: 10.1002/jmv.25682
- [4] Hadda TB, Berredjem M, Almalki F, Rastija V, Jamalis J, Emran TB, et al. How to face COVID-19: proposed treatments based on remdesivir and hydroxychloroquine in the presence of zinc sulfate. Docking/DFT/POM structural analysis. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2021 Mayo 25; 1(14): p. 739-1102. DOI: 10.1080/07391102.2021.1930161
- [5] Saldivar F, Prieto F, Medina J. Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional. *Educacion Quimica*. 2017 Enero 1; 28(1): p. 51-58. DOI: 10.1016/j.eq.2016.06.002
- [6] Foresman JB, Frisch A. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*. 3rd ed. Wallingford: Gaussian, Inc.; 2015.
- [7] Lewars E. *Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics*. 2nd ed.; Kluwer Academic Publishers; 2003.
- [8] Mazurek AH, Szeleszczuk L, Pisklak D. Periodic DFT Calculations-Review of Applications in the Pharmaceutical Sciences. *Pharmaceutics*. 2020; 12(5): p. 415. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12050415>
- [9] Tandon H, Chakraborty T, Suhag V. *A brief Review on Importance of DFT In Drug Design*. Crimson Publishers. 2019; 7(4). 10.31031/RMES.2019.07.00068
- [10] Solis C. Inhibidores de la AChE: Estudio Teorico. Tesis de Licenciatura. Estado de Mexico: Instituto Politecnico Nacional, Ingenieria Quimica; 2005.
- [11] Biernath A. BBC News. [Online].; 2021 [cited 2021 marzo 22]. Available from: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-56387117>.
- [12] Ena J, Wenzel R. A Novel Coronavirus Emerges. *Revista clinica española*. 2020 Marzo; 220(2). DOI: 10.1016/j.rce.2020.01.001
- [13] Sanchez G. U.S. Food and Drug Administration. [Online].; 2020 [cited 2021 marzo 22]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/actualizacion-sobre-el-coronavirus-covid-19-la-fda-autoriza-una-combinacion-de-medicamentos-para-el#:~:text=Remdesivir%20es%20un%20medicamento%20antiviral,COVID%2D19%20que%20requiere%20hospitalizaci%C3%B4n>.
- [14] Jaime Lin HX, Cho S, Aravamudan V, Sansa H, Palraj R, Molton J, et al. Remdesivir in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment: review of evidence. *Infection*. 2021 Enero 2. DOI: 10.1007/s15010-020-01557-7



Prótesis de Miembro Superior Retroalimentada con IA y Biopotenciales.

Ángel Hernández

División de Electrónica Y Computación
Universidad De Guadalajara
Guadalajara, México
jose.hernandez5310@alumnos.udg.mx

Daniela Ortiz

División de Electrónica Y Computación
Universidad De Guadalajara
Guadalajara, México
daniela.ortiz5919@alumnos.udg.mx

Saymar Vázquez

División de Electrónica Y Computación
Universidad De Guadalajara
Guadalajara, México
saymar.vazquez@alumnos.udg.mx

Resumen— La elaboración de prótesis con diseño e impresión 3D es una forma de poder actualizar los tamaños de una forma más efectiva a lo largo de la vida de personas que adquieren una prótesis a temprana edad, el trabajo muestra un sistema de adquisición de datos de electromiografía y electroencefalografía. Durante movimientos y posiciones específicas de la mano sana de un paciente de 13 años con amputación transradial de la extremidad derecha es posible relacionar información mediante Inteligencia Artificial. Dichos datos se emplean para entrenar un modelo SVM o MLP. Permitiendo en todo momento realizar predicciones de señales en tiempo real, etiquetando cada entrada como una señal reconocida como una acción conocida.

Palabras clave— Procesamiento de bioseñales, BCI, prótesis, inteligencia artificial, electroencefalograma, electromiograma, miembro superior

así como menos niveles de actividad física, mayor molestia y aislamiento social [2]. La intención del uso de una prótesis es la de brindarle al paciente independencia funcional que le permita desarrollarse en su entorno para así disminuir la probabilidad de que se presenten signos de ansiedad o depresión.

Las prótesis eléctricas de miembro superior basan su funcionamiento principalmente en la adquisición de señales mioeléctricas, es decir, aquellas generadas por los músculos al contraerse y relajarse. Con estas señales que son obtenidas por medio de un electromiograma superficial es posible reconstruir el movimiento de la mano para que sea efectuado por medio de una prótesis. En situaciones en que los pacientes presentan un grado mayor de amputación resulta todo un reto lograr una reconstrucción precisa del movimiento deseado a realizar como consecuencia de la reducida información mioeléctrica que se puede registrar, esto a causa de la ausencia de gran parte de los respectivos músculos del antebrazo [3].

I. INTRODUCCIÓN

Este documento es una versión actualizada, en el cual se ha mejorado ciertos puntos para lograr una comprensión más clara. Las amputaciones a causa de traumatismos en México son un gran problema de salud que afecta a miles de mexicanos cada año, en particular a niños y adolescentes en las extremidades torácicas distales [1]. En la mayor parte de los casos estas lesiones son ocasionadas por la manipulación de herramientas, maquinarias y utensilios manuales y del hogar. A pesar de los avances en la medicina y en la cirugía las amputaciones aún son un problema importante en la vida de las personas, ya que perder alguna extremidad implica generar cambios extremos en el estilo de vida [2], aunque con una adecuada rehabilitación acompañada de una prótesis muchas personas pueden recuperar las habilidades perdidas y realizar la mayor parte de las actividades con autonomía, obteniendo así una mejor calidad de vida [1]. Al realizar una amputación debe considerarse que es importante conservar la máxima longitud posible ya que la función de la prótesis se verá más reducida entre mayor sea el nivel de la amputación. Quienes han tenido amputaciones en miembros superiores presentan un mayor reto para lograr una recuperación y adaptarse a la discapacidad física, lo que puede originar mayores niveles de sintomatología ansiosa y depresiva,

Para lograr un mejor resultado en la reconstrucción del movimiento una Interfaz Cerebro-Computadora (BCI) puede ser utilizada para proporcionar control de la prótesis [3]. El sistema BCI diseñado para este proyecto funciona con una Inteligencia artificial (IA) que clasifica y etiqueta la actividad neuronal, permitiendo la generación de estados de control cerebral directo a los comandos de salida que se comunican y controlan dispositivos externos [3]. En este caso es importante que el registro de las señales cerebrales se tome en el área responsable de los procesos motores voluntarios, como lo es el movimiento de los miembros superiores, que corresponden a la corteza motora en la zona central del cerebro; por medio de un procesamiento de señales que involucra Inteligencia Artificial (IA) se buscó generar un algoritmo capaz de predecir los movimientos que el voluntario quiera llevar a cabo. Para el entrenamiento de la IA se utilizaron registros de las señales mioeléctricas y electroencefalográficas resultantes de movimientos indicados a realizar con un juguete que cuenta con piezas interactivas. La Inteligencia artificial integrada a la prótesis funciona principalmente desde la evaluación de entradas como señales, permitiendo tomar decisiones adecuadas según las características extraídas de las mismas. [3]. Al mismo tiempo, para el control de la prótesis es necesario seleccionar el método de inteligencia artificial más efectivo o la combinación



de varios, con la misión de conseguir un sistema de calidad tanto en velocidad de operación como en eficiencia y exactitud resolviendo las situaciones planteadas.

Las etapas del proyecto se aprecian en el diagrama de la Figura 1.

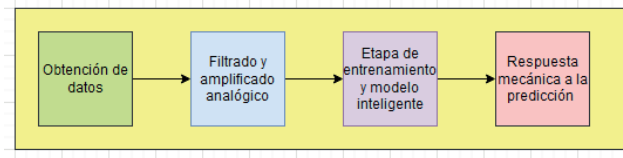


Fig. 1 Etapas generales del proyecto

II. MATERIALES Y MÉTODOS

Para realizar de una manera más rápida la toma de datos se diseñó un guante con una pieza de diseño 3D montada en la palma de la mano, con una serie de botones y un joystick que permite tomar las muestras de señales de EMG y EEG mientras que se realizan acciones específicas que involucren la flexión y la extensión de las falanges, la oposición del pulgar, rotación y flexión del carpo y la flexión extensión del codo. También se tomaron registros de la actividad muscular existente en la zona del muñón, esto con la intención de conocer la fuerza que tiene la extremidad residual y hacer una comparación de las señales de la extremidad completa contra las generadas por los músculos del muñón.



Fig. 2. Prototipo de dispositivo de toma de muestras para la mano sana.

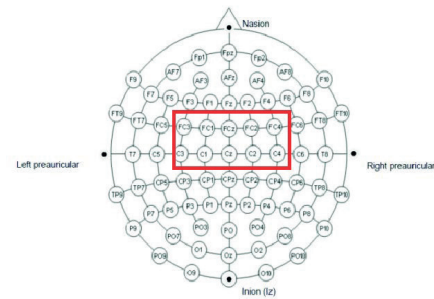


Fig. 3. Posiciones para los electrodos del EEG.

Las señales de EEG fueron tomadas con los electrodos mono polares FC3, FC1, FCz, FC2, FC4, C3, C1, Cz, C2 y C4 (ver Fig. 3). Dichos puntos se encuentran en las áreas asociadas a la corteza sensoriomotora intentando recabar la información de la parte encargada de mover el brazo [4]. Para el EEG se decidió emplear el hemisferio derecho para la toma de muestras y el hemisferio izquierdo para el control de la prótesis.

La toma de muestra fue tomada utilizando un sistema de adquisición utilizando un amplificador instrumental AD8227 con una ganancia entre 500 y 1000 (Máximo permitido) y un amplificador operacional de baja impedancia con una ganancia necesaria para obtener una amplitud óptima para procesar la señal. Las muestras de 8 canales de EMG y 4 canales de EEG se tomaron utilizando el ADC de 16 canales multiplexados AD4696BCPZ que por su frecuencia de muestreo (1Mhz) permitió tomar las señales de una manera casi simultánea.

Para la señal de EMG, se empleó un filtro Butterworth digital de 3er orden pasa-banda con frecuencias de corte de 20 a 10k Hz [7] en serie con un filtro rechaza-banda con frecuencias de corte de 59-61 Hz para quitar el ruido de la corriente alterna de las señales. Para el EEG, se utilizó el mismo tipo y orden del filtro pasa banda de 1-45 Hz tomando frecuencias por arriba de los ritmos beta [8] y el mismo filtro rechaza-banda de 59-61 Hz.

El guante utiliza una tarjeta de evaluación ESP32 modelo WROOM 32 para conectarse a una aplicación móvil, dicha aplicación permite al usuario comenzar las sesiones de tomas de muestra, de igual manera se fue indicando al usuario las acciones que debe realizar a través de comandos audibles que indican posiciones y acciones específicas. Se esperaba lograr replicar 13 movimientos (Figura 2) con la intención de que el paciente pueda llevar a cabo sus actividades asemejándose lo más posible a su extremidad completa y sana. Terminando la sesión de entrenamiento la aplicación sube todas las señales filtradas a una base de datos, donde se realiza una extracción de características por métricas estadísticas para entrenar un modelo de inteligencia artificial.

Para el procesamiento de la señal se utilizó el análisis de frecuencias wavelet para decidir las bandas de frecuencias que son de relevancia para el funcionamiento de la prótesis. [9]

La toma de datos y el cómo se generan, pueden ser un papel muy importante en el reconocimiento de los patrones, pues se requiere que la señal quede lo más limpia posible para generar una buena generalización, entonces así como los autores en [10] se generan datos de ventana (Data Windowing), los cuales están separados por lapsos de tiempo cortos y se puede generar por ventanas de 400 muestras seguido de 200 muestras solapadas. Las ventanas de señales solapadas tienen mejor clasificación que las que son en una sola muestra, a consecuencia de que se obtiene una clasificación para cada tramo de la señal.

Se implementó un modelo de inteligencia artificial SVM (Support Vector Machine), el cual nos permite clasificar las señales de EMG obtenidas del preprocesamiento previo en la toma de muestras. Así mismo también se utilizó un modelo de inteligencia artificial para las señales obtenidas del EEG, como lo muestran los autores de la referencia [11] se puede generar una MLP (Multilayer Perceptron) adaptado, pues se busca por lo menos una comparación entre señales EEG y EMG por separado, así también un modelo que cuente con la retroalimentación de ambas señales para generar un rango más amplio de precisión.

El entrenamiento del modelo se llevó a cabo en una computadora de escritorio, lo cual nos permitió realizar el proceso con mayor capacidad de cómputo, y en menor tiempo, al igual que se utilizaron herramientas para comprimir el modelo y reducirlo para que nuestro microprocesador lo pueda utilizar sin problemas. El dispositivo micro controlador empleado es un ESP32, al igual que el dispositivo de obtención de datos, ADC y filtrado digital.

Prótesis

Se diseñó un modelo acorde a las medidas del voluntario, pues en este caso es un niño de 11 años. Manejamos el software Solidworks para realizar el modelo mecánico de la prótesis y su impresión. El material de la prótesis fue PLA con algunos detalles de filamento flexible.

En cuanto al modelo del brazo se diseñó un sistema de engranes y poleas que permite mover o contraer cada articulación del mismo, se pueden ver modelos parecidos en [12] y [11]. Esta es una prótesis de 8 grados de libertad, pues cuenta con un grado en cada dedo a excepción del dedo pulgar, esta cuenta con dos motores para simular el movimiento natural de una mano. Además la prótesis cuenta con un grado de libertad en la muñeca y uno en el codo, pues será necesario aplicar fuerza de apoyo para que el individuo pueda levantar la prótesis con mayor facilidad.

Para el control del brazo se implementan servomotores, específicamente 6 servomotores SG90 y 3 servomotores SG995, a los cuales se les aplicó un control PD, que actúa a partir del error y afectará la velocidad de los mismos para llegar a una posición deseada obtenida por la IA desde la posición actual de la articulación.

Concretamente cada dedo requiere un motor SG90, a excepción del pulgar, el cual necesita 2 servomotores para lograr un modelo más aproximado al de una mano humana, añadiendo mejor agarre y ergonomía al tomar objetos, pues este dedo consta de dos movimientos que son de suma importancia en acciones de uso común. Debido a que el prospecto voluntario tiene una amputación que llega hasta 6 centímetros por debajo del codo, se propone utilizar servomotores de mayor capacidad para lograr movimientos del antebrazo, sin necesidad de que el voluntario emplee gran fuerza para cargar toda la prótesis.

El modelo se ejecutará en un dispositivo ESP32 trabajando en conjunto con una aplicación que se comunica a través de Bluetooth. La aplicación se realizó con la ayuda de App Inventor para facilitar el proceso.

III. RESULTADOS

Se buscó obtener un aumento significativo de la precisión utilizando el sistema de entrenamiento, de igual manera se planea contrastar las diferencias que muestra el sistema al no usar señales de EEG. Para que pueda ser utilizado de una manera un poco más discreta y cómoda. Se hará pruebas para ver la respuesta de clasificación por parte las prótesis, esperando obtener un índice de acierto superior al 70% realizando las tareas principales ya mencionadas previamente.

IV. DISCUSIÓN

Será necesario realizar pruebas con sujetos sanos para ver la precisión de la prótesis en condiciones de voluntarios con ambas extremidades sanas. Hacer pruebas con otros sujetos que hayan perdido una extremidad a una edad mayor que conserven el síndrome del miembro fantasma [13] puede dar como resultado una mayor índice de precisión en la clasificación. Por cuestiones de estética en ocasiones será necesario utilizar la prótesis sin retroalimentación de EEG, serán realizadas pruebas para ver la respuesta que se tiene sin esta señal, pues es necesario conocer cómo actúan estas señales independientemente de algún modelo que lleve la retroalimentación de las mismas.

Se tendrá que buscar alguna alternativa más cómoda que permita tomar las señales de EEG sin el uso de cables largos, un dispositivo como una diadema o un in-ear con conexión wireless.

Se toma en cuenta los resultados que se han obtenido en otras investigaciones, concretamente el documento [10] muestra una tabla con resultados de distintos modelos de Inteligencia artificial, por lo que se busca trabajar con métricas que hayan tenido un buen resultado de acuerdo a la tabla.

V. CONCLUSIÓN

Este estudio nos permitirá comprobar si nuestro modelo es capaz de generar una buena precisión al detectar patrones de acciones mediante las señales de entrada, se podrá a prueba la extracción de diferentes características para el entrenamiento de la IA con el fin de comparar cuales son las más efectivas.



El utilizar señales de EEG y EMG, nos permitirá identificar si es conveniente utilizar sistemas mixtos, pues uno de los principales objetivos es implementar un modelo con una alta tasa de acierto en tiempo real.

VI. REFERENCIAS

- [1] Org.mx. Los amputados y su rehabilitación Un reto para el estado. [Online]. Available: https://www.anmm.org.mx/publicaciones/ultimas_publicaciones/Rehabilitacion.pdf. [Accessed: 18-Sep-2021].
- [2] K. Jiménez. “Ajuste Psicosocial en Pacientes Amputados: La Psicología en el Contexto Sanitario”. Revista Cúpula. 2017
- [3] K. Bakshi, R. Pramanik, M. Manjunatha, and C. S. Kumar, “Upper limb prosthesis control: A hybrid EEG-EMG scheme for motion estimation in transhumeral subjects,” Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, vol. 2018, pp. 2024–2027, 2018.
- [4] Kandel, Eric R (2021) Principles of neural science sixth edition Function are localized within the Cerebral Cortex
- [5] N. Robinson, A. P. Vinod, and C. Guan, “Hand movement trajectory reconstruction from EEG for brain-computer interface systems,” in 2013 IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics, 2013.
- [6] K. Irshat, R. Petr, and R. Irina, “The selecting of artificial intelligence technology for control of mobile robots,” in 2018 International Multi-Conference on Industrial Engineering and Modern Technologies (FarEastCon), 2018
- [7] Ganesh R. Naik, “Applications, Challenges, and Advancements in Electromyography Signal Processing” pag 6-7, 2014
- [8] Sanei, Saeid. Chambers, Jonathon A. “ EEG signal processing and machine learning” pag 15-16, 2021
- [9] Cohen, Jonathan. Wavelets and multiscale analysis, chapter 1 An Introduction to Wavelets and Multiscale Analysis: Theory and Applications
- [10] Reza, Mohammad, Mehrdad, et al.” Real-Time EMG Signal Classification via Recurrent Neural Network” arXiv:2109.05674v1 [eess.SP] 13 Sep 2021
- [11] Kalinga, Isuru, Janaka, Chamika, “Design, Implementation and Performance Validation of UOMPro Artificial Hand: Towards Affordable Hand Prostheses” 10.1109/EMBC.2017.8036972
- [12] Alejandro, “Development of upper limb electromechanical prosthesis”, Revista de Ingeniería Biomédica y Biotecnología
- Diciembre, 2019 Vol.3 No.10 23-30. Aviable at: https://www.ecorfan.org/taiwan/research_journals/Ingenieria_Biomedica_y_Biotecnologia/vol3num10/Revista_de_Ingenieria_Biomedica_y_Biotecnologia_Vol3_N10_4.pdf
- [13] Weeks SR, Anderson-Barnes VC, et al. Phantom limb pain: Theories and therapies. 2010;16(5):277-286



Seguimiento de dos modelos de lesión traumática de médula espinal en rata mediante IRM

M.C. Miguel Flores Leal
 Universidad Autónoma Metropolitana
 Iztapalapa
 Ciudad de México
miguel.fl@outlook.com

Dr. Emilio Sacristán Rock
 Universidad Autónoma Metropolitana
 Iztapalapa - Ci³m
 Ciudad de México
esr@ci3m.mx

Dr. Hermelinda Salgado Ceballos
 Unidad de Investigación Médica en
 Enfermedades Neurológicas. Centro
 Médico Nacional Siglo XXI
 Ciudad de México
melisalce@yahoo.com

Dr. Juan C. Axayacatl Morales
 Guadarrama
 Universidad Autónoma Metropolitana -
 Iztapalapa
 Ciudad de México
amorales@ci3m.mx

Abstract— Los modelos de lesión traumática de médula espinal (LTME) en roedores han sido comúnmente usados para evaluar la eficacia de numerosas técnicas enfocadas a preservar y regenerar el tejido neuronal dañado y mejorar la recuperación de la función motora luego de una lesión traumática. En años recientes la Imagenología por Resonancia Magnética (IRM) ha demostrado el potencial para visualizar el proceso mismo de la lesión y evaluar la eficacia de los tratamientos de una forma no invasiva. En este estudio, usamos IRM cuantitativa para dar seguimiento a dos de los modelos de LTME más usados (contusión y sección completa) con el objetivo de visualizar el proceso de lesión secundaria, identificar puntos claves en su evolución y cuantificar el daño en el tejido, proporcionando información valiosa para cualquier posible tratamiento a futuro que utilice estos modelos.

Palabras clave —médula espinal, IRM, contusión, sección completa, LTME

I. INTRODUCCIÓN

Debido a la complejidad de los mecanismos de lesión secundaria en la médula espinal y la pobre capacidad de sus células nerviosas para propiciar una regeneración espontánea del tejido dañado, reparar el sistema nervioso luego de una lesión de médula espinal continúa siendo uno de los mayores retos para cualquier estrategia terapéutica que apunta al restablecimiento de la función neurológica [1].

Investigaciones recientes se han concentrado en desarrollar nuevas estrategias encaminadas a incrementar la recuperación funcional, incluyendo el uso de implantes de células madre para reemplazar el tejido dañado y promover la neuro-regeneración [2], al igual que el uso de implantes biológicos y sintéticos que promueven la respuesta neuroprotectora en las células del sistema nervioso [3], incluso el uso técnicas novedosas como la estimulación magnética combinada con ejercicio han mostrado resultados prometedores [4].

En este sentido, se han creado diferentes modelos de Lesión Traumática de Médula Espinal (LTME) para explorar los efectos que desencadena una lesión traumática conocidos como lesión secundaria [5]. Estos modelos juegan un papel importante en la búsqueda de validación de diversos tratamientos, ya que los investigadores pueden experimentar y obtener resultados preliminares que les ayuden a cuantificar

la potencial recuperación de la función locomotora, mediciones electrofisiológicas, imagenología o incluso efectos bioquímicos de una terapia novedosa.

Aunque técnicas como la histología y la inmunohistoquímica son usadas frecuentemente para evaluar los efectos de los tratamientos para la LTME, estos involucran de manera necesaria el sacrificio del animal en diversas etapas de la terapia para poder obtener evidencia histológica significativa.

La Imagenología por Resonancia Magnética ofrece un acercamiento “in vivo” para dar seguimiento a la evolución de la lesión de una manera no invasiva [6], esto provee una oportunidad única para examinar a un solo sujeto a través de todas las etapas de la lesión y es capaz de proporcionar información cuantitativa que puede luego correlacionarse con las mediciones observadas del tratamiento a probar.

En este estudio, utilizamos diversas técnicas de IRM para evaluar dos de los modelos más utilizados de lesión traumática de médula espinal en roedores a lo largo de seis semanas en la búsqueda de puntos clave en cambios a nivel anatómico y cuantitativos que puedan ayudarnos a entender de mejor manera el daño generalizado del tejido y poder así identificar momentos críticos del desarrollo de la propia lesión en sus distintas etapas, con el objetivo de mejorar la caracterización de cada modelo y visualizar los posibles alcances al momento de abordar un nuevo tratamiento.

II. METODOLOGÍA

Dos ratas hembras adultas (250g) de la cepa Long-Evans fueron usadas en el presente estudio. Los animales permanecieron alojados bajo condiciones estándar de alimentación y cuidado en el Centro de Investigación en Imagenología e Instrumentación Médica (Ci³m). El protocolo fue aprobado por el comité local de ética.

Las cirugías fueron llevadas a cabo bajo anestesia general inducida vía inyección intramuscular de ketamina (77mg/kg) y xilacina (12.5 mg/kg).

El primer animal fue sometido a un procedimiento estándar de lesión traumática de médula espinal utilizando un impactador Nueva York [7]. El procedimiento involucra una laminectomía a la altura de T9 y la estabilización de la médula



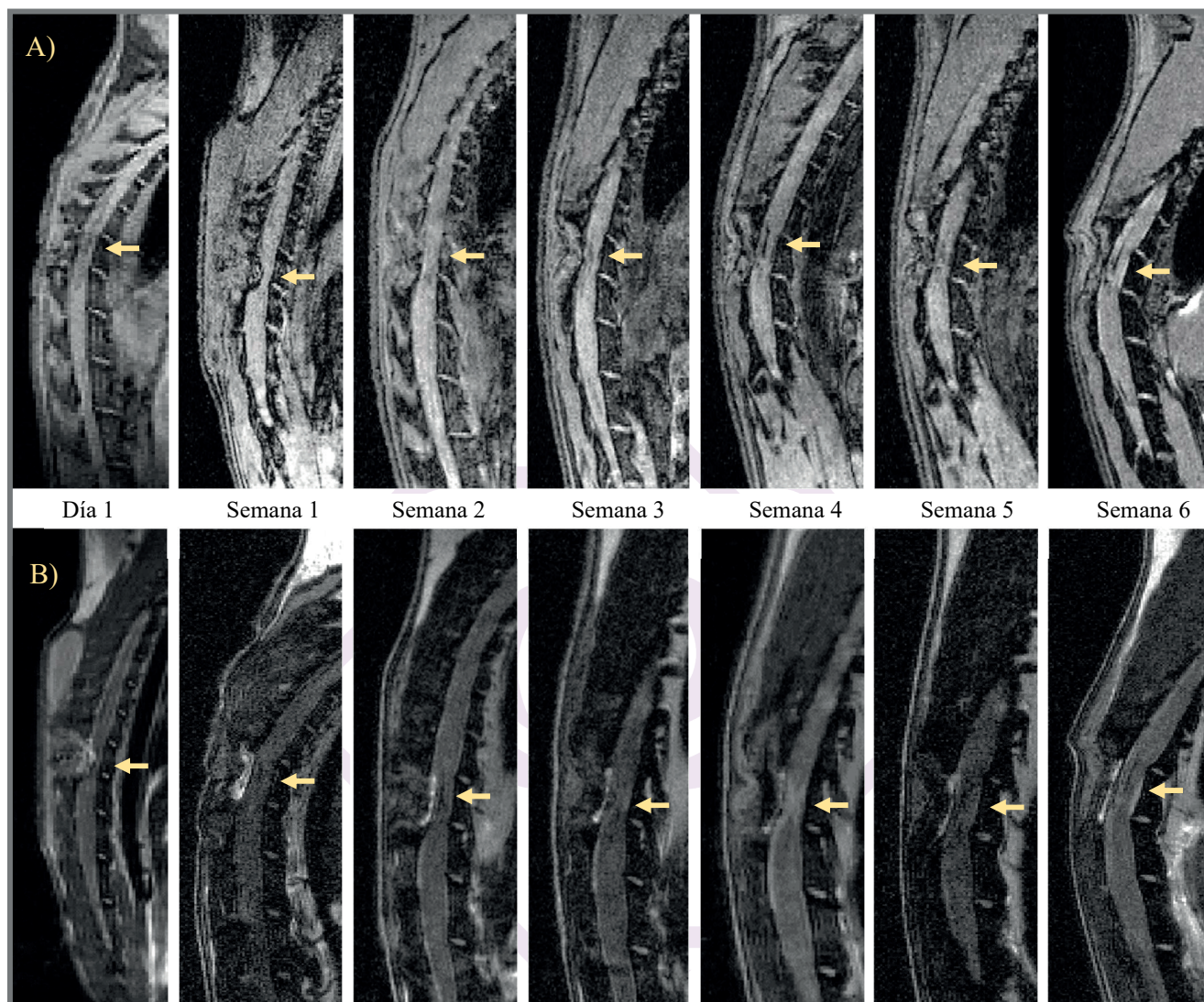


Fig. 1. Imágenes adquiridas por resonancia magnética mostrando un corte sagital centrado en el tejido de la médula espinal del roedor luego de efectuar una lesión por contusión. Las adquisiciones son presentadas en orden cronológico mostrando en la parte superior A) imágenes ponderadas en T1 para facilitar la identificación anatómica y en la parte inferior B) imágenes ponderadas en contraste T2 que resalta el proceso patológico. El epicentro de la lesión es señalado con una flecha a lo largo de las imágenes.

espinal utilizando mordazas. Se deja caer un percutor desde una altura precisa sobre el tejido expuesto de la médula para inducir un daño controlado. Luego de esto, todas las capas de músculo y piel superiores fueron suturadas.

El segundo animal fue sometido a una sección completa de la médula espinal a la altura de la novena vértebra torácica. Luego de diseccionar los músculos paravertebrales se removieron dos apófisis vertebrales (T8 y T9) y se realizó una laminectomía de segundo nivel exponiendo las meninges para luego realizar una incisión longitudinal de 5mm y así exponer la médula espinal y efectuar la sección completa de la misma. Seguido del corte, se utilizó un gancho de microcirugía para comprobar que ningún nervio permaneció conectado. Las meninges fueron suturadas al igual que el músculo y piel que se superponían.

Luego de la cirugía, los animales recibieron tratamiento antiinflamatorio (5 mL/2 L acetaminofén en agua para beber) y una dosis de antibióticos (200 µL bencilpenicilina) para

evitar infecciones. Se realizó un vaciado manual de vejiga cada 8hrs hasta que la micción espontánea fue recuperada.

Los estudios de IRM fueron llevados a cabo en un equipo Varian de 7 Teslas localizado en el CI3M. Todas las imágenes fueron adquiridas bajo anestesia general, comenzando 24 horas después de la cirugía y luego semanalmente para un total de 7 adquisiciones durante el periodo de evaluación.

Cada sesión de imagen consistió de una secuencia 3-D Gradient Echo (TR = 100 ms; TE = 10 ms, FOV = 50 X 60 mm, ángulo = 20°, matriz = 256x256) seguida de una secuencia Fast Spin Echo (TR = 2500; TE = 20, FOV = 50 X 60 mm, rebanadas = 20, matriz = 192x192) usadas para evaluación anatómica. Finalmente se aplicó una secuencia Echo Planar ponderada para difusión (TR = 2500 ms; TE = 43 ms; FOV = 40 x 40 mm, Matriz = 64 x 64; b value = 1000 s/mm²) centrada en la zona de la lesión para la evaluación cuantitativa para un total de 45 minutos de adquisición. En estas imágenes el tejido de la médula fue segmentado teniendo



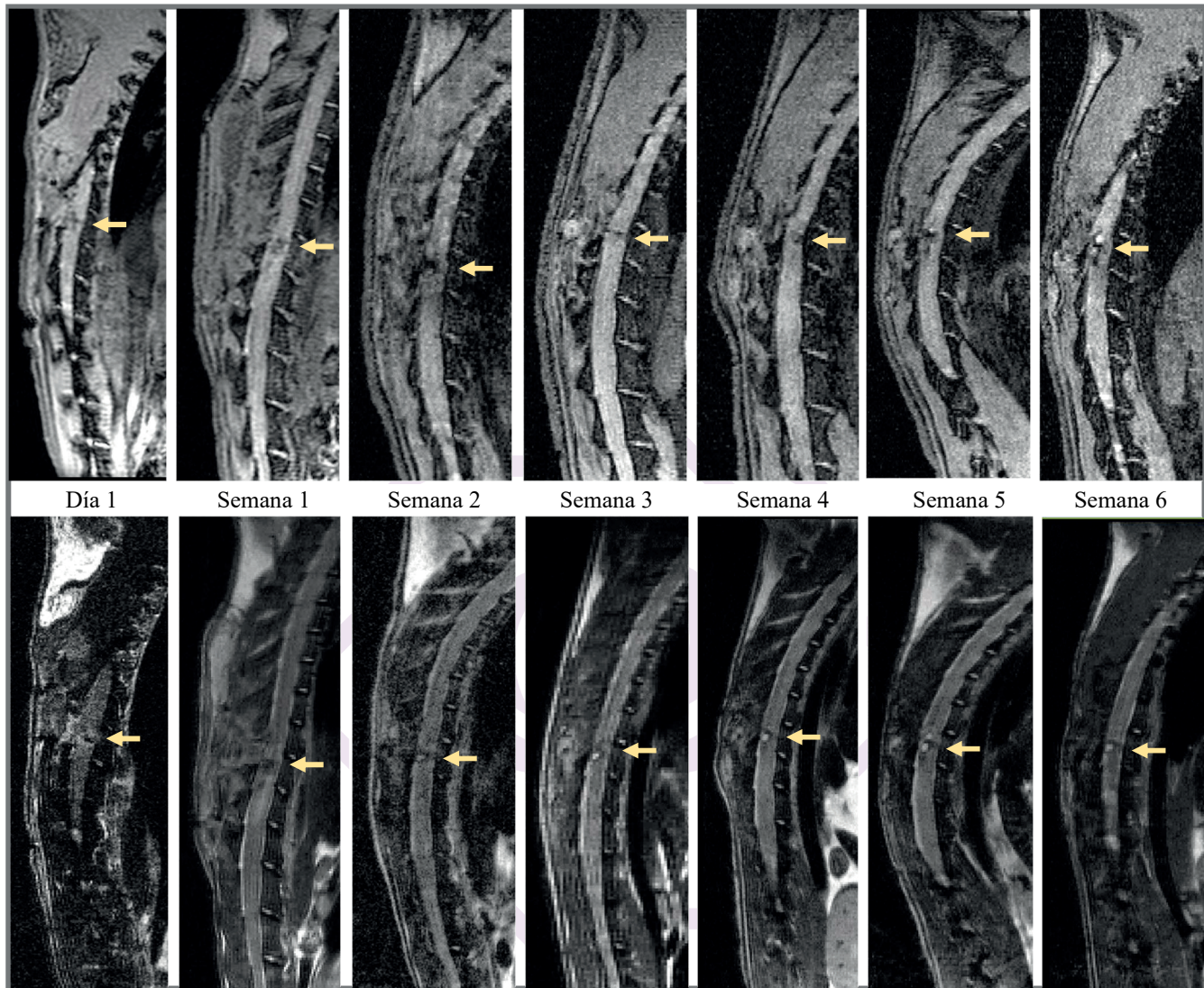


Fig. 2. Imágenes adquiridas por resonancia magnética mostrando el tejido de la médula espinal del roedor luego de efectuar una lesión por sección completa. Se presentan en orden cronológico, mostrando en la parte superior A) imágenes ponderadas en T1 para facilitar la identificación anatómica y en la parte inferior B) imágenes ponderadas en contraste T2 resaltando la formación de la cicatriz glial. El epicentro de la lesión es señalado con una flecha.

como referencia el epicentro de la lesión (señalado con una flecha en las fig.1 y 2) y utilizando DSI Studio [8] se obtuvieron los índices de Anisotropía Fraccional (FA) y Coeficiente de Difusión Aparente (ADC) promedio de los vóxeles previamente segmentados. Estos resultados son reportados en la Tabla 1.

Los animales fueron evaluados utilizando la escala de funcional de Basso, Beattie y Bresnahan (BBB), la cual fue desarrollada para medir la recuperación motora en ratas con LTME, otorgando un puntaje que va de 0 a 21 dependiendo del nivel de complejidad en la actividad motora observada en extremidades inferiores del animal [9]. Las evaluaciones se realizaron un día después de la cirugía para corroborar la ausencia de movimiento y luego semanalmente antes de la adquisición de imágenes.

Sacrificio: Un día después de la última adquisición de imágenes los animales fueron sacrificados y se obtuvo una sección de 2cm de la médula espinal que contenía la lesión para futuro trabajo *ex-vivo*.

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las imágenes ponderadas en T1 y T2 fueron enfocadas en el epicentro de la lesión y se presentan en orden cronológico en las Figuras 1 y 2.

Los animales completaron el periodo de 6 semanas del estudio sin mayores complicaciones. Los puntajes de la escala BBB obtenidos en la evaluación semanal se incluyen en la tabla 1.

En el caso del modelo de lesión por contusión (Fig. 1), las imágenes convencionales ponderadas en T1 mostraron un notorio decremento en la señal en zona del trauma. Los mayores cambios observados en el área de lesión se observaron durante las primeras 2 semanas al prevalecer una severa respuesta inflamatoria correspondiente con el periodo agudo de la lesión. Las imágenes ponderadas en T2 revelaron zonas hiperintensitas que denotan la presencia de fluidos causados por el sangrado en la fase aguda de la lesión y un posterior adelgazamiento de la propia médula espinal en la zona del impacto. Se observa el aumento del tejido fibrótico



Tiempo	Lesión	BBB	FA \pm SD	ADC \pm SD
D1	SC	0	0.617 \pm 0.23	1.175 \pm 0.40
	C	0	0.625 \pm 0.19	1.291 \pm 0.38
S1	SC	1	0.529 \pm 0.16	1.38 \pm 0.50
	C	1	0.562 \pm 0.32	1.569 \pm 0.42
S2	SC	1	0.519 \pm 0.15	1.665 \pm 0.573
	C	3	0.591 \pm 0.14	1.621 \pm 0.53
S3	SC	2	0.523 \pm 0.25	1.114 \pm 0.504
	C	3	0.588 \pm 0.34	1.421 \pm 0.48
S4	SC	2	0.602 \pm 0.17	1.325 \pm 0.392
	C	4	0.615 \pm 0.2	1.515 \pm 0.56
S5	SC	2	0.567 \pm 0.23	1.228 \pm 0.52
	C	6	0.596 \pm 0.18	1.091 \pm 0.47
S6	SC	3	0.508 \pm 0.24	1.298 \pm 0.602
	C	5	0.548 \pm 0.19	1.098 \pm 0.41

Tabla 1. Puntuaciones semanales obtenidas en la evaluación de la recuperación de la función locomotora y mediciones cuantitativas obtenidas mediante IRM. C: Modelo de contusión, SC: Modelo de Sección completa.

en el epicentro de la lesión y la formación de un atenuado quiste en la zona central de la médula.

Respecto al modelo de lesión por sección completa (Fig. 2), las imágenes anatómicas ponderadas en T1 mostraron una zona de penumbra localizada en el sitio de corte de la médula espinal, confirmando la bisección de la misma y evidenciando marcado proceso inflamatorio durante la etapa aguda de la lesión. Las imágenes ponderadas en T2 dan cuenta de la formación de un quiste de tamaño considerable y bien delimitado a partir de la tercera semana después de la cirugía.

Los datos de obtenidos mediante IRM cuantitativa mostraron que el índice de FA tiende a descender a medida que la lesión evoluciona y la degeneración Walleriana aumenta. En el caso del ADC, el índice aumenta de manera considerable en las primeras dos semanas donde el proceso inflamatorio de la lesión es bastante marcado.

En términos generales, la FA resulta ser más alta en el modelo de lesión por contusión a lo largo de las 6 semanas, esto debido probablemente a que una buena parte del tejido de la médula mantuvo su integridad pese al trauma ocasionado. Por otra parte, en el modelo de sección completa, el ADC tiende a ser constantemente más alto, debido presumiblemente a la presencia de un quiste significativo formado en la zona donde la medula fue seccionada entre otros procesos involucrados que pudiesen incrementar el contenido de agua en el tejido dañado.

Si bien el modelo de lesión por sección completa pudiera no representar un escenario común, ésta posee ventajas frente al modelo de contusión al momento de ser evaluado mediante IRM ya que su comprobación visual resulta más clara y el proceso de formación de cicatriz glial está bien delimitado, proporcionando un escenario idóneo para evaluar tratamientos encaminados a disminuir el volumen final de la cicatriz glial y promover la regeneración axonal.

Aunque resulta necesario aumentar el número de animales evaluados para poder considerar estos resultados de manera significativa y poder así correlacionarlos con una escala de

evaluación de la recuperación de la función locomotora en roedores, pensamos que el seguimiento longitudinal de estos sujetos proporciona información valiosa acerca del proceso de lesión y para sus potenciales tratamientos. El trabajo a futuro bien podría buscar vincular estos biomarcadores con diversas pruebas histológicas para lograr una valoración integral de la técnica.

IV. CONCLUSIONES

Este estudio, si bien de carácter exploratorio, proporciona una valiosa mirada al proceso de lesión traumática en dos de los modelos más utilizados a nivel experimental. Contribuye a afianzar la posibilidad de que la IRM cuantitativa sea usada como un recurso útil al momento evaluar los alcances la propia lesión y de sus posibles tratamientos. Aunque una adquisición semanal provee información bastante detallada, pensamos que tres adquisiciones (D1, S2 y S5) proporcionaría datos suficientes para una evaluación satisfactoria de un tratamiento para LTME.

V. AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al grupo de profesionales en Proyecto Camina A.C., quienes llevaron a cabo las cirugías correspondientes y la obtención de muestras de tejido. También agradecemos al equipo de Ci3m por la ayuda prestada en el cuidado y preparación de los animales para la adquisición de imágenes. El primer autor agradece al CONACYT por la beca (406006) otorgada durante sus estudios.

REFERENCES

1. Fawcett, J. (2002) Repair of spinal cord injuries: where are we, where are we going?. *Spinal Cord* 40, 615–623. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101328>
2. B. E. Trapp, (2001) Spinal Cord Injury: Hope Through Research, *J. Consum. Health Internet*, vol. 14, no. 2, pp. 167–174. DOI: 10.1080/15398281003784638
3. R. Olayo, C. Ríos, H. Salgado-Ceballos, G. J. Cruz, J. Morales, M. G. Olayo, M. Alcaraz-Zubeldia, A. L. Alvarez, R. Mondragon, A. Morales, and A. Diaz-Ruiz, (2008) Tissue spinal cord response in rats after implants of polypyrrole and polyethylene glycol obtained by plasma, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, vol. 19, no. 2, pp. 817–826. DOI: 10.1007/s10856-007-3080-z.
4. Z. Ahmed, M. Wagdy, M. Benjamin, S. Mohamed, H. Mohamed, S. Ahmed, B. Kanjilal, and A. Wieraszko, (2011) Therapeutic effects of acrobatic exercise and magnetic field exposure on functional recovery after spinal cord injury in mice, *Bioelectromagnetics*, vol. 32, pp. 49–57. DOI: 10.1002/bem.20610
5. T. Cheriyan, D J Ryan, J H Weinreb, J Cheriyan, J C Paul, V Lafage, T Kirsch and T J Errico, (2014) Spinal cord injury models: a review, *Spinal Cord*, vol 52, pp. 588–595. DOI: 10.1038/sc.2014.91
6. Mondragon-Lozano F, Diaz-Ruiz A, Ríos C, Olayo Gonzalez R, Favila R, Salgado-Ceballos H, Roldan-Valadez E, (2013) Feasibility of In Vivo Quantitative MRI With Diffusion Weighted Imaging, T2-Weighted Relaxometry, and Diffusion Tensor Imaging in a Clinical 3T MR Scanner for the Acute Traumatic Spinal Cord Injury of Rats, *Spine*, vol 38, pp. 1242–1249. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31829ef69c
7. Gruner JA . A monitored contusion model of spinal cord injury in the rat. *J Neurotrauma* 1992; 9: 123–128.
8. Fang-cheng Yeh. (2021, May 15). DSI Studio (Version 2021 May). Zenodo. <http://doi.org/10.5281/zenodo.4764264>
9. Basso DM , Beattie MS , Bresnahan JC, (1996) Graded histological and locomotor outcomes after spinal cord contusion using the NYU weight-drop device versus transection, *Exp Neurol*, vol. 139, pp. 244 – 56 .



Beta-lactamásas resistentes a carbapenémicos: Análisis computacional por DFT y Docking

Ana Paola Leyva Aizpuru
Laboratorio de Física Química Computacional.
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas.
Universidad Autónoma de Chihuahua.
Chihuahua, México.
p309232@uach.mx

Javier Camarillo Cisneros
Laboratorio de Física Química Computacional.
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas.
Universidad Autónoma de Chihuahua.
Chihuahua, México.
javier.camarillo@uach.mx

Resumen— Las infecciones causadas por bacterias fármaco resistentes causan miles de muertes al año a nivel global. El uso indiscriminado de antibióticos acelera el proceso de evolución bacteriana y como consecuencia, la generación de cepas resistentes. Anteriormente, los carbapenémicos eran la opción contra bacterias resistentes, sin embargo, el reporte de casos de fracaso ante cepas que han logrado inhibir el efecto de estos antibióticos va en aumento. Por otro lado, los métodos experimentales para desarrollo de fármacos son costosos y lentos, por lo que la aplicación de la química computacional resulta útil para un mejor aprovechamiento de los recursos económicos y del tiempo. Mediante modelado molecular, se generaron las estructuras computacionales de 4 antibióticos carbapenémicos y la enzima beta-lactamasa. Una vez validados los modelos, se llevó a cabo el acoplamiento molecular de cada antibiótico con la enzima para obtener parámetros descriptores de la interacción como la energía de acoplamiento entre ambos. A partir de la descripción físico-química del fármaco y sus interacciones en la beta-lactamasa creada por la bacteria para su defensa, se generó información que orienta el diseño de nuevos candidatos de antibiótico. Los resultados obtenidos incluyen las distancias y energías de cada tipo de enlace formado entre los átomos del antibiótico y el sitio activo enzimático. El trabajo a presentar tiene como objetivo emplear cálculos computacionales en complejos entre la enzima beta-lactamasa de clase A y antibióticos carbapenémicos.

Palabras clave— Beta-lactamasa, Carbapenémicos, Química Computacional, Resistencia, DFT.

I. INTRODUCCIÓN

La aplicación clínica de los antibióticos ha permitido aumentar la esperanza de vida en la población. Sin embargo, los departamentos de salud notaron la disminución de la eficacia del tratamiento al poco tiempo del inicio de la terapia antibiótica. Este fenómeno se debe a la adaptación y evolución de las cepas bacterianas más aptas y la continuación de su linaje [1]. En pleno 2021, el uso no pre-escrito de antibióticos y el costoso y lento desarrollo de fármacos son factores que amenazan la prevención y control de enfermedades infecciosas. Los hospitales se quedan sin recursos ni tratamientos funcionales [2]. Por lo tanto, la acelerada aparición de cepas bacterianas fármaco-resistentes aumenta la demanda global por nuevos y más eficaces fármacos.

Anteriormente, la familia de los carbapenémicos era considerada como la mejor opción contra cepas resistentes. Sin embargo, existen reportes de bacterias productoras de enzimas capaces de inactivarlos: las beta-lactamásas [3] [4].

La química computacional ofrece técnicas que pueden apoyar al desarrollo de fármacos a través de herramientas como el modelado molecular y acoplamiento molecular [5]. A partir de modelos de interacción y la descripción físico-química de las interacciones que permiten a la bacteria inhibir al fármaco.

La presente investigación estudia la interacción entre carbapenémicos y enzima beta-lactamasa. El objetivo es aportar datos físicos y químicos sobre las interacciones de los carbapenémicos y cómo estas interacciones dan lugar a la resistencia observada en pacientes.

A. Bacterias resistentes a carbapenémicos

Las bacterias pueden desarrollar distintos mecanismos de resistencia contra los antibióticos, uno de ellos es la inactivación de este mediante la producción de enzimas. Un ejemplo de ellas es la beta-lactamasa, una hidrolasa que rompe el enlace amida en el núcleo betalactámico de antibióticos como: penicilinas monobactámicos cefalosporinas y carbapenémicos [6]. Siendo el último grupo los de mayor espectro, actividad y resistencia a las enzimas beta-lactamasas. Por ello, son el tratamiento de elección ante bacterias resistentes. Sin embargo, se ha observado el desarrollo de resistencias incluso a estos antibióticos mediante enzimas carbapenemasas [7]. Esta clase de enzimas son parte del grupo de las beta-lactamasas A, ejemplos de bacterias que las producen son: *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *E. aerogenes* [8].

La **Figura 1** muestra las estructuras moleculares de cada carbapenémico y de la beta-lactamasa.

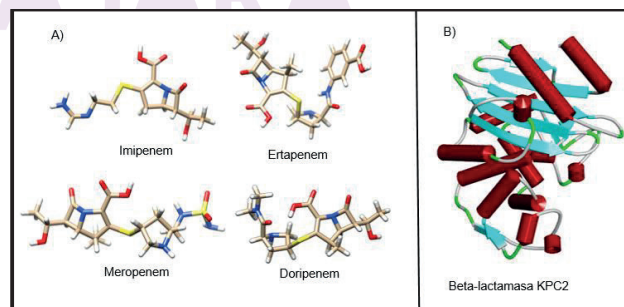


Figura 1. A) Estructura molecular calculada por medio de DFT de los carbapenémicos utilizados en el estudio: imipenem, ertapenem, meropenem y doripenem. B) Estructura molecular de la Beta-lactamasa de clase A de *Klebsiella pneumoniae* (KPC2).



B. Química computacional

La química computacional se apoya en modelos atómicos y simulación numérica para estudiar sistemas de interés. Es posible calcular la geometría molecular y propiedades físicas y químicas del modelo. Además, proporciona información a la que no se tiene acceso por métodos experimentales, lo que la convierte en una alternativa importante para explicar mediciones obtenidas en laboratorio [9].

Dentro de los niveles teóricos para llevar a cabo un experimento computacional está la mecánica molecular. En este nivel, se describe el movimiento de las moléculas sin tomar en cuenta la contribución de los electrones. A partir de las coordenadas de posición de cada átomo, las cargas eléctricas y las longitudes de separación, es posible calcular características físicas y químicas de cada sistema. Los modelos matemáticos creados con este fin reciben el nombre de Force-Field [10].

Otro nivel de teoría de mayor complejidad está basado en química y física cuántica en la que se toma en cuenta las interacciones de los electrones dentro de la molécula. La aplicación computacional de la química cuántica es la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT). Por medio de DFT se pueden calcular las propiedades de una molécula a partir de las coordenadas atómicas que la forman [11].

Los métodos computacionales tienen el potencial de reducir el tiempo y costo en etapas iniciales de caracterización molecular de antibióticos en comparación con el método experimental. Esta alternativa puede complementar el método tradicional, en cual, no se tiene un pronóstico del éxito que tendrá cada molécula candidato a fármaco hasta su síntesis y etapa de prueba en el laboratorio. para el desarrollo de fármacos ya que puede tomar hasta 15 años y una inversión de millones de dólares sin garantía de éxito [12].

II. MATERIALES Y MÉTODOS

Los sistemas moleculares de interés son los complejos enzima-antibiótico formados por la carbapenemasa y cada carbapenémico: imipenem, doripenem, ertapenem y meropenem. El equipo de cómputo utilizado fue una PC de cálculo con procesador intel i7, 32 GB de RAM, tarjeta de video GTX-1080 con 8 GB de RAM. Servidor con procesador intel Xeon con 20 núcleos y 64 GB de RAM. El experimento computacional se dividió en 2 etapas:

A. Modelado molecular

El paso inicial consiste en crear modelos tridimensionales de cada carbapenémico y de la enzima carbapenemasa: beta-lactamasa clase A perteneciente a *Klebsella pneumoniae* (KPC2). Las estructuras iniciales fueron extraídas de las bases de datos Pubchem y PDB Data Bank. Después, se calcularon las estructuras precisas, refiriéndonos a distancias y ángulos de cada enlace mediante una optimización geométrica. Para este paso se usaron los softwares Tinker y sobre su mejor resultado el software FHI-aims. A partir de las estructuras resultantes, se formaron los complejos: KPC2-imipenem, KPC2-doripenem, KPC2-meropenem y KPC2-ertapenem.

B. Acoplamiento molecular

El análisis de las interacciones en cada complejo permite obtener los medibles físicos y químicos que los caracterizan. Este paso se llevó a cabo a partir del software Autodock4.2.6.

Los medibles calculado por este método serán comparados contra resultados reportados de manera experimental para evaluar la exactitud y precisión de los modelos. Para ello, se calcula el error entre las medidas obtenidas por simulación y los datos experimentales. Aquellos complejos con la mejor aproximación, es decir, un nivel de error mínimo, serán seleccionados para calcular las propiedades físico químicas que describan las interacciones en el acoplamiento carbapenémico-KPC2.

La **Figura 2** muestra las etapas del diseño de investigación.

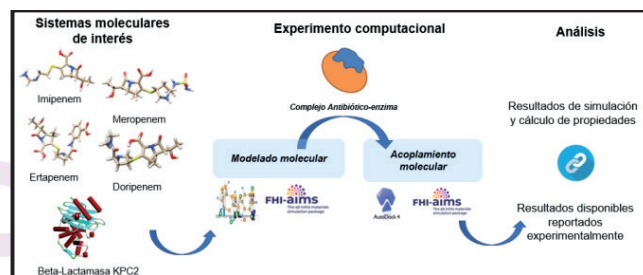


Figura 2. Etapas del diseño de investigación.

III. RESULTADOS

En la **Tabla 1** se muestran las distancias calculadas de los enlaces formados entre cada carbapenémico y los sitios activos reportados de la enzima KPC2 en cada complejo. Los sitios de la enzima KPC2 en la **Tabla 1** y **Tabla 2** son los lugares más activos calculados en cada complejo.

TABLA 1 DISTANCIAS DE LOS ENLACES FORMADOS EN CADA COMPLEJO.

Sitios en KPC2	Distancia de enlace (Å)			
	Imi ^a	Dori ^a	Erta ^a	Mer ^a
Ser70	2.057	2.046	2.066	2.054
Ser130	1.762	1.998	1.918	0.292
ASN132	1.890	2.143	2.005	4.586
THR235	2.139	2.034	x	x
THR237	1.973	1.957	x	x

a. Imi = Imipenem, Dori = Doripenem, Erta = Ertapenem y Me = Meropenem.

En la **Tabla 2** se muestran las energías calculadas de los enlaces formados entre cada carbapenémico y los sitios activos reportados de la enzima KPC2 en cada complejo.

TABLA 2 ENERGÍAS DE LOS ENLACES FORMADOS EN LOS COMPLEJOS.

Sitios en KPC2	Energía de enlace (kcal/mol)			
	Imi ^b	Dori ^b	Erta ^b	Mer ^b
Ser70	-0.187	-0.204	-2.021	-0.763
Ser130	-3.609	-4.538	-2.145	-4.348
ASN132	-7.209	-1.014	-2.083	-0.015
THR235	-1.926	-3.047	x	x
THR237	-0.007	-0.05	x	x

b. Imi = Imipenem, Dori = Doripenem, Erta = Ertapenem y Me = Meropenem

c. En el caso de ertapenem y meropenem, no se formaron enlaces con THR235 ni THR237.



En la **Figura 3** se muestra cada complejo junto con la energía de enlace calculada requerida para separar al carbapenémico de la enzima KPC2.

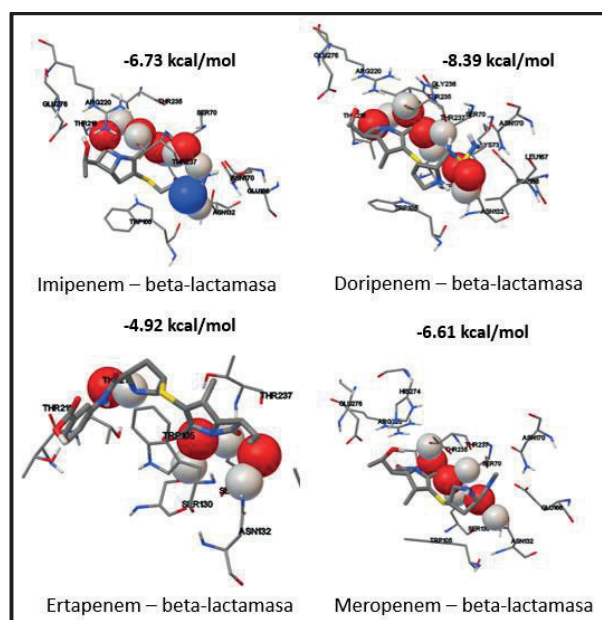


Figura 3. Sitios activos de los ensambles calculados de la beta-lactamasa con cada carbapenémico y la energía necesaria para separar cada complejo.

IV. DISCUSIÓN

Después de revisar estudios de modelado molecular, cristalografía y método experimental, los sitios activos reportados en la enzima KPC2 incluyen: serina 70, serina 130, asparagina 132, treonina 235 y treonina 237. Los enlaces formados en cada sitio forman parte del mecanismo de inactivación al antibiótico.

Thr235, Thr237 y Ser130 aumentan la eficiencia de hidrólisis al interactuar con el carbapenémico.

Asn132 forma un puente de hidrógeno con el grupo hidroxilo del carbono 6 en los carbapenémicos, lo cual conlleva a una posición óptima pre-hidrólisis.

Por último, Ser70 es clave para el ataque nucleofílico al carbono carbonilo del sustrato, lo que lleva a la ruptura del enlace con el nitrógeno en el anillo betalactámico [13] [14] [15].

V. CONCLUSIONES

Los medibles calculados en cada complejo tienen enlace con tres o más de los seis sitios activos característicos reportados en la interacción de KPC2 con carbapenémicos. El nivel de precisión con el que se llevaron los complejos es satisfactorio para comenzar con la siguiente etapa del experimento computacional: el rediseño de carbapenémicos con distintos grupos funcionales. El objetivo de esta estrategia es que las interacciones provenientes de la nueva generación de carbapenémicos disminuya la afinidad o, idealmente elimine los enlaces con los sitios activos de la enzima.

La descripción físico química por medio de experimentos computacionales de la interacción

carbapenémico-KPC2 permitió encontrar los sitios activos reportados experimentalmente. A partir de ello, se puede estudiar el mecanismo de acción a nivel molecular. Al tener comprensión de estas interacciones clave en cada complejo, se puede apoyar con alternativas en el diseño inteligente de antibióticos que sean eficaces contra cepas bacterianas fármaco-resistentes. Se espera probar nuevas moléculas tomando esta metodología y las moléculas de carbapenémicos calculadas como punto de partida.

FINANCIAMIENTO

- Beca Nacional CONACYT 2021-1 #791153.
- CONACYT-Ciencia de Frontera 2019, Proyecto #1311317.
- Laboratorio Nacional de Supercomputo del Sureste de México.

REFERENCIAS

- [1] Errecalde JO. Uso de antimicrobianos en animales de consumo. Roma: World Health Organization; 2004.
- [2] OMS. Lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos. 2017. Comunicado de prensa.
- [3] Aguado JM. Papel de los nuevos carbapenémicos en la infección intraabdominal nosocomial. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2010 septiembre; 28(2): p. 65-68. DOI: 10.1016/S0213-005X(10)70032-X.
- [4] García-Cedrón D. Bacterias productoras de β -lactamasas clásicas y de espectro ampliado aislados de pacientes con infecciones del tracto urinario del Hospital IV "Victor Lazarte Echegaray" EsSalud - Trujillo, 2009. *SCIENDO*. 2015 diciembre; 18(1): p. 12-22.
- [5] Schenone M, Dancik L. Target identification and mechanism of action in chemical biology and drug discovery. *Nature Chemical Biology*. 2013 marzo 18; 9(1): p. 232-247. DOI:10.1038/nchembio.1199
- [6] Giedraitienė A, Vitkauskienė A, Naginienė R, Pavilionis A. Antibiotic Resistance Mechanisms of Clinically Important Bacteria. *Medicina (Kaunas)*. 2011; 47(3): p. 137-146. PMID: 21822035.
- [7] Bonfiglio, Russo, Nicoletti. Recent developments in carbapenems. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2002 April; 11(4): p. 529-544. DOI: 10.1517/13543784.11.4.529.
- [8] López-Pueyo M, Barcenilla-Gaite F, Amaya-Villar R, Garnacho-Montero J. Multirresistencia antibiótica en unidades de críticos. *Medicina Intensiva*. 2011; 1(35): p. 41-53. DOI: 10.1016/j.medin.2010.07.011.
- [9] Willems H, De Cesco S, Svensson F. Computational Chemistry on a Budget: Supporting Drug Discovery with Limited Resources. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2020 April; 63(18): p. 10158-10169. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b02126.
- [10] Lewars EG. *Molecular Mechanics*. In Lewars EG. *Computational Chemistry*. Boston, MA: Springer; 2004. p. 43-79. ISBN: 978-90-481-3862-3.
- [11] Wolfram K, Holthausen M. *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*. Segunda ed. Nueva York: Wiley-VCH; 2000. p. 33-40. ISBN: 3-52760004-3.
- [12] Magos G, Lorenzana M. Las fases en el desarrollo de nuevos medicamentos. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*. 2009 Diciembre 260-264; 52(6).
- [13] Babic M, Hujer A, Bonomo R. What's new in antibiotic resistance? Focus on beta-lactamases. *Drug Resistance Updates*. 2006; p. 142-156. DOI: 10.1016/j.drug.2006.05.005.
- [14] Ke W, Bethel C, Thomson J, Akker Fvd. Crystal Structure of KPC-2 Insights into Carbapenemase Activity in Class A Lactamases. *Biochemistry*. 2007; p. 5732-5740. DOI: 10.1021/bi700300u.
- [15] Malathi K, Anbarasu A, Ramaiah S. Identification of potential inhibitors for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-3: a molecular docking and dynamics study. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2019; p. 1-15. DOI: 10.1080/07391102.2018.1556737.



JumpRehab: Videojuego de Rehabilitación para la abducción y flexión del hombro en pacientes postoperatorios y pacientes con lesiones comunes.

1st Olimpia Rosales

Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías,
Universidad de Guadalajara,
Guadalajara, México
olimpia.rosales9281@alumnos.udg.mx

2nd Andrea Villegas

Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías,
Universidad de Guadalajara
Guadalajara, México
andrea.villegas5768@alumnos.udg.mx

Resumen— El proceso de rehabilitación de la articulación del hombro o glenohumeral suele ser doloroso y molesto, por lo que resulta difícil para el paciente llevarlo a cabo. La aplicación de videojuegos enfocados a la rehabilitación han sido una buena opción de apoyo para mejorar la actitud y hacer más llevadero el proceso. En el presente trabajo se describe el desarrollo de *JumpRehab*, un videojuego serio para la rehabilitación del hombro en pacientes con lesiones comunes y post operatorios, basado en los ejercicios de rehabilitación tipo *wand*. El videojuego desarrollado permite calcular la velocidad y ángulo de apertura del paciente al momento de realizar el ejercicio, así como la generación de un expediente al finalizar las repeticiones, permitiendo un análisis posterior a las sesiones realizadas mientras se cumple con la función principal de aminorar el dolor mediante la distracción y motivación del paciente en el momento de su rehabilitación.

Palabras claves—hombro, rehabilitación, videojuego, *wand-exercise*.

I. INTRODUCCIÓN

La articulación glenohumeral es una de las más móviles del cuerpo, como consecuencia está expuesta a diversas lesiones durante las actividades de la vida diaria. [1]. Además, todas las actividades deportivas que involucran la fuerza de la extremidad inferior ponen al hombro vulnerable a lesiones graves [2,3,4,5]. Una lesión en el hombro provoca la pérdida normal del movimiento [6]. Por lo que después de su respectivo tratamiento es necesario su rehabilitación. Sin embargo, algunos pacientes no son constantes en su proceso. La no adherencia del paciente a la terapia es una barrera importante para la rehabilitación. De esta manera, la recuperación suele ser limitada y requiere una rehabilitación intensiva y prolongada. Lo que resulta ser tiempo demandante, costoso y difícil [7]. Algunos impedimentos para la adherencia exitosa son el empeoramiento del dolor mientras se realiza el ejercicio y el aburrimiento ante ejercicios repetitivos interminables.[8]

Los juegos serios, y en particular los *exergames*, están siendo utilizados por los terapeutas como una herramienta para fines de rehabilitación. [9,10,11] Se ha demostrado que los videojuegos tienen impactos positivos en el rendimiento cognitivo, el rendimiento motor y en el resultado [7]. Además de que motivan, involucran y aumentan la adherencia del paciente en su tratamiento [12].

A pesar de la prevalencia de las lesiones del hombro y la dificultad de su proceso de rehabilitación, los juegos serios se han enfocado en otras lesiones y/o enfermedades [13,14,15], la escasa bibliografía al respecto requiere de sensores o equipo más complejo [16,17], lo que los vuelve poco accesibles para los pacientes y clínicas. Considerando lo

anterior se diseña *JumpRehab* un videojuego para la abducción y flexión del hombro por medio de terapia física que involucre a los *wand exercises* en pacientes postoperatorios y pacientes con lesiones comunes. Los *wand exercises* son ejercicios activos asistidos tipo aumento de rango de movimiento (ROM) que involucran el uso de un bastón o varita para levantar el brazo lesionado con ayuda del brazo ileso [18]. Comúnmente estos ejercicios son indicados en la fase de flexibilidad del proceso de rehabilitación y son clave para recuperar el grado de apertura. El objetivo de *JumpRehab* no es solo incentivar el proceso difícil sino también ser una herramienta diagnóstica y terapéutica para el rehabilitador.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

El desarrollo de *JumpRehab* se realizó de forma secuencial incluyendo tres etapas: preproducción, diseño del videojuego y diseño de un software de procesamiento de imágenes.

A. Preproducción

El diseño del videojuego busca incluir a distintos tipos de pacientes con diferentes limitaciones que realizan ejercicios tipo *wand* dentro de su rutina, por eso se tomaron consideraciones y medidas estándar para brindar uniformidad, a los cuales llamaremos elementos iniciales:

- Bastón de ejercicios: Este videojuego fue diseñado para un bastón de 90 cm de color rojo, el cual puede ser remplazado por un palo de escoba o un bastón del mismo color.
- Marcadores: Se fabricaron 2 pulseras de color verde lima, de material plástico elástico, con velcro para ajustarse en las articulaciones del hombro y la muñeca, del brazo lesionado, de forma que sea cómodo para el usuario y permanezcan en su posición original durante la rutina.
- Ejercicios a considerar: Debido a las características físicas del sistema, el videojuego fue diseñado para detectar los ejercicios de abducción y flexión activa del hombro asistidos con bastón.
- Hardware: El juego requiere de un computador ya sea portátil o de escritorio que cuente con una cámara web. Fue probado en una laptop con sistema operativo de 64 bits, procesador Intel *core i5* y cámara HP *wide vision* HD de 30 f/s, con la versión 3.8.10 de *python*.

B. Creación del videojuego

Para la creación del videojuego con base en las consideraciones y objetivos de la rehabilitación del paciente,



se decidió desarrollar el tipo de juego *endless runner*. El juego consiste en un personaje principal, que tiene por objetivo brincar los obstáculos que aparecen en pantalla e ir sumando monedas; el videojuego finalizará cuando el paciente complete 10 repeticiones especificadas por el especialista, de igual forma si el personaje principal colisiona con un obstáculo no muere esto con el fin de no generar estrés en el paciente.

1) Elementos gráficos

Para el desarrollo se hizo uso del motor de videojuegos Unity, los elementos gráficos fueron descargados de la tienda de recursos de Unity conocida como *Asset Store*, dispuestos en una escena del videojuego creando el entorno, haciéndolo visualmente atractivo para el paciente Fig. 1.

2) Elementos funcionales

Se definieron funciones en el lenguaje de programación C# para la dinámica gráfica y sus elementos funcionales. Cada elemento, por ejemplo, árboles y monedas, así como el personaje principal cuentan con un script individual y su comportamiento se describe a través del videojuego.

C. Diseño del software de procesamiento de imágenes

Se programó en *Python* un script para control del videojuego y seguimiento del paciente, por medio del procesamiento de imágenes en tiempo real con visión artificial. El script realiza los procesos de la Fig. 2.

1) Calibración

Debido a que cada paciente tiene necesidades especiales, en esta etapa el script realiza un ajuste de 2 regiones de interés (ROIs) acorde a la máxima apertura en extensión y flexión, según sea el caso. Esto es posible gracias a un algoritmo que compara la ubicación del paciente en la pantalla contra una línea media dibujada y localiza los marcadores de las articulaciones, mientras se lleva a cabo un ejercicio de prueba.

2) Procesamiento de los cuadros

El cuadro adquirido de la cámara principal del ordenador es acondicionado para hacer la detección de color. La detección se realiza en dos instancias; la primera en las ROIs donde se segmenta por umbralización el color rojo del bastón, lo que permite una aproximación de la ubicación del ejercicio y posteriormente su evaluación; la segunda, en todo el cuadro se segmentan los dos marcadores de color verde y se ubica su centroide por medio de los momentos (1), las coordenadas del centroide permiten el cálculo de la apertura angular del hombro utilizando el teorema de Pitágoras y un ajuste goniométrico. La apertura angular secuencial se utiliza finalmente para calcular la velocidad angular.

$$C_x = (M_{10}/M_{00}) \quad \& \quad C_y = (M_{01}/M_{00}) \quad (1)$$

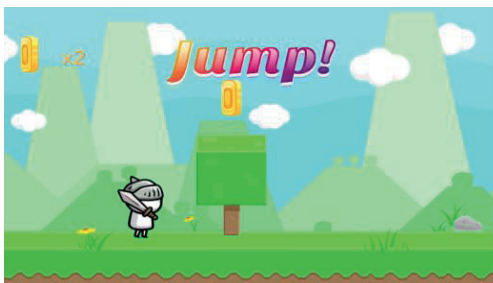


Fig. 1. Elementos gráficos del videojuego

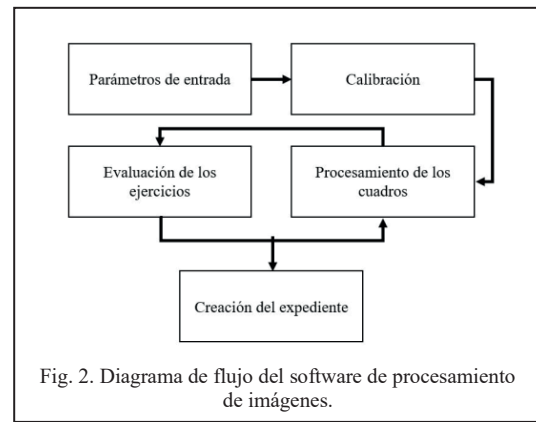


Fig. 2. Diagrama de flujo del software de procesamiento de imágenes.

3) Evaluación de los ejercicios

Se programaron una serie de condiciones que evalúan las ROIs, si el paciente comenzó el ejercicio desde la posición inicial y alcanza la máxima apertura, el ejercicio se considera correcto y se envía al videojuego la orden de salto. De lo contrario se le indica al paciente a modo *feedback* que lo haga correctamente. Esta evaluación tiene lugar en cada repetición.

4) Pruebas preliminares

El videojuego fue probado por los miembros del equipo y por una paciente femenina de 45 años, quien fue intervenida quirúrgicamente por lesión labral de anterior a posterior y en su rutina de rehabilitación, luego de 6 meses de la cirugía, utilizaba los *wand exercises*.

III. RESULTADOS

El sistema comienza mostrando en pantalla el menú de entrada con los datos requeridos que tiene que ser ingresados por el rehabilitador como se aprecia en la Fig. 3.

A continuación, el programa realiza el proceso de calibración visible en la Fig 4. Para ello el paciente debe centrarse entre los indicadores azul y rojo, seguido de esto y con los marcadores verdes colocados en el hombro y la muñeca de la extremidad a rehabilitar, el paciente realiza el ejercicio hasta su máxima amplitud y mantiene la posición hasta que el especialista o acompañante presione la tecla "espacio", si en pantalla se muestra "calibración exitosa", se presiona la tecla "esc" para comenzar el juego, de lo contrario se reinicia la calibración.

Cuando la partida comienza, se observa en pantalla 3 ventanas Fig. 5. La primera, en la esquina superior derecha,

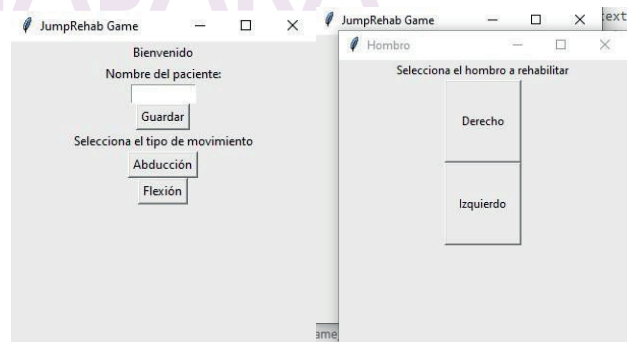


Fig 3. Menú del programa para la selección de los parámetros iniciales.

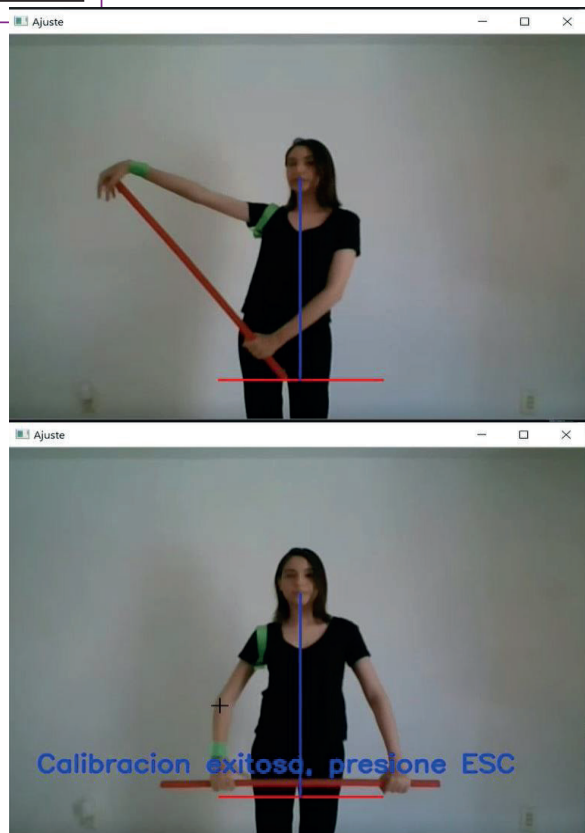


Fig. 4. Proceso de calibración. Superior: paciente en la posición de máxima apertura. Inferior: indicación de calibración exitosa.

muestra el video en tiempo real con las 2 regiones de interés de color rojo, las cuales indican al paciente la posición inicial y final; en esta misma ventana se proporciona el *feedback* de los ejercicios. Por su parte en la esquina inferior derecha se despliega una gráfica en tiempo real con las variaciones angulares de las repeticiones. La tercera ventana, en la parte izquierda de la pantalla, corresponde al videojuego.

Con cada repetición correcta, se suman monedas en el contador del videojuego. Una vez completadas las 10 repeticiones termina la sesión y se abre un nuevo menú que

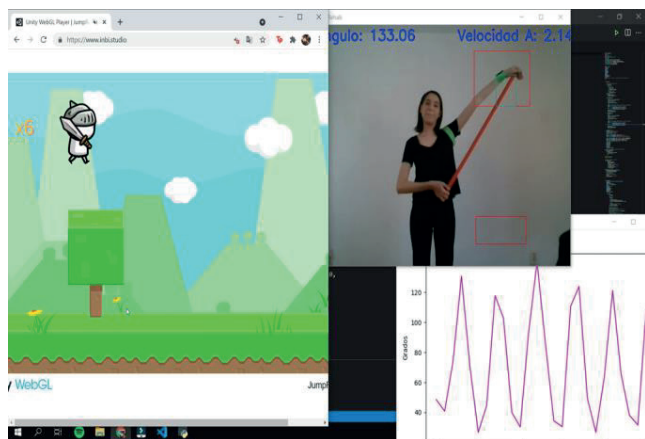


Fig. 5. Sistema trabajando en conjunto, modo del videojuego: brazo izquierdo, abducción, 6ª repetición. Parte izquierda videojuego, esquina superior derecha video en tiempo real y parte inferior derecha gráfica de la variación angular.



Fig.6. Mensaje del videojuego al término de la sesión.

indica al paciente el término de las 10 repeticiones y le da la opción de volver a jugar Fig. 6.

Al finalizar la terapia se obtiene como expediente un archivo *csv* con el número de repeticiones, su ángulo de apertura máximo y el tiempo que llevo realizar cada repetición. Además de una imagen del paciente, tomada en el proceso de calibración, donde es visible su máxima apertura antes de esa sesión.

Las pruebas preliminares permitieron realizar diferentes ajustes a las primeras versiones de *JumpRehab*, como el incluir un proceso de calibración, añadir recompensas, entre otros.

IV. DISCUSIÓN

El menú inicial es sencillo para el usuario y permite adaptar la rutina a cualquiera de los dos hombros. De la misma manera el proceso de calibración diversifica el videojuego ante las necesidades cambiantes de los diferentes pacientes. Estos dos procesos le dan a *JumpRehab* el potencial de ser inclusivo para diferentes tipos de lesiones del hombro. El no estar condicionado a tiempos específicos podría disminuir el estrés del paciente por cumplir objetivos irreales; por su parte las 10 repeticiones le permiten al rehabilitador ajustar las sesiones de rehabilitación según la fase y necesidad de rehabilitación. Finalmente, los datos cuantitativos y cualitativos que se guardan en el expediente proporcionan información al rehabilitador para la toma, con base en evidencias, de decisiones terapéuticas y diagnósticas. Las pruebas realizadas nos indican que *JumpRehab* podría ser una herramienta que cumple con su objetivo de incentivar y distraer al paciente, sin embargo, más pruebas clínicas son necesarias.

V. CONCLUSIÓN

A pesar de que los videojuegos serios son una herramienta importante para la adherencia del paciente son pocos los que se han enfocado en la rehabilitación del hombro. *Jumprehab* resulta ser una interfaz entre la rutina de rehabilitación y el videojuego diseñado, que no solo distrae y da recompensas, sino que también proporciona un *feedback* de la calidad de la repetición. *JumpRehab* es además el primer videojuego para los *wand exercises* del hombro con potencial para ser escalado a otros tipos de ejercicios, otras articulaciones, siendo útil para la rehabilitación en casa y el monitoreo remoto. Por otro lado, se planea trabajar en la flexibilidad del análisis de tal forma que se pueda omitir el uso de marcadores. Además de que es necesario un nuevo estudio con diferentes pacientes para evaluar las características de adherencia.



AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Maestro Isaac René Aguilar Figueroa y al Dr. Juan Carlos Gutiérrez García por su guía en el desarrollo de este proyecto. A la Ingeniera Elsa Patricia Magaña Cuevas por colaborar en la revisión de este artículo y a la Sra. Marta Cecilia Díaz Martínez por inspirar el proyecto.

REFERENCIAS

- [1] A. L. Ager, D. Borms, L. Deschepper, R. Dhooghe, J. Dijkhuis, J.S. Roy and A. Cool, "Proprioception: How is it affected by shoulder pain? A systematic review", *Journal of hand therapy*, vol. 33, no 4, pp. 507-516, December 2020.
- [2] M. Y. Fares, J. Fares, H. Baydoun and Y. Fares, "Prevalence and patterns of shoulder injuries in Major League Baseball", *The Physician and sportsmedicine*, vol. 48, no 1, p. 63-67, 2020.
- [3] N. Hinds, M. Angoi, A. Bim-Jeffery and R. Twycross-Lewis, "A systematic review of shoulder injury prevalence, proportion, rate, type, onset, severity, mechanism and risk factors in female artistic gymnasts", *Physical Therapy in Sport*, vol. 35, pp. 106-115, January 2019.
- [4] P. Holland, E. Torrance and L. Funk, "Shoulder injuries in canoeing and kayaking". *Clinical journal of sport medicine*, vol. 28, no. 6, p 524-529, November 2018.
- [5] M. Asker, L.W. Holm, H. Källberg, M. Waldén and E. Skillgate, "Female adolescent elite handball players are more susceptible to shoulder problems than their male counterparts", *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, vol. 26, no 7, p. 1892-1900, February 2018.
- [6] N. Chiensriwimol, P. Mongkolnam and J. H. Chan, "Frozen Shoulder Rehabilitation: Exercise Simulation and Usability Study", in *Proceedings of the Ninth International Symposium on Information and Communication Technology*, Danang City VietNam, 2018, pp. 257-264.
- [7] K. Lohse, N. Shirzad, A. Verster, N. Hodges and H. M. Van der Loos, "Video games and rehabilitation: using design principles to enhance engagement in physical therapy", *Journal of Neurologic Physical Therapy*, vol. 37, no. 4, pp. 166-175, December 2013.
- [8] G. Lindgaard, "Games and exergames in rehabilitation", *Interactions*, vol. 25, no. 4, pp.24-25, August 2018.
- [9] M. Pirovano, E. Surer, R. Mainetti, P. Lanzi and N. A. Borghese, "Exergaming and rehabilitation: A methodology for the design of effective and safe therapeutic exergames", *Entertainment Computing*, vol. 14, pp. 55-65, May 2016.
- [10] T. Kostoulas, I. Mporas, O. Kocsis, T. Ganchev, N. Katsaounos, J. J. Santamaria, S. Jumenez-Murcia, F. Fernandez-Aranda and N. Fakotakis, "Affective speech interface in serious games for supporting therapy of mental disorders", *Expert Systems with Applications*, vol. 39, no 12, pp. 11072-11079, September 2012.
- [11] S. Valladare-Rodríguez, R. Pérez-Rodríguez, L. Anido-Rifón and M. Fernández-Iglesias, "Trends on the application of serious games to neuropsychological evaluation: a scoping review", *Journal of biomedical informatics*, vol. 64, pp. 296-319, December 2016.
- [12] C. S. González-González, P.A. Toledo-Delgado, V. Muñoz-Cruz and P.V. Torres-Carrion, "Serious games for rehabilitation: Gestural interaction in personalized gamified exercises through a recommender system", *Journal of biomedical informatics*, vol. 97, pp. 103266, September 2019.
- [13] B. Ferreira, J. Lourenco and P. Menezes, "A Serious Game for Post-Stroke Motor Rehabilitation", In *2019 5th Experiment International Conference*, pp. 383-387, 2019.
- [14] J. Howcroft, S. Klejman, D. Fehlings, V. Wright, K. Zabjek, J. Andrysek and E. Biddiss, "Active video game play in children with cerebral palsy: potential for physical activity promotion and rehabilitation therapies", *Archives of physical medicine and rehabilitation*, vol. 93, no. 8, pp. 1448-1456, 2012.
- [15] A.M. Salazar, A. B. Ortega, K. G. Velasco and A. A. Pliego, "Mechatronic Integral Ankle Rehabilitation System: Ankle Rehabilitation Robot, Serious Game, and Facial Expression Recognition System", In *Advanced Topics on Computer Vision, Control and Robotics in Mechatronics*, Cham, pp. 291-320, 2018.
- [16] S. Condino, G. Turini, R. Vigliani, M. Gesi and V. Ferrari, "Wearable augmented reality application for shoulder rehabilitation", *Electronics*, vol. 8, no. 10, pp. 1178, 2019.
- [17] F. Cary, O. Postolache, P.M. Girão, "Kinect based system and serious game motivating approach for physiotherapy assessment and remote session monitoring.", In *Proceedings of the International Conference on Sensing Technology*, pp. 6-7, September 2014.
- [18] Princeton University, "Shoulder Rehabilitation", unpublished.

ISC R9 2021
GUADALAJARA



Lower garment dressing device for people with TAR Syndrome: A case of study with a low cost approach

Angel Arias
School of Biological Science and Engineering
Yachay Tech University
Manta, Ecuador
angel.arias@yachaytech.edu.ec

Dulexy Solano
School of Biological Science and Engineering
Yachay Tech University
Santa Elena, Ecuador
dulexy.solano@yachaytech.edu.ec

Francisco Cedeño
School of Biological Science and Engineering
Yachay Tech University
Montecristi, Ecuador
francisco.cedeno@yachaytech.edu.ec

María Terán
School of Biological Science and Engineering
Yachay Tech University
Ibarra, Ecuador
maria.teran@yachaytech.edu.ec

Deynna Sevilla
School of Biological Science and Engineering
Yachay Tech University
Otavalo, Ecuador
deynna.sevilla@yachaytech.edu.ec

Cristian Arroyo
GekoFund
Ibarra, Ecuador
zebasarroyo@hotmail.com

Abstract— The present research aims to generate a lower garment dressing device that solves the necessities of Henry Reyes, an undergraduate student of 22-year-old from Santo Domingo city Ecuador with Thrombocytopenia Absent Radius Syndrome (TAR). Based on the patient's measurement, the device was designed in SolidWorks Computer-Aided Design (CAD). The device consists of two main parts, the handles, and the T-hook, assembled after 3D printing. The chosen material for 3D print is PLA because of its low cost's mechanical characteristics, and accessibility. The finite element method was used to determine possible failure points in the device design through the Ansys mechanical analysis software. It was demonstrated that the highest mechanical stress values are concentrated in the T-hook design. The tests carried out with the patient demonstrated the partial effectiveness of the device. Being the jean type garments favored over the shorts type garments during the device evaluations. Finally, no previous studies are reported, so this is the first device to be performed in patients with TAR Syndrome. The simple operation and design of the device can be of potential help for patients with characteristic health conditions that require assistance in dressing on their own.

Keywords— TAR Syndrome, dressing device, Finite Element Method, 3D Print, low cost

I. INTRODUCTION

Thrombocytopenia Absent Radius Syndrome (TAR) is an inherited mutation with a recessive pattern caused by a mutation in the RBM8A gene accompanied by a deletion in chromosome [1]. The combination of these abnormalities causes a low concentration of the Y14 protein, which is the cause of low production of platelets and causes radial aplasia, which is the partial or total absence of the radius [1]–[3]. In this research, the beneficiary was Henry Reyes, a 22-year-old patient diagnosed with TAR syndrome. He is an undergraduate student from Santo Domingo city, Ecuador.

In the present study, a lower garment dressing device was designed to help the patient to dress on his own. Considering the functionality, the objective of this work is to create a simple and easy-to-use model for the patient. Based on the measurements taken from the patient, the device was designed in SolidWorks software. Mechanical analyses were performed allowing the identification of possible failures and

fracture points in the device. Finally, the 3D design was printed, and tests were carried out with the patient.

II. METHODOLOGY

A. Study design and setting

The study was carried out on a patient with TAR Syndrome from the GekoFund foundation. The patient completed the self-report module on Orthotics and Prosthetics Users' Survey (OPUS) Quality of Life Index[4] to determine the device's design according to their needs. On the question of “To what extent do you accomplish less than you would like because of your physical condition?”, the patient replied “excessively”. Through a video call to the design team, the patient expressed her initial need for a device to dress independently because the length of his arms did not allow him to carry out that daily task. Therefore, the following criteria were taken into consideration for the design of the device:

- Weight of the device.
- The ease of manufacturing the parts.
- Ease of assembly.
- Cost.
- Strength and durability of the parts.

B. Ethics

The procedures for this work did not include invasive or potentially dangerous methods and were in accordance with the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki). The patient granted written informed consent to the GekoFund foundation to investigate the case and develop the device.

C. Data acquisition

The anthropometric measurements of Henry were determined based on a design done by researchers from Lima University in Peru [5]. To determine the size of the device, the designers went to the patient and measured the arms with a tape measure (see Fig.1) The values are represented in Table I.



Fig. 1. Taking measurements to the patient.

TABLE I. ANTHROPOMETRIC MEASUREMENTS – UPPER LIMBS

Arm	Shoulder-Elbow Distance (mm)	Biceps Perimeter (mm)	Wrist-middle fingertip (mm)
Right	272	281	198
Left	205	263	174

D. Design

SolidWorks was used in the modelling process to create a three-dimensional device. SolidWorks is a convenient platform to carry out this design process because it is ease to use and operate[6]–[8].

The model consists of an assembly of two main sections, the handles, which is the modular part of the system, and the T-hook, which acts as hooking forceps when the patient is dressed (see Fig. 2). These handles have been designed and elaborated according to the patient necessities and the grip in each hand, since they present different characteristics.

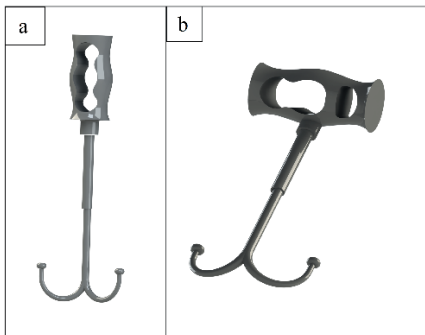


Fig. 2. Assembled device (a) Right Handle (b) Left Handle

- Right handle: the handle has a vertical orientation and two main measures, such as length of 115.00 mm and width of 27.50 mm. These measures have been placed with respect to the size of the patient's right hand. Likewise, it was considered to place a hole of 95.00 mm x 35.00 mm with several curvatures to allow a better grip when maneuvering the prosthesis.
- Left Handle: The handle has a horizontal orientation and two main measures, such as length of 115.00 mm and width of 27.50 mm. It presents two holes, the first one is 65.00 mm x 35.00 mm with a curvature inside

and the second one is 20.00 mm x 35.00 mm leaving a strip of 10.00 mm. These measures have been placed with respect to the size of the patient's left hand and considering that the grip of this hand is predominantly in the middle of the index and middle finger. Due to the characteristics of the left hand, an angle of 45° was added at the junction with the other piece to make it easier to maneuver the prosthesis.

- The t-hook was designed to replicate the fingers work of the hands during the dressing task. The double hook facing forward and backward, offer the opportunity to the user of pulling up the lower garments in the desired direction. An extension of 10 cm was given before the t-hook division. Then the hooks were separated by 120° in the horizontal plane, with a diameter of 6 cm for the final curve zone.

E. Material selection

The 3D design of the handles and the tee were printed in PLA, this polymer is commonly used in biomedical applications related to orthotics and prosthetics. PLA has a slow degradation rate and it provides opportunity for the production of long-term orthopedic implants[9].

TABLE II. MECHANICAL PROPERTIES OF PLA [10]

Material	Density (N/m ³ · 10 ³)	Young's Modulus (MPa)	Shear Modulus (MPa)	Bulk Modulus (MPa)	Tensile Ultimate Strength (MPa)
PLA	1250	3.54 · 10 ³	1.24 · 10 ³	5.22 · 10 ³	59,20

F. Finite Element Method

The finite element method (FEM) is a common approach in engineering for prototyping testing [11]. This is mainly due to the possibility of evaluating the designed parts under different mechanical conditions, in order to avoid mechanical failure before the materialization of the prototype [12]. For evaluating the lower garment dressing device, the FEM analysis over the separated parts was carried out using Ansys R19.2.

The main components to be tested were the T hook, the right handle and left handle. A tetrahedron method with a size of 3 mm was settled for the meshing of the mentioned parts. For the load conditions of the T hook, two forces of 10 N were applied downwards in each hook. In addition, a fixed support was settled against the vector force to simulate the device assembly to the handle (see Fig. 3).

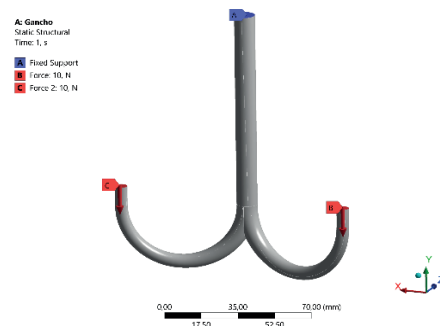


Fig. 3. T-hook, fixed support and loads.

For the load conditions of the handles, a force of 20 N was applied in each handle in the direction of the T hook. In addition, a fixed support was settled in against the vector force to simulate the hand grip (see Fig. 4-5).

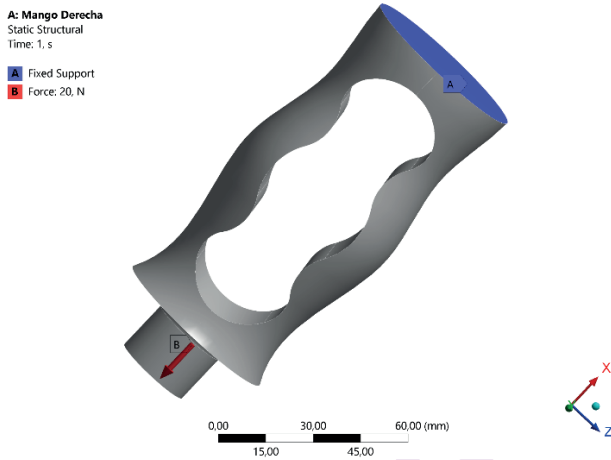


Fig. 4. Right Handle, fixed support and loads.

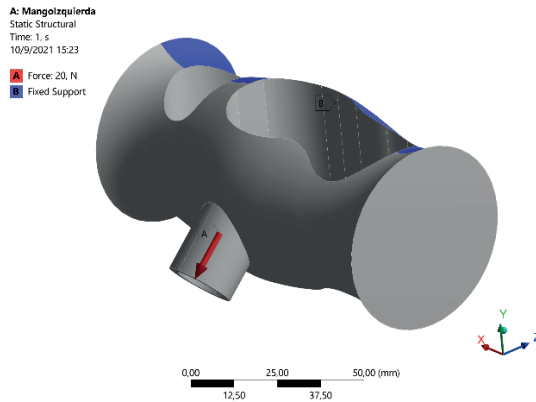


Fig. 5. Left Handle, fixed support and loads.

G. Functionality test

Once the different device parts were generated by 3D printing with PLA as the chosen material, they were assembled to be tested on the target user (see Fig. 6).



Fig. 6. Lower garment dressing device - Final assembly.

The validation of the device was carried out through the

fulfillment of tasks related to getting dressed in the lower limbs. Two types of clothing were tested, short and jeans. Before the testing procedures, the target user was explained about the parts of the lower garment dressing device, technique of handling and use.

III. RESULT

Four important parameters were taken into account over the separated parts: Total Deformation, Von-Mises Stress, Equivalent Elastic Stress, and Safety Factor (T-hook). Furthermore, for the refinement of the results the convergence tool of Ansys was applied with an allowable change $< 10\%$. Then, the obtained values are represented in Table III, IV and V, respectively.

TABLE III. FEM ANALYSIS RESULT FOR RIGHT HANDLE

Simulation Results	Maximum	Average
Total Deformation (mm)	0.002	0.001
Von-Mises Stress (MPa)	0.175	0.036
Equivalent Elastic Stress ($\text{mm/mm} \cdot 10^{-3}$)	0.051	0.011

TABLE IV. FEM ANALYSIS RESULT FOR LEFT HANDLE

Simulation Results	Maximum	Average
Total Deformation (mm)	0.003	0.001
Von-Mises Stress (MPa)	0.437	0.036
Equivalent Elastic Stress ($\text{mm/mm} \cdot 10^{-3}$)	0.137	0.011

TABLE V. FEM ANALYSIS RESULT FOR T-HOOK

Simulation Results	Maximum	Average
Total Deformation (mm)	0.002	0.001
Von-Mises Stress (MPa)	0.175	0.036
Equivalent Elastic Stress ($\text{mm/mm} \cdot 10^{-3}$)	0.051	0.011
Safety Factor	5.212	

The FEM analysis demonstrates the mechanical behavior of the right and left handle according to their geometry zones. In the case of the right handle, the maximum von-Mises stress is 0.175 MPa located at the hook assembly hole. On the other hand, for the left handle, the maximum von-Mises stress is 0.437 MPa located at the hook assembly hole. An average total deformation of 0.001 mm is registered for both handle geometries.

The T hook was evaluated with the previous parameters, including the safety factor as an additional control, because of the mechanical stress of helping the user to dress [12]. The maximum von-Mises registered was 10.381 MPa, with an average deformation of 1.606 mm in the geometry design located in the T-type division. Finally, the safety factor for the part was 5.212, avoiding failure with an optimal ratio between the strength of the material and the maximum stress in the zone.

A. Performance Testing

The target user was able to partially improve the dress-related tasks by using the lower garment dressing device. The

T-Hook allowed that the vestment could be lifted from the knees height to the hip height, where previously the target user could not reach once standing.

The geometry of the T-shaped hook allowed clothes to be hooked from the inside, lifting them up by pulling the device. The device offered an extra 28 cm reach for the left arm and 35 cm for the right arm, reducing the separation distance between the arm and the knees. However, it was not enough as this caused the target user to crouch down, in order to exert a leverage force to pull up the clothes.

The test with shorts showed a high level of complexity. This was due to the fact that the elastic fabric from which it was made caused the clothes to tangle at the level of the lower back. As a result, the target user found himself in the task of pulling with a force greater than expected (see Fig. 7-a).

The jeans test showed a reduced level of complexity compared to the test with shorts. The trouser loops improved the hooking of the device. Additionally, there was no stretch fabric present, allowing the clothing to be shifted to the hip (see Fig. 7-b). Finally, independent dressing was achieved by the target user in the jean test.



Fig. 7. Dressing test (a) Shorts (b) Jeans.

IV. DISCUSSION

A. Comparison with other studies

Most guidelines for TAR Syndrome states that upper limb devices application relies on independence [13]. For example, if the patient cannot do essential tasks for themselves such as dressing or feeding, a custom device would be necessary. If it is the opposite it will be rejected. There is not such a lower garment dressing device for people with TAR Syndrome reported at the time that the study was written

B. Strengths and limitations

The presented lower garment dressing device offered a partial improvement for the dressing tasks with a low-cost design, using 3D printing. The criteria of customization to the user, either in the handles or in the scope of the hook, is a strong point that improves performance in dressing tasks. On the other hand, the design based on PLA may have limitations, because it is not a material with high mechanical resistance. This, followed by the leverage that the user must generate to raise the garments to hip height, can lead to device failure.

C. Implications for clinical practice and public health

The implications for clinical practice and public health are forceful because by improving the quality of life of Henry, will help him to achieve that degree of dependence. This case report helps society to understand and solve specific problems of public health and clinical practice as well because by solving similar cases make that group of population less vulnerable and more independent.

D. Unanswered questions and future research

Mechanical FEM analyzes demonstrate the viability of the device with forces less than 20 N. Thus, future designs may contemplate the use of steel as the construction material for the T-hooks, rather than PLA. Similarly, although this study has been applied in a patient with TAR syndrome. The device functionality allows it to be applicable to other cases, giving rise to the study in patients with lumbago, osteoporosis, hernias or elderly persons whose mobility is reduced at the lower limbs.

V. CONCLUSIONS

The use of the device partially improved the activities related to dressing. In this way, depending on the type of clothing the patient wears, the device will be more effective. Mechanical analyzes showed that the device has a higher probability of failure in the T-hook, which allows it to be improved by replacing the PLA with a more resistant material such as steel. Being dressing a daily human activity, the ease of use and low manufacturing complexity of the device make it a versatile tool to be studied in other types of patients whose needs require dressing on their own.

ACKNOWLEDGMENT

We thank Engr. Sebastian Arroyo and Engr. Carlos Quingla of GekoFund, Ibarra-Ecuador, for their technical support during the course of this study. We also thank to Henry Reyes for permission to post photos and measurements in this study. Finally, Angel and co-workers, have disclosed no financial relationships relevant to this investigation. This study case does not contain a discussion of an approved/investigative use of a commercial product/device.

REFERENCES

- [1] C. A. Albers *et al.*, "Compound inheritance of a low-frequency regulatory SNP and a rare null mutation in exon-junction complex subunit RBM8A causes TAR syndrome," *Nat. Genet.*, vol. 44, no. 4, pp. 435–439, Apr. 2012, doi: 10.1038/ng.1083.
- [2] R. Hennekam, "Orphanet," Nov. 2007.
- [3] V. N. Kim, J. Yong, N. Kataoka, L. Abel, M. D. Diem, and G. Dreyfuss, "The Y14 protein communicates to the cytoplasm the position of exon-exon junctions," *EMBO J.*, 2001, doi: <https://doi.org/10.1093/emboj/20.8.2062>.
- [4] A. W. Heinemann, R. K. Bode, and C. O'reilly, "Development and measurement properties of the Orthotics and Prosthetics Users' Survey (OPUS): a comprehensive set of clinical outcome instruments," 2003, doi: 10.1080/03093640308726682.
- [5] N. Salazar-Medina, "Diseño de un método para la determinación de las medidas antropométricas para ser usadas en el tallaje de la población peruana," *Ing. Ind.*, no. 36, 2018, doi: 10.26439/ing.ind.2018.n036.2447.
- [6] M. A. T. Sheikh, K. P. S. Pereira, B. K. Gopalakrishna, and K. Raju, "Design and fabrication of automated prosthetic arm," in *AIP Conference Proceedings*, May 2020, vol. 2236, doi: 10.1063/5.0007070.
- [7] V. S. Kumar, S. Aswath, T. S. Shashidhar, and R. K. Choudhary, "A novel design of a full length prosthetic robotic arm for the disabled," in *Advances in Intelligent Systems and Computing*, 2017, vol. 447, pp. 271–287, doi: 10.1007/978-3-319-31293-4_22.
- [8] J. A. Leal-Naranjo, M. Ceccarelli, and C. R. T. S. Miguel, "Mechanical design of a prosthetic human arm and its dynamic simulation," in *Advances in Intelligent Systems and Computing*, 2017, vol. 540, pp. 482–490, doi: 10.1007/978-3-319-49058-8_52.



- [9] R. Miclaus, A. Repanovici, and N. Roman, "Biomaterials: Polylactic Acid and 3D Printing Processes for Orthosis and Prosthesis." [Online]. Available: <http://www.revmaterialeplastice.ro>.
- [10] J. F. Zhang and X. Sun, "Mechanical properties of poly(lactic acid)/starch composites compatibilized by maleic anhydride," *Biomacromolecules*, vol. 5, no. 4, pp. 1446–1451, Jul. 2004, doi: 10.1021/bm0400022.
- [11] M. Driscoll, "The impact of the finite element method on medical device design," *J. Med. Biol. Eng.*, vol. 39, no. 2, pp. 171–172, 2019, doi: 10.1007/s40846-018-0428-4.
- [12] P. Žur, "Finite elements analysis of PLA 3D-printed elements and shape optimization," *European Journal of Engineering Science and Technology*, 2019, doi: 10.33422/ejest.2019.01.51.
- [13] P. Coccia *et al.*, "Management of children with Thrombocytopenia-absent radius syndrome: An institutional experience," *J. Paediatr. Child Health*, vol. 48, no. 2, pp. 166–169, Feb. 2012, doi: 10.1111/j.1440-1754.2011.02069.x.



ISC R9 2021

GUADALAJARA



SISTEMA DE CONTROL DE LA REHABILITACIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON EPOC DEBIDO AL TABAQUISMO

Arroyo Kayllie

Cruz Nidian

Macias Martha

Benemérita universidad de Guadalajara

Benemérita universidad de Guadalajara

Benemérita universidad de Guadalajara

*División de Electrónica y Computación**División de Electrónica y Computación**División de Electrónica y Computación**Departamento De Comunicaciones y Electrónica**Departamento De Comunicaciones y Electrónica**Departamento De Comunicaciones y Electrónica**Ingeniería Biomédica**Ingeniería Biomédica**Ingeniería Biomédica*kayllie.arroyo5569@alumnos.udg.mxnidian.cruz4240@alumnos.udg.mxmartha.macias6346@alumnos.udg.mx

Abstract- *La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad pulmonar progresiva y potencialmente mortal que puede causar disnea y que predispone a padecer exacerbaciones y enfermedades, generada principalmente por el consumo del tabaco, en el presente artículo se presenta un dispositivo de rehabilitación conformado por 3 módulos, en el cual se emplea el uso de hardware y software, los cuales darán un seguimiento al paciente y al médico, desde aspectos fisiológicos y psicológicos, para así tener un dato cuantitativo de la ansiedad por la que puede pasar un paciente, dato importante que no se ha tomado en cuenta en la rehabilitación de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.*

Key words: *EPOC, Matlab, tabaco, oxímetro, espirometría, software, hardware.*

I. Introducción

La EPOC es una enfermedad pulmonar progresiva y potencialmente mortal que puede causar disnea (al principio asociada al esfuerzo) y que predispone a padecer exacerbaciones y enfermedades graves. Actualmente, los tratamientos que se pueden elegir son variados, aunque se concentran en dos grupos: Terapia sustitutiva con nicotina (TSN) y los tratamientos sin nicotina [1]. Lo anterior, nos llevó a pensar en un procedimiento auxiliar que ayude a que la recuperación del paciente sea más rápida y efectiva. En el presente estudio se propondrá un sistema de apoyo para las personas que buscan dejar el tabaco, pero que presentan EPOC, con el objetivo de conocer la capacidad pulmonar y el nivel de gravedad del individuo, acompañado de un diseño de detección de ansiedad para monitorear este trastorno y evitar una posible

recaída, así como un equipo de rehabilitación para mejorar la fisiología del sistema respiratorio a través de estímulos eléctricos emitidos por un electroneuroestimulador, con la utilización de una aplicación que permitirá la interacción con el usuario y el análisis de datos mediante el software MATLAB.

El prototipo cuenta con 3 módulos.

A. La electro neuroestimulación

La electroterapia es una vía eficiente empleada mundialmente como tratamiento para el alivio del dolor, el fortalecimiento muscular, la inserción de sustancias medicamentosas (iontoforesis), la aceleración de la curación de heridas y úlceras, entre otras aplicaciones [2].

Dentro de la electroterapia se encuentra el electro neuroestimulación, que se refiere a la generación de un potencial de acción en una fibra nerviosa tras la despolarización de su membrana mediante una corriente eléctrica [3]. Actualmente, la electro neuroestimulación utiliza los impulsos eléctricos controlados para paliar dolores, fortalecer músculos y liberar los reductores naturales de dolor e inflamación [3].

B. La espirometría.

Es una prueba médica indolora y no invasiva, encargada de medir por medio de cálculos físicos los parámetros de capacidad pulmonar a través de la respiración externa, esta técnica se basa en medir el volumen del aire inhalado y exhalado por los pulmones durante cierto período de tiempo. El procedimiento consiste en que el paciente realice una inhalación máxima y luego realice una exhalación del aire dentro del dispositivo espirómetro tan fuerte y rápido como sea posible. Durante ese proceso se mide el flujo de aire a lo largo del tiempo y el volumen total del aire exhalado [4].



Existen diferentes tipos de espirómetros estos pueden ser secos o de campana de agua, en ellos se puede medir volúmenes pulmonares, excepto el volumen residual; los tipos secos son aquellos donde se utiliza el fuelle como elemento mecánico, esto les permite hacer la medición de las curvas de flujo-volumen, en este mismo se le puede agregar un microcontrolador para hacer los cálculos de manera digital.

C. El oxímetro y detección de ansiedad

La oximetría de pulso es un método no invasivo que permite la estimación de la saturación de oxígeno de la hemoglobina arterial y también vigila la frecuencia cardíaca y la amplitud del pulso.

1) *Importancia del oxímetro en pacientes con EPOC: La* monitorización de la saturación arterial de O₂ (SaO₂) mediante oxímetro de pulso es muy útil para el seguimiento de pacientes y permite ahorrar gasometrías, sobre todo en situación de agudización [5]. Considerando que una de las principales funciones de los pulmones es la oxigenación de la sangre y que la EPOC, especialmente en estadios moderados y graves, puede estar alterándola, el medir la oxigenación, indirectamente por medio de la oximetría de pulso (SpO₂), puede sugerir el nivel de gravedad de la enfermedad, permitiendo orientar el requerimiento de oxígeno suplementario [3].

Frecuencia cardíaca y la ansiedad: A su vez, se le dio otra función al oxímetro al adquirir por medio de este la frecuencia cardíaca, parámetro de vital importancia que toma el papel de prueba cuantitativa en la detección de ansiedad, siendo una prueba regulatoria utilizada en los sujetos con la finalidad de monitorear su posible valor pronóstico en la recaída cuando se está intentando dejar de fumar o ya lo haya hecho [6].

II. Planteamiento del problema

Las personas con EPOC sufren de una enfermedad progresiva que les causa dificultad para respirar, cuya característica fundamental es la obstrucción del flujo de aire de los pulmones, siendo la principal causa el hábito de fumar cigarrillos, por lo que la mayoría de las personas que sufren EPOC fuman o solían fumar [7,8]. Sin embargo, hasta el 25% de las personas con EPOC nunca fumaron [8]. Esta enfermedad puede causar muchas complicaciones, tales como: infecciones respiratorias, problemas cardíacos, cáncer de pulmón y depresión, aunque no siempre se llega a diagnosticar, puede ser mortal. La importancia de esta afectación radica en los datos y cifras proporcionados por la OMS, los cuales indican que, de acuerdo con el Estudio de la Carga Mundial de Morbilidad, la prevalencia de la EPOC en 2016 fue de 251 millones de casos. En 2015 se estimó que murieron por esta causa cerca de 3,17 millones de personas en todo el mundo, lo cual representa un 5% de todas las muertes registradas en ese año, y más del 90% de las muertes.

III. Metodología

En esta primera etapa se llevó a cabo el diseño, la elaboración y el procesamiento de datos de cada uno de los

dispositivos a implementar en el módulo que forma parte del sistema de rehabilitación.

En la segunda etapa se realizaron pruebas con pacientes que nunca habían fumado, los cuales se encontraban en buen estado físico y sin problemas respiratorios de ningún tipo, esto para capturar datos de cada uno de los prototipos y comparar los datos obtenidos con los de un estudio de flujo pico en hombres y mujeres en Cuba [9], lo anterior con la finalidad de tener la certeza que nuestros prototipos se encontraban calibrados, enseguida se seleccionó un grupo de personas (de 20 – 40 años de edad) fumadores que trataban de dejar de fumar, conformado por hombres y mujeres, con la particularidad de que ninguno de ellos padezca otro tipo de enfermedad pulmonar. Debido a la pandemia se redujo el grupo en 3 personas fumadores y 3 no fumadores, para la comparación de resultados finales.

Los datos fueron capturados por cada uno de los módulos para después procesarlo mediante el software de Matlab, el cual con las ecuaciones (1),(2),(3),(4), previamente codificadas permite obtener los cálculos de capacidad pulmonar; mediante la codificación del oxímetro, se conoce la saturación y el cambio de la frecuencia cardiaca antes, durante y posterior a la prueba de espirometría y a la prueba de ansiedad.

A. Oxímetro

1) *Estructura*: El oxímetro consta de una base en 3D que permite ajustar los dos sensores y una estructura de soporte para introducir el dedo. La base cuenta con dos salidas de cables, las cuales internamente están constituidas por otras dos, que corresponden a las terminales de los sensores utilizados. Las dos partes que conforman la base están sujetas por un perno y un resorte en un extremo que genera presión para obtener un mejor agarre en el dedo del sujeto.

1) *Circuito:* El oxímetro está constituido principalmente por un fototransistor 750-1000 nm y uno 450-1100 nm, así como de un led rojo 650 nm y un LED IR 950nm, se emplearon capacitores y resistencias de distinto valor, los cuales conforman un filtro RC junto con el amplificador operacional LM358. Para el funcionamiento del circuito se utilizó el Arduino UNO, el cual proporcionó energía al circuito (5V) y la tierra, se utilizaron las salidas analógicas A0 y A1, de las cuales se obtuvieron los valores y señales del oxímetro para su procesamiento.

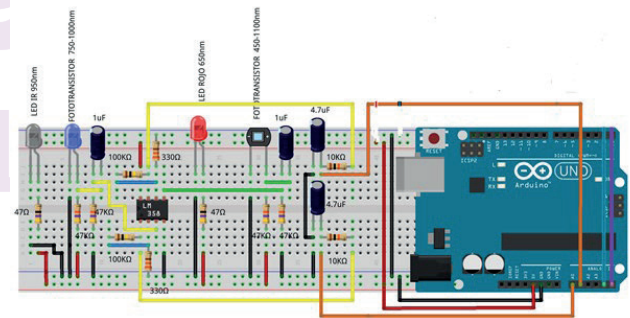


Fig. 1 Diagrama esquemático. Ejemplificación del circuito empleado para la construcción del oxímetro.

2) *Cálculos:* Se realizó la adquisición de valores en Arduino y su procesamiento en MATLAB. La ecuación utilizada para el cálculo de la saturación de oxígeno está basada

en la Ley de Beer - Lambert, tomando los valores emitidos por la intensidad del led rojo y el LED IR.

B. Espirómetro

1) *Estructura*: El espirómetro cuenta con una base de PVC de $\frac{3}{4}$ de pulgada permitiendo aislar el receptor de luz externa, para tener una señal más limpia; se tiene un aro de plástico ajustado al diámetro de la base, donde se colocan las aspas para que giren libremente al momento de soplar; en la periferia de esta base se encuentran de manera contraria el receptor y el emisor del infrarrojo a través de unos orificios del tubo y la base de las aspas. La obtención de la señal fue a través de los pulsos captados por los infrarrojos, estos registraban cada cambio del giro de las aspas.

2) *Circuito*: La información fue filtrada por medio del circuito del amplificador operacional comparador utilizando un pot de 100k para dar un rango de voltaje para el parámetro menor de la gráfica, una sucesión de resistencias para limitar la cantidad de datos y la ganancia que entraban al OPAM para así tener un mayor control de los datos en su salida final, para evitar los rizos entre las señales, se optó por hacer el comparador de lazo cerrado para así estar filtrando la última señal. Donde IR1 y IR2 son el receptor y emisor respectivamente, el cuadro rojo representa las entradas del pot de 100k y el micro es un LM393.

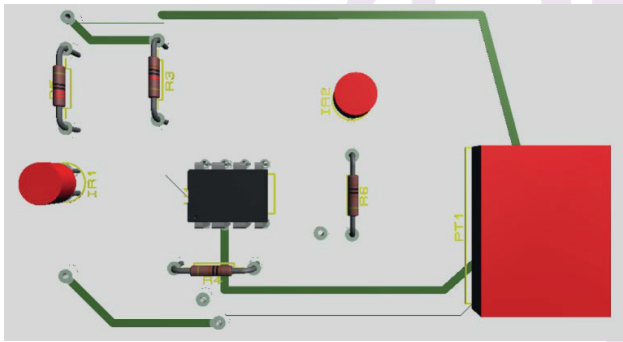


Fig. 2 Circuito en 3D de la PCB empleada en la elaboración del espirómetro.

3) *Cálculos*: Por la aplicación de MATLAB se realizó la captura y procesamiento de los datos desde Arduino, para la ejecución de las ecuaciones y así obtener la gráfica de capacidad pulmonar.

$$\delta = (2\pi\rho)/vA)N \quad (1)$$

$$\pi = \delta/\tau_{\tau} \quad (2)$$

$$\Phi = (\pi\rho^2)\pi \quad (3)$$

$$\zeta = (\Phi\tau_{\tau})/1000 \quad (4)$$

Donde: δ es distancia; vA , número de aspas; N , número de pulsos; π , velocidad; τ_{τ} , tiempo total; Φ , flujo; ρ , radio y ζ , velocidad.

C. Electroneuroestimulador

1) *Estructura*: El electroneuroestimulador cuenta una placa donde se encuentra el circuito diseñado y empleado. En su salida se encuentran dos cables que permanecen conectados

a dos electrodos de superficie para que reciban y envíen pulsos cuadrados controlados hacia la piel del paciente, específicamente en el diafragma del paciente. Estos pulsos eléctricos son los necesarios para realizar una correcta rehabilitación pulmonar, debido a que la contracción de los músculos respiratorios ayuda a una recuperación rápida de las personas con EPOC.

2) *Circuito*: La generación de los pulsos eléctricos fue realizada por dos circuitos integrados 555 donde su régimen de trabajo, es decir, su frecuencia, es ajustado con un potenciómetro. El utilizar el potenciómetro funciona para controlar la frecuencia a la que se somete el circuito y también para manejar los tiempos de los pulsos eléctricos, las resistencias y los capacitores son utilizados para definir la frecuencia, amperaje y tiempo del ancho de pulso. Así mismo se utilizaron 10 V y una frecuencia de 4 Hz.

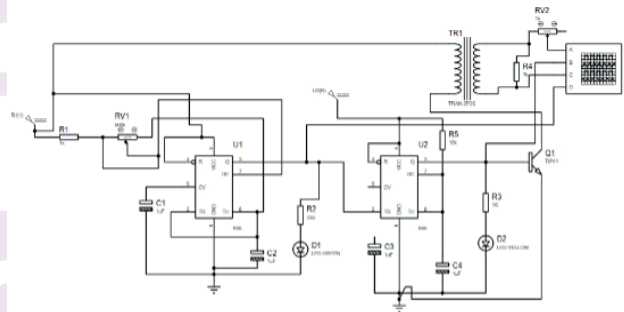


Fig. 3 Circuito esquemático empleado en la elaboración del electroneuroestimulador.

IV. Resultados

Para la captura de datos se llevó a cabo utilizando los protocolos de distanciamiento social debido a la pandemia; para la prueba de espirometría se siguió el protocolo proveniente de American Thoracic Society, para la aplicación del módulo de electroneuroestimulador es necesario el apoyo de un médico que considere necesario su uso, ya que ninguno de los pacientes mostro una capacidad pulmonar mínima, no fue necesario su utilización.

TABLA I

Datos clínicos de los grupos de control(no fumadores) y el grupo de estudio(sí fumadores).

EDAD	FUMADOR	GÉNERO	ESTATURA cm	(L/MIN)
22	NO	F	168	489
45	SI	M	175	592
43	SI	F	168	468
44	SI	M	170	592
22	NO	F	156	443
23	NO	F	164	487

En los resultados de la tabla que si bien son pocos nos demuestras una diferencia de ± 5 L/min con diferencia con los pacientes sanos no fumadores, con una diferencia general de ± 78 L/min, el resultado se obtuvo de la resta del promedio del grupo control y el promedio del grupo de estudio. Ninguno de estos pacientes presentaba EPOC, sin embargo, son pacientes con antecedente de ser fumadores, los cuales presentan un

valor de -5 L/min, que es una diferencia importante del rango de capacidad pulmonar de cada paciente.

En cuanto a los parámetros de ansiedad se conoce que el valor promedio de latidos por segundo de un ser humano adulto es de 60 a 100 latidos por minuto, mientras que en casos de agitación o crisis de ansiedad los latidos pueden superar los 100 latidos por minuto, considerándose una taquicardia [17]. Para evitar posibles sensaciones extras a la toma de la frecuencia, de forma homóloga se aplicó la prueba cualitativa, siguiendo el protocolo antes mencionado, obteniendo como resultado:

TABLA II

Datos de la frecuencia cardíaca de los grupos de control antes y durante la prueba.

EDAD	FUMADOR	GÉNERO	FRECUENCIA	
			ANTES PRUEBA	DURANTE PRUEBA
22	NO	F	85	89
45	SI	M	99	105
43	SI	F	90	103
44	SI	M	95	105
22	NO	F	80	84
23	NO	F	90	93

Antes de la prueba los pulsos de todos los participantes se encontraban dentro del rango de frecuencia cardíaca normal, sin embargo, durante la prueba se observó un aumento en todos los participantes, siendo mayor para los participantes con antecedentes de fumadores con un aumento de más de 10 latidos por minuto, pasándose de la media de latidos que debe de tener una persona en estado de no movimiento. Finalmente, para verificar el correcto funcionamiento del oxímetro se llevó a cabo la comparación de los valores obtenidos del oxímetro elaborado con uno comercial, obteniendo resultados óptimos con una sensibilidad de ± 10 decimales en el oxímetro construido.

Una de las acciones que no se realizaron en el proceso fue la estandarización del prototipo dentro de un standard gold.

El prototipo debe ser probado con un mayor número de personas en el grupo control y en el grupo de estudio, para conocer con mayor exactitud los grados de tolerancia que puede tener el equipo, así como un el seguimiento con personas con EPOC.

V. Conclusión

Sistema funcional. Recibe y captura los datos de manera que sean correctos para el control y rehabilitación en personas con EPOC. Siendo este un sistema con las siguientes características:

Control. Mantiene un control de los datos recopilados de los sujetos de prueba, por lo que te ofrece la oportunidad de estar monitoreando los avances de cada sujeto.

Auxiliar en la rehabilitación. Al accionar en los músculos respiratorios mediante el electroneuroestimulador. La cantidad de sujetos utilizados en el estudio fue muy limitada, por lo tanto debimos de incorporarnos al grupo de control.

REFERENCIAS

- [1] S. Bello, "Tratamiento del Tabaquismo", *Chil Cardiol*, no. 30, pp. 230-239, 2011.
- [2] A. Diaz Mendoza, "Control moderno aplicado a máquinas eléctricas rotatorias y a sistemas automatizados", *Licenciatura, Instituto Politécnico Nacional*, 2011.
- [3] D. Cano Rosales and C. Torres-Duque, "Medición de la saturación arterial de oxígeno en enfermedad pulmonar obstructiva crónica", *Medicas UIS*, no. 32, pp. 19-25, 2021.
- [4] Chacon, A. F. G., Suarez, R. A. D., Castillo, V. A. P., & Medina, S. F. V. (2019). Espirómetro electrónico portátil con visualización en dispositivo móvil. *Scientia et technica*, 24(1), 154-160.
- [5] Trigo, J. M. (2003). Principales parámetros de función pulmonar en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Atención Primaria*, 32(3), 169.
- [6] A. Marqueta, A. Jiménez-Muro and A. Beamonte, "Evolución de la ansiedad en el proceso de dejar de fumar en fumadores que acuden a una Unidad de Tabaquismo.", *Licenciatura, Universidad de Zaragoza*, 2010.
- [7] "EPOC | NHLBI, NIH", *Nhlbi.nih.gov*, 2021. [Online]. Available: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/espanol/epoc>. [Accessed: 29- Jun- 2021].
- [8] Organización Mundial de la Salud (2017, diciembre 1). Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) [Online]. Available: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)).
- [9] Abascal Cabrera, M. E., Grau Ábalo, R., & La Rosa Domínguez, A. (2001). Valores normales de flujo expiratorio forzado en la población de Ranchuelo. *Revista Cubana de Medicina*, 40(4), 243-252.



Multiregion analysis of shear wave speed in reverberant shear wave elastography: Healthy foot case

Emilio J. Ochoa

*Laboratorio de Imágenes Medicas
Departamento de Ingeniería, Pontificia
Universidad Católica del Perú,
Lima, Peru
a20181043@pucp.edu.pe

Stefano E. Romero

*Laboratorio de Imágenes Medicas
Departamento de Ingeniería, Pontificia
Universidad Católica del Perú,
Lima, Peru
sromerog@pucp.edu.pe

Benjamin Castaneda

*Laboratorio de Imágenes Medicas
Departamento de Ingeniería, Pontificia
Universidad Católica del Perú,
Lima, Peru
castaneda.b@pucp.edu.pe

Abstract— Elastography is a set of techniques that allows measure tissue stiffness; one of these techniques is Reverberant shear wave elastography (RSWE), which generates a reverberant field that propagates in all directions within the medium. With this technique, the tissue stiffness can be showed measuring the shear wave speed (SWS), a parameter obtained from the generation of the reverberant field and their correlation with the Bessel functions. This biomechanical parameter could be helpful for a lot of applications, from diagnosis of cancerous tumors to detecting pathologies which are involved with a biomechanical change of his stiffness, allowing to clinicians monitor the disease in a non-invasive way. One novel application is the differentiation of a diabetic foot between healthy and un-healthy patients. R2 or determination coefficient is a statistical parameter that indicates us how much the adjustment in the curve fitting method is, which is a technique that we use to obtain the SWS. Also, R2 can be used for thresholding in the result of SWS matrix. In this paper we will analyze the relation of area against threshold and how the thresholding technique will the variability in results of SWS values, in different frequencies. This analysis will be doing in 3 trials of right first metatarsal of a healthy patient of 49 years old.

Keywords—reverberant shear wave elastography, shear wave speed, wavenumber, lateral thresholding.

I. INTRODUCTION

Elastography is a modality of medical imaging that allows estimate the elasticity of a tissue [1]. There are a lot of studies that demonstrate the effectivity of this technique in diagnosis in tumors product of cancer [2]. In elastography world, there are numerous types of approach to obtain the elasticity, where reverberant shear wave (R-SWE) is included. R-SWE is a technique characterized by the calculation of a shear wave speed from a generation of a reverberant field that propagates in all directions within the medium [2]. This novel approach has been feasible to calculate the stiffness in viscoelastic phantoms and a lot of applications, from liver and breast to prostate [2]. Machado et al [3]. in preliminary results showed that this technique could be used in vivo assessment of skeletal muscle in relaxed and contracted form, using a multifrequency approach; increasing way more the range of applications of this technique. Diabetes is a group of pathologies (type I and II) that has as result the increase of blood glucose, the consequence because of the disease comes from changes in weight, tissular regeneration and the increase of comorbidities. Other complications as microvascular and cardiovascular disease in prediabetes or foot ulceration [9] in diabetes are non-healthy factors that creates the necessity of new treatments and alternative modes of diagnosis. Naemi et

al. [4] observed an association between fasting blood sugar level and the stiffness of the plantar soft tissue with higher values of SWS in diabetes versus prediabetes group. The mechanical properties result of glycation could be the answer of this changes and this study generates a good starting point to evaluate the plantar soft tissues of the foot with RSWE technique. Creating an alternative to invasive diagnosis. Nowadays, the challenges in RSWE are studying the quality of different types of estimators and improving the actual methods to obtain the wavenumber k for each pixel of the image. Also, the importance of evaluate the resulting area and the values of SWS because of thresholding methods is another approach to improve the technique. The coefficient of determination R2 proposed by Flores [5] as a quality parameter obtained from a curve fit of axial and lateral profiles of the spherical Bessel functions will be analyzed as thresholding method in this paper to observe changes in area and SWS values. As example Machado et al [3] and Naemi et al [4] compared each lateral R2 value of every pixel with a minimum threshold of 0.7. The aim of this study was to determine how the obtained data changes in regions and in SWS values because of a lateral R2 thresholding method from 0.6 to 0.9 in a frequency range from 400 to 600Hz. For this analysis we only use a specific case of a healthy foot from a 49-year-old patient, that will be detailed later.

II. MATERIALS AND METHODS

A. Theory

We start defining the generation of a Reverberant field, which is an acoustic homogenous field. It is made by the superposition of different plane waves incident in all directions, with a random magnitude and phase. The field can be expressed with the following equation:

$$\hat{P}(t, \epsilon) = \sum_q \hat{P}_q * e^{j(kn_q - \epsilon - \omega_0 t)}$$

Where q represents every direction of a wave n_q are the unit vectors uniformly distributed in 4π stereo radians, k and ω_0 are the wave number and time frequency of the plane waves, respectively, and \hat{P}_q is an independent variable. Another important variable to determine the SWS is particle velocity. Parker et al. [5] define the particles velocity with the following equation:

$$\bar{V}(\bar{\epsilon}, t) = \sum_{q,l} \hat{n}_q l \hat{V}_{ql} * e^{j(kn_q \bar{\epsilon} - \omega_0 t)}$$

Where $\bar{\epsilon}$ is the position vector of the particle. Zvietsovich et al. [6,7] comments the difference of shear waves with plane waves, explaining that the direction of propagation of shear wave is perpendicular to displacement of particles. This difference is important for the calculus because in RSWE we use shear waves. For simplicity of calculus Flores et al. [5] chooses the z axis as measuring axis of velocity of the particles because it aligns with the axial axis of transducer. This component is expressed by the equation:

$$\hat{v}_z(t, \epsilon) = e_z \cdot v(\epsilon) = \sum_{q,l} n_{zql} \hat{v}_{ql} \cdot e^{j(kn_q \epsilon - \omega_0 t)}$$

Flores et al. [4] says too that a field is homogeneous when the autocorrelations with axial and lateral direction have the form of the spherical Bessel equations of order zero and one. In other words, when we use curve fitting method, we adjusted the axial and lateral correlations with the Bessel functions in every pixel with a determined kernel. By the estimation of Flores et. Al [5] we can obtain that the wavenumber k will be:

$$k = \frac{k_z + k_z}{2}$$

In the curve fitting we will obtain our R^2 parameter who will be important to determine if we have a correct adjustment or not.

The wavenumber k is very important because there is a direct relation with the shear wave speed value, who will be helpful to determine the young modulus. The SWS and k can be expressed with the following equation:

$$C_s = \frac{2\pi * f}{k}$$

Where f is the vibration frequency.

And the young modulus can be calculated using:

$$E = 3\rho(C_s)^2$$

Where C_s is another form to call the SWS value and ρ is the mass density of the medium, that can be assumed to be 1000 kg/m³ [8].

B. Methodology

1) Data Acquisition

For the study we obtained the data from the past study of Naemi et al. [4]. From their dataset the chosen analysis subject was a 49-year-old male healthy patient, focusing on the preliminary data of his right first metatarsal. This specific region was taken in 3 occasions(trials) and the all the data is correctly processed from the acquire stage to get saved in .mat files (specific MATLAB type file). Also, every trial was made in a multifrequency approach; taking the data with vibration frequencies of 400,450,500,550 and 600 Hz; summing 5 matrixes of SWS and lateral R^2 for every trial. The axial resolution of the data was 8.6 μ m, and the lateral resolution was 17.2 μ m. The obtained images had a size of 3x3cm; however, the processed SWS and lat. R^2 matrix was only of 3x2cm (Fig. 1A and 1B). Secondly, the region of the image from 0 to 0.5cm in depth are not considered the patient tissue, this is a standoff material were used to assess and

normalize the amount of applied force to the tissue [9].

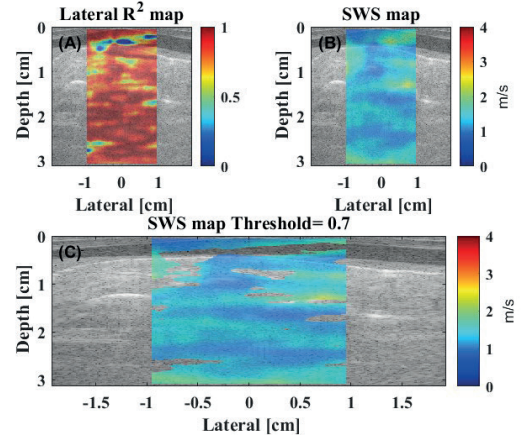


Fig. 1. Example of preliminary data, trial 1 at f=400Hz. Where A) is the lat. R^2 map to do thresholding, B) is the SWS of 3x2 cm and C) is the SWS map with the threshold of 0.7 applied.

Finally, as mentioned before it was applied a comparison between the lateral R^2 matrix and the value 0.7 called threshold; this is because lower values cannot ensure that the curve fitting method to obtain SWS in that specific pixel was correct, so the method is for gaining quality in the SWS result, at the expense of lost SWS values in that pixel. (Fig. 1C).

2) Data analysis

For the analysis it was set up a ROI of 0.4x2cm (Fig. 2), this because that region is the superficial tissue, where the SWS values could give hints to diagnosis from the clinical personal. The ROI was differentiated in four sub regions, to obtain a better visualization of results between each other. The subregion 1(Fig. 3A) was the nearest to the patient thumb and the subregion 4(Fig. 3D) was the farthest, from left to right subregions 2 and 3(Fig. 3B and 3C) were in middle. The division of subregions and ROI will be the same for every 5 frequencies and 3 trials of the subject of proof. The values of SWS in acquired data went from 0 m/s to 6m/s; in the case for analysis, we put a limiter of 4m/s in the image visualization for a better understanding of results.

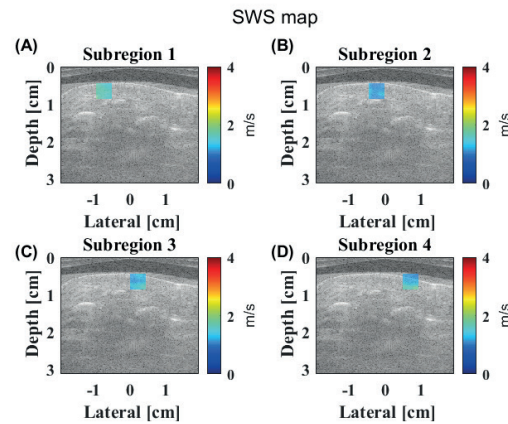


Fig. 3. Subregions to analyze. Where A) is the subregion nearest to the thumb of the patient and D) is the farthest.

The parameters to evaluate in each subregion were the mean, the standard deviation and finally the lost area of SWS. These values were obtained in each subregion, in the range of frequencies from 400 to 600Hz and in arbitrary lateral R^2 thresholds T (0.6, 0.7, 0.8 and 0.9). To compare the three trials the coefficient of variation was calculated in SWS mean parameter, who is the ratio between standard deviation and average based on the calculus from each one, for then converting to percentage (*100%). The process and results were made in MATLAB

III. RESULTS

In terms of resuming all the obtained data it is only necessary to consider the range of SWS area in every trial and the results of coefficient of variation in a more specific way. Starting the results of range with the minimum threshold, because at more threshold by theory the area was reduced. In subregion 1 (Fig 3A) the lost area is going from a total lost (0%) of SWS map to a partial lost, letting 78.64% of area as maximum value in the specific zone, for appreciation the variability in this range is high (Fig. 4) and most of the values are lower than 50% of saved area. In posterior regions the values of minimum and maximum area are incrementing until obtaining a 100% of SWS map area in subregion 4 (Fig 3D).

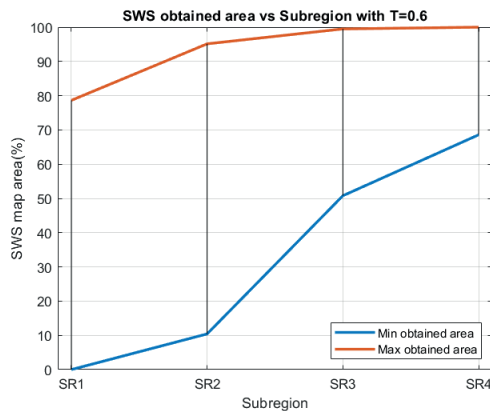


Fig. 4. Minimum and maximum values of obtained area of SWS map in each subregion.

Range values are 78.64, 84.72, 48.72 and 31.43 respectively.

The coefficient of variation in SWS mean is highly variable in each frequency, in Subregion 1 (SR1) there are Not-a-Number (NaN) values with threshold higher than 0.9 in 450 and 500 Hz; moreover, there are 0% of variation with threshold of 0.8 in 450Hz and with a higher value 0.7 in 500 Hz (fig.5A), these 0 values are because of NaN values in SWS mean before of doing CoV parameter in each trial. For Subregion 2, there are not NaN values or 0% values, only it can see a high negative slope for 450 and 500Hz values changing in $T=0.8$ from 24.7% and 21.47% to 3.33% and 5.94% in $T=0.9$ respectively (fig. 5B). In subregion 3, there are fewer notable changes. It is appreciable a negative slope in 450Hz from 9.18% in $T=0.6$ to 4.18% in $T=0.9$ and another negative slope but assumable as a constant in 600Hz, from 7.48% in $T=0.9$ to 6.96% in $T=0.9$, in other frequencies the high slope is similar for 3 remaining cases (fig. 5C). Finally, in subregion 4 the variability got increased from almost a

same value of 7% for all frequencies but trying to stabilize it in 450Hz and decaying to 4.06% at $T=0.9$ in 400Hz (fig. 5D).

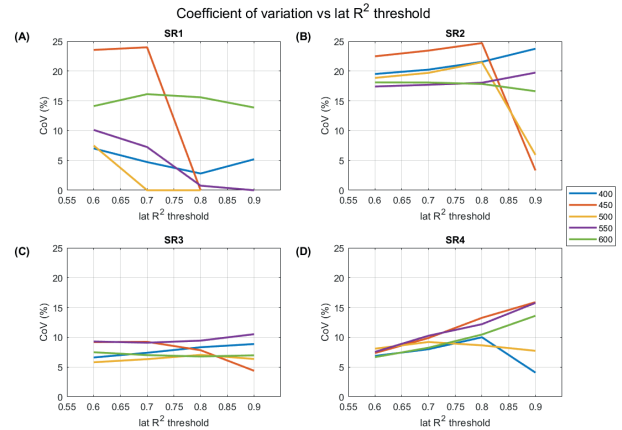


Fig 5. Coefficient of variation (CoV) of SWS mean for each subregion (SR) between frequencies and threshold.

About the range SR1 (fig. 6), for a threshold 0.7 (who is the used value in Naemi et.al [4] study, for determining the change in biomechanical properties for diabetic and non-diabetic patients) we obtained 4.73% of minimum variation (0% value does not be considered because of NaN error) and 23.55% of maximum between the 3 trials, showing a high range of values in this specific zone. In next regions there are a decrement of Cov range. In Sub region 1 and 2 coefficient of variation values are high (23.55% and 23.44%), but in Sub region 3 and 4 the maximum value of variation is 9.23% and 10.25% respectively, range in these zones are the lowest of analysis. Minimum variation in subrange 3 is 6.32% and in subregion 4 is 7.99%. Range values of CoV for each subregion are 18.82 % (SR1), 5.74% (SR2), 2.91% (SR3) and 2.26% (SR4).

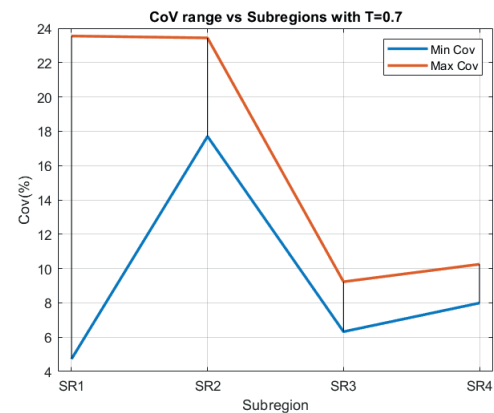


Fig. 6. Minimum and maximum values of Coefficient of variation of SWS mean applying the lowest lateral R^2 Threshold of 0.7 in each subregion.

IV. DISCUSSION

Starting with analysis of SWS area variation with 0.6 value of threshold (fig. 4), it was observed that the subregion 1 was

a lot of lost area in three trials, but as while it was moving to the right in terms of subregion the lost area was decreasing considerably, having only as maximum lost area a 50% in subregion 4. This is interesting as appreciation because the curvature in the lateral region of foot (near to thumb), could be generating this loss of values, due to superficial boundaries; by theory, shear wave reflections from boundaries and inhomogeneities could affect the quality of generation of reverberant field [5,10], affecting in this case to the nearest to patient's thumb subregion of analysis (subregion 1). As SWS area map is determined by lateral R^2 parameter, the obtained values of curve fitting method in subregion 1 are lower than 0.6 in majority. In subregion 4, for example, the lateral R^2 values are in the worst case, 50% lower than 0.6 and 50% higher than 0.6, this is related as mentioned, because is in the middle of foot, obtaining less shear wave reflections from boundaries, and expressing it in better lateral R^2 values. In other words, obtaining better adjustment of lateral k with Bessel function.

Talking about the coefficient of variation we can appreciate the same behavior with a threshold of 0.7 (Fig. 6), who is the selected threshold in past studies [3,4], this is related to how there are less variation between trials come near to the middle zone of foot (subregion 4), this is important because as we are analyzing a healthy patient in theory we need to observe a homogenous pattern of values of SWS in each trial, but in SR1 and SR2 this are not happening. As other appreciation despite of obtaining more lost area in subregion 3, we observe less variation in fig 6. The CoV values does not get increased a lot in SR4 too, so it could be helpful evaluate another parameter between SR3 and SR4 which are the most homogenous zones by analysis.

In terms of fig. 6A and 6B, representing subregion 1 and 2 respectively, we observed that values below 5.20% are not proof of less variation between trials, this because of before doing the CoV parameter, in that zones there were at least one NaN value, generating this reduction of CoV as final result, so we identify that in these regions the variation was too high to discuss a relationship between Trial 1,2 and 3. Only as visualization in SR2(fig. 6B) we observe how there is a assumable constant graphic from threshold of 0.6 to 0.8, maybe due to a relative constant change in SWS values between trials, but that don't include the highest variation (higher than 20) as mentioned before. In other hand, in subregion 3 we see the same assumable constant behavior in all frequencies, except in 450Hz, which is interesting because of how there is a relation between the threshold and the variability of results in that frequency. Finally, in subregion 4 we can see how the variability increases between the increment of threshold, but as maximum value we only have 15.88% of variability, that is an acceptable value because of extra factors that could affect the acquire of data. With a threshold of 0.6 in this region we can see how independently of the frequencies the variation of Cov values does not differ

from 1.42 %, and with the threshold of 0.7 does not by 2.26%; by this reason, if we certainly in this paper cannot proof that the lateral R^2 value of 0.6 or 0.7 are good values of threshold in case of an homogenous zone, but not for heterogenous zones there is an open door for that analysis in future studies.

V. CONCLUSION

This preliminary study shows us a first approach to how the area and the homogeneity of SWS values vary based on the areas of the first right metatarsal of the diabetic foot, the frequencies and the applied lateral R^2 threshold. The analysis provided allows to lay the foundations for future research on how the lateral threshold impacts to a greater or lesser extent depending on the region is occurring a homogenous or heterogenous reverberant field. At the same time will allow the analysis of the boundary conditions and their impact in form to create a better SWS map with the RSWE approach.

REFERENCES

- [1] K. J. Parker, M. M. Dooley, and D. J. Rubens, "Corrigendum: Imaging the elastic properties of tissue: the 20 year perspective," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 57, no. 16, pp. 5359–5360, 2012.
- [2] J. Ormachea, B. Castaneda, and K. J. Parker, "Shear wave speed estimation using reverberant shear wave fields: Implementation and feasibility studies," *Ultrasound in Medicine and Biology*, vol. 44, no. 5, pp. 963–977, 2018.
- [3] E. Machado, S. E. Romero, G. Flores, and B. Castaneda, "Feasibility of reverberant shear wave elastography for in vivo assessment of skeletal muscle viscoelasticity," in 2020 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS), pp. 1–4, 2020. K. Elissa, "Title of paper if known," unpublished.
- [4] R. Naemi et al., "Diabetes Status is Associated With Plantar Soft Tissue Stiffness Measured Using Ultrasound Reverberant Shear Wave Elastography Approach", 2021. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33095039/>. [Accessed: 24- Mar-2021].
- [5] G. Flores "Fundamentos Para Evaluar La Generación De Campo Reverberante De Ondas De Corte En Medios Homogéneos ". thesis, Pontificia Universidad Católica del Perú, Lima, Perú, 2020.
- [6] F. Zvietcovich, P. Pongchalee, P. Meemon, J. P. Rolland, and K. J. Parker, "Reverberant 3D optical coherence elastography maps the elasticity of individual corneal layers," *Nature Communications*, vol. 10, no. 4895, pp. 1–13, 2019.
- [7] F. Zvietcovich, P. Pongchalee, P. Meemon, J. P. Rolland, and J. Parker, "Supplementary information for : ' Reverberant 3D Optical Coherence Elastography (Rev3D-OCE): A novel method for the elasticity mapping of individual layers in cornea".
- [8] K. J. Parker, J. Ormachea, F. Zvietcovich, and B. Castaneda, "Reverberant shear wave fields and estimation of tissue properties," *Physics in Medicine Biology*, vol. 62, no. 3, pp. 1046–1061, 2017.
- [9] Naemi R, Chatzistergos P, Sundar L, Chockalingam N, Ramachandran A. Differences in the mechanical characteristics of plantar soft tissue between ulcerated and non-ulcerated foot. *J Diabetes Complications*. 2016;30(7):1293-1299
- [10] Ormachea, J., & Zvietcovich, F. (2021). Reverberant shear wave elastography: a multi-modal and multi-scale approach to measure the viscoelasticity properties of soft tissues. *Front. Phys.* 8: 606793. doi: 10.3389/fphy

A Study of the Immune Response and Transcription Profile to SARS-CoV-2 Variants and Treatments

1st Nathaly Dongo-Mendoza
 Dept. of Bioengineering
 University of Engineering and Technology
 Lima, Peru
 nathaly.dongo@utec.edu.pe

Abstract—The appearance of new variants of SARS-CoV-2 tempts to affect the effectiveness of current vaccines. To understand the immunization process of vaccines and how the virus variants neutralize the antibody response, it was decided to perform a gene expression profile and enrichment analysis in patients vaccinated with one and two doses of BNT162b2. Subsequently, the neutralizing potency of the UK and South African variants was determined. And finally, the dependency of mutations on three treatments to reduce viral load was evaluated. The enrichment results indicated the same but attenuated metabolic pathways reported during the SARS-CoV-2 infection process. Also, the presence of diabetic or insulin resistance, neurological diseases and pulmonary hypertension pathways identified coincided with the official group of the highly risky population in vaccination plans. Moreover, it was found to have an association with pancreas damage, a risk not included in vaccination strategies but probed to have worse clinical outcomes. Likewise, the analysis of the antibody binding neutralization suggests a slight but detectable neutralization was found for the UK variant and a greater one for the African. Finally, results indicate that administration of convalescent plasma in patients with the disease would contribute to the appearance of new variants.

Keywords—SARS-CoV-2, GSEA, Gene Expression, Coronavirus Variants, COVID treatments

I. INTRODUCTION

The current outbreak of the novel coronavirus SARS-CoV-2 has paid a high toll in terms of human cost, reaching now almost 225,244,735 confirmed cases and more than 4,639,280 global deaths [1]. Many vaccine candidates have been approved and countries are already vaccinating people daily, having administered approximately 5.73 billion doses in total at which 42.1% have received at least one dose [2]. Nevertheless, the emergence of new SARS-CoV-2 variants have probed the resistance to neutralization by antibodies generated with current vaccines or natural infection. During the COVID-19 pandemic, four variants of concern have attracted enough attention as a potential threat. The UK B.1.1.7 variant, B.1.351 of South African origin, P.1 originating in Brazil, and the Indian variant B.1.617. The appearance of these variants has decreased the effectiveness of some vaccines as Pfizer-BioNTech and Moderna which have shown 87% effectiveness against B.1.1.7 and 72.1% effectiveness against B.1.351 [3]. It is confirmed that the characterization of gene and immune expressions can be used to evaluate the efficiency of current and future vaccines

[4]. Nonetheless, currently there are only two studies on the transcriptional response to SARS-CoV-2 vaccines, and how the efficiency of immunization against virus variants is characterized [5]. With the purpose to improve the future design of COVID-19 vaccines and enhance their long-lived immunological memory and protection response, this study characterized the transcription profile in vaccinated patients to understand the immune response. Secondly, in order to evaluate the efficacy of vaccines, the neutralizing potency of the SARS-CoV-2 variants the IgG antibody response in individuals who currently have an immunization system against the virus was estimated. And finally, to understand the relationship of different types of immunization with the emergence of variants, the dependence of mutations on three treatments to reduce viral load was analyzed through a survival analysis.

II. MATERIALS AND METHODS

A. Expression and enrichment profiling

Data obtained from the Gene Expression Omnibus (GEO) via the accession identifier GSE63060 was analyzed to characterize the expression profile in patients treated with BNT162b2 mRNA vaccine (Pfizer-BioNTech). The original study from which the data was obtained analyzed the immune response along the time on days 1, 2, 7 (which correspond to first dose), 23, and 28 (which correspond to the second dose) [5]. To contribute to the existing study, it was decided to analyze a study of enrichment of Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathways, and Disease Ontology Semantic enrichment (DOSE) enrichment analyzes. The differential expressed genes (DEGs) were determined using day 0 or BL as a baseline. Up and down-regulated genes were those with a log2 fold-change greater and less than 0.5 and a p-value;0.05, respectively. Regarding the gene-set enrichment analysis (GSEA) of KEGG and diseases, a p-value;0.05 and q-value;0.2 as the threshold was used and the analysis was displayed using the DOSE and ClusterProfiler package [6], [7].

B. Antibody binding response to SARS-CoV-2 variants

Supplementary data from [8] was used to evaluate the effect of SARS-CoV-2 variants on antibody binding in individuals with different types of immunization. In this study, serum, and



saliva samples from groups of vaccinated (BNT-162b2), and infected healthcare workers were analyzed to characterize the antibody response to RBD mutant strains. Saliva samples were taken 7 to 10 days after administration of the vaccine doses and from infected individuals between March and June 2021. For this investigation, the mean fluorescence intensity (MFI) of saliva from patients exposed to SARS-CoV-2 wild-type RBD and their RBD mutants for the UK (501Y), and South African (417N, 484K, and 510Y) were used. Finally, as a new contribution the relationship of the MFI from RBD mutants versus the response to the RBD wild type was estimated and visualized through a linear regression model.

C. SARS-CoV-2 mutations evolution during immunization treatment

To understand how immunization treatments can contribute to selective mutation, it was decided to calculate and validate a Cox regression model with the construction of their respective Kaplan-Meier curves. For this section, supplementary data 2 of [9] was restructured. In the study of the data, the SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection was evaluated. Nevertheless, the results were not statistically proven to be significant, and no relationship was found between the treatments and the mutations. For these reasons, data was rearranged into days, types of treatment, gene where the mutation took place, and the presence or absence of a mutation in that gene. The treatments were classified into 3 types. In the first type of treatment, remdesivir was administered, this drug is known as an antiviral for the treatment of patients with COVID-19 and receiving oxygen therapy [10]. In the second treatment, convalescent plasma from patients recovered from the disease was used. And in the third type of treatment, the two previous treatments were combined. Additionally, it was ensured that the data for the different treatments did not have existing mutations from day one. The event in the Cox model was considered equal to 1 when a mutation was present.

III. RESULTS

A. Administration of the second dose produces a longer lasting immune response

Since the administration of the first dose of the BNT-162b2 vaccine, it can be observed in Fig. 1 that on day 7 some gene was not yet expressed differently despite seven days having elapsed since the administration of the vaccine. The administration of the second dose was carried out on day 21. On day 21 and 23 the number of over and under regulated genes decreased slightly compared to the day before the second dose. This trend is also observed on day 28, where there is still a high number of DEGs.

B. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes pathway Enrichment

The KEGG terms corresponded to the pathways shown in Fig. 2 are related to the increase of glucose in blood increase the virus uptake, the presence of thrombopathia, problems with taste and neuroinflammatory processes due the immune response.

DEGs during SARS-CoV-2 infection

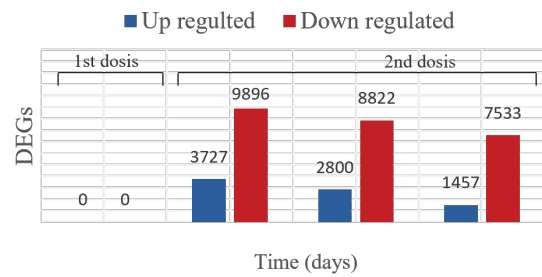


Fig. 1: Expressly Differentiated Genes identified in an individual subjected to two doses of a vaccine. The vaccine was administered on day 0 and 21 and genes were measured on days 7, 21, 23 and 28.

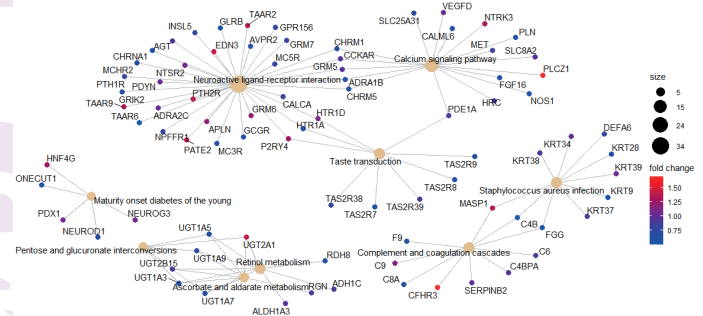


Fig. 2: KEGG Enrichment Analysis in vaccinated patients. The plot indicates the KEGG pathways associated to COVID-19 vaccination the gene set sizes and their fold changes.

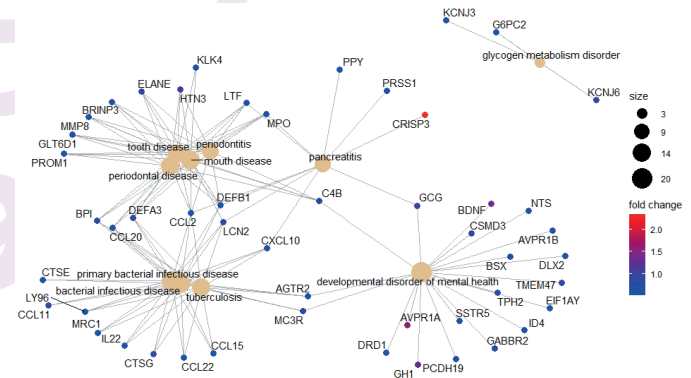


Fig. 3: Disease Enrichment Analysis in vaccinated patients. The plot indicates the diseases associated to COVID-19 vaccination the gene set sizes and their fold changes.

C. Disease Ontology Semantic Enrichment

The largest number of diseases detected correspond to day 21, one after the vaccine. In Fig. 3 it can be observed that the diseases are related to the oral tract, pancreatitis, the presence of bacterial diseases or tuberculosis and the development of mental illnesses.

D. The administration of a second dose protects significantly against SARS-CoV-2 variants

The affinity of the IgG antibody in patients exposed to SARS-CoV-2 wild-type RBD and their RBD mutants for the UK (501Y) is shown in Fig. 4. As can be seen in Fig. 4a, the affinity in patients that obtained an immunization through a previous virus infection is not greatly diminished by the UK variant. However, the affinity does decrease considerably if it is the African variant. This trend can be observed for patients vaccinated with the first and second doses as seen in Fig. 4b, and Fig. 4c. It is necessary to emphasize that patients vaccinated with the first dose have a greater antibody affinity than those who developed an immune memory having contracted the virus in some period of their lives. Similarly, patients who received a second dose of the BNT-162b2 vaccine have a higher affinity than those patients who had the disease and those that have been vaccinated with the first dose.

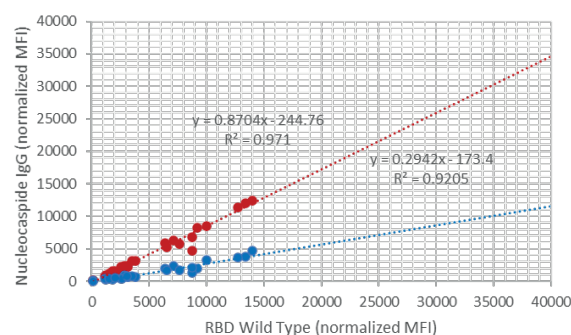
E. SARS-CoV-2 mutations evolution during immunization treatment

In order to understand the relationship of different types of immunization with the emergence of variants, the dependence of mutations on three treatments to reduce viral load was analyzed through a survival analysis. The Kaplan Meier curves were plotted in Fig. 5a, and it was found that these curves were significantly different through a Log-Rank test (p-value less than 0.05). Finally, with respect to the Cox analysis, a valid model was generally obtained considering the treatments (p-value less than 0.05). However, treatment 3 fails to be significant (p-value greater than 0.05). Treatment 2 consisted of the administration of convalescent plasma, the Hazard ratio for this treatment was 15.7, which would indicate a strong relationship between the administration of convalescent plasma with the risk of the virus mutating in the patient shown in Fig. 5b.

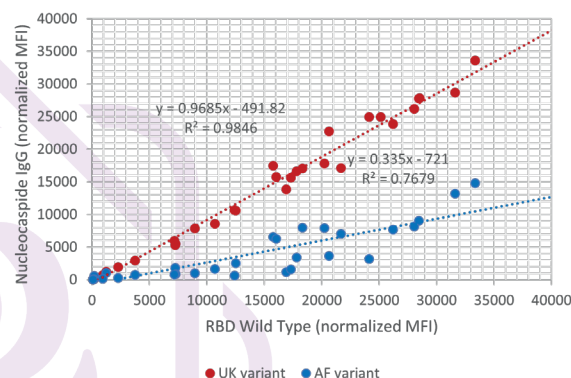
DISCUSSION

It was found that the gene profile increases the expression levels of genes that code for proteins that intervene in the long-term immune response, since DEGs were detected from day 21. Unlike the original study, it was found a higher number of DEGs one day before the second dose of the vaccine. After that, the expression gradually decreased until day 28. This difference is possibly because in this study day 0 was considered as a baseline for days 7, and 21 day for days 23 and 28 [5].

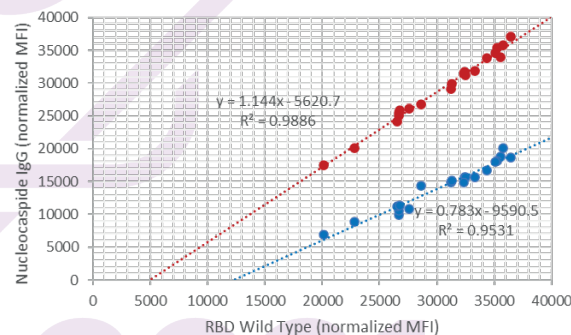
Regarding the KEGG enrichment analysis it was found in the first and second dose that the metabolic routes were related with respiratory health problems which usually are presented in diseases such as tuberculosis, pulmonar hypertension and bacterial infection [11], [12]. In this case, the vaccine immune response is characterized by an increase in lymphocytes (LY96), cytokines (CCL), angiotensins (AGTR2), neutrophils (LTF, ELANE), defensins (DEFA 3) and histatin (HTN3). Which can be related to its effectiveness.



(a) Patients who had the disease



(b) First dose vaccinated individuals



(c) Second dose vaccinated individuals

Fig. 4: Antibody binding response to SARS-CoV-2 variants. The binding affinity to the IgG antibody was estimated using MFI in patients exposed to SARS-CoV-2-wild-type-RBD and their RBD mutants for the UK (blue) and South Africa (Red).

The vaccine goal is to simulate the COVID disease so that the immune system acts as it must, the genes in the metabolic pathways and disease which were recognized as the ones who have an overexpression after the inoculation confirm the already known population who are in risk and it even provides a new group that should be considered in. In fact the disease enrichment analysis corroborates that the risky population in vaccination plans coincides with the diseases identified and



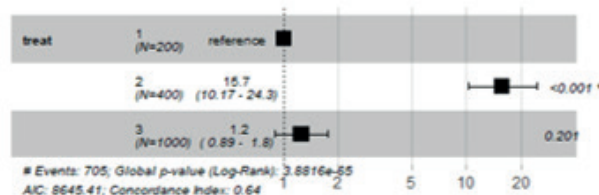
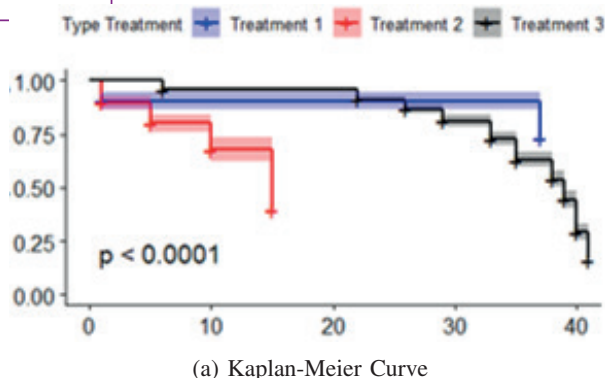


Fig. 5: Survival analysis of the mutation in SARS-CoV-2 on three treatments to reduce viral load.

related to diabetic or insulin resistance, neurological conditions and pulmonary hypertension [8]. Whereas, the ones who present pancreas health problems are not in the official group of the highly risky population even if they should. Thus, regarding the background of the association between COVID and pancreas damage, they must be on the people that are vaccinated first so it can avoid their possibilities to have worse clinical outcomes, prolonged length of hospital stay and high 30-day mortality.

Finally, it was found that convalescent plasma applied as a treatment to patients during the disease induced a greater number of mutations in the virus genome compared to the use of retroviral, which could lead to the emergence of new, much more dangerous variants [9]. This is extremely important as the use of convalescent plasma is still part of clinical trials and has not yet been approved for use in patients [13]. The results obtained here suggest that further studies would be needed to implement this in medical treatments.

CONCLUSIONS

In conclusion, results indicated the same but attenuated metabolic pathways reported during the SARS-CoV-2 infection. Presence of diabetic or insulin resistance, neurological diseases and pulmonary hypertension pathways identified coincided with the official group of the highly risky population in vaccination plans and an association with pancreas damage, a risk not included in vaccination strategies. Analysis of the antibody binding neutralization suggests a slight but detectable neutralization for the UK variant and a greater one for the African. Neutralization effect is lower in the application of the second dose, which also produces

a greater immune response than in those individuals who obtained antibodies after having had the disease or already were vaccinated with the first doses. Finally, the dependence of mutations on two treatments to reduce viral load suggest that treatment with convalescent plasma induces a greater number of mutations in the virus, thus generating a greater probability of creating a variant of SARS-CoV-2.

IV. ACKNOWLEDGEMENTS

Thanks to Marcelo Hurtado and Amalia Roscío Villena for continuing this project with me. Thanks to our professor Alfredo Cárdenas for teaching me the field of bioinformatics.

REFERENCES

- [1] J. Bian and Z. Li, "Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): SARS-CoV-2 receptor and RAS modulator," *Acta Pharmaceutica Sinica B*, vol. 11, no. 1. 2021, doi: 10.1016/j.apsb.2020.10.006.
- [2] M. E. Mehrabadi et al., "Induced dysregulation of ACE2 by SARS-CoV-2 plays a key role in COVID-19 severity," *Biomedicine and Pharmacotherapy*, vol. 137. 2021, doi: 10.1016/j.biopha.2021.111363.
- [3] D. Martínez-Flores, J. Zepeda-Cervantes, A. Cruz-Reséndiz, S. Aguirre-Sampieri, A. Sampieri, and L. Vaca, "SARS-CoV-2 Vaccines Based on the Spike Glycoprotein and Implications of New Viral Variants," *Frontiers in Immunology*, vol. 12. 2021, doi: 10.3389/fimmu.2021.701501..
- [4] F. Santoro et al., "Transcriptomics of the vaccine immune response: Priming with adjuvant modulates recall innate responses after boosting," *Front. Immunol.*, vol. 9, no. JUN, 2018, doi: 10.3389/fimmu.2018.01248.
- [5] P. S. Arunachalam et al., "Systems vaccinology of the BNT162b2 mRNA vaccine in humans," *Nature*, vol. 596, no. 7872, 2021, doi: 10.1038/s41586-021-03791-x.
- [6] Yu G, Wang L, Yan G and He QY*. DOSE: an R/Bioconductor package for Disease Ontology Semantic and Enrichment analysis. *Bioinformatics*, 2015, 31(4):608-609.
- [7] Yu G, Wang L, Han Y and He Q*. clusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters. *OMICS: A Journal of Integrative Biology*. 2012, 16(5):284-287.
- [8] P. Supasa et al., "Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant by convalescent and vaccine sera," *Cell*, vol. 184, no. 8, 2021, doi: 10.1016/j.cell.2021.02.033.
- [9] S. A. Kemp et al., "SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection," *Nature*, vol. 592, no. 7853, 2021, doi: 10.1038/s41586-021-03291-y.
- [10] M. R. Davis, E. K. McCreary, and J. M. Pogue, "That Escalated Quickly: Remdesivir's Place in Therapy for COVID-19," *Infectious Diseases and Therapy*, vol. 9, no. 3. 2020, doi: 10.1007/s40121-020-00318-1.
- [11] Hendaus, M. A., Jomha, F. A. (2021). Covid-19 induced superimposed bacterial infection. In *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* (Vol. 39, Issue 11). <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1772110>
- [12] M. A. Hendaus and F. A. Jomha, "Covid-19 induced superimposed bacterial infection," *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, vol. 39, no. 11. 2021, doi: 10.1080/07391102.2020.1772110.
- [13] P. Bégin et al., "Convalescent plasma for hospitalized patients with COVID-19: an open-label, randomized controlled trial," *Nat. Med.*, 2021, doi: 10.1038/s41591-021-01488-2.



Detection of COVID-19 in Respiratory Sounds using End-to-End Deep Audio Embeddings

1st Carlos A. Galindo-Meza
DESI
Instituto Tecnológico de Estudios
Superiores de Occidente
Tlaquepaque, Jal., Mexico
ms729621@iteso.mx

2nd Juan A. del Hoyo Ontiveros
Electrónica e Informática
Universidad Autónoma de Guadalajara
Zapopan, Jal., Mexico
juan.hoyo@edu.uag.mx

3rd Jose I. Torres Ortega
Programa de IOT
Universidad Alinnco
Santiago de Querétaro, Qro., Mexico
israel.torres@alinnco.edu.mx

4th Paulo Lopez-Meyer
Intel Labs
Intel Corporation
Zapopan, Jal., Mexico
paulo.lopez.meyer@intel.com

Abstract— Due to the COVID-19 worldwide pandemic situation, automatic audio classification research has been of interest for analysis of respiratory sounds. Several deep learning approaches have shown promising performance for distinguishing COVID-19 in respiratory cycles. In this work we explored the usage of transfer learning from a pre-trained end-to-end deep-learning based audio embeddings generator named AemResNet, applied to the classification of respiration and coughing sounds into healthy or COVID-19. We experimented with the publicly available large-scale Cambridge Crowdsourced dataset of respiratory sounds collected to aid diagnosis of COVID-19. Our presented work focuses into 3 experimental tasks: 1) detection of COVID-19 from a combination of breath and cough sounds, 2) detection of COVID-19 from breath sounds only, and 3) detection of COVID-19 from cough sounds only. The experimental results obtained over this respiratory dataset show that a pre-trained audio embedding generator achieves competitive performance compared to the recent published state-of-the-art.

Keywords—audio classification, cough sounds, COVID-19 detection, deep learning, respiratory sounds, transfer learning.

I. INTRODUCTION

Coronavirus (COVID-19) is an infectious disease caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2) virus [1] first detected in Wuhan, China in 2019. On March 2020th, COVID-19 was declared a pandemic by the World Health Organization (WHO). Most people experience moderate respiratory symptoms such as: coughing, fever, and shortness of breath. The first time this novel virus was detected was within a cluster of patients with pneumonia of unknown cause. According to the WHO, 15% of overall COVID-19 patients present a severe pneumonia [1], which is auscultated by a physician listening respiratory sounds through breath and cough. The main purpose of recording respiratory sounds is to find a weakness of hypoventilation which can lead to diagnose the patient illness.

Nowadays, there are several methods proposed to distinguish the respiratory cycles, e.g., identifying a shortness of breath mostly related to pneumonia. The implementation of the most recent approaches on respiratory sound classification includes a recurrent neural network used for lung sound classification in [2], two deep learning ensemble model aimed to predict respiratory anomalies is proposed in [3], a deep learning architecture to detect possible lung disease is presented in [4] by classifying respiratory anomalies. A VGG16 CNN for automatic classification of respiratory sounds was proposed in [5] also by means of deep learning.

As well, COVID-19 aimed works have taken part on the research community. The work reported in [6] shows the efforts on the creation of an Android application aimed to collect different sounds from patients such as breath, cough, and speech; with this, they have created a dataset containing more than 459 samples from 378 patients through a crowdsourced methodology, named Cambridge Crowdsourced dataset. In this work, some machine learning (ML) techniques such as Support Vector Machines (SVM) were used as the classifier for COVID-19 detection. In [7], the composition of residual network blocks is used to classify COVID-19 based on audio spectrograms and motivates to a comprehensive follow-up research. On [8], respiratory audio recordings are treated as a visual representation through two different spectrogram configurations and as raw audio, each of these samples are inputted into a CNN layer and the output is concatenated and ensembled to classify COVID-19. Overall, it can be observed how deep learning is currently leading the state-of-the-art (SOTA) when it comes to audio classification for COVID-19.

In this work we propose the use of an end-to-end (e2e) deep learning-based model to identify healthy breath and/or coughing sounds from COVID-19 ones. We have arranged our work as follows: Section II describes the methodology followed for the implementation of the deep learning audio classification of healthy vs COVID-19 sounds; Section III presents a clear explanation on the experimental setup; Section IV presents the experimental results obtained and the discussion around them; and finally, Section V presents the conclusions drawn from this work.

II. METHODOLOGY

A deep learning approach for detection of COVID-19 respiratory sounds presented in this work, based on an end-to-end (e2e) convolutional neural network (CNN); this means that no additional audio spectral representation is needed since the time-domain signals are the input to the neural network architecture. This approach seems optimal when considering the dedicated hardware limitations for inference deployment. The core of this work is an ongoing effort of the e2e audio embeddings generator described in previous published works [9]–[12], where pre-trained models are created through an available large audio dataset, that efficiently generate robust audio embeddings aimed for different audio scene and events classification. The proposed e2e CNN architecture is named



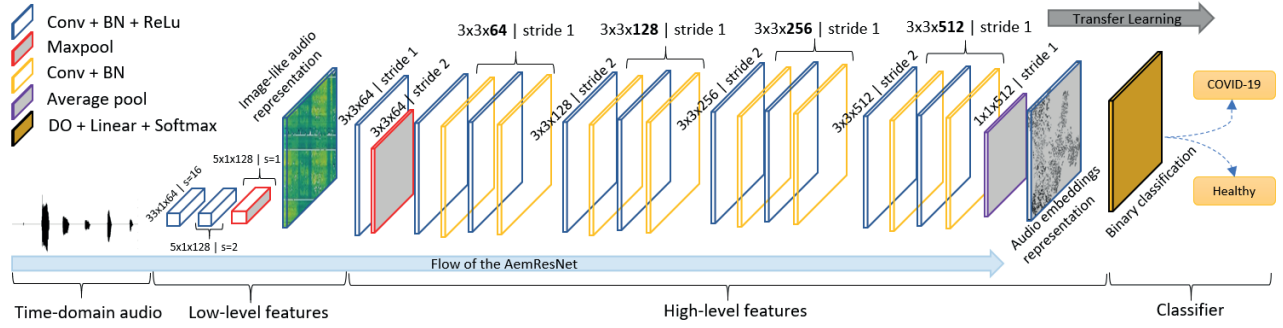


Fig. 1. AemResNet architecture. The LLF and HLF blocks are pretrained with a large dataset to generate audio embeddings, and the classifier layer is trained by means of transfer learning.

AemResNet, and it comprises three main blocks as seen in Fig 1: the low-level feature block (LLF) that acts as a front-end learnable feature extraction module, the high-level feature block (HLF) that is trained to become a deep learning-based audio embeddings generator, and a final classification block that is trained with the audio embeddings output by the HLF.

The purpose of the LLF block is to discriminate and extract features based purely from raw audio; this block replaces the visual representation of audio through spectrograms commonly used in most audio classification tasks. In Fig 1, the details of this block are described, where we find two 1-dimensional (1D) strided convolutional layers (Conv), each followed by a batch normalization layer (BN) and a ReLu activation function. The 16 kHz time-domain audio waveform inputted to the LLF block is converted to 128 channels using a time window resolution of 10ms after an added max-pool layer. For each second of audio input, the LLF block creates a [128, 1, 100] dimension tensor which act as a trainable correspondent to a spectral filterbank feature extraction. These signal handling values were chosen since we have observed heuristically that results in efficient development of CNNs for audio classification tasks. The sampling frequency of the audio signal is an important variable which can be set to a higher value that might result in a better audio quality, at the cost of increasing the model complexity (number of parameters and size). From this, we have found that 16 KHz is a good tradeoff between audio quality for classification and low complexity aimed to the purpose of deployment as mentioned before for e2e audio classification solutions.

The output of the LLF block creates an image-like tensor that is the direct input to the HLF block. The HLF block is built as a CNN architecture which is the most common approach for computational vision. For AemResNet, we set this HLF stage with a ResNet topology of 18 layers [13]. Details for this ResNet are also shown in Fig 1. The output of its last convolutional layer is average pooled to produce a vector of 512 audio embeddings that represent a condensed representation of the audio sample. This average pool layer brings flexibility when dealing with different lengths of audio inputs, while maintaining the same parameters of the architecture.

The last stage of the AemResNet acts as a classifier, which is the composition of a dropout layer (DO) to reduce overfitting and a fully connected layer with linear activation functions. At the last part of this block, a SoftMax layer is used at the output to present the normalized values based on the number of classes specified.

III. EXPERIMENTATION

AemResNet was pre-trained over a large set of audio data, this resulted in a pre-trained model that is later fine-tuned based on the audio classification task such as COVID-19 diagnosis based on respiratory sounds. All experimentation was executed using the Pytorch framework [14].

A. Pre-Training stage

Both LLF and HLF stages are pre-trained using AudioSet, a large dataset of manually annotated audio events released by Google [15], containing 2.1 million samples equivalent to 5.8 thousand hours of recordings in which 527 different audio classes were labeled. Before using this embedding generator model for a specific classification application, the final classification block is removed, i.e. the fully connected layer, resulting in a 512-dimensional audio embeddings representation as the output. AemResNet used Audioset as pretraining as follows: the single channel raw audio is downsampled to 16 KHz, it is then standardized in amplitude by subtracting the mean and dividing it by the standard deviation of the signal. As well, data augmentation techniques such as random noise addition, random segment cropping of the audio sample, random gain variation and the widely used mixup data augmentation technique. During the training stage, a batch of audio clips were selected randomly into the form of mini batches to train the model. For validation, the complete standardized audio clips were used for inference.

Adam optimizer with a learning rate of 5×10^{-4} was used, with a weight decay of 1×10^{-8} , and a mini batch size of 512 over 80 epochs. Cosine aligned learning rate schedule was used. This audio embedding was trained using the available unbalanced set and validated with the evaluation set for the 527 classes. This audio embedding generator model resulted in 11,744,143 number of trainable parameters, with a mean average precision (mAP) of 0.3690 over the AudioSet evaluation data, and it is the exact same one used in [12].

TABLE I. OPTIMAL HYPER-PARAMETERS FOUND FOR AEMRESNET PER TASK.

Task	Learning Rate	Learning Rate %	Dropout
Task 1	1×10^{-3}	80	0.2
Task 2	1×10^{-3}	60	0.2
Task 3	1×10^{-6}	90	0.9

TABLE II. EXPERIMENTAL VALIDATION RESULTS OBTAINED AS THE AVERAGE ACROSS 5 FOLDS FOR AEMRESNET COMPARED TO OTHER PUBLISHED WORKS. ^a APPROACH PROPOSED IN THIS WORK ^b F1-SCORE COMPUTED WITH EQUATION (3).

Model	Folds	TASK 1			TASK 2			TASK 3		
		Precision	Recall	F1	Precision	Recall	F1	Precision	Recall	F1
AemResNet ^a	5	0.6975	0.7235	0.7332	0.8697	0.8850	0.8773	0.9040	0.8300	0.8654
SVM [16]	10	0.7200	0.6900	0.7047 ^b	0.8000	0.7200	0.7579 ^b	0.6900	0.6900	0.6900 ^b
Ensemble [17]	3	-	0.7020	-	-	-	-	-	-	-
1D CNN [18]	-	-	-	0.9078	-	-	0.8926	-	-	0.8913
CI-ResNet[19]	10	-	0.7700	-	-	0.5350	-	-	0.7740	-

B. End-to-End CNN for COVID-19 detection

The pre-trained audio embedding generator was used to train a COVID-19 classifier using the commonly adopted transfer learning technique [16]. For this purpose, the Cambridge Crowdsourced dataset described in [6] was used as the target application data. The University of Cambridge launched an application in Android and on a website [17] in which participants are asked to fill demographics general information and symptoms check. The dataset comprises 459 cough and breath samples from 378 users from Web and Android applications until May 2020. These data were annotated by experts and the audio samples were carefully checked to guarantee the quality of the data that contains only cough and breathing. As a preprocessing step, audio data was processed to be single channel with 16kHz sampling rate on a 16-bit resolution, and standardized in amplitude. Both web and Android app sources were used as samples for experimentation, and followed the authors proposal in [6] into three different experimental tasks:

- Task 1. Cough + breath sounds are used to classify COVID-19 vs healthy samples from 66 user (282 samples which represented 32% of the audio samples) and 220 users (596 samples representing 68% of the audio samples), respectively. Where COVID-19 samples included patients with and without cough or symptoms against healthy patients that have not reported symptoms as well as a clean medical history.
- Task 2. Cough sounds are used to classify COVID-19 vs healthy samples from 23 user (54 samples which represented 63% of the audio samples) and 29 users (32 samples representing 37% of the audio samples), respectively. Where COVID-19 samples included patients that reported cough as a symptom, and healthy patients that presented cough as well but have a clean medical history.
- Task 3. Breath sounds are used to classify healthy vs COVID-19 samples from 23 user (54 samples which represented 73% of the audio samples) and 18 users (20 samples representing 27% of the audio samples), respectively. Where COVID-19 samples included patients that reported cough as a symptom, and healthy patients that presented cough as well but have declared asthma in their medical history.

The training strategy followed for this application is similar to the pre-training of the audio embedding generator: Adam optimizer was used with a learning rate of 1×10^{-3} for Task 1 and Task 2, Task 3 used 1×10^{-6} , weight decay of $1e-8$, mini batch size of 32 over 400 epochs, cosine aligned learning rate schedule, and warm up of 20 epochs before mixup. It is important to notice that the Cambridge Crowdsourced dataset presents a highly imbalanced number of samples per

condition, i.e. there is a significantly larger number of healthy breath and cough samples compared to the COVID-19 ones (approximately 73% against 27%, respectively.). Due to this issue, a focal loss approach was used in the loss function [18] for all of our experiments, resulting in a more efficient training process.

An exhaustive search was executed to find optimal learning rate and dropout values hyperparameters in the classifier block; learning rates from 1×10^{-3} to 1×10^{-6} and drop out values from 0.1 to 0.9 where explored. Additionally, as observed in previous works [9], [12], we also explored the flexibility of the audio embeddings generator to dynamically adapt to the current target application by allowing to adjust its weights during training. Different learning rate values for the LLF and the HLF were utilized as a percentage of the fully connected layer learning rate; to fine-tune the model, this percentage was swept through different values from 10% to 100% in increments of 10%. The optimal values found for AemResNet across the three different tasks can be found in Table I.

Since there is no suggested official data split available for training/validation of the developed classification models, we randomly defined a set of 5 custom folds with a split 80% of the data for training, and 20% for validation (80/20 split). In all 5 folds, the proportion of available healthy and COVID-19 samples in maintained in both the training and validation split. The model obtained after training the healthy vs and COVID-19 classifier using the pre-trained audio embedding generator resulted in 11,473,282 which is 2.3% less parameters due to a smaller classifier block with only 2 outputs. Additionally, the number of multiply-accumulate operations (MACs) results in 1.84×10^9 .

For a quantitative assessment of the performance of the proposed AemResNet model, Precision, Recall, and F1-score metrics were used for better understanding of our proposed implementation. These metrics are defined by:

$$Prec = \frac{TP}{TP+FP} \quad (1), \quad Rec = \frac{TP}{TP+FN} \quad (2), \quad F1 = 2 \times \frac{Prec \times Rec}{Prec + Rec} \quad (3).$$

In Equations (1) and (2), the TP represents the true positives or the number of correctly classified breath and/or cough sounds into healthy or covid, FP represents an incorrect classification, and FN represents a miss classification. Finally, the computation of the F1-score computed as in (3) to have a single metric that represents the performance of our model. The experimental results obtained based on the metrics defined above are presented in the following section.

IV. RESULTS AND DISCUSSION

All experimental results obtained with our proposed AemResnet model implementation, using the custom 5-fold random 80/20 splits, are analyzed in this section. To efficiently increase the robustness in the detection of COVID-19 in respiratory sounds, we leveraged on the use of transfer

learning for better performance. Table II presents the performance results of our approach averaged over the defined 5 folds, trained and validated for Task 1, Task 2, and Task 3; this table also shows how the performance obtained by the AemResNet compares to results reported in recent published works that benchmark over the same dataset [6]–[8], [19]. Although these works present their results based on different metrics, we made an effort to consolidate and compare the performance of our approach as much as possible.

We computed the F1-Score from the SVM system in [6] based on the reported Precision and Recall and using Equation (3). From this, it can be observed that AemResNet presents a slightly better F1-Score of around 3.0% for Task 1, but this difference is more significant for Task 2 (almost 12.0%), and for Task 3 ($> 17.0\%$). This suggests that AemResNet can generalize better for COVID-19 detection if only one type of respiratory sounds is considered, i.e., cough or breath sounds in separate models.

Looking at the Recall results, we can compare with the works presented in [6] and [8]. In this context, the Recall metric represents how accurate are the models at correctly classifying healthy and COVID-19 sounds. We found that AemResNet yields better positive classification accuracy in Task 2 ($> 16.5\%$) and Task 3 ($> 5.6\%$). However, this was not the case for Task 1, where AemResNet results in $< 4.6\%$ Recall. Lastly, we compared our F1-score results to the ones reported in [19], where AemResNet fell short to the 1D CNN used in their work, particularly for Task 1 ($\sim 17.5\%$). A major difference here could be the use of efficient data augmentation procedures, which would suggest that handling of more data would be expected to be beneficial. We believe we could adopt this type of data augmentation to increase the robustness of our own e2e model and constitutes part of our ongoing research. Overall, the results obtained by AemResNet suggest that the use of the pre-trained deep audio embeddings applied to the task of COVID-19 detection is a robust, convenient, and competitive approach.

V. CONCLUSION

The experimental results presented in this work prove that AemResNet can be applied to classify breath and cough sounds into healthy or COVID-19 samples, with comparable results to the existing SOTA reported in the literature. The attractive characteristic of this e2e approach is that it avoids the need of additional pre-processing steps for feature extraction at the front-end, thus facilitating its portability into an inference engine. Through the use of pre-trained deep audio embeddings generator, a COVID-19 detection classifier model was built through transfer learning that achieved a F1-score of 0.7332 for cough and breath sounds combined, 0.8773 for cough sounds, and 0.8654 for breath sounds, over the 2020 Cambridge Crowdsourced dataset.

REFERENCES

- [1] "Coronavirus." <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/coronavirus> (accessed Sep. 18, 2021).
- [2] A. Manzoor, Q. Pan, H. J. Khan, S. Siddeeq, H. M. A. Bhatti, and M. A. Wedagu, "Analysis and Detection of Lung Sounds Anomalies Based on NMA-RNN," in 2020 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM), Dec. 2020, pp. 2498–2504. doi: 10.1109/BIBM49941.2020.9313197.
- [3] L. Pham, I. McLoughlin, H. Phan, M. Tran, T. Nguyen, and R. Palaniappan, "Robust Deep Learning Framework For Predicting Respiratory Anomalies and Diseases," in 2020 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine Biology Society (EMBC), Jul. 2020, pp. 164–167. doi: 10.1109/EMBC44109.2020.9175704.
- [4] L. D. Pham, H. Phan, R. Palaniappan, A. Mertins, and I. McLoughlin, "CNN-MoE based framework for classification of respiratory anomalies and lung disease detection," *IEEE J. Biomed. Health Inform.*, pp. 1–1, 2021, doi: 10.1109/JBHI.2021.3064237.
- [5] K. Minami, H. Lu, H. Kim, S. Mabui, Y. Hirano, and S. Kido, "Automatic Classification of Large-Scale Respiratory Sound Dataset Based on Convolutional Neural Network," in 2019 19th International Conference on Control, Automation and Systems (ICCAS), Oct. 2019, pp. 804–807. doi: 10.23919/ICCAS47443.2019.8971689.
- [6] C. Brown et al., "Exploring Automatic Diagnosis of COVID-19 from Crowdsourced Respiratory Sound Data," San Diego, p. 11.
- [7] H. Coppock, A. Gaskell, P. Tzirakis, A. Baird, L. Jones, and B. Schuller, "End-to-end convolutional neural network enables COVID-19 detection from breath and cough audio: a pilot study," *BMJ Innov.*, vol. 7, no. 2, pp. 356–362, Apr. 2021, doi: 10.1136/bmjinnov-2021-000668.
- [8] M. A. Nessiem, M. M. Mohamed, H. Coppock, A. Gaskell, and B. W. Schuller, "Detecting COVID-19 from Breathing and Coughing Sounds using Deep Neural Networks," in 2021 IEEE 34th International Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS), Jun. 2021, pp. 183–188. doi: 10.1109/CBMS52027.2021.00069.
- [9] P. Lopez-Meyer, J. A. del Hoyo Ontiveros, H. Lu, and G. Stemmer, "Efficient End-to-End Audio Embeddings Generation for Audio Classification on Target Applications," in ICASSP 2021 - 2021 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP), Toronto, ON, Canada, Jun. 2021, pp. 601–605. doi: 10.1109/ICASSP39728.2021.9414229.
- [10] J. J. Huang and J. J. A. Leanos, "AclNet: efficient end-to-end audio classification CNN," *ArXiv181106669 Cs Stat*, Nov. 2018, Accessed: Aug. 17, 2021. [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/1811.06669>
- [11] J. Huang, H. Lu, P. Lopez Meyer, H. Cordourier, and J. Del Hoyo Ontiveros, "Acoustic Scene Classification Using Deep Learning-based Ensemble Averaging," in Proceedings of the Detection and Classification of Acoustic Scenes and Events 2019 Workshop (DCASE2019), 2019, pp. 94–98. doi: 10.33682/8rd2-g787.
- [12] C. A. Galindo-Meza, P. Lopez-Meyer, and J. A. del Hoyo Ontiveros, "Classification of Respiration Sounds Using Deep Pre-trained Audio Embeddings," p. 4.
- [13] K. He, X. Zhang, S. Ren, and J. Sun, "Deep Residual Learning for Image Recognition," *ArXiv151203385 Cs*, Dec. 2015, Accessed: Apr. 18, 2021. [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/1512.03385>
- [14] A. Paszke, S. Gross, and F. Massa, "PyTorch: An Imperative Style, High-Performance Deep Learning Library," in *Advances in Neural Information Processing Systems 32*, Curran Associates, Inc., 2019, pp. 8024–8035.
- [15] J. F. Gemmeke et al., "Audio Set: An ontology and human-labeled dataset for audio events," in 2017 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP), Mar. 2017, pp. 776–780. doi: 10.1109/ICASSP.2017.7952261.
- [16] J. Yosinski, J. Clune, Y. Bengio, and H. Lipson, "How transferable are features in deep neural networks?," *ArXiv14111792 Cs*, Nov. 2014, Accessed: Sep. 18, 2021. [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/1411.1792>
- [17] "New app collects the sounds of COVID-19," University of Cambridge, Apr. 06, 2020. <https://www.cam.ac.uk/research/news/new-app-collects-the-sounds-of-covid-19> (accessed Sep. 18, 2021).
- [18] T.-Y. Lin, P. Goyal, R. Girshick, K. He, and P. Dollár, "Focal Loss for Dense Object Detection," *ArXiv170802002 Cs*, Feb. 2018, Accessed: Apr. 18, 2021. [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/1708.02002>
- [19] K. K. Lella, A. Pja, and Department of Computer Applications, NIT Tiruchirappalli, Tamil Nadu, India, "Automatic COVID-19 disease diagnosis using 1D convolutional neural network and augmentation with human respiratory sound based on parameters: cough, breath, and voice," *AIMS Public Health*, vol. 8, no. 2, pp. 240–264, 2021, doi: 10.3934/publichealth.2021019.



AGRADECIMIENTOS

Agradecemos el apoyo a todos nuestros patrocinadores:

