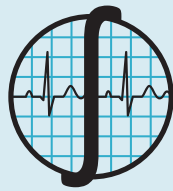




REVISTA MEXICANA DE **Ingeniería** Biomédica

- **Bioactividad y pruebas de hemólisis de compósitos de hidroxiapatita/zirconia ($\text{HAp ZrO}_2\text{-8Y}_2\text{O}_3$) para implantes óseos**
- **Efectos fisiológicos de luz LED Azul intermitente en un ambiente de iluminación en interiores**
- **Ablación cardiaca auricular: estrategias guiadas por el mapeo de electrogramas**
- **Visualizando gammagramas óseos en colores**
- **Modelando las causas sociales y epidemiológicas de la pérdida de audición**
- **Sistema vestibular para la detección simultánea y no invasiva del ECG y el flujo sanguíneo**



SOMIB
Sociedad Mexicana
de Ingeniería Biomédica

Sociedad Mexicana de Ingeniería Biomédica

La Mesa Directiva de la Sociedad Mexicana de Ingeniería Biomédica hace una extensa invitación a las personas interesadas en participar, colaborar y pertenecer como Socio Activo de la SOMIB. La SOMIB reúne a profesionistas que se desarrollan en áreas de Ingeniería Biomédica, principalmente ingenieros biomédicos, así como otros profesionistas afines con el desarrollo de tecnología para la salud.

Membresía Profesional

\$1,160.00 PESOS MXN

15% de descuento para grupos de 5 o más personas.

Membresía Profesional Técnico

\$1,160.00 PESOS MXN

15% de descuento para grupos de 5 o más personas.

Membresía Estudiante Licenciatura

\$683.00 PESOS MXN

15% de descuento para grupos de 5 o más personas.

Membresía Empresarial

\$12,760.00 PESOS MXN

No aplica descuento.

Membresía Institucional

\$11,800.00 PESOS MXN

No aplica descuento.

LOS COSTOS DE CUALQUIER MEMBRESÍA **NO GENERAN** I.V.A.

Para ser socio

- Presentar el formato de inscripción.
- Realizar el pago de derechos, de acuerdo a la categoría.
- Enviar correo adjuntando formato de inscripción, currículum y comprobante de pago a socios@somib.org.mx.
- Se emitirá carta de aceptación y constancia de membresía por parte de la mesa directiva (aprobada la solicitud).
- Para mayor información sobre los beneficios, ingresar a: www.somib.org.mx.

Datos bancarios

- **Beneficiario:** Sociedad Mexicana de Ingeniería Biomédica A.C.
- **Banco:** Banamex-Citibank
- **Sucursal:** 7010
- **Cuenta:** 5953168
- **CLABE:** 002760701059531688
- **SWIFT Code:** BNMXXMXXMM



AUTORES

Los trabajos a publicar en la RMIB, deben ser originales, inéditos y de excelencia. Los costos de publicación para autores son los siguientes:

NO SOCIOS: \$4,060.00 PESOS MXN (INCLUYE I.V.A.)

SOCIOS: \$1,276.00 PESOS MXN (INCLUYE I.V.A.)

PUBLICIDAD

A las empresas e instituciones interesadas en publicitar su marca o productos en la RMIB, los costos por número son los siguientes:

MEDIA PLANA: \$4,999.00 PESOS MXN (INCLUYE I.V.A.)

UNA PLANA: \$6,799.00 PESOS MXN (INCLUYE I.V.A.)

CONTRAPORTADA: \$7,799.00 PESOS MXN (INCLUYE I.V.A.)

FORROS INTERIORES: \$7,799.00 PESOS MXN (INCLUYE I.V.A.)

DESCUENTO DEL **20%** AL CONTRATAR PUBLICIDAD EN DOS O MÁS NÚMEROS.

La inserción de la publicidad será publicada en el libro electrónico y en el área de patrocinios en el sitio Web de la revista (RMIB), disponible en:

<http://rmib.mx>

Fundador

Dr. Carlos García Moreira

COMITÉ EDITORIAL

Editora en Jefe

Dra. Nelly Gordillo Castillo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CIUDAD JUÁREZ

Nivel nacional

Dr. Rafael Eliecer González Landaeta

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CIUDAD JUÁREZ

Dr. Hugo Abraham Vélez Pérez

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

Dr. Jorge Isaac Chairez Oria

INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

Dr. Christian Chapa González

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CIUDAD JUÁREZ

Dr. José Bargas Díaz

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Dr. Arturo Minor Martínez

CINVESTAV - IPN MÉXICO

Dra. Rebeca del Carmen Romo V.

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

Nivel internacional

Dr. Jorge Armony

MCGILL UNIVERSITY (CAN)

Dr. Marc Madou

UNIVERSITY OF CALIFORNIA AT IRVINE (EUA)

Dr. Max. E. Valentinuzzi

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES (ARG)

Dr. Christopher Druzgalski

CALIFORNIA STATE UNIVERSITY AT LONG BEACH (EUA)

Dr. Mario J. Romero Ortega

THE UNIVERSITY OF TEXAS AT DALLAS (EUA)

Dr. Eduard Montseny Masip

UPC - BARCELONA TECH (ESP)

Dr. Renato García Ojeda

UNIVERSIDAD FEDERAL DE SANTA CATARINA (BRA)

Dr. Hugo Leonardo Rufiner

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL LITORAL (ARG)

Dra. Pilar Sobrevilla Frisón

UPC - BARCELONA TECH (ESP)

Índices

La Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica aparece en los siguientes índices científicos:

Sistema de Clasificación de Revistas Científicas y Tecnologías del CONACYT - Q4, SCOPUS, SciELO, REDALyC, EBSCO, LATIN-DEX, Medigraphic Literatura Biomedica, Sociedad Iberoamericana de Información Científica - SIIC.

www.rmib.mx

ISSN 2395-9126

Editor Técnico y en Internet

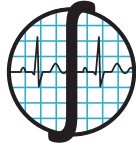
Enrique Ban Sánchez

Se autoriza la reproducción parcial o total de cualquier artículo a condición de hacer referencia bibliográfica a la Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica y enviar una copia a la redacción de la misma.



Sociedad Mexicana de Ingeniería Biomédica

Plaza Buenavista #2, Col. Buenavista, Del. Cuauhtémoc, C.P. 06350, Ciudad de México, México, (555) 574-4505



SOMIB
Sociedad Mexicana
de Ingeniería Biomédica

MESA DIRECTIVA

Ing. Herberth Bravo Hernández

PRESIDENTE

M. en C. Ana Luz Portillo Hernández

VICEPRESIDENTE

Dra. Dora Luz Flores Gutiérrez

SECRETARIO

Ing. Carlos Graniel Tamayo

TESORERO

Dra. Nelly Gordillo Castillo

EDITORA DE RMIB

Afiliada a:

International Federation of Medical and Biological Engineering (IFMB-IUPSM-ICSU)
Federación de Sociedades Científicas de México, A.C. (FESOCIME)
Consejo Regional de Ingeniería Biomédica para América Latina (CORAL)

SOMIB

Plaza Buenavista #2, Col. Buenavista Del. Cuauhtémoc, C.P. 06350 Ciudad de México, México (555) 574-4505
www.somib.org.mx

REVISTA MEXICANA DE INGENIERÍA BIOMÉDICA, Vol. 39, No. 1, Enero-Abril 2018, es una publicación cuatrimestral editada por la Sociedad Mexicana de Ingeniería Biomédica A.C., Plaza Buenavista #2, Col. Buenavista, Del. Cuauhtémoc, Ciudad de México, 06350, (555) 574-4505, www.somib.org.mx, rmib.somib@gmail.com. Editor responsable: Nelly Gordillo Castillo. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo No. 04-2015-041310063800-203, ISSN (impreso) 0188-9532; ISSN (electrónico) 2395-9126, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Responsable de la última actualización de este número: Lic. Enrique Federico Ban Sánchez, Plaza Buenavista #2, Col. Buenavista, Del. Cuauhtémoc, Ciudad de México, 06350, (555) 574-4505, fecha de última modificación, 15 de diciembre de 2016.

El contenido de los artículos, así como las fotografías son responsabilidad exclusiva de los autores. Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización de la Sociedad Mexicana de Ingeniería Biomédica.

Disponible en línea:

www.rmib.mx

CONTENIDO
CONTENTS

Índice	p 217	Artículo de investigación	p 259
		Sistema Vestible para la Detección Simultánea y No Invasiva del ECG y el Flujo Sanguíneo	
Artículo de investigación	p 218	<i>Wearable System for Simultaneous and Noninvasive Detection of ECG and Blood Flow</i>	
Ablación cardiaca auricular: estrategias guiadas por el mapeo de electrogramas			
<i>Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: Electrogram-Guided Methods</i>			
Artículo de investigación	p 235	Artículo de investigación	p 272
Visualizando Gammagramas Óseos en Colores		Bioactividad y pruebas de hemólisis de compósitos de hidroxiapatita zirconia (HAp/ZrO ₂ -8Y ₂ O ₃) para implantes óseos	
<i>Displaying Bone Scans in Color</i>		<i>Bioactivity and hemolysis test of hydroxyapatite/zirconia composites (HAp/ZrO₂-8Y₂O₃) for bone implants</i>	
Artículo de investigación	p 248	Artículo de investigación	p 281
Modeling the Social and Epidemiological Causes of Hearing Loss		Physiological Effects of Blue Pulsed LED in an Indoor Lighting Environment	
<i>Modelando las Causas Sociales y Epidemiológicas de la Pérdida de Audición</i>		<i>Efectos Fisiológicos de Luz LED Azul Intermitente en un Ambiente de Iluminación en Interiores</i>	

[dx.doi.org/10.17488/RMIB.39.3.1](https://doi.org/10.17488/RMIB.39.3.1)

E-LOCATION ID: e201742

Ablación cardiaca auricular: estrategias guiadas por el mapeo de electrogramas

Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: Electrogram-Guided Methods

A. Orozco-Duque^{1,2}, C. Morillo³, C. Tobón⁴, J. P. Ugarte⁵, J. Bustamante²

¹Grupo de Investigación e Innovación Biomédica, Instituto Tecnológico Metropolitano, Medellín, Colombia

²Grupo de Dinámica Cardiovascular, Centro de Bioingeniería, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

³Cardiology Division, Libin Cardiovascular Institute, University of Calgary, Calgary, Canadá

⁴MATBIOM, Facultad de Ciencias Básicas, Universidad de Medellín, Medellín, Colombia

⁵GIMSC, Facultad de Ingenierías, Universidad de San Buenaventura, Medellín, Colombia

RESUMEN

La ablación por radiofrecuencia se ha constituido como la técnica más utilizada para el tratamiento intervencionista de la fibrilación auricular. El aislamiento eléctrico de venas pulmonares se ha convertido en el procedimiento convencional, principalmente en pacientes con fibrilación auricular paroxística. Sin embargo, la tasa de éxito mediante esta técnica en pacientes con fibrilación auricular persistente es alrededor del 50%. Aunque se han propuesto diversas estrategias para guiar al electrofisiólogo en los procedimientos de ablación, estudios recientes muestran que la generación de líneas de ablación adicionales guiadas anatómicamente o mediante mapeo de electrogramas complejos fragmentados, no mejora la tasa de éxito del procedimiento convencional de aislamiento de venas pulmonares. En esta revisión, se consideran las limitaciones que representan los métodos de mapeo electrofisiológicos actuales, las nuevas estrategias de evaluación de los electrogramas y los métodos de procesamiento de señales que se ven propuestos en el futuro más inmediato, para guiar los procedimientos de ablación particularmente en pacientes con fibrilación auricular persistente.

PALABRAS CLAVE: fibrilación auricular; ablación por catéter; electrogramas auriculares

ABSTRACT

Radiofrequency catheter ablation has evolved into an effective treatment option for drug-resistant patients with atrial fibrillation. Electrical isolation of the pulmonary veins has become the standard ablation strategy mainly in patients with paroxysmal atrial fibrillation. However, the success rate of pulmonary veins isolation is about 50% in patients with persistent atrial fibrillation. Although different strategies to guide the electrophysiologist in ablation procedures have been proposed. Recent studies show that the generation of additional ablation lines guided anatomically or by fragmented complex electrograms mapping does not improve the success rate of the conventional pulmonary veins isolation procedure. In this review, we describe the limitations of current electrophysiological mapping methods, the new electrogram evaluation strategies and the signal processing methods that are proposed in the immediate future, to guide ablation procedures, particularly in patients with atrial fibrillation persistent.

KEYWORDS: atrial fibrillation; catheter ablation; atrial electrograms

Correspondencia

DESTINATARIO: Andrés Orozco Duque
INSTITUCIÓN: Instituto Tecnológico Metropolitano
DIRECCIÓN: Carrera 65 #98 A-75, Medellín,
Antioquia, Colombia
CORREO ELECTRÓNICO: andresorozco@itm.edu.co

Fecha de recepción:

4 de diciembre de 2017

Fecha de aceptación:

14 de junio de 2018

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es una de las taquiarritmias más comunes: afecta alrededor del 2% de la población general y su incidencia está aumentando ^[1]. La FA está asociada con anomalías hemodinámicas y eventos tromboembólicos, incrementando 5 veces el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular. En los últimos años, en Latinoamérica se ha alertado sobre los crecientes eventos de accidentes cerebrovasculares debidos a FA ^[2]. Los pacientes con FA son hospitalizados dos veces más que los pacientes sin FA, y su calidad de vida se ve disminuida. Asimismo, la FA genera importantes gastos a los sistemas de salud, solo en Estados Unidos, el gasto anual del tratamiento llega a los US\$26 billones ^[3]. La carga financiera se agudiza en regiones en vía de desarrollo, como Latinoamérica.

La FA se clasifica en paroxística, cuando su duración es menor a 7 días, en persistente, cuando la fibrilación se sostiene por más de 7 días, o en persistente de larga duración cuando la fibrilación continua por más de un año. Para pacientes con FA sintomática el tratamiento se enfoca en restablecer y mantener el ritmo sinusal, en este caso, el manejo se realiza mediante medicamentos antiarrítmicos o a través de la terapia de ablación por radiofrecuencia utilizando catéteres intracavitarios ^[3, 4].

El tratamiento por ablación auricular consiste en la generación de lesiones en el tejido que bloquean la propagación del impulso eléctrico para prevenir la formación y el mantenimiento de la conducción fibrilatoria ^[5]. La ablación por catéter, a diferencia de la medicación antiarrítmica, se convierte en una opción para curar definitivamente la FA, y puede evitar los efectos secundarios del tratamiento farmacológico a largo plazo.

Estudios clínicos han mostrado que la ablación por radiofrecuencia es efectiva en 70% de los pacientes con FA paroxística ^[6]. La guía de la Asociación Americana del Corazón para el manejo de pacientes con fibrilación auricular recomienda la ablación por

catéter, como terapia de primera línea, en pacientes con FA paroxística sintomática, que son refractarios o intolerantes al menos a una medicación antiarrítmica ^[3]. Sin embargo, en pacientes con FA persistente la tasa de éxito, no alcanza el 50% ^[7, 8]. En la misma guía ^[3], la terapia de primera línea en FA persistente es la medicación antiarrítmica, y solo recomienda considerar la ablación en pacientes con FA persistente cuando es refractario o intolerante al menos a una medicación antiarrítmica.

La baja tasa de éxito de la ablación en FA persistente, puede ser una consecuencia del poco entendimiento de los mecanismos que generan y perpetúan la arritmia ^[9]. La mayoría de los procedimientos de ablación para pacientes con FA están basados en consideraciones anatómicas, donde el procedimiento estándar es el aislamiento de venas pulmonares ^[10]. Por otro lado, existen propuestas para realizar ablación guiada por el análisis de las señales adquiridas con los catéteres intracavitarios, dichas señales se conocen como electrogramas (EGM). Estas estrategias están orientadas a la localización de los substratos arritmogénicos, sin embargo, no han sido universalmente aceptadas. Las principales propuestas que han sido probadas en la práctica clínica son la ablación guiada por electrogramas auriculares fragmentados complejos (CFAE) y la ablación de rotores guiados por mapeo panorámico (FIRM) ^[11].

Existen estrategias que se basan en la caracterización y clasificación de los electrogramas. Por ejemplo, mediante el cálculo de la frecuencia dominante ^[12] o el estudio de la entropía ^[13, 14]. Sin embargo, ninguno de estos métodos ha encontrado un consenso en la práctica médica, debido en parte a la dificultad de reproducir los resultados con tasas de éxito similares ^[15].

La problemática a la que se han enfrentado estos métodos para su aceptación es que, a diferencia de la señal ECG, no existe una descripción del todo clara de

los patrones que se pueden encontrar en las señales EGM y no hay un consenso entre los especialistas que defina claramente los tipos de electrogramas asociados a sitios arritmogénicos, lo cual hace que la ablación en FA siga limitada al aislamiento de las venas pulmonares y que cuando se realiza la ablación guiada por electrogramas, esta dependa de la experiencia del electrofisiólogo [16, 17].

Algunos estudios han mostrado que diferentes técnicas para la identificación de electrogramas no identifican necesariamente las mismas áreas de ablación, por lo cual, la caracterización precisa de EGM auriculares que pueden indicar un área particular como objetivo de ablación es actualmente un tema de debate [18].

A partir de esta problemática, el objetivo de este artículo es presentar el estado actual de las estrategias de ablación guiadas por electrogramas y un estado del arte de las propuestas que se reportan en la literatura para desarrollar nuevos métodos que permitan guiar la ablación a partir del procesamiento y análisis de las señales EGM.

El artículo está organizado de la siguiente forma: primero se presentan las tecnologías utilizadas en la práctica clínica para el mapeo electroanatómico, que es la base de los procedimientos de ablación; luego se presentan las principales técnicas de ablación utilizadas en la práctica clínica; posteriormente el artículo se enfoca en presentar las principales propuestas publicadas en la literatura para el análisis de electrogramas, las principales técnicas de procesamiento de señal para caracterización de electrogramas y su aplicación para guiar procedimientos de ablación. Por último, se resumen los esquemas que se han planteado para clasificar los electrogramas de acuerdo con su morfología y se describen las propuestas orientadas a realizar una discriminación de los electrogramas a partir de técnicas de reconocimiento de patrones, incluyendo técnicas de aprendizaje supervisado y semi-supervisado.

MAPEO INTRACARDIACO COMO BASE PARA LOS PROCEDIMIENTOS DE ABLACIÓN

El mapeo electro-anatómico es un procedimiento que permite identificar, caracterizar y localizar una arritmia y es la base para la realización de las terapias de ablación. Los catéteres cuentan con uno o varios electrodos metálicos expuestos en el extremo. Los EGM son adquiridos a través del contacto directo de los electrodos con el tejido endocárdico [19].

En el mapeo electro-anatómico es necesario combinar la información eléctrica contenida en las señales EGM con información anatómica de las aurículas. Ésta se obtiene a partir de lecturas de posicionamiento de la punta del catéter mediante sistemas de triangulación a partir de campos eléctricos o magnéticos.

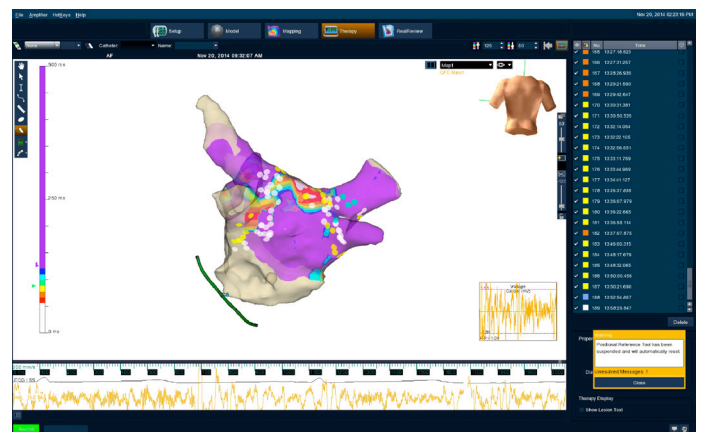


FIGURA 1. Vista posterior de un mapa electroanatómico que representa la reconstrucción 3D de la aurícula izquierda de un paciente. La información eléctrica extraída de los electrogramas se representa en un mapa de color.

Los sistemas de mapeo electroanatómico más utilizados en la práctica clínica a nivel mundial son el EnSite Velocity NavX de St. Jude Medical y el Carto de Biosense Medical, filial de Johnson and Johnson. Estos sistemas proveen la tecnología necesaria para localizar los catéteres en interior de la aurícula y construir mapas anatómicos 3D que permiten al especialista visualizar en qué estructura anatómica auricular está posicionado el catéter [20]. Igualmente, los catéteres pueden registrar

EGM unipolares o bipolares al estar en contacto con la aurícula (La Figura 1 muestra un mapa electroanatómico extraído del sistema NavX).

TÉCNICAS DE ABLACIÓN GUIADAS ANATOMICAMENTE Y SUS LIMITACIONES

El procedimiento estándar de ablación en FA consiste en el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares (PVI). Se realiza aplicando ablación circunferencial o ablación segmentada, con el objetivo de desconectar eléctricamente las venas pulmonares del sistema de propagación del potencial de acción del miocardio. Para su realización, se utilizan los sistemas de mapeo 3D, para guiar los catéteres al interior de la estructura de las aurículas sin necesidad de buscar substratos arritmogénicos mediante el análisis de EGM.

El procedimiento de PVI se basa en la evidencia que la mayoría de los focos ectópicos que desencadenan episodios de FA se localizan en las venas pulmonares [21]. Sin embargo, la FA puede ser iniciada y sostenida por otros gatillos y mecanismos, especialmente en casos de FA persistente. Estudios recientes han demostrado la presencia de circuitos fibrilatorios que generan una conducción de alta frecuencia alrededor de un vértice [22, 23]. Basados en esto, Jalife et al. propusieron la hipótesis del rotor, según la cual, la FA es sostenida por circuitos de micro-reentrada que giran alrededor de un punto de singularidad [22]. Los rotors pueden ser iniciados por latidos ectópicos provenientes de las venas pulmonares, y posteriormente se auto sostienen.

A diferencia de la hipótesis de ondas circulares sugerida a principios del siglo XX, la hipótesis del rotor asegura que no se requiere la presencia de un obstáculo anatómico para que se genere un rotor. Se han estudiado rotors mediante el registro de la propagación del potencial de acción a partir de métodos ópticos en cultivos celulares [24] y en corazones aislados de animales [23]. Recientemente, Narayan et al. han logrado observar rotors utilizando un catéter tipo balón con 64 electro-

dos, generando una mayor evidencia sobre la existencia de rotors en humanos con FA [25].

Por otra parte, Allesie et al., introducen la hipótesis del mecanismo de la “doble capa”, la cual indica que la FA persistente se sostiene debido a una disociación progresiva endo-epicárdica, que va convirtiendo el miocardio en una doble capa de conducción que se autoalimenta constantemente [26]. Esta hipótesis es sustentada con base a estudios electrofisiológicos en pacientes con FA persistente, que indican que las ondas fibrilatorias observadas son de origen “focal” pero sin la presencia de un área con actividad focal sostenida [27], es decir, existe un avance disruptivo de la onda de propagación entre el epicardio y el endocardio. Aunque esta hipótesis explicaría por qué la ablación de FA persistente no es exitosa [28], requeriría de un mapeo endocárdico y epicárdico simultáneo para observarse [29], lo cual es inviable en humanos con la tecnología disponible actualmente.

Otras variantes de la ablación guiada por estructuras anatómicas, sugiere la generación de líneas de ablación adicionales en la aurícula izquierda. Los sitios más comunes para la generación de estas líneas son la pared superior de la aurícula izquierda conectando las lesiones de las venas pulmonares superior derecha e izquierda y la región de tejido entre la válvula mitral y la vena pulmonar inferior izquierda [30]. De esta forma se busca eliminar sitios críticos en el mantenimiento de la FA diferentes a las venas pulmonares.

Un procedimiento de ablación óptimo debería generar la cantidad mínima de líneas de ablación necesarias para eliminar los substratos arritmogénicos que generan o sostienen la arritmia. Sin embargo, en las estrategias guiadas anatómicamente, se generan líneas de ablación que no necesariamente garantizan la eliminación de estos puntos críticos y que, por el contrario, pueden lesionar parte del tejido sano. Para evitar este problema, se han propuesto métodos para realizar

la ablación guiada por EGM en los cuales el resultado del análisis de los EGM es utilizado para detectar sitios objetivos de ablación.

TÉCNICAS DE ABLACIÓN GUIADAS POR ELECTROGRAMAS

A pesar del entendimiento parcial de los mecanismos de generación y perpetuación de la FA, se han propuesto múltiples métodos para realizar la ablación guiada por electrogramas (EGM), entre ellos el mapeo de electrogramas fragmentados y el mapeo panorámico. Es necesario tener en cuenta que debido a la naturaleza desorganizada de la propagación del potencial de acción en FA, es muy difícil hacer el seguimiento de dicha propagación por medio de mapas de activación como se hace en casos de taquicardia y flutter auricular [3].

Electrogramas complejos fragmentados

Una de las estrategias para guiar los procedimientos de ablación basados en los EGM, es el análisis de los llamados electrogramas auriculares fragmentados complejos (CFAE) [31]. La ablación de CFAE es uno de los métodos más utilizados en la práctica clínica, gracias a que ha estado disponible en los equipos comerciales de mapeo cardíaco más usados (*EnSite Velocity NavX* de *St. Jude Medical* y *Carto de Biosense Medical*). Esta aproximación diagnóstica inició en 2004 con Nademanee et al. [31] quien definió genéricamente los CFAE como: 1) Potenciales de EGM auriculares fragmentados que poseen 2 o más deflexiones y/o perturbaciones de la línea base con deflexiones continuas y activación prolongada. 2) EGM auriculares con una longitud de ciclo muy corta (≤ 120 ms) promediado sobre 10 segundos de registro. La Figura 2 ilustra un ejemplo de señal considerada normal y de una señal CFAE.

Nademanee et al. [31] proponen identificar y tratar las áreas con CFAE como sitios susceptibles de ablación. Sin embargo, estudios posteriores han reportado resultados contradictorios [32, 33] y por ello este método tiene

múltiples críticos [34, 35]. Uno de los problemas es que la definición de CFAE es muy general y no distingue entre diferentes morfologías presentes en los electrogramas fragmentados, por lo tanto, se caracteriza como CFAE a una familia muy amplia de señales que no necesariamente están relacionadas con substratos arritmogénicos [36]. Esto conlleva a una interpretación subjetiva de cuáles son los EGM fragmentados que verdaderamente pueden garantizar que el procedimiento de ablación sea exitoso [16, 37].

Los estudios realizados para comparar las estrategias propuestas de ablación en FA persistente presentan mucha variación en los resultados y por lo tanto actualmente no es claro qué tipo de ablación presenta mejor desempeño. Por ejemplo, mientras los estudios de Nademanee et al. reportan un éxito del 91% sin recurrencia durante un año [31], Oral et al. no lograron reproducir dichos resultados y reportan una tasa de éxito solo del 40% [32], mientras que Elayi et al. alcanzaron un 69% de éxito [38]. Los estudios que utilizan PVI con ablación lineal reportan tasas de éxito que oscilan entre 11% y 74%. Así mismo, estudios que describen una estrategia de ablación secuencial (PVI + líneas + CFAE), reportan tasas de éxito entre 38% y 62% [7, 39]. En general, la tasa de éxito promedio en FA persistente utilizando PVI + CFAE es de 47%, lo cual es muy cercano a los reportes para ablación donde solo se hace PVI (40%) [40]. Recientemente, Verma et al. en el estudio STAR-AF II, el cual incluyó el seguimiento de 549 pacientes, concluyeron que bajo las técnicas actuales lo más recomendable es realizar únicamente PVI [35].

Respecto a lo anterior, es necesario enfatizar que los descriptores utilizados para detectar CFAE, implementados en los dispositivos de mapeo intracardiaco utilizados en la mayoría de los estudios, están basados en la definición de Nademanee, que como se mencionó, es una definición cualitativa que no diferencia los patrones presentes en las señales EGM fragmentadas. Por otra parte, la poca reproducibilidad de los resulta-

dos se debe principalmente a que la definición de CFAE es muy amplia, y hace necesario que el electrofisiólogo evalúe visualmente las señales y a partir de su experiencia, seleccione los CFAE que pueden indicar un sitio objetivo de ablación [41, 42]. Lo anterior implica que la clasificación binaria de señales EGM entre CFAE y no-CFAE es insuficiente. Este hecho, influye de una manera importante en los diferentes estudios clínicos.

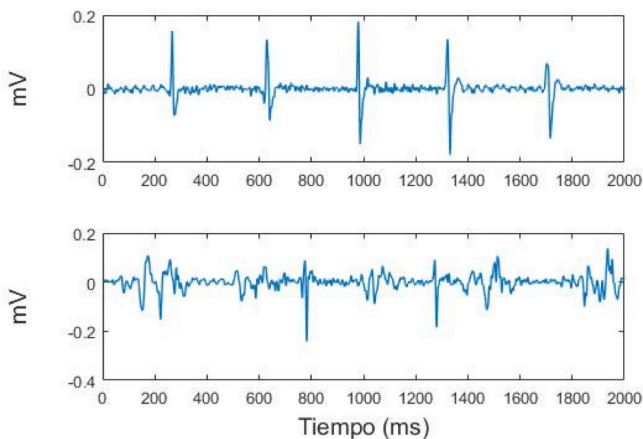


FIGURA 2. Ejemplo de señales EGM. Arriba una señal donde se observan las activaciones locales de forma organizada y abajo una señal fragmentada (CFAE).

Si bien la ablación guiada por CFAE tuvo un auge importante en los últimos años, su utilización ha sido cuestionada recientemente por los estudios START-AF-II y CHASE AF [35, 43]. En respuesta a esto, Narayan et al. han propuesto un nuevo método de ablación guiado por mapeo panorámico, con el cual se realiza un seguimiento a la propagación de la conducción eléctrica a través de la aurícula [44]. El método propuesto y desarrollado por Narayan et al. se basa en un mapeo panorámico intracardiaco de las 2 aurículas, utilizando catéteres tipo balón con 64 electrodos. Dicho catéter cuenta con 8 líneas longitudinales, cada una con 8 electrodos, con lo cual se cubre casi toda la aurícula. Las señales son adquiridas y procesadas, mediante un patentado basado en mapas de fase, para

determinar los patrones de propagación eléctrica presentes en cada paciente. Utilizando mapas isocrónicos, se determina el centro del rotor como zona objetivo de ablación para revertir la arritmia [25]. El método recibe el nombre de *Focal Impulse and Rotor Modulation* (FIRM) [11]. A partir de dicho método, un estudio prospectivo realizado en 92 pacientes (llamado CONFIRM) reportó la detección de rotores en humanos como fuentes conductoras de la arritmia [45].

Este esquema fue desarrollado bajo la hipótesis de la existencia de rotores estables, lo cual ha sido debatido y permanece como tema abierto [26]. Adicionalmente, a pesar de los resultados publicados por Narayan et al., varios autores cuestionan el método FIRM. Allesie y de Groot, sostienen que los resultados de Narayan et al. no son concluyentes y que todavía se deben realizar estudios adicionales en otros centros para validarlos [29]. Sostienen además que el método de Narayan utiliza un mapeo de baja resolución (64 electrodos), respecto a otros estudios en los que se ha realizado mapeo epicárdico en humanos con 128 y 256 electrodos, en los cuales no se observaron rotores estables en humanos [26, 46]. Buch et al. [47] realizaron un estudio de cohortes en dos centros médicos de Estados Unidos con 43 pacientes en el cual utilizaron el método FIRM encontrando una eficacia muy pobre, en contravía de lo reportado por los estudios de Narayan et al. Ellos concluyen que aún se requieren una serie de estudios aleatorizados para comprobar la eficacia y utilidad crítica del método FIRM.

PROPUESTAS DE MAPEO BASADO EN LA CARACTERIZACIÓN DE LOS ELECTROGRAMAS

En FA persistente la morfología de los electrogramas es muy desorganizada y dificulta la detección de las ondas de activación, lo que conlleva a imprecisiones en la localización de los substratos arritmogénicos a partir del mapeo panorámico. Por otra parte, las estrategias basadas en CFAE, dependen en gran medida de la capacidad del especialista de discriminar que tipo

CFAE deben ser seleccionados para guiar la ablación. Como alternativa, en la literatura se han generado varias propuestas basadas en el procesamiento de las señales EGM con herramientas matemáticas que buscan caracterizar las señales por medio de índices o descriptores que no dependen del concepto de CFAE definido por Nademanee, y que puedan cuantificar las formas de onda encontradas en estas señales. Características basadas en la morfología de la señal ^[48], en el análisis en el dominio de la frecuencia ^[49], o en descriptores no lineales ^[50], han mostrado resultados prometedores en estudios sobre modelos computacionales o sobre modelos animales, pero todavía requieren ser validados antes de su aplicación en la práctica clínica. A continuación, se describen los desarrollos más relevantes en este sentido.

Estudios clínicos han mostrado que los sitios anatómicos que representan substratos de FA están caracterizados por señales EGM con un alto grado de desorganización y ondas de activación de alta frecuencia ^[51]. De acuerdo a esto, algunas propuestas para el procesamiento de la señal EGM están orientadas a calcular índices que cuantifican la frecuencia de las ondas de activación y la longitud del ciclo, tanto de los potenciales regulares como de los potenciales fragmentados. Posteriormente los algoritmos se han orientado a la caracterización del nivel de organización de la señal.

Para medir el grado de organización espacial de las ondas de activación durante FA, Botteron y Smith ^[52] propusieron un método de pre-procesamiento que genera una forma de onda variante en el tiempo proporcional a la amplitud de los componentes de alta frecuencia en el EGM auricular; esta señal resultante corresponde a la envolvente del EGM. Este método ha sido utilizado para calcular diferentes índices, basados en la aplicación de la transformada de Fourier, para encontrar el espectro de potencia de la envolvente de la señal EGM: frecuencia dominante (DF), índice de organización (OI) e índice de regularidad (RI) ^[53, 54].

Sin embargo, existen autores que han discutido la utilidad práctica del análisis del DF, ya que es sensible al método de adquisición de la señal, a la relación señal a ruido (SNR), a la despolarización de campo lejano ventricular y a la complejidad de la señal ^[55, 56]. Faes et al. ^[48] desarrollaron un método para cuantificar la organización de EGM bipolares simples, adquiridos en una aurícula humana durante FA. El algoritmo se basa en la comparación entre pares de ondas de activación para estimar su similitud morfológica, y retorna una medida llamada índice de similitud, el cual mide el grado de repetitividad en el tiempo de las ondas de activación.

Algunos autores han propuesto métodos basados en transformadas tiempo-frecuencia para la caracterización de la señal EGM o para la segmentación de la señal con el fin de detectar las ondas de activación y los segmentos con actividad eléctrica, ya sea de campo cercano -activaciones que representan la activación local- o de campo lejano -que representan las activaciones de zonas diferentes a las inmediaciones del catéter ^[57]. Houben, de Groot y Allesie ^[57] utilizaron la descomposición wavelet en EGM unipolares en FA para la detección automática de ondas de activación locales durante FA, a partir de las cuales se cuantifican los potenciales primarios y el grado de fragmentación de los EGM. Kremen et al. ^[58] propusieron un método basado en la transformada wavelet discreta para la detección de los segmentos con actividad eléctrica. De acuerdo a esta propuesta, se identificó que en señales EGM con una frecuencia de muestreo de 1000 Hz, el coeficiente de detalle 3 contiene información relevante para la detección de las ondas de activación.

Por otro lado, algunos estudios han propuesto la utilización de métodos no lineales para el estudio del fenómeno de fragmentación en los EGM auriculares ^[59, 60]. Ganesan et al. ^[61] evaluaron la aplicación de la entropía de Shannon para detectar electrogramas fragmentados en un modelo computacional 2D, en modelos in-vivo (ratas y ovejas) y en pacientes con FA persistente. En

este estudio encontraron que las áreas de alta entropía están relacionadas con rotores en los modelos computacionales y los modelos in-vivo, pero los resultados en humanos mostraron áreas de alta entropía que no están relacionadas con los mapas de CFAE generados por los equipos comerciales, y no fue posible distinguir a qué tipo de substrato se podrían asociar.

Han sido propuestas medidas de entropía basadas en la teoría de dinámica no lineal como la entropía aproximada (ApEn) y la entropía Sample (SampEn) para la evaluación del nivel de fragmentación de señales EGM, y se ha evaluado su relación con la detección de rotores en modelos computacionales que simulan la conducción fibrilatoria auricular [62, 63]. También se ha propuesto la utilización de métodos de análisis multifractal en la evaluación de diferentes niveles de fragmentación en los electrogramas [64, 65]. Sin embargo, estos métodos requieren nuevos estudios para su validación y aún no están siendo utilizados en la práctica clínica.

ESQUEMAS DE CLASIFICACIÓN PARA EL ANÁLISIS DE ELECTROGRAMAS

Los patrones de propagación en FA tienen una alta complejidad por lo que caracterizar las señales que se adquieren a través de un solo descriptor, por ejemplo, la frecuencia dominante, la entropía de Shannon o la entropía aproximada, puede no ser suficiente. Teniendo en cuenta esto, algunas investigaciones han abordado el tema como un problema de reconocimiento de patrones. Se han propuesto esquemas basados en modelos de aprendizaje supervisado para detectar los electrogramas con alto nivel de fragmentación [66, 67]. Estos métodos requieren un sistema de clasificación abalado por expertos que permita generar un conjunto de señales etiquetadas para ser utilizadas en el proceso de entrenamiento de los algoritmos de aprendizaje supervisado. Aunque no existe un consenso en cuanto a la clasificación de los electrogramas, en la literatura se han planteado algunos esquemas de clasificación, basados principalmente en el nivel de

organización de la señal y en el porcentaje de actividad eléctrica presente en la señal. A continuación, se resumen estos esquemas, los cuales sirven como base para los métodos de reconocimiento de patrones.

Clasificación de acuerdo al esquema de Wells

Uno de los primeros sistemas de clasificación de señales EGM fue propuesto por Wells et al. [68] quienes distinguieron los EGM auriculares en cuatro tipos basados en la presencia de activaciones en el EGM y la naturaleza de su línea base:

- › **Tipo I:** Ondas de activación discretas separadas por una línea base isoeletrica libre de perturbación.
- › **Tipo II:** Ondas de activación con varias perturbaciones y línea base no isoeletrica.
- › **Tipo III:** EGM en los cuales se dificulta la identificación de ondas de activación o la distinción de una línea base definida.
- › **Tipo IV:** Definido como el tipo III en el que adicionalmente se presentan periodos alternantes con características del tipo I o II.

Uno de los principales problemas de esta clasificación es que no tiene un criterio definido y cuantificado para evaluar que se puede considerar una perturbación de la línea base, y no tiene en cuenta diferentes morfologías que puedan aparecer en las ondas de activación, de tal forma que la clasificación se basa en parámetros subjetivos. Por otro lado, los EGM tipo IV están definidos como una señal que cambian su morfología por tramos. Esto dificulta su análisis de tal forma que usualmente solo se consideran los tres primeros tipos.

Clasificación escalada en cuatro niveles de fragmentación

Schilling et al. y Kremen et al. [69, 70] han introducido un sistema de clasificación que puede ser considerado una modificación del criterio de Wells, basado en 4 grupos,

de tal forma que los grupos con más alto nivel, presentan mayor nivel de desorganización o fragmentación:

- › **C0:** EGM auriculares no fragmentados con alta frecuencia.
- › **C1:** EGM fragmentados con actividad periódica (nivel bajo de fragmentación).
- › **C2:** Mezcla de actividad periódica fragmentada y EGM no fragmentados con actividad no periódica (nivel intermedio de fragmentación).
- › **C3:** EGM auriculares de alta frecuencia y con actividad continúa (no se pueden diferenciar ondas de activación discretas de forma regular, lo cual se considera un nivel alto de fragmentación).

Este esquema de clasificación contempla la presencia de diferentes tipos de morfologías en la señal EGM, sin embargo, los criterios no son cuantitativos y esta clasificación depende en gran medida de criterios subjetivos del electrofisiólogo que evalúe las señales.

Clasificación según la duración de la actividad fragmentada

Hunter et al. ^[71] propusieron una clasificación de las señales en 5 tipos, fundamentada, principalmente, en la duración de la actividad fragmentada, con lo que se incluye un criterio adicional cuantitativo para definir los grupos:

- › **Grado 1:** Presencia de actividad fragmentada ininterrumpida en más del 70% de la señal, que se caracteriza por la presencia de deflexiones continuas sin pausa en la línea isoelectrica, con episodios perdurables mayores a 1 segundo. Se consideran continuas si la separación entre deflexiones es menor a 70 ms.
- › **Grado 2:** Actividad fragmentada interrumpida, cuando la actividad fragmentada ocupa más del 70% de la señal, pero no hay episodios perdurables.

- › **Grado 3:** Actividad fragmentada intermitente, cuando la actividad fragmentada ocupa entre 30 y 70% de la señal.
- › **Grado 4:** EGM complejos, definidos como potenciales discretos (≤ 70 ms) y complejos (≥ 5 cambios de dirección), con cualquier tipo de actividad fragmentada ocupando menos del 30% de la señal (de otro modo, estaría considerada como de grado 3).
- › **Grado 5:** Electrogramas normales, potenciales discretos (separación ≥ 70 ms) y simples (< 5 cambios de dirección).

Esta clasificación, aunque incluye criterios cuantitativos, no ha logrado convertirse en un estándar clínico. Algunas limitaciones de este esquema es que no evalúa la morfología de las ondas de activación y no se ha definido una relación directa de cada grupo con los sustratos arritmogénicos críticos en la perpetuación de las arritmias.

Se pueden encontrar algunos paralelismos entre los diferentes tipos de clasificación, ya que estos sistemas se basan en la valoración del nivel de desorganización de la señal, en la Tabla 1 se presenta una descripción de 5 clases de EGM que resume las asociaciones entre las clases definidas en los sistemas descritos anteriormente. La Figura 3, ilustra un ejemplo de señal EGM para cada una de estas 5 clases.

MÉTODOS DE APRENDIZAJE SUPERVISADO PARA LA CLASIFICACIÓN DE LOS ELECTROGRAMAS

Con el fin de utilizar modelos que combinen información de varias características simultáneamente, se han propuesto nuevos métodos basados en esquemas de reconocimiento de patrones. Algunos estudios han propuesto sistemas de reconocimiento de patrones para la detección de diferentes niveles de fragmentación basado en alguno de los esquemas descritos en la sección anterior.

El problema de la detección de patrones en EGM, ha sido abordado principalmente mediante el uso de algoritmos de clasificación basados en aprendizaje supervisado. Nollo et al. ^[72] presentaron un sistema automático para el análisis y clasificación de FA utilizando una máquina de soporte vectorial (SVM) para clasificar entre EGM tipo I, II y III de acuerdo al criterio de Wells. Ellos trabajaron con una base de datos limitada a 100 señales y obtuvieron una exactitud de 97.7%.

Kremen et al. ^[66] propuso un algoritmo para la detección automática de electrogramas fragmentados utilizando un método basado en la teoría de grupos de modelos de evolución adaptativa llamado GAME (*Group of Adaptive Models Evolution*), la cual se basa en

redes neuronales artificiales. Para la caracterización de la señal fue utilizada la transformada wavelet además de otros algoritmos para la extracción de características basados en el dominio del tiempo, el dominio de la frecuencia y en dinámica no lineal. Utilizaron procedimientos de optimización para encontrar la mejor configuración posible de los algoritmos y las características para maximizar la efectividad de la etapa de clasificación. Los algoritmos desarrollados por Kremen et al. fueron validados en una base de datos etiquetada por expertos de acuerdo al criterio de Schilling et al. Los resultados mostraron un promedio de error en la clasificación para todas las clases del 6%, y un error de clasificación de alto grado de fragmentación de 9%.

TABLA 1. Evaluación de la relevancia de las características utilizando el índice FDR. En negrilla se presentan las características seleccionadas para la implementación del clasificador.

Nueva clase	Descripción/clasificación	Hunter	Schilling-Kremen	Wells
A	EGM con activaciones discretas, periódicas y simples.	Grupo 5	Clase 0	Tipo 1
B	EGM con activaciones discretas, periódicas, pero fragmentadas.	Grupo 4	Clase 1	
C	EGM con activaciones discretas pero desorganizadas con actividad no periódica.	Grupo 3	Clase 2	Tipo 2
D	EGM con actividad desorganizada, con segmentos de activación continua y segmentos con actividad discreta pero no periódica y fragmentada.	Grupo 2	Clase 3	Tipo 3
E	EGM auriculares de alta frecuencia y con actividad continúa.	Grupo 1		

Schilling et al. ^[67] implementaron un clasificador basado en un árbol de decisión difuso. Este sistema fue entrenado con una base de datos de 429 señales etiquetadas en 4 clases. En total utilizaron 18 características entre las que se incluyen descriptores en el dominio del tiempo, información a partir del espacio de fase, descriptores basados en wavelet, características basadas en la amplitud y el índice de similitud propuesto por Faes et al.

El trabajo reporta una tasa de aciertos para clasificar entre 4 clases del 80.6%. Duque et al. ^[73] reportan un esquema basado en un clasificador K-NN y una combinación de 41 características seleccionadas por medio de un algoritmo genético. Las características incluyen descriptores en el tiempo, la frecuencia, tiempo-frecuencia y características no lineales. Este clasificador obtuvo una tasa de aciertos de 91% trabajando en la misma base de datos de Schilling et al.

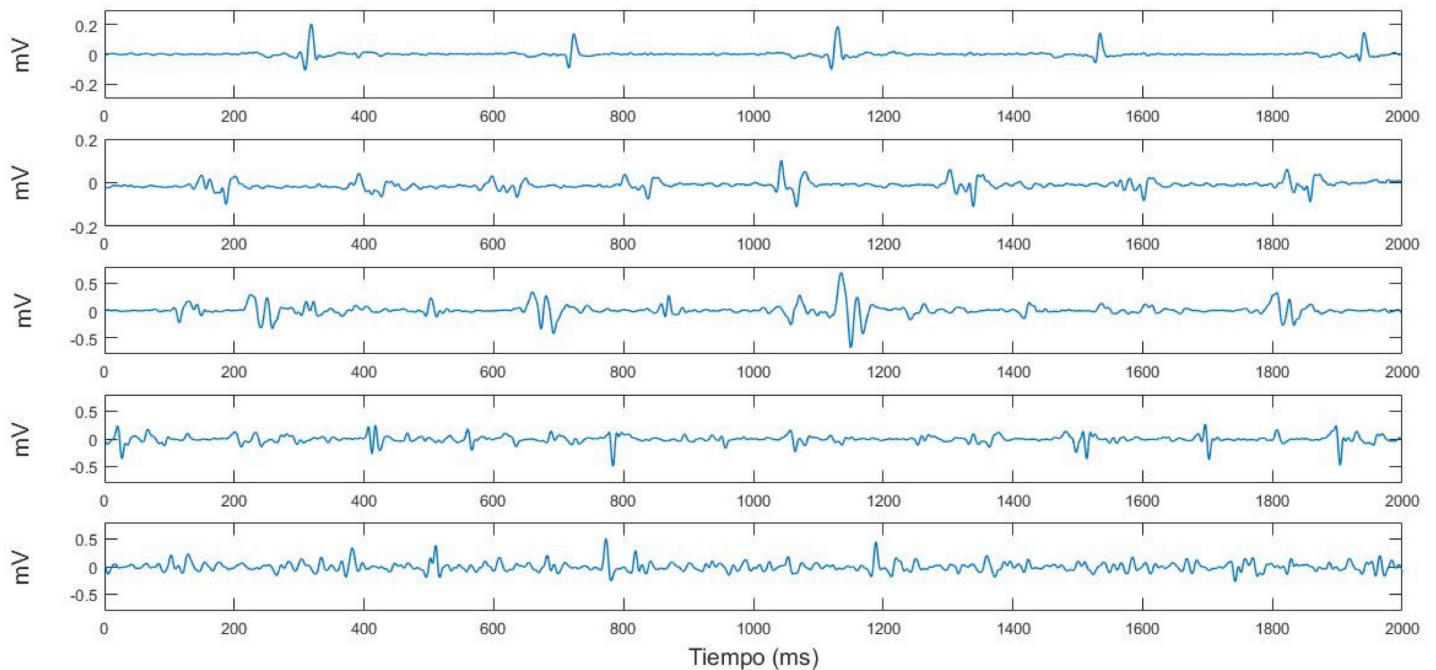


FIGURA 3. Patrones de señales EGM de acuerdo a las clases definidas en la Tabla 1.

La metodología basada en clasificadores supervisados podría ser incorporada en un sistema de mapeo para facilitar la identificación de potenciales fragmentados y así guiar los procedimientos de ablación, sin embargo, ninguno de los esquemas descritos anteriormente ha sido aplicado en la práctica clínica. Una de las limitaciones radica en que estos sistemas dependen de un proceso de entrenamiento a partir de señales etiquetadas manualmente bajo los parámetros definidos por un determinado grupo de investigación, lo cual, debido al poco conocimiento de las morfologías presentes en las señales EGM y la falta de un estándar para clasificar las señales, hace que la solución encontrada esté sesgada por las propiedades estadísticas de la base de datos utilizada en el entrenamiento, y por la subjetividad del grupo de investigación que etiqueta las señales.

Otra limitación, es que hasta hoy no se ha logrado hacer una relación precisa entre las diferentes clases de electrogramas con los substratos arritmogénicos, y, por lo tanto, no ha sido posible validar en la clínica los procedimientos de ablación guiados por la clasifi-

cación de electrogramas. Una de las principales limitaciones para el desarrollo de técnicas que guíen la ablación es que las tecnologías actuales no permiten hacer un seguimiento preciso de la propagación del potencial de acción sobre la aurícula humana, dificultando la identificación directa del patrón de propagación real en cada paciente.

MÉTODO DE APRENDIZAJE SEMI-SUPERVISADO PARA GUIAR PROCEDIMIENTOS DE ABLACIÓN

Con el fin de superar las limitaciones presentes en los métodos de reconocimiento de patrones basados en aprendizaje supervisado, Orozco-Duque et al. han propuesto un método de mapeo electro-anatómico basado en técnicas de agrupamiento semi-supervisado que permite la localización sobre la superficie auricular de las diferentes morfologías presentes en las señales EGM [74]. Este método, llamado FEPMAP (*fractionated-electrogram-patterns-mapping*), puede ser aplicado bajo las condiciones en que se realiza el mapeo electroanatómico, utilizando equipos comerciales como los equipos NavX y Carto.

La ventaja del esquema semi-supervisado, respecto a los esquemas supervisados, es que tiene una menor dependencia a las propiedades estadísticas del conjunto de señales etiquetadas utilizadas como información externa. El método FEPMAP, permite realizar una evaluación paciente-específico, para lo cual sólo se utiliza una pequeña cantidad de señales etiquetadas correspondientes a la clase 0, es decir, señales no fragmentadas. Esto permite una mayor generalización del modelo, por lo que es posible la identificación de morfologías de las ondas de activación con características estadísticas diferentes a las descritas por las bases de datos etiquetadas de las que se dispone. Esta propiedad es importante en la discriminación de las morfologías de los EGM, ya que no existe una definición estándar de fragmentación que describa claramente las clases que pueden ser encontradas en estas señales.

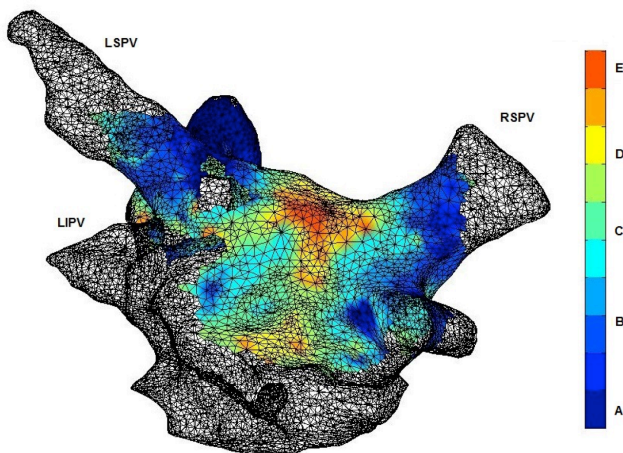


FIGURA 4. Mapa electroanatómico generado con el método FEPMAP. Vista de la pared posterior de la aurícula izquierda de un paciente con FA. La barra de color indica el nivel de desorganización de la señal de acuerdo a las clases definidas en la Tabla 1. La zona roja indica actividad continua y desorganizada y podría estar asociada a un sitio crítico de actividad fibrilatoria.

El método semi-supervisado, permite que la implementación del sistema pueda llevarse a cabo con señales adquiridas en condiciones diferentes a las utilizadas en la base de datos de entrenamiento, por ejemplo,

cuando se utilizan diferentes tipos de catéteres. La Figura 4 presenta un mapa generado bajo el método FEPMAP a partir de las señales adquiridas en un paciente de FA persistente con un electrodo circular tipo LASSO® y utilizando el sistema NavX® (St Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA).

CONCLUSIONES

La ablación en FA persistente continúa siendo un tema de investigación abierto que requiere de un mayor conocimiento en los mecanismos que perpetúan la arritmia y que exige múltiples esfuerzos multidisciplinarios para aumentar las tasas de éxito.

Se han logrado avances significativos en el entendimiento de los mecanismos de la FA en la última década, los cuales han permitido el desarrollo de técnicas de ablación particularmente en los pacientes con FA paroxística. Múltiples estudios clínicos recientes en pacientes con FA persistente indican que agregar el procedimiento de ablación guiada por electrogramas fraccionados o la generación de líneas guiadas anatómicamente no incrementan la tasa de éxito, comparado con realizar exclusivamente el aislamiento de las venas pulmonares.

Estos hallazgos han dado pie a propuestas de modalidades novedosas de mapeo en FA persistente, basadas en métodos y herramientas avanzadas de procesamiento de señales. Los métodos de reconocimiento de patrones tanto supervisados como semi-supervisados podrían usarse como un complemento en la evaluación de sitios objetivos de ablación, ya que permite observar la distribución de las diferentes morfologías de las señales EGM sobre la reconstrucción 3D de la aurícula realizada durante los procedimientos de mapeo.

Estos métodos, aunque ha mostrado evidencia prometedora en el laboratorio respecto a su desempeño en el análisis de señales EGM, deben ser evaluados en estudios clínicos de cohortes amplias para establecer

la relación entre los patrones encontrados en las señales EGM con los substratos arritmogénicos y los diferentes mecanismos que sostienen la arritmia en el paciente. Igualmente, deben someterse a estudios clínicos para demostrar su eficacia para guiar procedimientos de ablación en pacientes con FA persistente.

AGRADECIMIENTOS

Al Departamento de Ciencias, Tecnología e Innovación COLCIENCIAS, Colombia; por el soporte en el recurso humano comprometido en plaza de becario de formación doctoral, y el proyecto de investigación contrato 121056933647.

REFERENCIAS

- [1] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* [Internet] 2010 [cited 2014 Jan 21];31(19):2369-429. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20802247>
- [2] Cantú C, True Hills M, Massaro A, Goto S, Hu H-H, Quek DK, et al. Atrial Fibrillation-Related Stroke across Latin America : A Preventable Problem Working Group Recommendations Atrial Fibrillation-Related Stroke across Latin America : A Preventable Problem Working Group Recommendations. 2012.
- [3] January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* [Internet] 2014;64(21):e1-76. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109714017409?via%3Dihub>
- [4] Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm a J, Chen S-A, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a re. *Heart Rhythm* [Internet] 2012 [cited 2014 Jan 22];9(4):632-696. e21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22386883>
- [5] Roten L, Derval N, Jais P. Catheter ablation for persistent atrial fibrillation: elimination of triggers is not sufficient. *Circ Arrhythm Electrophysiol* [Internet] 2012 [cited 2014 Nov 3];5(6):1224-32; discussion 1232. Available from: <https://goo.gl/mG1Fhm>
- [6] Cappato R, Calkins H, Chen S-A, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2010;3(1):32-8.
- [7] Brooks AG, Stiles MK, Laborderie J, Lau DH, Kuklik P, Shipp NJ, et al. Outcomes of long-standing persistent atrial fibrillation ablation: A systematic review. *Hear Rhythm* 2010;7(6):835-46.
- [8] Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni AP, Tavazzi L, Vardas P, et al. The Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study: An European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2014;35(22):1466-78.
- [9] Mathew ST, Patel J, Joseph S. Atrial fibrillation: mechanistic insights and treatment options. *Eur J Intern Med* [Internet] 2009 [cited 2014 Nov 3];20(7):672-81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19818285>
- [10] Yaksh A, Kik C, Knops P, Roos-Hesselink JW, Bogers a JJC, Zijlstra F, et al. Atrial fibrillation: to map or not to map? Netherlands Hear J [Internet] 2014;22(6):259-66. Available from: <http://www.pubmed-central.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4031356&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- [11] Narayan SM, Krummen DE, Enyeart MW, Rappel WJ. Computational Mapping Identifies Localized Mechanisms for Ablation of Atrial Fibrillation. *PLoS One* 2012;7(9).
- [12] Chang S-L, Chen Y-C, Hsu C-P, Kao Y-H, Lin Y-K, Lin Y-J, et al. Electrophysiological characteristics of complex fractionated electrograms and high frequency activity in atrial fibrillation. *Int J Cardiol* [Internet] 2013 [cited 2014 Nov 3];168(3):2289-99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23465221>
- [13] Ganesan AN, Kuklik P, Lau DH, Brooks AG, Baumert M, Lim WW, et al. Bipolar Electrogram Shannon Entropy at Sites of Rotational Activation: Implications for Ablation of Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2013;6(1):48-57.
- [14] Ugarte JP, Tobón C, Orozco-Duque A, Becerra MA, Bustamante J. Effect of the electrograms density in detecting and ablating the tip of the rotor during chronic atrial fibrillation: an in silico study. *EP Europace* 2015; 17 (Issue suppl_2): ii97-ii104
- [15] Verma A, Jiang C, Betts T, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, et al. Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2015;372:1812-22.
- [16] Berenfeld O, J. Jalife. Complex Fractionated Atrial Electrograms Is this the Beast to Tame in AF. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4(4):426-8.
- [17] Almeida TP, Jr JLS, Chu GS, Ng GA, Schindwein FS, Sciences C, et al. Different Definitions of Complex Fractionated Atrial Electrograms do not Concur with the Clinical Perspective. *Comput Cardiol* (2010) 2013;40:1055-8.
- [18] Ciaccio EJ, Biviano AB, Whang W, Garan H. Identification of Recurring Patterns in Fractionated Atrial Electrograms using New Transform Coefficients. *Biomed Eng Online* [Internet] 2012 [cited 2012 May 4];11(1):4. Available from: <http://www.biomedical-engineering-online.com/content/11/1/4>
- [19] Eitel C, Hindricks G, Dagues N, Sommer P, Piorkowski C. EnSite Velocity cardiac mapping system: a new platform for 3D mapping of cardiac arrhythmias. *Expert Rev Med Devices* [Internet] 2010;7(2):185-92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20214424>
- [20] Rolf S, Hindricks G, Sommer P, Richter S, Arya A, Kosiuk J, et al. Electroanatomical Mapping Of Atrial Fibrillation : Review Of The Current Techniques And Advances. *J Atr Fibrillation* 2015;7(4).
- [21] Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *N Engl J Med* 1998;339(10):659-66.
- [22] Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: A mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2002;54(2):204-16.
- [23] Kalifa J, Tanaka K, Zaitsev A V, Warren M, Vaidyanathan R, Auerbach D, et al. Mechanisms of wave fractionation at boundaries of high-frequency excitation in the posterior left atrium of the isolated sheep heart during atrial fibrillation. *Circulation* 2006;113(5):626-33.
- [24] Umopathy K, Masse S, Kolodziejska K, Veenhuyzen GD, Chauhan VS, Husain M, et al. Electrogram fractionation in murine HL-1 atrial monolayer model. *Heart Rhythm* 2008;5(7):1029-35.
- [25] Narayan SM, Patel J, Mulpuru S, Krummen DE. Focal impulse and rotor modulation ablation of sustaining rotors abruptly terminates persistent atrial fibrillation to sinus rhythm with elimination on follow-up: A video case study. *Hear Rhythm* 2012;9(9):1436-9.
- [26] Allesie MA, De Groot NMS, Houben RPM, Schotten U, Boersma E, Smeets JL, et al. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease longitudinal dissociation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2010;3(6):606-15.

- [27] Lee G, Kumar S, Teh A, Madry A, Spence S, Larobina M, et al. Epicardial wave mapping in human long-lasting persistent atrial fibrillation: Transient rotational circuits, complex wavefronts, and disorganized activity. *Eur Heart J* 2014;35(2):86-97.
- [26] van Marion MSc DMS, Lanter Md EAH, Wiersma MSc M, Allesie 28 PhD MA, Brundel PhD BBJM, de Groot Md PhD NMS. Diagnosis and Therapy of Atrial Fibrillation: The Past, The Present and The Future. *J Atr Fibrillation* 2015;8(2):1216.
- [29] Allesie M, de Groot N. CrossTalk opposing view: Rotors have not been demonstrated to be the drivers of atrial fibrillation. *J Physiol* 2014;592(15):3167-70.
- [30] Clarnette JA, Brooks AG, Mahajan R, et al. Outcomes of persistent and long-standing persistent atrial fibrillation ablation: a systematic review and meta-analysis. *EP Eur* [Internet] 2017;(February):1-11. Available from: <https://goo.gl/mnZMZZ>
- [31] Nademane K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: Mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(11):2044-53.
- [32] Oral H, Chugh A, Good E, Wimmer A, Dey S, Gadeela N, et al. Radiofrequency catheter ablation of chronic atrial fibrillation guided by complex electrograms. *Circulation* 2007;115(20):2606-12.
- [33] Chen J, Lin Y, Chen L, Yu J, Du Z, Li S, et al. A decade of complex fractionated electrograms catheter-based ablation for atrial fibrillation: Literature analysis, meta-analysis and systematic review. *IJC Hear Vessel* 2014;4(1):63-72.
- [34] Narayan SM, Shivkumar K, Krummen DE, Miller JM, Rappel WJ. Panoramic electrophysiological mapping but not electrogram morphology identifies stable sources for human atrial fibrillation: Stable atrial fibrillation rotors and focal sources relate poorly to fractionated electrograms. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2013;6(1):58-67.
- [35] Verma A, Jiang C, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, et al. Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2015;372(19):1812-22.
- [36] Kirchhof P, Calkins H. Clinical update Catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2017;38:20-6.
- [37] Reddy VY. Atrial Fibrillation: Unanswered Questions and Future Directions. *Cardiol Clin* [Internet] 2009 [cited 2012 May 8];27(1):201-16. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733865108001069>
- [38] Elayi CS, Verma A, Di Biase L, Ching CK, Patel D, Barrett C, et al. Ablation for longstanding permanent atrial fibrillation: Results from a randomized study comparing three different strategies. *Hear Rhythm* 2008;5(12):1658-64.
- [39] Magnani S, Muser D, Chik W, Santangeli P. Adjunct ablation strategies for persistent atrial fibrillation- beyond pulmonary vein isolation. *J. Thorac. Dis.* 2015;7(2):178-84.
- [40] Chen J, Lin Y, Chen L, Yu J, Du Z, Li S, et al. A decade of complex fractionated electrograms catheter-based ablation for atrial fibrillation: Literature analysis, meta-analysis and systematic review. *IJC Hear Vessel* [Internet] 2014 [cited 2014 Nov 3];1-10. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214763214000522>
- [41] Oketani N, Seitz J, Salazar M, Pisapia A. Ablation of complex fractionated electrograms is useful for catheter ablation of persistent atrial fibrillation: Protagonist point of view. *Hear Rhythm* [Internet] 2016;13(10):2098-100. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.06.036>
- [42] Jadidi AS, Lehrmann H, Keyl C, Sorrel J, Markstein V, Minners J, et al. Ablation of Persistent Atrial Fibrillation Targeting Low-Voltage Areas With Selective Activation Characteristics. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9(3):e002962.
- [43] Vogler J, Willems S, Sultan A, Schreiber D, Lüker J, Servatius H, et al. Pulmonary Vein Isolation Versus Defragmentation the CHASE-AF Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(24):2743-52.
- [44] Narayan SM, Baykaner T, Clopton P, Schricker A, Lalani GG, Krummen DE, et al. Ablation of rotor and focal sources reduces late recurrence of atrial fibrillation compared with trigger ablation alone: Extended follow-up of the CONFIRM trial (conventional ablation for atrial fibrillation with or without focal impulse and rotor modul. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(17):1761-8.
- [45] Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, Clopton P, Rappel W-J, Miller JM. Treatment of Atrial Fibrillation by the Ablation of Localized Sources. *J Am Coll Cardiol* [Internet] 2012;60(7):628-36.
- [46] Haissaguerre M, Hocini M, Denis A, Shah AJ, Komatsu Y, Yamashita S, et al. Driver domains in persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2014;130(7):530-8.
- [47] Buch E, Share M, Tung R, Benharash P, Sharma P, Koneru J, et al. Long-term clinical outcomes of focal impulse and rotor modulation for treatment of atrial fibrillation: A multicenter experience. *Hear Rhythm* 2016;13(3):636-41.
- [48] Ravelli F, Masè M, Cristoforetti A, Marini M, Disertori M. The logical operator map identifies novel candidate markers for critical sites in patients with atrial fibrillation. *Prog Biophys Mol Biol* 2014;115(2-3):186-97.
- [49] Sanders P, Nalliah CJ, Dubois R, Takahashi Y, Hocini M, Rotter M, et al. Frequency mapping of the pulmonary veins in paroxysmal versus permanent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17(9):965-72.
- [50] Novák D, Kremen V, Cuesta D, Schmidt K, Chudáček V, Lhotská L. Discrimination of endocardial electrogram disorganization using a signal regularity analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* [Internet] 2009;2009:1812-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19963768>
- [51] Jalife J. Rotors and spiral waves in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14(7):776-80.
- [52] Botteron GW, Smith JM. A Technique for Measurement of the Extent of Spatial Organization of Atrial Activation During Atrial Fibrillation in the Intact Human Heart. *IEEE Trans Biomed Eng* 1995;42(6):579-86.
- [53] Sanders P, Berenfeld O, Hocini M, Jais P, Vaidyanathan R, Hsu LF, et al. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2005;112(6):789-97.
- [54] Everett IV TH, Kok LC, Vaughn RH, Moorman JR, Haines DE. Frequency domain algorithm for quantifying atrial fibrillation organization to increase defibrillation efficacy. *IEEE Trans Biomed Eng* 2001;48(9):969-78.
- [55] Ng J, Kadish AH, Goldberger JJ. Technical considerations for dominant frequency analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18(7):757-64.
- [56] Elvan A, Linnenbank AC, Van Bommel MW, Misier ARR, Delnoy PPHM, Beukema WP, et al. Dominant frequency of atrial fibrillation correlates poorly with atrial fibrillation cycle length. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2009;2(6):634-44.

- [57] Houben RPM, de Groot NMS, Allesie M a. Analysis of fractionated atrial fibrillation electrograms by wavelet decomposition. *IEEE Trans Biomed Eng* [Internet] 2010;57(6):1388-98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20142164>
- [58] Kremen V, Lhotská L, Macas M, Cihák R, Vancura V, Kautzner J, et al. A new approach to automated assessment of fractionation of endocardial electrograms during atrial fibrillation. *Physiol Meas* [Internet] 2008 [cited 2014 Feb 26];29(12):1371-81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18946155>
- [59] Ng J, Borodyanskiy AI, Chang ET, Villuendas R, Dibs S, Kadish AH, et al. Measuring the complexity of atrial fibrillation electrograms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21(6):649-55.
- [60] Navoret N, Jacquir S, Laurent G, Binczak S. Detection of complex fractionated atrial electrograms using recurrence quantification analysis. *IEEE Trans Biomed Eng* 2013;60(7):1975-82.
- [61] Ganesan AN, Kuklik P, Lau DH, Brooks AG, Baumert M, Lim WW, et al. Bipolar electrogram Shannon entropy at sites of rotational activation implications for ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2013;6(1):48-57.
- [62] Ugarte J, Orozco-Duque A, Tobón C, Kremen V, Novak D, Saiz J, et al. Dynamic approximate entropy electroanatomic maps detect rotors in a simulated atrial fibrillation model. *PLoS One* 2014;9(12):e114577.
- [63] Cuesta-frau AD, Cirugeda-roldan E, Pico AM, Novak D, María E, Roldán C, et al. Atrial Electrogram Complex Fractionated Entropy Study. *Exp Clin Cardiol* 2014;20(9):5566-74.
- [64] Orozco-Duque A, Novak D, Kremen V, Bustamante J. Multifractal analysis for grading complex fractionated electrograms in atrial fibrillation. *Physiol Meas* [Internet] 2015;36(11):2269-84. Available from: <http://stacks.iop.org/0967-3334/36/i=11/a=2269?key=crossref.e7d25ed6d37af12d3473767bace5c3ea>
- [65] Urda-Benitez RD, Castro-Ospina A, Orozco-Duque A. Feature extraction based on time- singularity multifractal spectrum distribution in intracardiac atrial fibrillation signals Distribución tiempo singularidad del. *TecnolGicas* 2017;20(40):97-111.
- [66] Kremen V. Automated assessment of endocardial electrograms fractionation in human. 2008;
- [67] Schilling C, Keller M, Scherr D, Oesterlein T, Haïssaguerre M, Schmitt C, et al. Fuzzy decision tree to classify complex fractionated atrial electrograms. *Biomed Tech (Berl)* [Internet] 2015 [cited 2015 Mar 26]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25781659>
- [68] Wells J, Karp R, Kouchoukos N, Maclean W, James T, Waldo A. Characterization of Atrial Fibrillation in Man: Studies Following Open Heart Surgery. *Pacing Clin Electrophysiol* 1978;1(4):426-38.
- [69] Schilling C, Keller M, Scherr D, Oesterlein T, Haïssaguerre M, Schmitt C, et al. Fuzzy decision tree to classify complex fractionated atrial electrograms. *Biomed Tech* 2015;60(3):245-55.
- [70] Křemen V, Lhotská L, MacAš M, Čihák R, Vančura V, Kautzner J, et al. A new approach to automated assessment of fractionation of endocardial electrograms during atrial fibrillation. *Physiol Meas* 2008;29(12):1371-81.
- [71] Hunter RJ, Diab I, Thomas G, Duncan E, Abrams D, Dhinoja M, et al. Validation of a classification system to grade fractionation in atrial fibrillation and correlation with automated detection systems. *Europace* 2009;11(12):1587-96.
- [72] Nollo G, Marconcini M, Faes L, Bovololo F, Ravelli F, Bruzzzone L. An automatic system for the analysis and classification of human atrial fibrillation patterns from intracardiac electrograms. *IEEE Trans Biomed Eng* 2008;55(9):2275-85.
- [73] Duque SI, Orozco-Duque A, Kremen V, Novak D, Tobón C, Bustamante J. Feature subset selection and classification of intracardiac electrograms during atrial fibrillation. *Biomed Signal Process Control* [Internet] 2017;38:182-90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bspc.2017.06.005>
- [74] Orozco-Duque A, Bustamante J, Castellanos-Dominguez G. Semi-supervised clustering of fractionated electrograms for electroanatomical atrial mapping. *Biomed Eng Online* 2016;15(1):44.

[dx.doi.org/10.17488/RMIB.39.3.2](https://doi.org/10.17488/RMIB.39.3.2)

E-LOCATION ID: e201815

Visualizando Gammagramas Óseos en Colores

Displaying Bone Scans in Color

M. Pérez-Meza¹, A. Jaramillo-Núñez², B. E. Sánchez-Rinza³

¹Licenciatura en Informática, Universidad de la Sierra Sur

²Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica

³Facultad de Ciencias de la Computación, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

RESUMEN

En este trabajo se describe el uso de un software para detectar metástasis óseas en gammagramas cuyo funcionamiento está basado en un método cuantitativo. En la investigación se incluyeron cuarenta y tres gammagramas óseos de pacientes con cáncer de próstata, los cuales fueron previamente analizados visualmente por tres especialistas y su diagnóstico se tomó como referencia. Debido a que no todos los huesos de un paciente muestran los mismos tonos de gris, cada uno de los gammagramas se segmentó para su análisis en cuatro regiones: cráneo, hombros, tórax y pelvis. La segmentación se hizo con el fin de obtener intervalos de tonos de gris en cada una de las regiones empleando un proceso estadístico. Para ello se calcularon la media y la desviación estándar de cuatro muestras que contenían cada una cuarenta y tres regiones. Tomando en consideración los intervalos, siete colores fueron asignados a cada región. Mediante los colores fue posible diferenciar los casos sanos e infiltrados en cada región, lo que facilita el diagnóstico. Se muestran ejemplos de los resultados en cada una de las regiones.

PALABRAS CLAVE: gammagrama óseo; metástasis óseas; cáncer de próstata; procesado digital de imágenes

ABSTRACT

The use of software based on a quantitative method for detecting skeletal metastasis in bone scans is presented. Forty-three bone scans of patients with prostate cancer were previously analyzed visually by three specialists and their diagnosis were taken as a reference. Later, these scans were analyzed by segmenting them into four regions: skull, shoulders, chest, and pelvis. The segmentation was made to obtain intervals of gray levels for each of the regions using a statistical process. These values were found by calculating the mean and standard deviation of four samples containing each forty-three regions. Using these intervals, seven colors were assigned to each region. By means of the colors it is possible to differentiate healthy and infiltrated cases in each region, which may facilitate the diagnosis. Examples of results in each region are shown.

KEYWORDS: bone scan; prostate cancer; skeletal metastasis; digital image processing

Correspondencia

DESTINATARIO: Mónica Pérez Meza

INSTITUCIÓN: Licenciatura en Informática,
Universidad de la Sierra Sur

DIRECCIÓN: Guillermo rojas Mijangos S/N, esquina
Avenida Universidad, Col. Ciudad Universitaria, C. P.
70800, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca, México

CORREO ELECTRÓNICO: arielmonp@hotmail.com

Fecha de recepción:

16 de marzo de 2018

Fecha de aceptación:

13 de julio de 2018

INTRODUCCIÓN

La gammagrafía ósea es la modalidad de imagen más común empleada en medicina nuclear para evaluar la dispersión metastásica del cáncer a hueso. Su interpretación se realiza visualmente y para dar diagnósticos acertados se requiere experiencia debido a las dificultades asociadas con el reconocimiento de los puntos calientes. Por lo tanto, una interpretación cuantitativa más que cualitativa ayudaría más en la comprensión del gammagrama con el fin de mejorar y estandarizar los diagnósticos ^[1].

Dos de los programas de computación más reportados en la literatura para cuantificar lesiones metastásicas son BONENAVI y EXINI. El primero usa el índice de escaneo óseo el cual consiste en analizar el gammagrama óseo para estimar las áreas enfermas de metástasis en cada hueso para posteriormente sumar todas las áreas halladas. Después, el resultado se compara con el área total de los huesos sanos y por último se realiza un cociente para determinar el porcentaje de involucramiento esquelético total ^[2].

El segundo, está basado en el uso de técnicas de procesamiento digital de imágenes y de redes neuronales artificiales para interpretar los gammagramas óseos realizados a los pacientes con el fin de determinar la presencia o ausencia de metástasis ^[3]. Actualmente, ambos sistemas están completamente automatizados y son altamente eficientes, alcanzando una especificidad y sensibilidad del orden del 90%.

En el mismo sentido de mejorar y estandarizar los diagnósticos se está desarrollando un software cuyo objetivo principal es determinar en gammagramas, la metástasis ósea temprana y otras enfermedades óseas tales como enfermedades degenerativas, fracturas, infecciones, inflamaciones, etc. ^[4, 5]. Sin embargo, el trabajo que se reporta aquí es únicamente el método en el que está basado el software para determinar la presencia o ausencia de metástasis óseas.

Con ayuda del software se analizan los tonos de gris del gammagrama en regiones con alto riesgo de desarrollar metástasis óseas como son, por ejemplo, el cráneo, los hombros, el tórax y la pelvis. Los tonos de gris que puedan indicar alguna anormalidad ósea son obtenidos usando los métodos de apagado y comparación de píxeles ^[6]. El primer método consiste en que dado un valor inicial por el usuario, los píxeles en la imagen con valores iguales, o menores a él son sustituidos por ceros. Después, los píxeles con tonos de gris mayores que el umbral son analizados para determinar cuáles podrían indicar alguna anormalidad ósea. El segundo método consiste en comparar los tonos de gris en regiones con simetría axial, es decir, los del lado derecho con los del lado izquierdo. Por ejemplo, se comparan los tonos de gris de las vértebras del lado derecho con las del izquierdo, o los del hombro derecho con los del izquierdo, etc.

Para determinar la metástasis ósea el software usa los tonos de gris mínimo y máximo de la región de interés (ROI) de cada gammagrama. Su determinación está basada en la suposición de que un hueso sin actividad osteoblástica no absorberá radiotrazador y por lo tanto su tono de gris será cero. Sin embargo, como los huesos siempre están en constante regeneración, entonces siempre mostrarán actividad osteoblástica. Como consecuencia, sí habrá absorción de radiotrazador por lo que el tono de gris no será cero. Este dependerá de la edad del paciente, raza, género, tipo de radiofármaco usado, velocidad de escaneo, etc. En el caso de un solo paciente, la absorción de trazador y por consiguiente los tonos de gris mínimo y máximo de la ROI serán únicos, pero para una muestra dada de pacientes será un intervalo. Debido a que no todos los huesos de un paciente muestran los mismos tonos de gris, cada uno de los gammagramas se segmentó para su análisis en cuatro regiones: cráneo, hombros, tórax y pelvis. La segmentación se hizo con el fin de obtener intervalos de tonos de gris en cada una de las regiones. Tomando en consideración los intervalos, siete colores fueron

asignados a cada región y mediante ellos diferenciamos los casos sanos de los infiltrados en cada región, lo que facilita el diagnóstico.

MATERIALES Y MÉTODOS

En el departamento de Medicina Nuclear del Centro Médico Nacional “La Raza” se realizó un estudio observacional, retrospectivo y analítico, durante el periodo comprendido del 1 de enero al 31 de diciembre de 2015 [7]. El estudio se realizó empleando una muestra de 138 pacientes con cáncer de próstata con edades entre 47 y 85 años (media 68.5). La enfermedad de los pacientes fue determinada por la clasificación de Gleason y por gammagrafía ósea. Con esta última se detectó la presencia y/o ausencia de metástasis óseas mediante análisis visual.

Los gammagramas óseos se realizaron después de administrar a los pacientes una dosis de 25 mCi de ^{99m}Tc -MDP vía intravenosa y tomar 2 litros de agua previos al registro de las imágenes. Dos horas después de la administración del radiofármaco, se les realizó un rastreo de cuerpo completo con un equipo *MEDISO INTERVIEW XP VERSION 1.05014* de dos cabezales con colimador *LEHR* a una velocidad de 12 cm/min, en proyección anterior y posterior. Posteriormente los gammagramas óseos fueron analizados visual e independientemente por tres especialistas del departamento de Medicina Nuclear y sus diagnósticos fueron usados como referencia durante la investigación.

De los 138 gammagramas óseos analizados, 43 fueron del tipo Whole-body. Debido a que fue el tipo con mayor número de gammagramas óseos en la muestra, fueron seleccionados para realizar esta investigación.

Para el análisis de los gammagramas óseos y la visualización de las regiones, la información de los archivos en formato DICOM se trabajó sin modificarse, por lo que fueron analizados directamente los “datos crudos” del archivo de la imagen (“raw” DICOM images).

Desarrollo

Con ayuda del software, cada gammagrama óseo fue segmentado en cuatro ROIs: cráneo, hombros, tórax y pelvis. Después, se hallaron los tonos de gris mínimo y máximo de la ROI de cada paciente. Estos tonos serán mencionados como el mínimo ideal (mi) y máximo ideal (MI) de la ROI. Posteriormente se calcula el promedio y la desviación estándar de los valores mi y MI de la muestra y con su ayuda se obtienen siete intervalos de tonos de gris de la muestra (ITG_s). Para diferenciar los mi y MI de la ROI de los de la muestra, los últimos serán mencionados como los valores mínimo ideal (mi_s) y máximo ideal (MI_s) de la muestra, respectivamente. Lo anterior se realizó para las cuatro regiones en que se dividió el gammagrama.

La zona del cráneo con mayor riesgo de desarrollar metástasis es la superior, así que fue la única analizada. Los cráneos fueron clasificados en dos grupos: sanos e infiltrados, tal como lo determinaron los especialistas. Sin embargo, debido a lo observado en las imágenes los sanos fueron clasificados a su vez cómo: ideales y no ideales. Los primeros se caracterizaron principalmente por estar libres de cualquier enfermedad ósea mientras que los no ideales se caracterizaron por mostrar enfermedades óseas en progreso.

El procedimiento para hallar los valores mi y MI en la parte superior del cráneo fue el siguiente: iniciando con un valor umbral u , dado heurísticamente, se verifica el cumplimiento de la Ec. 1

$$\text{Si } rc(i,j) \leq u \text{ entonces } rc(ij)=0, \text{ en otro caso } u=u+1 \quad (1)$$

Donde $rc(i,j)$ es la posición dentro de la imagen del pixel analizado.

Si la Ec. 1 no se cumple entonces el valor umbral se incrementa una unidad hasta hallar un valor que la satisfaga. En general, los tonos de gris de los pixeles del fondo de la imagen oscilan entre 0 y 10 por lo que un

buen valor inicial para u podría ser 10. Si hay píxeles con valores iguales a, o menores a u , son sustituidos por ceros. Si no hay, el valor umbral se incrementa una unidad hasta encontrar uno o más píxeles de la ROI con un valor igual al umbral. Cuando esto sucede, el valor del umbral es asignado a mi . Después, el umbral se va incrementando hasta que su valor coincide con el máximo tono de gris de cierta región particular del cráneo (esto se mostrará más adelante). Cuando esto sucede el valor del umbral es asignado a MI . El valor requerido del umbral para sustituir por ceros los píxeles restantes se le nombró apagado total (ATO), por lo cual el valor del umbral se asignó a la variable ATO. Por último, usando los valores mi , MI y ATO de cada cráneo se calculó el valor medio y la desviación estándar de la muestra. Después, empleando estos valores se hallan los ITGs de los cráneos de la muestra.

TABLA 1. Valores obtenidos de mi , MI y ATO para los cráneos ideales

No. de muestra	mi	MI	ATO
1	9	30	34
2	13	41	44
3	15	56	60
4	17	32	39
5	15	47	56
6	12	43	43
7	10	38	38
8	15	51	54
9	13	38	41
10	16	48	55
Media (\bar{u})	$mi_s = 13.5$	$MI_s = 42.4$	$ATO_s = 46.4$
Desviación Estándar (σ)	2.21	8.99	11.01

La Tabla 1 muestra los valores obtenidos de mi , MI , ATO, valor medio y desviación estándar de la muestra de cráneos ideales.

El cálculo de los ITGs de las cuatro ROIs está basado en la forma en cómo se expresa el resultado de una serie de mediciones con su error, es decir, $\bar{u} \pm \sigma$.

Para el cálculo de los ITGs de la Tabla 2 se usaron los valores de la media y la desviación estándar tal y como están en la Tabla 1, es decir, se consideraron los decimales. Por ejemplo, en la columna 1, renglón 2, el intervalo se halló de la siguiente manera: el valor cero es considerado como el límite inferior del ITG 1 porque es el primer tono de gris que puede contener la imagen. El límite superior del ITG 1 es calculado así: el valor de la media de la muestra (13.5) menos la desviación estándar (2.2) menos 1 da como resultado 10.3. Al redondearlo obtenemos 10 que es el límite superior del ITG 1, es decir, el primer intervalo va de 0-10. Lo anterior es identificado en corchetes, en la columna 1, renglón 2.

TABLA 2. ITGs para la muestra de cráneos ideales

No. de ITG	mi	MI	ATO
ITG 1 = [0 - (13.5-2.2-1)]	0 - 10		
ITG 2 = [11 - (13.5+2.2)]	11 - 16		
ITG 3		17 - 32	
ITG 4		33 - 51	
ITG 5			34 - 52
ITG 6			35 - 57
ITG 4'			33 - 57
ITG 5'	58 - 124		
ITG 6'	125 - 191		
ITG 7'	192 - 255		

El límite inferior del ITG 2 es 11 ya que es el entero que sigue al 10. El límite superior del ITG 2 se calcula de la siguiente manera: el valor medio de la muestra (13.5) más la desviación estándar (2.2) da como resultado 15.7, redondeando este valor obtenemos 16. De manera similar fueron calculados los intervalos 3-6. Debido a que los intervalos 4, 5 y 6 se traslapan optamos por reasignarlos a un solo intervalo, el 4'. La prima de los intervalos 4', 5' y 6' es solo para diferenciarlos de los intervalos 4, 5 y 6. El otro motivo por el cual se escribieron así fue para mantener la numeración continua.

En la Tabla 2, el ITG más importante es el 4' ya que este determina si los cráneos analizados pertenecen o no a esta clasificación. Los límites de los ITGs 5', 6' y 7'

no fueron obtenidos en función del valor medio y la desviación estándar de la muestra sino que fueron propuestos. Para este caso particular el intervalo 58-255 (rango de tonos de gris no observado en los cráneos ideales) se dividió entre tres y el resultado se asignó a cada uno de los tres intervalos. La principal importancia de estos intervalos es mostrar rápidamente si el cráneo analizado padece de alguna anormalidad ósea, ya que si la ROI que se está analizando contiene uno o los tres colores correspondientes a los intervalos 5', 6' y 7' automáticamente se deberá entender cómo que el cráneo observado padece de alguna anormalidad ósea.

La Figura 1 muestra cuatro imágenes obtenidas de la misma ROI, donde se observa la eliminación simétrica de los píxeles en los cráneos clasificados como ideales. La Figura 1.a muestra la sustitución por ceros de los primeros píxeles con un valor umbral de 13, el cual fue asignado a mi. La Figura 1.b fue obtenida con un umbral de 30, la Figura 1.c cuando el valor fue 36 y la Figura 1.d cuando el valor fue 38. Cuando el valor umbral fue 40 todos los píxeles de la parte superior del cráneo se sustituyeron por cero y este valor se asignó a MI. La diferencia en tonos de gris entre mi y MI fue de 27.

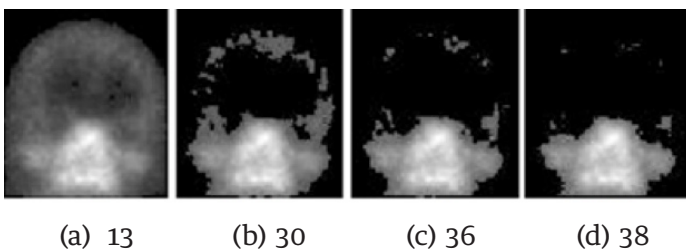


FIGURA 1. Eliminación homogénea de píxeles en un cráneo ideal.

La Figura 2 muestra el comportamiento de la eliminación de los tonos de gris en un cráneo no ideal. La Figura 2.a muestra la imagen del cráneo. Los primeros dos píxeles se sustituyeron por cero cuando el valor umbral fue 21, el cual se asignó a mi. La Figura 2.b muestra el caso en el cual el umbral fue 65, valor que se asignó a MI.

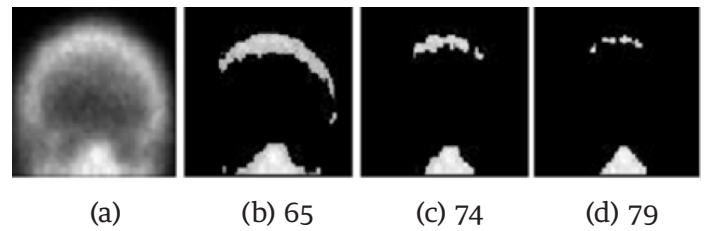


FIGURA 2. Comportamiento de un caso no ideal.

Se puede observar cómo la sustitución por cero de los píxeles no es simétrica. La Figura 2.c y 2.d muestran el caso cuando el valor del umbral fue 74 y 79, respectivamente. Finalmente, los píxeles de la parte superior del cráneo se sustituyeron por cero cuando el valor umbral fue 84, el cual fue asignado a ATO. En este caso, la diferencia en tonos de gris entre mi y ATO fue de 63, el cual es mayor con respecto al del caso anterior.

TABLA 3. Comparación de valores mi, MI y ATO de un caso ideal y no ideal

Figura	mi	MI	ATO
1	13	40	40
2	21	65	84

La Tabla 3 muestra los valores mi, MI y ATO de las Figuras 1 y 2. Como puede observarse, los valores del caso ideal (Figura 1) son menores con respecto a los del caso no ideal (Figura 2).

La Figura 3 muestra los histogramas de los valores de los cráneos ideales, no ideales e infiltrados. En general, un corrimiento a la derecha de los valores mi y MI de los cráneos no ideales e infiltrados con respecto a los ideales es observado. Entre los histogramas de los cráneos ideales y no ideales hay un leve traslape entre los intervalos que determinan si el cráneo tiene o no una enfermedad ósea. Sin embargo, el corrimiento para los cráneos infiltrados es más notorio ya que los mi están en el rango 34-42 y los MI en el rango 98-132, los cuales no se traslapan con ningún rango de los cráneos ideales y no ideales.

Esta es la razón por la cual decidimos usar los ITGs para diferenciar mediante colores los casos libres de metástasis e infiltrados.

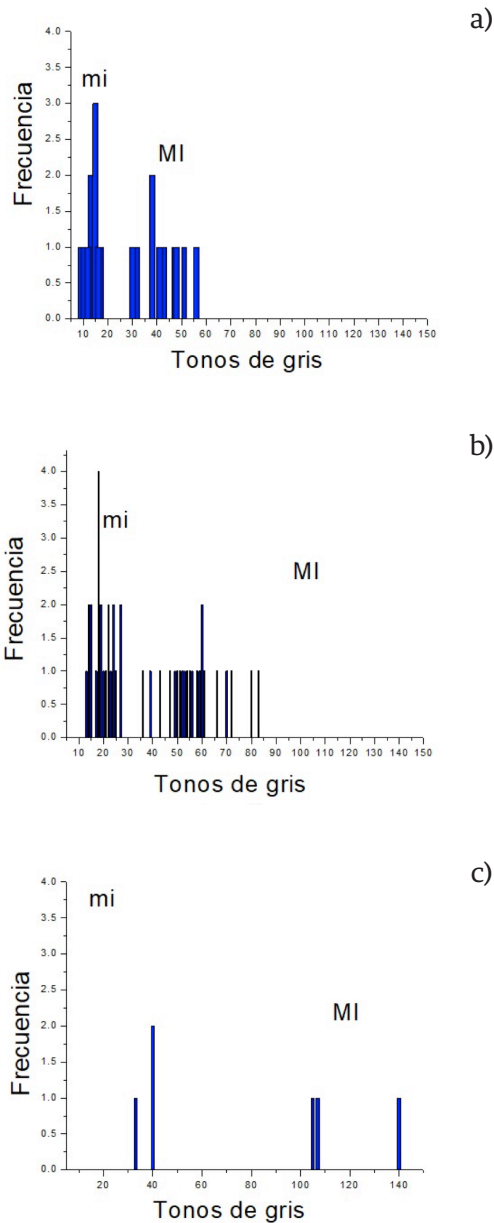


FIGURA 3. Histogramas de los valores mi y MI de, a) cráneos ideales, b) cráneos no ideales y c) cráneos infiltrados.

La Tabla 4 muestra los resultados de los cráneos no ideales para el valor medio y la desviación estándar de mi, MI, y ATO. También muestra los ITGs, los cuales fueron hallados de la misma manera como se obtuvieron los de la Tabla 2. En este caso el intervalo más

importante es el ITG 5 ya que con él se determina si el cráneo analizado pertenece o no a esta clasificación. Debido a que los intervalos 5 y 6 se interceptan optamos por reasignarlos a un solo intervalo, el 5'. Los límites de los ITGs 6' y 7' no fueron obtenidos en función del valor medio y la desviación estándar de la muestra sino que fueron propuestos. Igual que antes, las primas son solo para diferenciarlos de los intervalos 5, 6 y 7, y para no perder la continuidad de la numeración. Para este caso particular el intervalo 87-255 (rango de tonos de gris no observado en los cráneos no ideales) se dividió entre dos y el resultado se asignó a cada uno de los dos intervalos. De manera similar que en la Tabla 2, los intervalos 6' y 7' juegan un papel importante ya que en caso de que la imagen muestre alguno de los colores correspondientes a estos dos intervalos, indicarán una posible anomalía ósea en la ROI, la cual se tendrá que analizar más detalladamente para saber de qué tipo es.

TABLA 4. ITGs para los cráneos no ideales (los intervalos 5 y 6 fueron reasignados a un solo intervalo, ITG 5')

No. de ITG	mi	MI	ATO
Media	$mi_s = 17.27$	$MI_s = 52.65$	$ATO_s = 75$
Desviación estándar	5.31	13.85	11.12
ITG 1	0 - 11		
ITG 2	12 - 23		
ITG 3		24 - 38	
ITG 4		39 - 66	
ITG 5			63 - 67
ITG 6			64 - 86
ITG 5'			67 - 86
ITG 6'			87 - 171
ITG 7'			172 - 255

Otro caso analizado es cuando el cráneo está infiltrado. La Tabla 5 muestra los resultados de los cráneos infiltrados y la Tabla 6 muestra los intervalos obtenidos. Estos se muestran con el único propósito de compararlos con aquellos presentados en las Tablas 1 y 4. Como se puede observar, los valores mi, MI y ATO son mayores comparados con los casos ideal y no ideal.

TABLA 5. Valores obtenidos de mi, MI y ATO para los cráneos infiltrados

No. de muestras	mi	MI	ATO
1	40	107	280
2	40	140	237
3	33	105	253
Media	$im_s = 37.66$	$IM_s = 117.33$	$ATO_s = 256$
Desviación Estándar	4.04	19.65	22

TABLA 6. ITGs de los cráneos infiltrados (el ITG 5 fue dividido en dos, ITG 5' e ITG 6', con el fin de tener siete intervalos)

No. de ITG	mi	MI	ATO
ITG 1	0 - 33		
ITG 2	34 - 42		
ITG 3		43 - 97	
ITG 4		98 - 136	
ITG 5			137 - 233
ITG 5'			137 - 184
ITG 6'			185 - 233
ITG 7'			234 - 292

Los resultados mostrados en las tablas anteriores indican que los valores mi, MI y ATO, y por lo tanto los ITGs, son función de la “salud” del cráneo ya que según se alejan del caso ideal, sus tonos de gris se incrementan.

Una región con un comportamiento similar al de los cráneos fue la pelvis. Esta es una región con una alta probabilidad de padecer enfermedades de tipo degenerativas como osteopenia u osteoporosis. Estas enfermedades ocasionaron en algunos casos que se observaran amplias regiones con tonos de gris que no correspondían ni a metástasis óseas pero tampoco se ajustaban a la clasificación ideal, de ahí que se clasificaron como no ideales. Nuevamente, de la misma manera que los cráneos, ambas clasificaciones están libres de metástasis.

TABLA 7. Intervalos para la región de la pelvis.

Intervalos	Caso ideales	Caso no ideales
ITG 1	0 - 11	0 - 11
ITG 2	12 - 20	12 - 18
ITG 3	21 - 48	19 - 41
ITG 4	49 - 74*	42 - 63
ITG 5	75 - 125	64 - 85*
ITG 6	126 - 200	86 - 150
ITG 7	201 - 255	151 - 255

De las 43 pelvis analizadas 15 fueron clasificadas como ideales, 21 como no ideales y 5 como infiltradas. Los ITGs hallados para los dos casos, ideales y no ideales, se muestran en la Tabla 7, donde se observa que en las columnas 2 y 3 los tonos de gris mayores al límite superior del intervalo ITG 4 y 5, respectivamente, indicarán alguna anomalía ósea en progreso. Es decir, cualquier pixel con tonos de gris mayores a 74 y 85 (solo para resaltarlos aparecen con un asterisco en la tabla), probablemente indicarán el inicio de una metástasis ósea o alguna otra enfermedad ósea en progreso. No se presentan resultados para las pelvis infiltradas ya que se aplicará automáticamente el criterio mencionado en el párrafo anterior.

Con una propuesta similar a la de los cráneos y la pelvis, los valores de los ITGs para los hombros y el tórax fueron obtenidos. Estos se muestran en las Tablas 8 y 9, respectivamente. Al igual que en la tabla anterior, los asteriscos solo son para resaltar los valores a partir de los cuales es probable que se encuentre alguna anomalía ósea.

En los casos del tórax, la pelvis y los hombros, además de usar la técnica de sustituir por ceros el valor de los pixeles se usó también la técnica de comparación para obtener los valores mi y MI. La segunda técnica se usó porque existe simetría axial en estas regiones, así que los tonos de gris del lado derecho se compararon con los tonos de gris del lado izquierdo para hallar los valores mi y MI.

TABLA 8. Intervalos para la región de los hombros

Intervalos	Caso sano	Caso infiltrado
ITG 1	0 - 33	0 - 46
ITG 2	34 - 46	47 - 78*
ITG 3	47 - 65	79 - 113
ITG 4	66 - 78*	114 - 148
ITG 5	79 - 100	149 - 183
ITG 6	101 - 150	184 - 218
ITG 7	151 - 255	219 - 255

TABLA 9. Intervalos para la región del tórax

Intervalos	Caso sano	Caso infiltrado
ITG 1	0-21	0-29
ITG 2	22-29	30-52*
ITG 3	30-35	53-93
ITG 4	36-48	94-134
ITG 5	49-52*	135-175
ITG 6	53-100	176-216
ITG 7	101-255	217-255

RESULTADOS

El análisis de una ROI usando el método de sustitución de los tonos de gris de los píxeles es una tarea tediosa que consume tiempo, por lo que no sería recomendable su uso en centros médicos con alto volumen de pacientes o con recursos limitados. Para agilizar el proceso, coloreamos la imagen de acuerdo a los ITGs obtenidos para cada región. La Figura 4 muestra la interfaz empleada para asignar colores. Los intervalos mostrados del lado derecho de la interfaz ya incluyen los valores obtenidos para los cráneos infiltrados.

El caso mostrado en la Figura 4 describe perfectamente el objetivo principal del software empleando la técnica comentada y que es la de mostrar que puede funcionar para determinar la metástasis ósea temprana. La imagen en tonos de gris de la izquierda, muestra claramente una ligera acumulación de marcador que indica una metástasis en progreso. Sin embargo, a partir de esa imagen sería aventurado asegurar que del lado derecho también hay una metástasis en progreso.

Al observar la imagen en color notamos en la imagen de la derecha dos regiones amarillas, tanto del lado derecho como del izquierdo. Esta semejanza en color podría ayudar a tomar una decisión más acertada. En este caso, la igualdad en color nos indica que del lado derecho hay una región con alta probabilidad de padecer una metástasis, quizás lo que se observa es el inicio de una metástasis, es decir, una metástasis temprana.

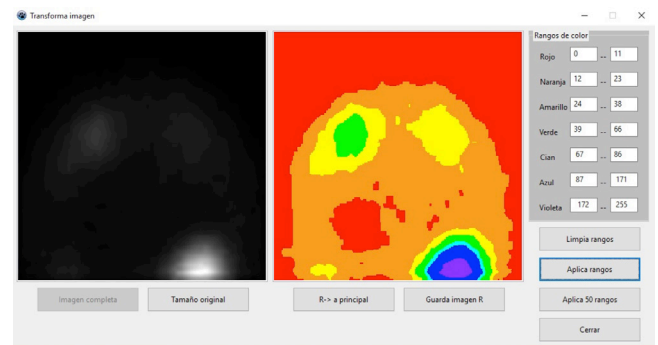


FIGURA 4. Interfaz empleada para asignar colores en función de los ITGs para el caso de cráneos no ideales.

TABLA 10. Propuesta para asignación de colores en un cráneo ideal.

Color	Tono de gris inicial	Tono de gris final
Rojo	0	Límite superior ITG1
Naranja	Límite inferior ITG2	Límite superior ITG2
Amarillo	Límite inferior ITG3	Límite superior ITG3
Verde	Límite inferior ITG4'	Límite superior ITG4'
Cian	Límite inferior ITG5'	Límite superior ITG5'
Azul	Límite inferior ITG6'	Límite superior ITG6'
Violeta	Límite inferior ITG7'	Límite superior ITG7'

La Tabla 10 muestra el criterio usado para asignar los colores a cada intervalo de nivel de gris para el caso de cráneos ideales. Como se puede observar, para realizar la asignación de colores se consideraron los límites inferior y superior de los ITGs hallados, y por consi-

guiente el promedio y la desviación estándar de los tonos de gris de las ROIs. La Tabla 11 muestra la asignación de colores usando la propuesta mostrada en la Tabla 10. La Figura 5 muestra imágenes en color de los cráneos ideal, no ideal e infiltrado, como resultado de aplicar los ITGs obtenidos en las Tablas 2, 4 y 6.

TABLA 11. Resultado de aplicar la propuesta mostrada en la Tabla 10 (los valores fueron tomados de la Tabla 2)

Color	Nivel de gris inicial	Nivel de gris final
Rojo	0	10
Naranja	11	16
Amarillo	17	32
Verde	33	57
Cian	58	124
Azul	125	191
Violeta	192	255

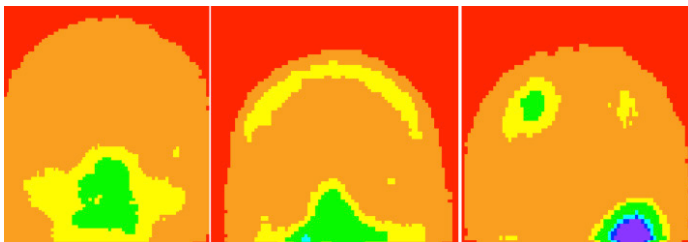


FIGURA 5. Se muestran imágenes en colores para un cráneo ideal, no ideal e infiltrado.

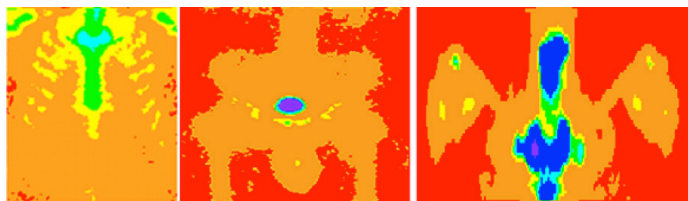


FIGURA 6. Imágenes en color de a) tórax, b) pelvis y c) hombros, libres de metástasis.

Una propuesta similar a la de los cráneos y la pelvis se empleó para el tórax y los hombros. La Figura 6 muestra tres ROIs libres de metástasis óseas y la Figura 7 muestra tres ROIs infiltradas. La Figura 7.a muestra

una metástasis ósea en un arco costal en color verde, en la Figura 7.b las metástasis están en cian y en la Figura 7.c las metástasis están en color azul. Los diferentes colores para las metástasis se deben a que las ITG's tienen diferentes ROI's.

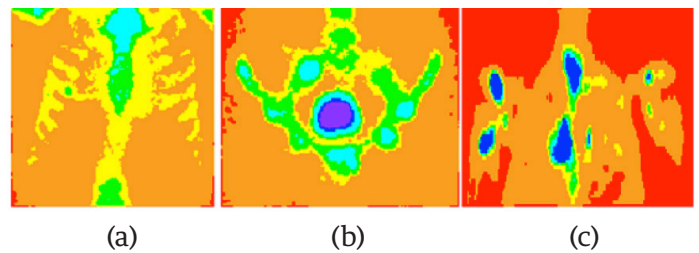


FIGURA 7. Imágenes en color de a) tórax, b) pelvis y c) hombros, infiltradas.

DISCUSIÓN

La imagen de un gammagrama óseo suele ser almacenada en un archivo donde un pixel puede guardar cuando menos 1024 valores (2^{10} números, bit depth). Para un cráneo sano del tipo ideal se encontró que los tonos de gris de su gammagrama óseo no son mayores a 60 tonos. Para el caso de un cráneo sano del tipo no ideal los tonos de gris se incrementaron, pero no son mayores a 100. Solo hay dos regiones donde el tono de gris puede tomar el valor más alto (1024), siendo éstas la región donde se inyecta el marcador y la vejiga, que es el lugar donde se almacena el marcador no absorbido. Sin embargo estas dos regiones no son de interés para el diagnóstico ya que siempre tendrán los tonos de gris más altos y nunca indicarán una metástasis.

Un objetivo del software que se está desarrollando, es determinar la metástasis ósea temprana y otras enfermedades degenerativas, como osteopenia u osteoporosis. Para dichas enfermedades, tampoco se halló que los tonos de gris alcanzaran el valor de 100. Debido a que los tonos de gris de un gammagrama son bajos, aun cuando la profundidad del bit es alta, no se explota al máximo esta cualidad. Si a esto le agregamos el problema de que el ojo humano solo puede resolver en el mejor de los casos 32 tonos de gris (2^5) de 256 [8], será

imposible que observando la imagen en tonos de gris se observen las anomalías óseas deseadas. Es por eso que decidimos usar colores para resolver el problema.

Algunos equipos de visualización despliegan gammagramas en formato DICOM automáticamente de 0 a 255 tonos sin considerar los bits del formato original. Tal característica puede ser una desventaja cuando el rango de valores de gris de la imagen es bajo, como ocurre con los gammagramas, primero porque se ven pixelados y segundo porque el operario podría confundirse y diagnosticar erróneamente una zona con valores bajos al visualizarse en 256 tonos, el conocimiento de los ITGs evita este problema. Existen diferencias en los ITGs entre tipos de gammagramas, por ejemplo, los valores para el tipo Bone Amed BC Off son ligeramente mayores que los del 3 Hr Whole-Body. Hasta ahora, no se ha validado la clasificación de ITGs en otras cámaras gamma, por lo que será necesario también calibrar cada cámara. Así que será necesario agregar otras calibraciones al software si se desea analizar otros tipos.

Aunque los ITG fueron calculados empleando gammagramas libres de metástasis, es necesario usar muestras totalmente libres de cualquier otra enfermedad ósea para obtener ITG lo más preciso posible, tal como ocurrió con los cráneos ideales. Las Figuras 1 y 2 fueron obtenidas de cráneos diagnosticados como libres de metástasis óseas por lo que creemos que lo observado en la Figura 2 y los 29 casos restantes corresponden a enfermedades diferentes, aunque no sabemos cuáles son debido a que no esperábamos estos resultados; por lo tanto, no se tuvo cuidado de hacer exámenes adicionales a los pacientes. Hasta ahora nos hemos enfocado a la determinación de los intervalos de tonos de gris que diferencian huesos sanos de los no sanos y como hemos visto los resultados son alentadores.

Con la finalidad de determinar la metástasis ósea temprana u otras enfermedades, es necesario incrementar sustancialmente la muestra de gammagramas óseos

analizados para hallar en particular el mejor valor de MI, ya que valores mayores a él indicarán los inicios de la metástasis temprana o de otra enfermedad ósea.

A diferencia de otros softwares que analizan el gammagrama completo, por ejemplo, Bonenavi [2, 9, 10] y Exini [3, 11], el que está en desarrollo parecería que tiene una desventaja al tener que realizar el análisis por regiones y tener que hallar los ITGs. Sin embargo, después de realizar la calibración y que el análisis se haga automáticamente la desventaja desaparecerá.

Limitaciones del estudio

Idealmente, el número de gammagramas que se deben usar para este tipo de estudios debe ser del orden de cientos de casos, incluyendo casos representativos hallados en rutinas clínicas, además de contar con un exacto e independiente método como estándar de oro. Una verificación histológica de cada punto caliente hallado en los gammagramas óseos podría haber sido un mejor estándar de oro que el análisis visual que realizaron los tres especialistas de medicina nuclear.

CONCLUSIONES

Un método cuantitativo para detectar metástasis esquelética en gammagramas óseos fue presentado. Para el análisis, los gammagramas fueron segmentados en ROIs donde intervalos de tonos de gris fueron hallados estadísticamente. Después, se asignó falso color a la imagen de acuerdo a los ITGs establecidos con ayuda del valor medio y la desviación estándar de los niveles de gris de las ROIs de la muestra. El método funcionó bien, ya que existe un intervalo considerable entre los tonos de gris de los casos sanos e infiltrados; sin embargo, como el objetivo del software es también determinar la metástasis ósea temprana y otras enfermedades óseas, es necesario aumentar el tamaño de la muestra y asegurarse de que los gammagramas analizados estén libres de cualquier enfermedad ósea con el fin de determinar el mejor valor de los ITGs, ya que un valor erróneo podría conducir a un mal diagnóstico.

Antes de probar el software en un centro oncológico es necesario asegurarse de que los intervalos de tonos de gris hallados en este trabajo aplican para cualquier tipo de cámara gamma. También es necesario determinar los intervalos de tonos de gris para otro tipo de gammagrama, por ejemplo, el Bone Amed BC off. Hasta el momento, los resultados son alentadores por lo que la técnica podría ser usada en el futuro para asistir a los expertos en el diagnóstico de las metástasis óseas y algunas enfermedades degenerativas.

RECONOCIMIENTOS

Los autores agradecen al Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social de la Ciudad de México y a la Dra. Blanca Zapote Hernández las facilidades otorgadas para la obtención de los gammagramas óseos.

Los autores agradecen también a los árbitros por sus útiles y atinados comentarios y sugerencias para mejorar el trabajo.

REFERENCIAS

- [1] Zafeirakis A, Scoring systems of quantitative bone scanning in prostate cancer: historical overview, current status and future perspectives, *Hell J Nucl Med*, 2014; 17(2), 136-144. doi: [10.1967/s002449910134](https://doi.org/10.1967/s002449910134)
- [2] Imbriaco M, Larson S, Yeung H, Mawlawi O, Erdi Y, Venkatraman E, Scher H, A new parameter for measuring metastatic bone involvement by prostate cancer: the bone scan index. *Clin Cancer Research* 1998; 4: 1765-1772.
- [3] Sadik M, Hamadeh I, Nordblom P, Suurkula M, Hoglund P, Ohlsson M, Edenbrandt L, Computer-assisted interpretation of planar whole-body bone scans, *J Nucl Med* 2008; 49: 1958-1965. doi: [10.2967/jnumed.108.055061](https://doi.org/10.2967/jnumed.108.055061).
- [4] Jaramillo-Núñez A, Zapote-Hernández B, Sánchez- Rinza B, Titla-Tlatelpa JJ. Determinación de los rangos ideales de tonos de gris para una muestra de 59 gammagramas óseos. *Anales de Radiología México* 2016;15(4):345-356.
- [5] Zapote-Hernández B, Cruz-Santiago JC, González-Vargas E, Jaramillo-Núñez A., Concordancia diagnóstica entre los métodos visual e informático en la detección de metástasis por gammagrafía ósea en cáncer de próstata. *Anales de Radiología México* 2016;15(2):111-119.
- [6] Alberto Jaramillo Núñez and J. Carlos Gómez-Conde, Método para incrementar la sensibilidad diagnóstica del gammagrama óseo, *Anales de Radiología México*, 2015; 14: 11-19.
- [7] Zapote-Hernández B., Diagnostic concordance between the visual analysis and by software in bone metastases detection by bone scintigraphy in prostate cancer, tesis de especialidad, UNAM, Fac. de Medicina, 2016.
- [8] Bourne R, *Fundamentals of digital imaging in medicine*, Springer-Verlag, London, 2010.
- [9] Sabbatini P, Larson SM, Kremer A, et al. Prognostic significance of extent of disease in bone in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17: 948-957.
- [10] Mitsuru Koizumi, Kei Wagatsuma, Noriaki Miyaji, Taisuke Murata, Kenta Miwa, Tomohiro Takiguchi, Tomoko Makino, Tasamichi Koyama, Evaluation of a computer-assisted diagnosis system, BONENAVI version 2, for bone scintigraphy in cancer patients in a routine clinical setting, *Ann Nucl Med* (2015), 29; 138-148. doi: [10.1007/s12149-014-0921-y](https://doi.org/10.1007/s12149-014-0921-y)
- [11] Sadik M, Suurkula M, Hoglund P, Jarund A, Edenbrandt L. Improved classifications of planar whole-body bone scans using a computer-assisted diagnosis system: a multicenter, multiplereader, multiple-case study. *J Nucl Med*. 2009;50: 368-375. doi: [10.2967/jnumed.108.058883](https://doi.org/10.2967/jnumed.108.058883)

dx.doi.org/10.17488/RMIB.39.3.3

E-LOCATION ID: e201811

Modeling the Social and Epidemiological Causes of Hearing Loss

Modelando las Causas Sociales y Epidemiológicas de la Pérdida de Audición

F. Kouilily¹, F. Z. Aboulkhouatem¹, N. Yousfi¹, N. Achtaich¹, M. El Khasmi²

¹Department of Mathematics and Computer Science, Faculty of Science Ben M'sik Hassan II University

²Department of Biology, Faculty of science Ben M'sik Hassan II University

ABSTRACT

Hearing loss result from genetic causes, complications at birth, certain infectious diseases, chronic ear infections, noise exposure, demographic characteristics (age, sex, race, education, and study site) and cardiovascular factors (smoking status, hypertension, diabetes and stroke). In this study, we propose a new mathematical model formulated by ordinary differential equations (ODEs) that takes into account the some causes of hearing loss. The analysis of the model is investigated. In addition, numerical simulations are presented in order to validate our theoretical results.

KEYWORDS: viral infection; ordinary differential equations; stability

RESUMEN

La pérdida de audición se debe a causas genéticas, complicaciones en el nacimiento, enfermedades infecciosas, otitis crónica, exposición al ruido, características demográficas (edad, sexo, raza, educación y sitio de estudio) y factores cardiovasculares (estado de fumar, hipertensión, diabetes y accidente vascular cerebral). En este estudio, proponemos un nuevo modelo matemático formulado por ecuaciones diferenciales ordinarias (ODE) que toma en cuenta las causas de la pérdida de la audición. El análisis del modelo se estudia. Además, se presentan simulaciones numéricas para validar nuestros resultados teóricos.

PALABRAS CLAVE: infección viral; ecuaciones diferenciales ordinarias; estabilidad

Correspondencia

DESTINATARIO: Kouilily Fatiha

INSTITUCIÓN: Department of Mathematics and
Computer Science, Faculty of Science Ben M'sik
Hassan II University

DIRECCIÓN: P. O. Box 7955, Sidi Othman,
Casablanca, Morocco

CORREO ELECTRÓNICO: kouililyfatiha@gmail.com

Fecha de recepción:

21 de enero de 2018

Fecha de aceptación:

3 de julio de 2018

INTRODUCTION

Hearing loss may result from genetic causes, complications at birth, certain infectious diseases, chronic ear infections, the use of particular drugs, exposure to excessive noise and aging, which is represent a major global health problem. According to the World Health Organization (WHO), about 360 million people worldwide have disabling hearing loss, and 32 million of these are children ^[1]. There are many infections and contagious diseases related to hearing loss such as mumps. Mumps is an enveloped, single-stranded RNA virus belonging to the family paramyxoviridae and causes an acute infectious disease mainly in children and young adults ^[2]. Mumps is transmitted through infected respiratory secretions and is highly contagious ^[3]. The most common clinical manifestations of infection include a u-like illness and bilateral swelling of the parotid glands. Mumps infection occasionally induces the potential for complications such as pancreatitis, orchitis, ophoritis, aseptic meningitis, encephalitis and sensorineural hearing loss. Hearing loss due to mumps is thought to be unilateral and profound with rapid onset ^[4].

On the other hand, one of the most social factor of hearing loss is noise exposure (eg, through personal music players). This is a major cause of hearing loss worldwide ^[5]. In addition, the characteristic pathological feature of noise-induced hearing loss is the loss of auditory sensory cells in the cochlea. Because these hair cells cannot regenerate in mammals, no remission can occur, prevention of noise-induced hearing loss is the only option to preserve hearing ^[6].

Abnormalities or damage in the structure inside the inner ear can result by many diseases that can lead to the hearing loss. An example of such a disease is the Alport syndrome ^[7] and Meniere's disease ^[8]. For these raisons, many mathematical models have been proposed to model the function and the dysfunction of the inner ear by using partial differential equation (PDEs) ^[7, 8, 9, 10, 11]. The epidemiological models in the beginning

has started by Graunt ^[12] then described by Kermack and Mckendric ^[13] by considering the total population into three classes namely susceptible (S) individuals, infected (I) individuals and recovered (R) individuals which is known to us as SIR epidemic model ^[14, 15, 16]. Today, this SIR epidemic model is very important in analysis of many diseases. Referring to the simplest version of the most classical epidemiological model for directly-transmitted infectious diseases ^[17, 18, 19, 20, 21, 22], as well as, the social and epidemiological factors of hearing loss existing in the biological studies and in the literature ^[23, 24, 25], we proposed a new mathematical model by using (ODEs) that describe the time dependence of the dynamics of hearing loss by considering the contagion factor is the mumps virus and the social factor is the exposure to noise. This model is described by the following system:

$$\begin{aligned}\frac{dH}{dt} &= \Lambda - \mu H - [\beta L + \varepsilon]H, \\ \frac{dL}{dt} &= [\beta L + \varepsilon]H - (\mu + \gamma)L, \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma L - \mu R.\end{aligned}\tag{1}$$

The population is divided into three epidemiological classes that are: $H(t)$ is the number of susceptible individuals at time t (normal hearing), $L(t)$ is the number of infected individuals at time t (loss of hearing), and $R(t)$ is the number of removed individuals at time t (recovered hearing). Further Λ is the recruitment rate of the population, μ is the natural death rate of the population, β is the transmission rate due to social contagion of hearing loss (mumps), ε is the non-contagion risk of hearing loss due to noise exposure and γ is the recovery rate of the infective individuals.

The rest of paper is organized as follows. In the next section, positivity and boundedness of solutions are studied. In Section 3, the basic reproduction number is derived, also the local and the global asymptotic stability of the equilibria are analyzed. The numerical results are given in Section 4. Lastly, we give a conclusion of our results in Section 5.

Positivity and boundedness of solutions

In this section, we will establish the positivity and boundedness of solutions of model (1), which proves that our model is well posed.

PROPOSITION 2.1. All solutions starting from non-negative initial conditions exist for all $t > 0$ and remain bounded and non-negative.

PROOF. For the positivity, we show that any solution starting in non-negative orthant, $\mathbb{R}^3_+ = \{(H, L, R) \in \mathbb{R}^3_+ : H \geq 0, L \geq 0, R \geq 0\}$. In fact, $(H(t), L(t), R(t)) \in \mathbb{R}^3_+$ and we have:

$$\begin{aligned} \frac{dH}{dt} |_{H=0} &= \Lambda, \\ \frac{dL}{dt} |_{L=0} &= \varepsilon H, \\ \frac{dR}{dt} |_{R=0} &= \gamma L. \end{aligned} \tag{2}$$

This proves the positivity of solutions. Now, we prove that the solutions are bounded. We defined $T(t) = H(t) + L(t)$. By non-negativity of the solution, it follows that;

$$\begin{aligned} \frac{dT(t)}{dt} &= \Lambda - \mu H - (\mu + \gamma)L \\ \frac{dT(t)}{dt} &\leq \Lambda - \mu(H + L) \end{aligned}$$

Then

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} T(t) \leq \frac{\Lambda}{\mu} + (H(0) + L(0))e^{-\mu t} \leq \frac{\Lambda}{\mu}$$

From the last equation (1) and since L is bounded, we deduce that R is bounded. This completes the proof.

Stability analysis of hearing loss model

Local stability of endemic equilibrium point for $\varepsilon > 0$

The following theorem presents the existence and uniqueness of endemic equilibrium if $R_0 > 1$.

THEOREM 3.1. System (1) has a unique equilibrium point E_ε^* , which is locally asymptotically stable.

PROOF. By equalizing to zero the rights members of the system (1), we find one endemic point that exists for above model:

$$E_\varepsilon^* = (H_\varepsilon^*, L_\varepsilon^*, R_\varepsilon^*)$$

Where

$$\begin{aligned} H_\varepsilon^* &= \frac{2\Lambda(\mu + \gamma)}{\beta\Lambda + (\varepsilon + \mu)(\gamma + \mu) + \sqrt{\Delta}} \\ L_\varepsilon^* &= \frac{\beta\Lambda - (\varepsilon + \mu)(\gamma + \mu) + \sqrt{\Delta}}{2\beta(\mu + \gamma)} \\ R_\varepsilon^* &= \gamma \frac{\beta\Lambda - (\varepsilon + \mu)(\gamma + \mu) + \sqrt{\Delta}}{2\mu\beta(\mu + \gamma)} \end{aligned}$$

With

$$\Delta = (\beta\Lambda - (\varepsilon + \mu)(\gamma + \mu))^2 + 4\beta\varepsilon\Lambda(\gamma + \mu)$$

The Jacobian matrix of the system (1) is given by:

$$J = \begin{pmatrix} -\mu - (\beta L + \varepsilon) & -\beta H & 0 \\ \beta L + \varepsilon & \beta H - (\gamma + \mu) & 0 \\ 0 & \gamma & -\mu \end{pmatrix} \tag{3}$$

The characteristic equation of the endemic equilibrium point is given by;

$$(-\mu - \lambda)(\lambda^2 + C_1\lambda + C_2) = 0 \tag{4}$$

Note that coefficient

$$\begin{cases} C_1 = \varepsilon + \gamma + \beta L_\varepsilon^* - \beta H_\varepsilon^* + 2\mu \\ C_2 = \varepsilon\gamma + \beta\gamma L_\varepsilon^* + \mu^2 + \varepsilon\mu + \gamma\mu + \beta L_\varepsilon^*\mu - \beta H_\varepsilon^*\mu \end{cases}$$

are both positive if

$$R_0 = \frac{\beta\Lambda}{(\mu + \gamma)(\mu + \varepsilon)} > 1.$$

From the Routh-Hurwitz theorem given in [26], all roots of equation (5) have negative real parts. Consequently E_ε^* is locally asymptotically stable whenever $R_0 > 1$.

Global stability of endemic equilibrium point for $\varepsilon > 0$

The following theorem discusses the global stability of the endemic equilibrium.

THEOREM 3.2. The endemic equilibrium E_ε^* of the system (1) is globally asymptotically stable.

PROOF. Consider the following Lyapunov functional;

$$W(t) = H_\varepsilon^* \phi\left(\frac{H(t)}{H_\varepsilon^*}\right) + L_\varepsilon^* \phi\left(\frac{L(t)}{L_\varepsilon^*}\right) \tag{5}$$

Where $\phi(x) = x - 1 - \ln(x)$ $x \in \mathbb{R}^+$. Obviously, $\phi: \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}^+$ attains its global minimum; at $x = 1$ and $\phi(1) = 0$.

To simplify the presentation, we shall use the following notation: $H = H(t)$ and $L = L(t)$.

$$\begin{aligned} W(t) &= H_\varepsilon^* \left(\frac{H(t)}{H_\varepsilon^*} - 1 - \ln\left(\frac{H(t)}{H_\varepsilon^*}\right) \right) + L_\varepsilon^* \left(\frac{L(t)}{L_\varepsilon^*} - 1 - \ln\left(\frac{L(t)}{L_\varepsilon^*}\right) \right) \\ \frac{dW(t)}{dt} &= \dot{H} \left(1 - \frac{H_\varepsilon^*}{H} \right) + \dot{L} \left(1 - \frac{L_\varepsilon^*}{L} \right) \\ &= (\Lambda - \mu H - [\beta L + \varepsilon]H) \left(1 - \frac{H_\varepsilon^*}{H} \right) \\ &\quad + \left(1 - \frac{L_\varepsilon^*}{L} \right) ([\beta L + \varepsilon]H - (\gamma + \mu)L) \end{aligned}$$

Note that

$$\Lambda = \mu H_\varepsilon^* + (\mu + \gamma)$$

And

$$(\beta L_\varepsilon^* + \varepsilon)H_\varepsilon^* = (\mu + \gamma)L_\varepsilon^*$$

Hence,

$$\begin{aligned} \frac{dW(t)}{dt} &= \left(1 - \frac{H_\varepsilon^*}{H} \right) (\mu H_\varepsilon^* + (\mu + \gamma)L_\varepsilon^* - \mu H - (\beta L + \varepsilon)H) \\ &\quad + \left(1 - \frac{L_\varepsilon^*}{L} \right) ((\beta L + \varepsilon)H - (\mu + \gamma)L) \\ \frac{dW(t)}{dt} &= \mu \left(1 - \frac{H_\varepsilon^*}{H} \right) (H_\varepsilon^* - H) + (\mu + \gamma)L_\varepsilon^* \left(1 - \frac{H_\varepsilon^*}{H} \right) \\ &\quad - \left(1 - \frac{H_\varepsilon^*}{H} \right) (\beta L + \varepsilon)H \\ &\quad + \left(1 - \frac{L_\varepsilon^*}{L} \right) (\beta L + \varepsilon)H - (\mu + \gamma)L \left(1 - \frac{L_\varepsilon^*}{L} \right) \\ &= \mu \left(1 - \frac{H_\varepsilon^*}{H} \right) (H_\varepsilon^* - H) - (\mu + \gamma)L_\varepsilon^* \left(\frac{H_\varepsilon^*}{H} - 1 \right) \\ &\quad + \frac{(\beta L + \varepsilon)H}{(\mu + \gamma)L} + \frac{(\mu + \gamma)L}{(\beta L + \varepsilon)H_\varepsilon^*} - 3 \\ &\quad + (\mu + \gamma)L_\varepsilon^* \left(-1 - \frac{L}{L_\varepsilon^*} + \frac{(\beta L + \varepsilon)H_\varepsilon^*}{(\mu + \gamma)L_\varepsilon^*} \right) \\ &\quad + \frac{(\beta L + \varepsilon)H_\varepsilon^*}{(\mu + \gamma)L_\varepsilon^*} + \frac{(\mu + \gamma)L}{(\beta L + \varepsilon)H_\varepsilon^*} \\ &= \mu \left(1 - \frac{H_\varepsilon^*}{H} \right) (H_\varepsilon^* - H) \\ &\quad + (\mu + \gamma)L_\varepsilon^* \left(-1 - \frac{L}{L_\varepsilon^*} + \frac{(\mu + \gamma)L}{H_\varepsilon^*(\beta L + \varepsilon)} + \frac{(\beta L + \varepsilon)H_\varepsilon^*}{(\mu + \gamma)L_\varepsilon^*} \right) - (\mu + \gamma)L_\varepsilon^* \\ &\quad \left[\phi\left(\frac{H_\varepsilon^*}{H}\right) + \ln\left(\frac{H_\varepsilon^*}{H}\right) + \phi\left(\frac{(\mu + \gamma)L}{H_\varepsilon^*(\beta L + \varepsilon)}\right) + \ln\left(\frac{(\mu + \gamma)L}{H_\varepsilon^*(\beta L + \varepsilon)}\right) \right. \\ &\quad \left. + \phi\left(\frac{(\beta L + \varepsilon)H}{(\mu + \gamma)L}\right) + \ln\left(\frac{(\beta L + \varepsilon)H}{(\mu + \gamma)L}\right) \right] \end{aligned}$$

Then, we obtain the following equation:

$$\begin{aligned} \frac{dW(t)}{dt} &= \mu(H_\varepsilon^* - H) \left(1 - \frac{H_\varepsilon^*}{H} \right) \\ &\quad + (\mu + \gamma)L_\varepsilon^* \left(-1 - \frac{L}{L_\varepsilon^*} + \frac{(\mu + \gamma)L}{H_\varepsilon^*(\beta L + \varepsilon)} + \frac{(\beta L + \varepsilon)H_\varepsilon^*}{(\mu + \gamma)L_\varepsilon^*} \right) \\ &\quad - (\mu + \gamma)L_\varepsilon^* \left(\phi\left(\frac{H_\varepsilon^*}{H}\right) + \ln\left(\frac{H_\varepsilon^*}{H}\right) + \phi\left(\frac{(\mu + \gamma)L}{H_\varepsilon^*(\beta L + \varepsilon)}\right) \right. \\ &\quad \left. + \ln\left(\frac{(\mu + \gamma)L}{H_\varepsilon^*(\beta L + \varepsilon)}\right) + \phi\left(\frac{(\beta L + \varepsilon)H}{(\mu + \gamma)L}\right) + \ln\left(\frac{(\beta L + \varepsilon)H}{(\mu + \gamma)L}\right) \right) \tag{6} \end{aligned}$$

From equation (6), we have:

$$\begin{aligned} \frac{dW(t)}{dt} = & \mu(H_\varepsilon^* - H) \left(1 - \frac{H_\varepsilon^*}{H}\right) \\ & + (\mu \\ & + \gamma)L_\varepsilon^* \left(\frac{-\varepsilon\beta(L - L_\varepsilon^*)^2}{L_\varepsilon^*(\beta L + \varepsilon)(\beta L_\varepsilon^* + \varepsilon)}\right) \\ & - (\mu + \gamma)L_\varepsilon^* \left(\phi\left(\frac{H_\varepsilon^*}{H}\right)\right) \\ & + \phi\left(\frac{(\mu + \gamma)L}{H_\varepsilon^*(\beta L + \varepsilon)}\right) \\ & + \phi\left(\frac{(\beta L + \varepsilon)H}{(\mu + \gamma)L}\right) \end{aligned} \tag{7}$$

$$R_0 = \frac{\beta\Lambda}{\mu(\mu + \gamma)}$$

R_0 represents the average number of secondary infections caused by an infective individual introduced into a group of susceptible. By equalizing to zero the rights members of the system (8), we find two equilibrium points that exists for above model:

Since,

$$\left\{ \begin{aligned} & -\frac{\mu}{H}(H - H_\varepsilon^*)^2 \leq 0 \\ & \frac{-\varepsilon\beta(L - L_\varepsilon^*)^2}{L_\varepsilon^*(\beta L + \varepsilon)(\beta L_\varepsilon^* + \varepsilon)} \leq 0 \\ & -(\mu + \gamma)L_\varepsilon^* \left[\phi\left(\frac{H_\varepsilon^*}{H}\right) + \phi\left(\frac{(\mu + \gamma)L}{H_\varepsilon^*(\beta L + \varepsilon)}\right) + \phi\left(\frac{H(\beta L + \varepsilon)}{(\mu + \gamma)L}\right) \right] \leq 0 \end{aligned} \right.$$

$$E_f = \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0\right)$$

1. Disease-free equilibrium point E_f

2. Endemic equilibrium point $E^* = (H^*, L^*, R^*)$ where,

$$H^* = \frac{(\mu + \gamma)}{\beta}$$

$$L^* = \mu \frac{(\beta \frac{\Lambda}{\mu} - \mu - \gamma)}{\beta(\mu + \gamma)}$$

$$R^* = \gamma \frac{(\beta \frac{\Lambda}{\mu} - \mu - \gamma)}{\beta(\mu + \gamma)}$$

We have

$$\frac{dW(t)}{dt} \leq 0$$

Thus E_ε^* is stable, and

$$\frac{dW(t)}{dt} = 0$$

if and only if $H = H_\varepsilon^*$ and $L = L^*$.

From LaSalle invariance principle [27], we conclude that E_ε^* is globally asymptotically stable. Since $\phi(x) \geq 0$, we have

$$\frac{dW(t)}{dt} \leq 0$$

Stability analysis for special case $\varepsilon = 0$

$$\begin{aligned} \frac{dH}{dt} &= \Lambda - \mu H - \beta LH, \\ \frac{dL}{dt} &= \beta LH - (\mu + \gamma)L, \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma L - \mu R. \end{aligned} \tag{8}$$

Notice that the system (8) has a basic reproductive number

The endemic equilibrium point exist only when

$$\beta \frac{\Lambda}{\mu} > \mu + \gamma$$

i.e the infection rate must be greater than the death rate of the infected individuals or $R_0 > 1$.

Local stability of equilibria

The following theorems discuss the local stability of the equilibrium point.

THEOREM 3.3.

1. If $R_0 < 1$, then the disease-free equilibrium, E_f is locally asymptotically stable.
2. If $R_0 > 1$, E_f is unstable.

PROOF. The Jacobian matrix evaluated in the disease-free equilibrium

$$E_f = \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0\right)$$

is given by

$$J(E_f) = \begin{pmatrix} -\mu & -\beta\frac{\Lambda}{\mu} & 0 \\ 0 & \beta\frac{\Lambda}{\mu} - (\mu + \gamma) & 0 \\ 0 & \gamma & -\mu \end{pmatrix}$$

Whose eigenvalues are $\lambda_1 = -\mu < 0$ and

$$\left(\beta\frac{\Lambda}{\mu} - \gamma - \mu\right) < 0$$

then $R_0 < 1$ and therefore E_f is locally asymptotically stable.

The disease-free equilibrium point is unstable if

$$\left(\beta\frac{\Lambda}{\mu} - \gamma - \mu\right) > 0$$

which translate into $R_0 > 1$.

Now, we focus on local stability of the endemic infection equilibrium E^* .

THEOREM 3.4.

1. If $R_0 > 1$, E^* is locally asymptotically stable.
2. If $R_0 < 1$, then the endemic equilibrium E^* does not exist.

PROOF. By substituting the endemic equilibrium $E^* = (H^*, L^*, R^*)$ in the Jacobien matrix of the system (8)

$$J(E^*) = \begin{pmatrix} -\mu\left(\frac{\beta\frac{\Lambda}{\mu} - \gamma - \mu}{\gamma + \mu} + 1\right) & -(\gamma + \mu) & 0 \\ \mu\left(\frac{\beta\frac{\Lambda}{\mu} - \gamma - \mu}{\gamma + \mu}\right) & 0 & 0 \\ 0 & \gamma & -\mu \end{pmatrix}$$

The characteristic equation of the endemic equilibrium point is given by

$$(-\mu - \lambda)\left(\lambda^2 + \frac{\beta\Lambda\lambda}{\mu + \gamma} + \mu\left(\beta\frac{\Lambda}{\mu} - \gamma - \mu\right)\right) = 0 \tag{9}$$

Clearly when $R_0 > 1$, both

$$\frac{\beta\Lambda\lambda}{\mu + \gamma} > 0$$

And

$$\mu\left(\beta\frac{\Lambda}{\mu} - \gamma - \mu\right) > 0$$

then all roots of the characteristic equation have negative real parts. Consequently E^* is locally asymptotically stable.

Global stability of equilibria

In this section, we establish the global stability of the equilibria. Firstly, we have the following

THEOREM 3.5. The disease-free equilibrium E_f is globally asymptotically stable when $R_0 < 1$.

PROOF. Consider the following Lyapunov functional

$$V_1(t) = H_f\left(\frac{H}{H_f}\right) + L$$

Where

$$H_f = \frac{\Lambda}{\mu}$$

and calculating the time derivative of $V_1(t)$ along the positive solution of system (8), we get;

$$\begin{aligned} V_1(t) &= \dot{H}\left(1 - \frac{H_f}{H}\right) + \dot{L} \\ &= \left(1 - \frac{H_f}{H}\right)(\Lambda - \mu H - \beta HL) + \beta HL - (\mu + \gamma)L \\ &= \left(1 - \frac{H_f}{H}\right)(\Lambda - \mu H) + \beta H_f L - (\mu + \gamma)L \end{aligned}$$

Where $\Lambda = \mu H_f$, we have;

$$\frac{dV_1}{dt}(t) = \mu \left(1 - \frac{H_f}{H}\right) (H_f - H) + (R_0 - 1)L$$

Since $R_0 \leq 1$, we have

$$\frac{dV_1}{dt}(t) \leq 0$$

Thus, the disease-free equilibrium E_f is stable, and

$$\frac{dV_1}{dt}(t) = 0$$

if and only if $H = H_f$ and $L(R_0 - 1) = 0$. We discuss two cases:

- › If $R_0 < 1$, then $L = 0$.
- › If $R_0 = 1$. From $H = H_f$ and the first equation of the system (8), we have

$$\frac{dH}{dt} = \frac{dH_f}{dt} = \Lambda - \mu H_f - \beta H_f L = 0$$

Then $\beta H_f L = 0$, Hence $L = 0$.

From LaSalle invariance principle [27], we conclude that E_f is globally asymptotically stable.

Note that the disease-free equilibrium E_f is unstable when $R_0 > 1$.

Now, we establish a set of conditions which are sufficient for the global stability of the endemic equilibrium E^* .

THEOREM 3.6. The endemic equilibrium E^* of the system (8) is globally asymptotically stable.

PROOF. See the proof of theorem 3.2, and we replace ε by zero, we conclude that E^* is globally asymptotically stable.

NUMERICAL SIMULATIONS

In this section, we show the numerical simulations and the graphs of system (1) to illustrate the different result obtained for each of the two cases $\varepsilon > 0$ and $\varepsilon = 0$ previously analyzed.

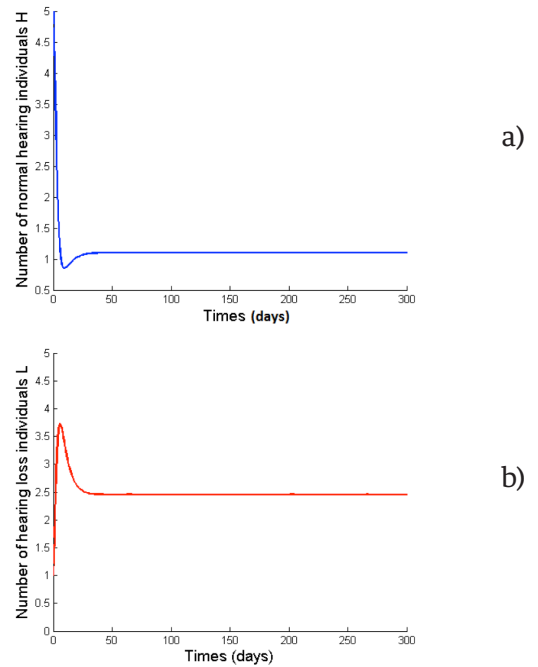
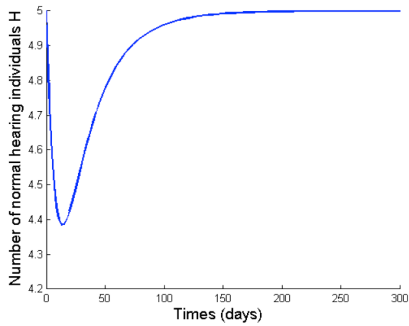
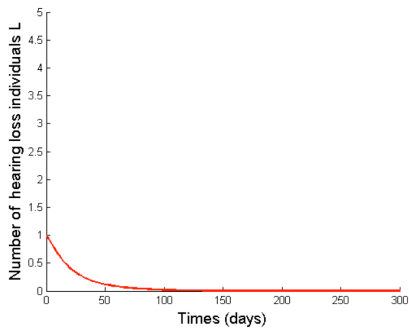


FIGURE 1. Normal hearing (a) and loss of hearing (b) individuals as function of time in the case of $\varepsilon = 0,0025$ and $R_0 > 1$.

We choose the following data set of system (1) as follows: $\Lambda = 0.5$, $\mu = 0.1$ and $\gamma = 1/17$. By using the values of Λ , μ , γ and $\varepsilon = 0.0025 > 0$ [28], we find $\beta = 0.1433$ for $R_0 > 1$ already defined for mumps disease [29]. Therefore, according to Theorem 3.2, the system (1) has a unique endemic equilibrium which is globally asymptotically stable. So, the solution of system (1) is persistent in population and converge to $E_\varepsilon^* = (1,1008; 2,4450)$, this results are illustrated in Figure 1. Now, we choose $\varepsilon = 0$ which means the hearing loss result only from mumps diseases. So, the system (1) has a disease free equilibrium $E_f = (5,0)$ which is globally asymptotically stable when $R_0 < 1$, then the disease dies out. Numerical simulations illustrated our results (see Figure 2). For $R_0 = 4.4 > 1$, the endemic E^* is globally asymptotically sta-

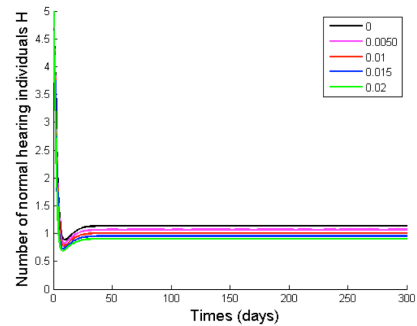


a)

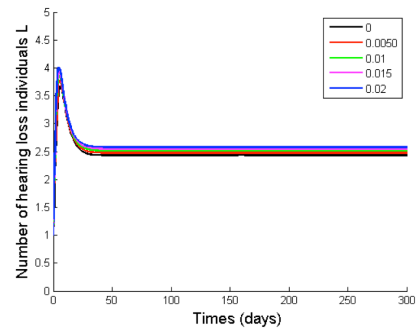


b)

FIGURE 2. Normal hearing (a) and loss of hearing (b) individuals as function of time in the case of $\varepsilon = 0$ and $R_0 < 1$.

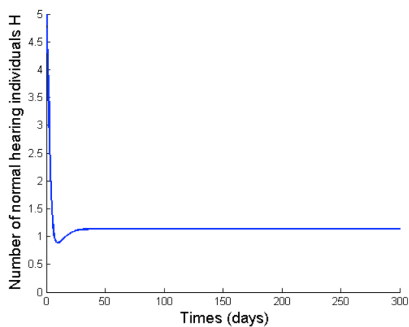


a)

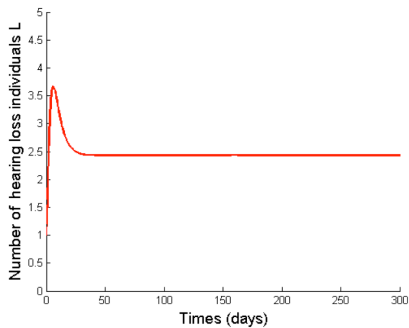


b)

FIGURE 4. Normal hearing (a) and loss of hearing (b) individuals as function of time in the case of different values of ε and $R_0 > 1$.



a)



b)

FIGURE 3. Normal hearing (a) and loss of hearing (b) individuals as function of time in the case of $\varepsilon = 0$ and $R_0 > 1$.

ble which satisfy Theorem 3.6, (see Figure 3). In figure 4, we use different values of $\varepsilon > 0$ and we find the solution of system (1), in this case, we observe that when we increase the value of ε the number of normal hearing individuals decrease and the numbers of hearing loss increase.

CONCLUSIONS

In this paper, we have presented a mathematical model of hearing loss based on a nonlinear system of differential equations. We analysis the hearing loss resulting from two factors, the first factor is contagious due to Mumps disease and the second is social caused by exposure to noise. By analysis the model, we have proved the existence, positivity and the boundedness of solutions of the problem, which implies that the model is well posed. We have shown in the case of $\varepsilon = 0$ that the disease free equilibrium is globally asymptotically stable if the basic reproductive number $R_0 < 1$ and

the endemic point is globally asymptotically stable when $R_0 > 1$. In the case of hearing loss with the both factors mumps and noise $\varepsilon > 0$ the system has a unique endemic point exists and is globally asymptotically

stable, which means that the disease persists in the population. In addition, the simulation of this model provides that the number of individuals with hearing loss increase when we introduce the risk factor noise.

REFERENCES

- [1] WHO, Deafness and hearing loss, Fact sheet Updated February 2017 Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs300/en>
- [2] K. Ravindra, J. Best, E. MacMahon, Mumps and the UK Epidemic 2005, *BMJ* 330 (7500) (2005) 1132-1135.
- [3] B. E. Cohen, A. Durstenfeld, P. C. Roehm, Viral causes of hearing loss: a review for hearing health professionals, *Trends in hearing* 18 (2014) 1-17.
- [4] S. Morita, K. Fujiwara, A. Fukuda, The clinical features and prognosis of mumps-associated hearing loss: a retrospective, multi-institutional investigation in Japan, *Acta oto-laryngologica*, 137 (2017) 1-4.
- [5] S. Hammer, K. Swinburn, L. Neitzel, Environmental noise pollution in the United States: developing an effective public health response, *Environmental health perspectives*, 122 (2014) 115-119.
- [6] M. Basner, W. Babisch, A. Davis, M. Brink, C. Clark, S. Janssen, S. Stansfeld, Auditory and non-auditory effects of noise on health, *The Lancet*, 383 (9925) (2014) 1325-1332.
- [7] FZ. Aboulkhouatem, F. Kouilily, M. EL Khasmi, N. Achtaich, N. Yousfi, The Active Model: The Effect of Stiffness on the Maximum Amplitude Displacement of the Basilar Membrane, *British Journal of Mathematics & Computer Science*, 20 (BJMCS.30856) (2017) 1-11.
- [8] S. Lee, T. Koike, Simulation of the Basilar Membrane Vibration of Endolymphatic hydrops, *Procedia IUTAM*, 24 (2017) 64-71.
- [9] S. T Neely, Finite difference solution of a two-dimensional mathematical model of the cochlea, *J. Acoust. Soc. Amer.*, 69 (5) (1981) 1386-1393.
- [10] H. M. Jiménez, Computational Model of the Cochlea using Resonance Analysis, *Rev. Mex. Ing. Biomédica*, 33(2) (2012) 77-86.
- [11] F. Kouilily, FZ. Aboulkhouatem, N. Yousfi, N. Achtaich, Predicting the Effect of Physical Parameters on the Amplitude of the Passive Cochlear Model, *Rev. Mex. Ing. Biomédica* 39 (1) (2018) 105-112.
- [12] J. Graunt, Natural and political observations made upon the bills of mortality, *Roycroft and Dicus: London* (1662).
- [13] W.O. Kermack, A.G. McKendrick, Contribution to the mathematical theory of epidemics, *Proceedings of the Royal Society of London A*, 115 (1927) 700-721.
- [14] X. Wang, K. Hattaf, H. Huo, H. Xiang, Stability analysis of a delayed social epidemic model with general contact rate and its optimal control, *Journal of Industrial & Management Optimization*, 12 (4) 1267-1285.
- [15] K. Hattaf, N. Yousfi, Mathematical model of the influenza A (H1N1) infection, *Advanced Studies in Biology*, 1 (8) (2009) 383-390.
- [16] K. Hattaf, A. Lashari, Y. Louartassi, N. Yousfi, A delayed SIR epidemic model with a general incidence rate, *Electronic Journal of Qualitative Theory of Differential Equations*, (3) (2013) 1-9.
- [17] A. A. Lashari, G. Zaman, Global dynamics of vector-borne diseases with horizontal transmission in host population, *Computers & Mathematics with Applications*, 61(4) (2011) 745-754.
- [18] R. Xu, Z. Ma, Global stability of a SIR epidemic model with nonlinear incidence rate and time delay, *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, 10(5) (2009) 3175-3189.
- [19] K. Hattaf, N. Yousfi, A. Tridane, Stability analysis of a virus dynamics model with general incidence rate and two delays, *Applied Mathematics and Computation*, 221 (2013) 514-521.
- [20] S. M. Guo, X. Z. Li, X. Y. Song, Stability of an age-structured SEIS epidemic model with infectivity in incubative period, *International Journal of Biomathematics*, 3(03) (2010) 299-312.
- [21] L. M. Cai, X. Z. Li, Global analysis of a vector-host epidemic model with nonlinear incidences, *Applied Mathematics and Computation*, 217(7) (2010) 3531-3541.
- [22] F. Li, N. K. Yip, Long time behavior of some epidemic models, *Discrete and continuous dynamical systems series B*, 16 (2011) 867-881.
- [23] S. J. Chang, C. J. Chen, C. H. Lien, F. C. Sung, Hearing loss in workers exposed to toluene and noise, *Environmental Health Perspectives*, 114(8) (2006) 1283-1286.
- [24] D. Henderson, E. C. Bielefeld, K. C. Harris, B. H. Hu, The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss, *Ear and hearing*, 27(1) (2006) 1-19.
- [25] N. Slepecky, Overview of mechanical damage to the inner ear: noise as a tool to probe cochlear function, *Hearing research*, 22(1-3) (1986) 307-321.
- [26] I. S. Gradshteyn, I. M. Ryzhik, *Routh-hurwitz theorem, Tables of integrals, series, and products*, (2000).
- [27] J. P. LaSalle, *The stability of dynamical systems*, *Siam* 25 (1976).
- [28] I. I. Bogoch, R. A. House, I. Kudla, Perceptions about hearing protection and noise-induced hearing loss of attendees of rock concerts, *Canadian Journal of Public Health/Revue Canadienne de Santé Publique*, 96 (1) 69-72.
- [29] W. J. Edmunds, N. J. Gay, M. Kretzschmar, R. G. Pebody, H. Wachmann, The pre-vaccination epidemiology of measles, mumps and rubella in Europe: implications for modeling studies, *Epidemiology & Infection*, 125 (3) (2000) 635-650.

[dx.doi.org/10.17488/RMIB.39.3.4](https://doi.org/10.17488/RMIB.39.3.4)

E-LOCATION ID: e201827

Sistema Vestible para la Detección Simultánea y No Invasiva del ECG y el Flujo Sanguíneo

Wearable System for Simultaneous and Noninvasive Detection of ECG and Blood Flow

O. A. Méndez-Lira, A. Gutiérrez-Chávez, J. D. Cota-Ruiz, J. D. Díaz-Román, E. Sifuentes-De la Hoya, R. E. González-Landaeta

Universidad Autónoma de Ciudad Juárez

RESUMEN

Se desarrolló un sistema vestible para la detección simultánea y no invasiva de dos señales provenientes de la actividad cardíaca: el ECG y el flujo sanguíneo. Se utilizaron dos electrodos secos para detectar la derivación I del ECG. La detección del flujo sanguíneo se realizó de forma no invasiva mediante un sensor magnetorresistivo tipo Túnel (TMR) basándose en la firma magnética de la sangre sobre un campo magnético constante proveniente de un imán permanente. Los electrodos, el sensor TMR y el imán se montaron en un brazalete tipo pulsera para la comodidad del usuario. La instrumentación desarrollada para detectar el ECG y el flujo sanguíneo se diseñó en base a una configuración diferencial con una relación de rechazo en modo común superior a 87 dB a 60 Hz y con una tensión de ruido de tal forma que las señales cardíacas presentaron una relación señal a ruido superior a 41 dB, siempre y cuando el sujeto no se mueva durante la medida. La calidad de las señales fue suficiente como para extraer información de dichas señales mediante algoritmos sencillos de implementar. El sistema propuesto es una alternativa a los sistemas vestibles presentados hasta ahora, del cual es posible valorar la salud cardiovascular del sujeto en ambientes no hospitalarios.

PALABRAS CLAVE: sistema vestible; ECG; electrodos secos; flujo sanguíneo; sensor magnetorresistivo

ABSTRACT

A wearable system was developed for the simultaneous and non-invasive detection of two signals from cardiac activity: the ECG and blood flow. Two dry electrodes were used to detect the lead I of the ECG. The detection of blood flow was performed non-invasively using a tunnel-magnetoresistance (TMR) sensor based on the magnetic signature of the blood over a constant magnetic field from a permanent magnet. The electrodes, the TMR sensor and the magnet were mounted on a wristband-type bracelet for the user comfort. The instrumentation developed to detect the ECG and blood flow was designed based on a differential configuration with a common-mode rejection ratio higher than 87 dB at 60 Hz and with a noise voltage in such a way that the cardiac signals presented a signal-to-noise ratio greater than 41 dB, as long as the subject stays still during the measurement. The quality of the signals was enough to extract information from these signals by means of simple to implement algorithms. The proposed system is an alternative to the wearable systems presented so far, from which it is possible to assess the cardiovascular health of the subject in non-hospital environments.

KEYWORDS: wearable system; ECG; dry electrodes; blood flow; magnetoresistive sensor

Correspondencia

DESTINATARIO: **Rafael Eliecer González Landaeta**
INSTITUCIÓN: **Universidad Autónoma de Ciudad Juárez**
DIRECCIÓN: **Av. Plutarco Elías Calles #1210,**
Col. Fovissste Chamizal, C. P. 32310, Ciudad Juárez,
Chihuahua, México
CORREO ELECTRÓNICO: **rafael.gonzalez@uacj.mx**

Fecha de recepción:

29 de junio de 2018

Fecha de aceptación:

16 de agosto de 2018

INTRODUCCIÓN

En los últimos años el monitoreo continuo del estado de salud de los individuos se ha convertido en un tema de gran interés para la comunidad científica e industrial ^[1]. Se ha demostrado que durante las actividades cotidianas que realiza una persona, se pueden presentar eventos atípicos que no se manifiestan en un centro de salud, donde la monitorización de los parámetros fisiológicos se realiza en unas condiciones controladas. Es por eso que se han hecho esfuerzos en desarrollar sistemas portables, incorporados en prendas de vestir (vestibles) y en enseres de uso doméstico o de oficina. Estos sistemas supervisan continua o periódicamente el estado de salud de una persona mientras realiza sus actividades cotidianas durante semanas e incluso meses ^[2].

Los requerimientos básicos de los sistemas vestibles descritos por Kumari, et al. ^[3], incluyen factores como la seguridad del paciente en todo momento, bajo consumo, diseño compacto, resistencia a factores ambientales, seguridad de la información y la estética del sistema. Recientemente, también se ha buscado integrar el Internet de las Cosas (IoT) a los sistemas vestibles, para así ofrecer sistemas personalizados capaces de transmitir la información, no sólo al paciente, sino también al personal médico ^[4-6].

En 2010, Pantelopoulos y Bourbakis ^[7], realizaron una revisión de los sistemas vestibles disponibles a la fecha. La mayor parte de los sistemas revisados adquieren más de una señal, es decir, son multiparamétricos. Las señales comúnmente adquiridas son el electrocardiograma (ECG), electromiograma (EMG), fotopleletismo (FPG), respiración, presión arterial, saturación de oxígeno y la temperatura corporal. Los sistemas vestibles también se han usado para detectar señales biomecánicas, como el movimiento de las extremidades, aplicado a pacientes con epilepsia mediante un prototipo montado en un guante ^[8]. Manimarabooopathy et al. ^[9], desarrollaron un sistema que adquiere la fre-

cuencia cardiaca, presión sanguínea y temperatura corporal, inclusive incorporaron un desfibrilador externo automatizado. También se han propuesto sistemas incorporados en camisas que detectan seis variables fisiológicas ^[10], pulseras para monitorear la presión sanguínea, el ECG y/o FPG ^[11, 12], collares para el monitoreo a largo plazo de la actividad cardiaca ^[13], sensores colocados en el oído para la detección de fuerzas de reacción contra el suelo ^[14] o el FPG ^[15] y anillos que estiman la frecuencia cardiaca y la temperatura corporal ^[16], entre otros.

La ventaja de medir más de una variable fisiológica es que éstas se pueden correlacionar para estimar de forma indirecta otra variable. Un caso muy común es detectar el ECG y el FPG para estimar cambios de la presión arterial, sin usar un brazalete, mediante la medida del tiempo de tránsito de la onda de pulso (PTT) ^[17]. No obstante, el inconveniente de medir el FPG es que los diodos emisores de luz (LED) que se usan consumen mucha energía, lo cual no es una característica muy atractiva para un sistema portable. Para contrarrestar este problema, se han propuesto técnicas de modulación de la alimentación de los LEDs ^[18], pero se requiere de una instrumentación más compleja y no tan compacta para extraer la información de interés.

En este trabajo se propone un sistema vestible capaz de detectar simultáneamente el ECG y la señal de flujo sanguíneo. Para adquirir el ECG se usan sólo dos electrodos secos y para adquirir el flujo sanguíneo se usa un sensor magnetorresistivo y un imán permanente. Por un lado, con esta propuesta no hay necesidad de usar LEDs y fotodetectores para detectar la actividad cardiaca en el lecho vascular, por lo que representa una técnica que requiere una instrumentación más compacta, de menor consumo de energía y más simple de implementar. Además, hasta donde sabemos, no hay evidencia de trabajos que hayan implementado esta técnica, en conjunto con el ECG, en un sistema vestible. Por otro lado, el uso de sólo dos electrodos

para adquirir el ECG, simplifica mucho el diseño del bioamplificador. El objetivo de este trabajo es adquirir el ECG y la señal de flujo sanguíneo con una elevada relación señal a ruido (SNR) mediante un sistema que pueda llevarse como una prenda de vestir. Se deja para un trabajo a futuro la correlación de dichas señales, de tal forma que se pueda estimar indirectamente información adicional de la salud cardiovascular, como por ejemplo, la presión arterial.

Sistema vestible

Diseño del brazalete

El sistema vestible que se presenta en este trabajo tiene la forma de un brazalete, en el cual se incorporan dos electrodos secos, un sensor magnetorresistivo y un imán permanente de tamaño reducido. El diseño del brazalete dependerá de los electrodos secos que se van a escoger; básicamente el criterio de selección dependerá del material, del área de contacto y de la impedancia de los electrodos. Uno de los electrodos estará en contacto permanente con la muñeca donde el sujeto lleve puesto el brazalete. El segundo electrodo queda expuesto para que pueda hacer contacto con la otra muñeca y poder así adquirir la derivación I del ECG. En el caso del sensor magnetorresistivo, éste se debe colocar de tal forma que su posición sobre la muñeca coincida con la arteria radial del sujeto. El imán permanente se debe colocar a una distancia del sensor no mayor a 3 cm, para no degradar la calidad de la señal de flujo sanguíneo [19].

Instrumentación

Adquisición del ECG mediante dos electrodos secos

Cuando se adquiere el ECG mediante dos electrodos, la contribución de las interferencias electromagnéticas depende del valor de la impedancia en modo común del amplificador al cual se conectan los electrodos. Esto se puede ver en el modelo propuesto por Spinelli

et al. [20] que describe la contribución de las interferencias electromagnéticas a la entrada del amplificador (para dos electrodos) de la siguiente manera:

$$V_{\text{IEMI}} = i_p \frac{Z_B}{Z_C + 2(Z_B + Z_{\text{ISO}})} \left(\Delta Z_E + \frac{Z_C}{\text{CMRR}} \right), \quad (1)$$

donde i_p es la corriente de desplazamiento proveniente de los 60 Hz y que circula por el sujeto; Z_B es la impedancia entre el sujeto y tierra; Z_{ISO} es la impedancia de aislamiento entre la referencia del amplificador y tierra; Z_C es la impedancia en modo común del amplificador, ΔZ_E ($Z_{E1} - Z_{E2}$) es la diferencia de impedancia de contacto entre el Electrodo 1 y el Electrodo 2; CMRR es la relación de rechazo en modo común del amplificador. De la Ecuación (1) se deduce que para reducir la contribución de las interferencias electromagnéticas, se debe tener valores elevados del CMRR, Z_B , Z_{ISO} , y una reducida diferencia entre las impedancias de contacto de los electrodos 1 y 2. No obstante, en lo que se refiere al valor de Z_C , un valor nulo o infinito reducen la contribución de V_{IEMI} ; la mejor estrategia, eso sí, dependerá del valor de ΔZ_E [20].

En la Figura 1, se muestra el circuito utilizado para adquirir el ECG mediante dos electrodos secos. Todo el sistema está referenciado a $V_{\text{CC}}/2$, ya que está pensado para ser alimentado con baterías. La etapa frontal consta de un amplificador completamente diferencial y es una modificación del circuito propuesto por Ramos et al. [21], cuyas impedancias de entrada en modo diferencial (Z_D) y en modo común (Z_C) son:

$$Z_D = Z + Z' + \frac{Z'Z}{R_C} \quad (2)$$

$$Z_C = Z + R_C + \frac{ZR_C}{Z'}, \quad (3)$$

donde

$$Z = \frac{1}{C_2s} + R_1 + R_2 + sR_1R_2C_1 \quad (4)$$

$$Z' = \frac{1}{C'2s} + R'_1 + R'_2 + sR'_1R'_2C'_1 \quad (5)$$

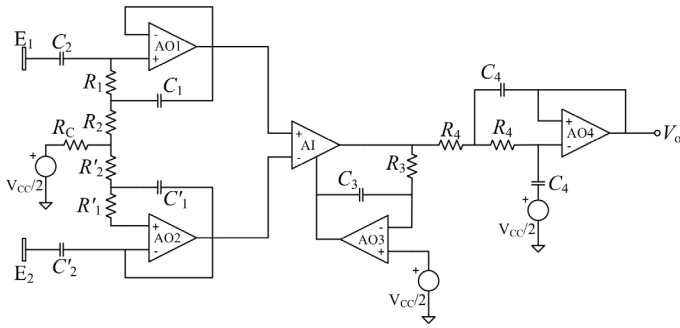


FIGURA 1. Circuito utilizado para adquirir el ECG mediante 2 electrodos secos.

De las Ecuaciones (2)-(5), se puede ver que es posible fijar los valores de Z_D y Z_C eligiendo los valores de los componentes pasivos (resistencias y condensadores) de la etapa frontal. Por tanto, es fácil ajustar el valor de Z_C una vez que se sepa cuál estrategia (elevada o baja Z_C) se debe usar para reducir V_{iEMI} .

La salida diferencial de la etapa frontal se conecta a las entradas de un amplificador de instrumentación, el cual tiene un circuito supresor de tensiones en c.c. para eliminar los errores de cero a la salida. Finalmente, a la salida del sistema se conecta un filtro activo paso-bajo de segundo orden para limitar el ancho de banda del sistema al margen de frecuencias del ECG. Debido a que este sistema está pensado para fines de monitorización (no de diagnóstico), es suficiente un ancho de banda de 40 Hz [22]. Para implementar el circuito de la Figura 1, se utilizó el amplificador de instrumentación (AI) LT1167, de Linear Technology el cual tiene un consumo de corriente 900 μ A; para los cuatro amplificadores operacionales (AO), se utilizó el LMP7704 de Texas Instruments, donde cada amplificador consume 715 μ A.

Detección del flujo sanguíneo

Para detectar el flujo sanguíneo se utilizó el método propuesto por Phua [23]. Cuando un campo magnético uniforme se aplica sobre la piel, cerca de arterias de gran tamaño, el flujo pulsátil de la sangre arterial produce una distorsión de dicho campo; esto se debe a que

la sangre se comporta como un fluido con propiedades magnéticas afectadas por su estado de oxigenación. Si el campo magnético generado (por un imán permanente, por ejemplo) abarca a un sensor magnético, éste último detecta la distorsión que produce el flujo de sangre arterial en dicho campo. En este trabajo se utilizó un sensor magnetorresistivo que tiene cuatro magnetorresistencias conectadas en una configuración de puente de Wheatstone (completo). El campo magnético proviene de un imán de neodimio de 10 x 10 x 3 mm. La Figura 2 muestra el circuito utilizado para procesar la señal del sensor magnetorresistivo. El circuito consta de un AI acoplado en alterna mediante un filtro paso-alto completamente diferencial para garantizar un CMRR elevado. De esta forma se eliminan los errores de cero provenientes del sensor, y sólo se amplificaría la señal alterna de interés. El amplificador operacional está configurado de tal forma que se eliminen los errores de cero a la salida del AI. Dichos errores de cero son productos de las corrientes de polarización y de los errores de cero del propio AI. Finalmente, un filtro paso-bajo pasivo de primer orden limita el ancho de banda del sistema a 10 Hz, suficiente para adaptarse al margen de frecuencias de la señal de flujo sanguíneo [24]. Debido a que el sistema está pensado para alimentarse con baterías, se utilizó el AI AD627 de Analog Devices y el AO TLV2454 de Texas Instruments, los cuales consumen 60 μ A y 40 μ A, respetivamente.

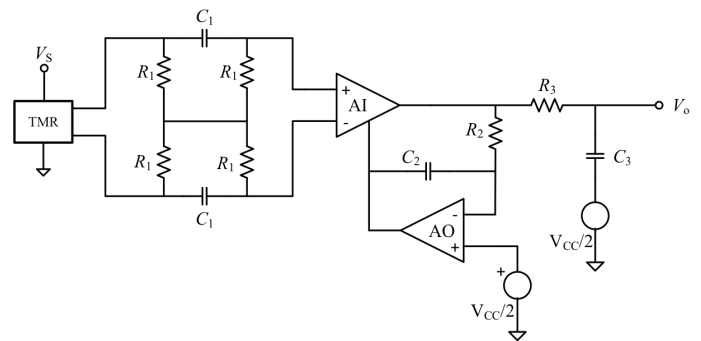


FIGURA 2. Circuito utilizado para adquirir la señal de flujo sanguíneo mediante un sensor magnetorresistivo.

METODOLOGÍA

Selección y caracterización de los electrodos secos

Para seleccionar los electrodos secos hay que considerar el material a utilizar, ya que de esto depende el potencial de media celda, así como el tiempo de estabilización de la interfaz electrodo-piel [25]. Con base en estos criterios, los electrodos de Ag-AgCl resultan ser la mejor opción pues, al ser no polarizables (resistivos), permiten medir desde c.c. Además, presentan una baja tensión de polarización (220 mV), una baja deriva de línea base (0.13 mV) a 25 °C [26] y un periodo relativamente corto de estabilización [27]. También, hay que considerar el tamaño y forma del electrodo, lo cual influye en gran medida en la impedancia de contacto y en el ruido de la interfaz electrodo-piel. Al aumentar el área de contacto, tanto el ruido de la interfaz como la impedancia de contacto, disminuyen [27].

Para seleccionar los electrodos que se van a utilizar en el sistema propuesto en este trabajo, se caracterizó la impedancia de la interfaz electrodo-piel de distintos electrodos (Tabla 1). El material de los distintos electrodos caracterizados es de Ag-AgCl. Lo que se busca es comparar la impedancia de la interfaz electrodo-piel utilizando electrodos de distintas marcas y tamaños. Los pares de electrodos del 1 al 4 son electrodos originalmente húmedos, pero se les removió el gel electrolítico con el fin de utilizarlos como electrodos secos. El par de electrodos número 5 son electrodos originalmente secos, pero con una mayor área de contacto. El par de electrodos número 6 son electrodos húmedos y fueron caracterizados para compararlos con los secos.

La caracterización de los electrodos consistió en medir la impedancia de contacto en un margen de frecuencias determinado. Para ello, el par de electrodos a caracterizar se colocó sobre la parte interna del antebrazo de un sujeto de prueba, separados por una distancia de 2 cm, un electrodo del otro, con la finalidad de minimizar la

TABLA 1. Electrodos caracterizados.

Par de electrodo	Tipo de contacto	Marca	Área de contacto de cada electrodo (cm ²)
1	Seco	Cathay	0.7853
2	Seco	AMBIDERM	0.7853
3	Seco	Kendall Q-RACE	0.7853
4	Seco	3M 2228	0.7853
5	Seco	Kenz	10.5
6	Húmedo	3M 2228	0.7853

contribución de la impedancia del tejido. Para medir la impedancia de contacto se utilizó un analizador de impedancia E4990A de Keysight, dispuesto para realizar una medida a 4 hilos mediante un adaptador (modelo 16089D) que sirve para realizar este tipo de medidas. El instrumento se configuró para trabajar en un margen de frecuencias de 20 Hz hasta 100 kHz. Se usó este margen de frecuencias ya que representa el límite de frecuencias que tiene el instrumento al realizar medidas con el adaptador utilizado. Esta prueba se realizó para cada par de electrodos de la Tabla 1 en el mismo sujeto de prueba. Es importante señalar que con este método no es posible medir la impedancia individual de cada electrodo, sino la de ambos.

Cuando se usan electrodos secos, la impedancia de contacto depende de las condiciones de la piel. Por tanto, si se repitiera el proceso en diferentes sujetos, se obtendrían impedancias distintas en cada caso. En este trabajo sólo se realizó la prueba en un sólo sujeto para determinar cuál de los pares caracterizados presentaba la menor impedancia, lo cual es una valoración que se puede realizar con un solo sujeto.

Caracterización estática y dinámica del sensor magnetorresistivo

En la Figura 3 se muestra la configuración utilizada para caracterizar estáticamente al sensor magnetorresistivo. En este trabajo se utilizó un sensor tipo Túnel,

TMR2505 de *Multi Dimension*. Con el sistema mostrado en la Figura 3 se midió la tensión de salida del sensor para distintos valores de un campo magnético constante. Para ello, se alimentó a un inductor de 24 μH con una tensión c.c. desde 2 mV hasta 30 mV. Esto se hizo para generar un campo magnético no mayor a 190 μT , punto en el cual se saturaba el magnetómetro Bartington, Mag-01H que se usó para medir el campo magnético generado por el inductor. La tensión de salida diferencial del sensor se midió con un multímetro digital de 6.5 dígitos, Keysight 34461A configurado para medir tensiones c.c. Debido a que se trata de un sensor modulador, la caracterización estática se realizó para cuando el sensor se alimentó a una tensión c.c. de 1 V y para una tensión c.c. de 5 V, y así valorar cómo la tensión de alimentación afecta a la sensibilidad del sensor.

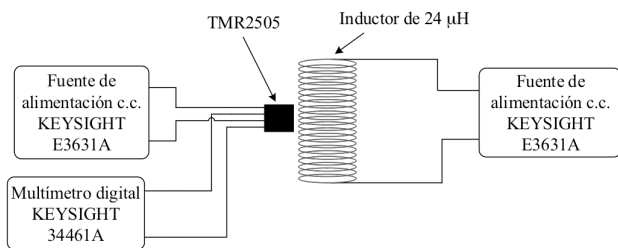


FIGURA 3. Configuración utilizada para caracterizar estáticamente al sensor TMR2505.

En la Figura 4 se muestra la configuración utilizada para caracterizar dinámicamente al sensor TMR2505. En esta oportunidad, el inductor se conectó a un generador de forma de ondas 33500B de Keysight, cuya salida analógica se configuró para obtener una tensión de 10 V de pico a pico en un margen de frecuencias entre 0.1 Hz y 100 Hz. El sensor se alimentó con una tensión c.c. de 5 V y su salida diferencial se conectó a un AI, AD620 de *Analog Devices*, con una ganancia de 10. Para los distintos valores de frecuencia, se midió la tensión pico a pico a la salida del AI con un osciloscopio Keysight DSOX2014A. Debido a que el sensor magnetorresistivo se emplea para medir cambios en el campo magnético producidos por el paso de la sangre

arterial, lo que se busca con este procedimiento es valorar la respuesta que tiene el sensor TMR2505 para medir un campo magnético alterno $B(t)$ a diferentes frecuencias.

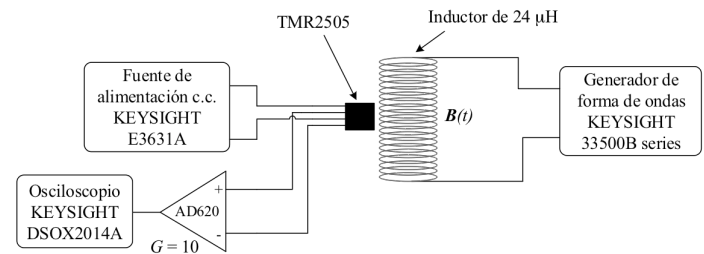


FIGURA 4. Configuración utilizada para la caracterización dinámica del sensor TMR2505.

Caracterización de la instrumentación

A cada uno de los circuitos implementados en este trabajo (Figura 1 y Figura 2) se le estimaron experimentalmente distintas características eléctricas como: ganancia total, CMRR, errores de cero, respuesta en frecuencia, ruido electrónico y consumo de corriente.

Protocolo de medida

Se adquirieron las señales de ECG y flujo sanguíneo de 10 sujetos de prueba (4 hombres y 6 mujeres) de distintas edades, pesos y alturas (media $\pm \sigma$: edad = (22 \pm 1) años; peso = (75 \pm 24) kg; altura = (1.69 \pm 0.13) m). A cada sujeto se le pidió permanecer sentado y relajado con sus brazos extendidos sobre una mesa mientras usaba el brazalete. El tiempo de cada medida fue de 5 s. Simultáneamente se detectó la derivación I del ECG mediante el sistema AD8232, de *Analog Devices* usando tres electrodos húmedos. Las medidas obtenidas con este sistema se consideraron como de referencia para compararlas con las medidas obtenidas con el sistema propuesto en este trabajo. Las señales provenientes de los sistemas desarrollados, así como el ECG de referencia, fueron adquiridas simultáneamente utilizando una tarjeta de adquisición de datos NI USB- 6341 de National Instruments, de 16 bits, configurada para realizar la adquisición mediante tres entradas analógicas a una frecuencia de muestreo de 1 kHz cada una.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Figura 5 se muestra el módulo de la impedancia de contacto de los seis pares de electrodos caracterizados. Se puede ver que los electrodos que presentaron una menor impedancia de contacto fueron los electrodos de mayor área (#5 de la Tabla 1). Independientemente de si los electrodos eran secos o húmedos, todos presentaron un descenso de la impedancia a medida que aumentaba la frecuencia; esto se debe gracias a la componente capacitiva que tiene la interfaz electrodo-piel (para los electrodos secos) y la interfaz electrodo-electrolito-piel (para los electrodos húmedos). A partir de estos datos, se decidió trabajar con el par de electrodos #5, el cual presentó una impedancia inferior a $40\text{ k}\Omega$ (unos $20\text{ k}\Omega$ cada electrodo, aproximadamente). Con esta impedancia, es posible reducir considerablemente los errores por efectos de carga cuando los electrodos se conecten a la etapa frontal del amplificador de la Figura 1.

Debido a que el método utilizado para determinar la impedancia de los electrodos no es capaz de estimar la impedancia individual de cada electrodo, es difícil saber el valor de ΔZ_E para así valorar cuál es la mejor estrategia (incrementar o reducir el valor de Z_C) para

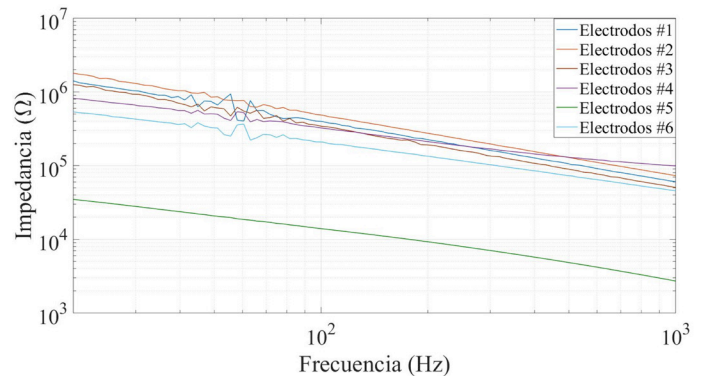


FIGURA 5. Módulo de la impedancia de contacto de cada uno de los 6 pares de electrodos caracterizados.

minimizar el valor de V_{iEMI} . Por ese motivo, antes de implementar el circuito de la Figura 1, se realizó una prueba propuesta por Spinelli y Mayosky [20], donde es posible realizar la medida del ECG para un valor bajo ($100\ \Omega$) y un valor elevado ($700\text{ M}\Omega$) de Z_C y observar la contribución de la interferencia de línea para cada caso. El resultado de esa prueba se muestra en la Figura 6 cuando el ECG se adquirió con el par de electrodos #5. Se puede ver cómo la contribución de la interferencia de línea se reduce para un valor elevado de Z_C . Por tanto, la etapa frontal del circuito de la Figura 1 se diseñó para que tuviera una $Z_C = 3\text{ G}\Omega$.

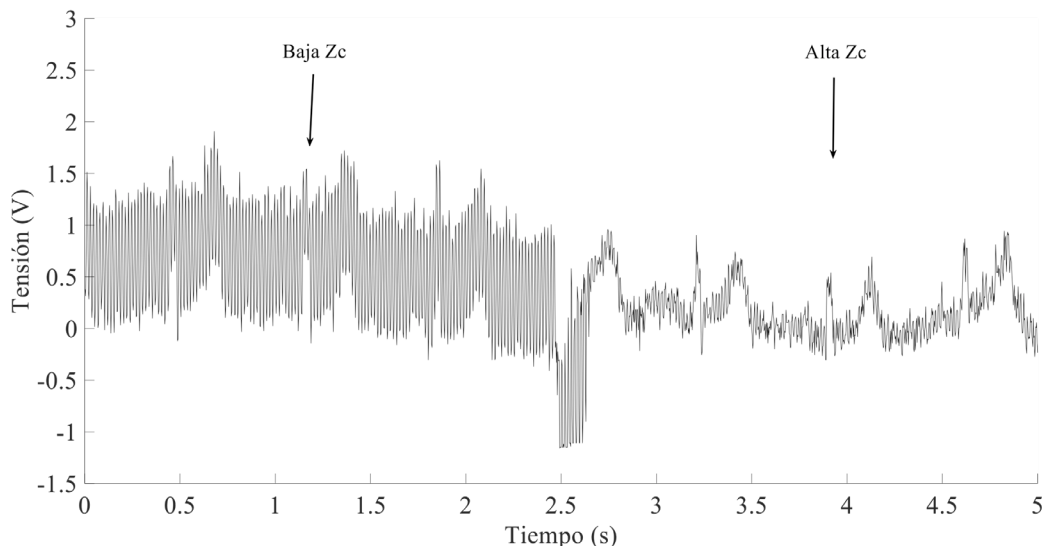


FIGURA 6. Efecto de una baja y una elevada Z_C en la contribución de la interferencia de línea en el ECG adquirido mediante el par de electrodos #5.

En la Figura 7 se muestra la curva de sensibilidad estática del sensor TMR2505 para una tensión de alimentación de 1 V y de 5 V. Al aumentar la tensión de alimentación, tanto la sensibilidad como el error de cero, aumentan. Debido a que la perturbación que produce la sangre al campo magnético que detecta el sensor es muy pequeña, se decidió alimentar el sensor con una tensión de 5 V, de esa forma, no habría necesidad de implementar un amplificador con una ganancia tan elevada, y así reducir la contribución de ruido electrónico y errores de cero a la salida del sistema.

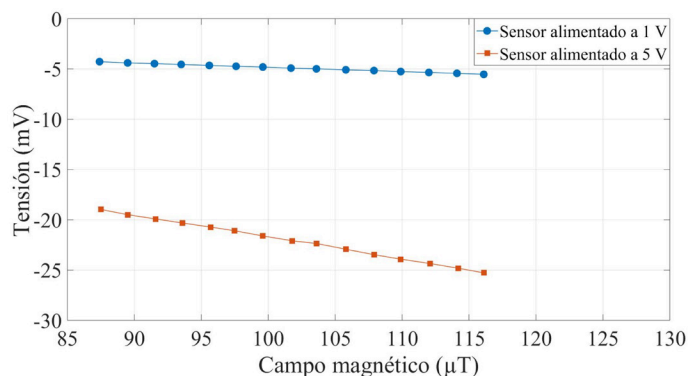


FIGURA 7. Sensibilidad estática del sensor TMR2505 para una tensión de alimentación de 1 V y de 5 V.

La Figura 8 muestra la respuesta del sensor TMR2505 ante un campo magnético alterno entre 0.1 Hz y 100 Hz. Se observa como el sensor tiene una respuesta plana en dicho margen de frecuencias. Sabiendo que la componente principal de frecuencia de la señal de flujo san-

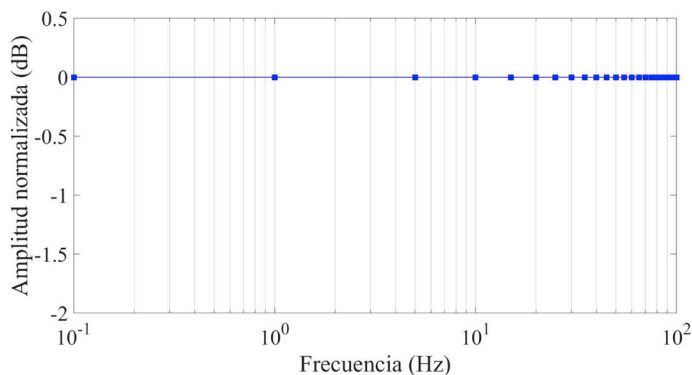


FIGURA 8. Respuesta dinámica del sensor TMR2505 ante un campo magnético alterno.

guíneo está en el orden de los 10 Hz ^[24], es evidente que el sensor magnetorresistivo utilizado tiene una respuesta dinámica suficiente para detectar dicha señal.

Una vez caracterizados los electrodos y el sensor magnetorresistivo, se procedió a caracterizar cada uno de los circuitos. Ambos circuitos se alimentaron con una tensión c.c. regulada de 5 V mediante una pila de 9 V. El circuito de la Figura 1 presentó un CMRR superior 88 dB a una frecuencia de 60 Hz. El ancho de banda se configuró para tener una frecuencia inferior de 0.1 Hz y una frecuencia superior de 40 Hz. La ganancia total del circuito fue de unos 60 dB, aproximadamente. Se obtuvo una tensión de ruido de pico a pico de 490 μV referidos a la salida del circuito y un error de cero de 435 μV . En lo que respecta al circuito de la Figura 2, se obtuvo una ganancia superior a 49 dB y un CMRR de unos 87 dB a la frecuencia de 60 Hz. El ancho de banda del circuito quedó limitado entre 0.1 Hz y 10 Hz. La tensión de ruido obtenido a la salida fue de 415 μV de pico a pico con un error de cero de 357 μV . Cuando ambos sistemas trabajaban conjuntamente, se obtuvo un consumo de corriente de 10.44 mA. Por tanto, usando una pila de 9 V con una capacidad de 170 mAh, el sistema tendría una autonomía de 16 horas, aproximadamente, realizando medidas de forma ininterrumpida.

En la Figura 9 se muestra el diseño del sistema vestible desarrollado en este trabajo. En la Figura 9a, se observa el Electrodo 1, el sensor TMR2505 y el imán permanente, los cuales hacen contacto con la piel del sujeto, quedando expuesto el Electrodo 2 (Figura 9b). En lo que respecta al sensor TMR2505, hay que cuidar que éste se coloque justo encima de la arteria radial, de lo contrario, no se obtendría la señal de flujo sanguíneo. En la Figura 9c se muestra cómo la otra muñeca hace contacto con el Electrodo 2, de esta forma, se obtiene la derivación I del ECG. Para evitar que los dos electrodos se desplacen de lugar, éstos se fijaron a una base diseñada en SolidWorks 2017 y se construyeron mediante impresión 3D usando ácido poliláctico (PLA).

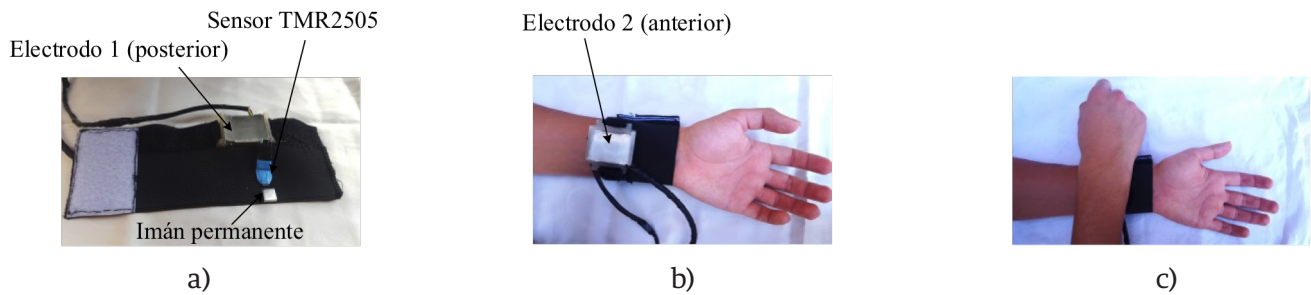


FIGURA 9. a) Diseño final del brazalete donde se muestra uno de los electrodos (electrodo 1, posterior) el sensor TMR 2505 y el imán permanente. b) El brazalete colocado sobre una de las muñecas (electrodo 2, anterior). c) Posición de las manos para adquirir el ECG y el flujo sanguíneo.

Con el sistema vestible de la Figura 9 fue posible registrar simultáneamente el ECG y el flujo sanguíneo mediante dos electrodos secos y un sensor magneto-resistivo dispuestos en la muñeca de un sujeto (Figura 10). Las dos señales presentan una SNR superior a 41 dB. En el caso de la señal de flujo sanguíneo, la calidad de la señal depende de los siguientes factores: la posición del sensor sobre la arteria radial; la distancia entre el imán permanente y el sensor y de la presión que ejerce el sensor sobre la piel. En el caso del ECG, la calidad de la señal depende de las condiciones de la interfaz electrodo-piel, lo cual varía de sujeto a sujeto. En la Figura 11 se presenta el mejor y el peor caso del ECG registrado entre los 10 voluntarios. En el mejor caso,

se obtuvo un ECG con una mínima contribución de ruido electrónico y de interferencias de línea; se aprecian las ondas P, Q, R, S, T y una línea isoelectrica estable, siempre y cuando el sujeto no se mueva mientras se realiza la medida (5 s). En el peor caso, el ECG posee una considerable contribución de ruido, el cual, se prevé, proviene de la interfaz electrodo-piel del sujeto de prueba. En este caso, sólo es posible distinguir la onda R, lo cual permite estimar la frecuencia cardiaca; también se distingue la onda T, aunque está deformada por el ruido electrónico. En el ECG registrado en los 10 sujetos, no hay contribución apreciable de interferencia de línea, esto gracias a que el circuito obtuvo un CMRR superior a 88 dB a una frecuencia de 60 Hz.

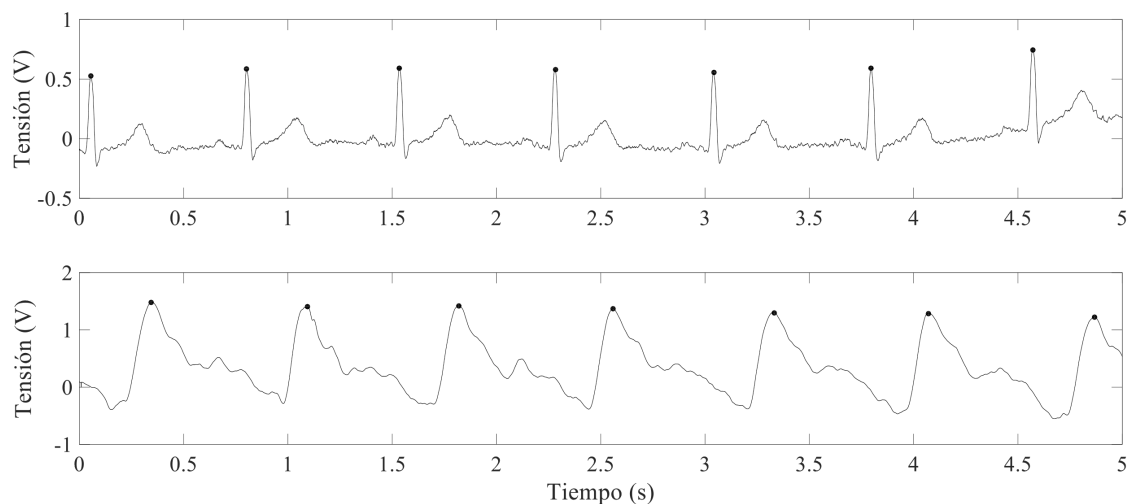


FIGURA 10. Señales de ECG (registro superior) y de flujo sanguíneo (registro inferior) obtenidas con el sistema propuesto. Las señales se registraron simultáneamente.

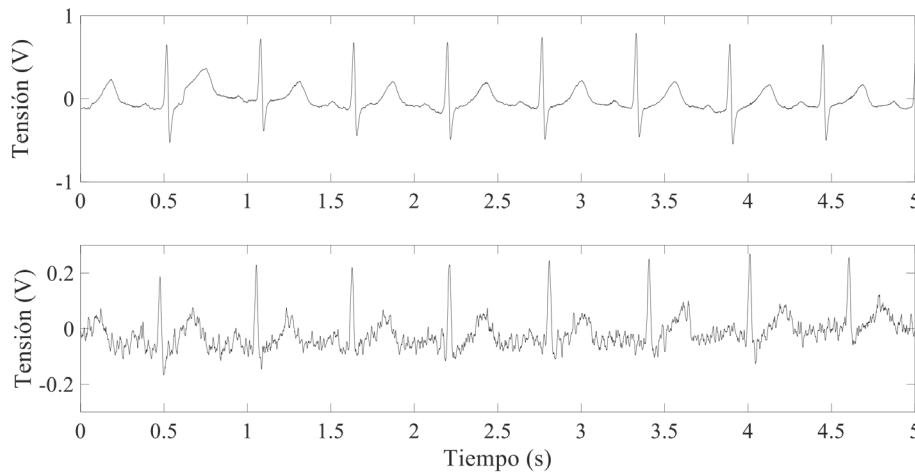


FIGURA 11. ECG obtenido mediante dos electrodos dispuestos en el sistema vestibular. Mejor caso (registro superior) y peor caso (registro inferior) obtenido entre los 10 sujetos de prueba.

En la Figura 10, al comparar el ECG con la señal de flujo sanguíneo, se observa que existe un retardo entre el complejo QRS del ECG y el pico máximo de la señal de flujo sanguíneo. Dicho retardo se puede usar para estimar, por ejemplo, el PTT, el cual tiene un gran potencial en aplicaciones clínicas relacionadas con la valoración de la salud cardiovascular [17].

Finalmente, para validar estadísticamente las medidas que se realizaron con el sistema vestibular, se estimó el intervalo RR (latido a latido) de la señal de ECG adquirida con 2 electrodos secos (RR2e) y de la señal de flujo sanguíneo (RRfs). Estos valores se compara-

ron con el intervalo RR del ECG adquirido con el sistema de referencia (RR3e). Para estimar el intervalo RR se detectaron los picos de cada una de las señales mediante un algoritmo sencillo implementado en MATLAB®. Los resultados se observan en las gráficas Bland-Altman que se muestran en las Figuras 12 y 13, las cuales presentan las medidas latido a latido de los 10 voluntarios. En ambas gráficas se estimó la desviación estándar (SD) con un intervalo de confianza de 95 % (2SD) obteniendo el peor caso (43.6 ms) cuando se estimó el intervalo RR en la señal de flujo sanguíneo, lo cual se debe en que en algunos de los voluntarios fue difícil localizar la arteria radial para posicionar el

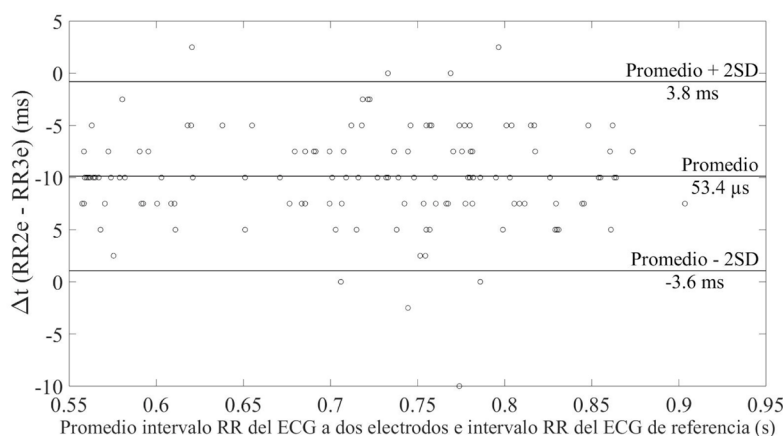


FIGURA 12. Gráfica Bland-Altman donde se comparan los intervalos RR (latido a latido) del ECG obtenido con el sistema propuesto y el ECG obtenido con el sistema de referencia.

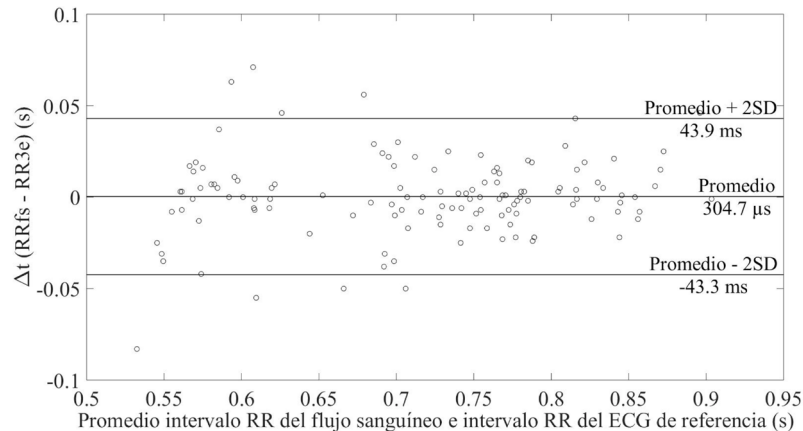


FIGURA 13. Gráfica Bland-Altman donde se comparan los intervalos RR (latido a latido) de la señal de flujo sanguíneo obtenido con el sistema propuesto y el ECG obtenido con el sistema de referencia.

sensor TMR2505. Aun así, se demuestra que existe una excelente coincidencia entre las señales obtenidas con el sistema propuesto y el ECG de referencia.

CONCLUSIONES

En este trabajo se ha demostrado la posibilidad de adquirir simultáneamente dos señales cardíacas mediante un sistema vestible tipo brazalete. El ECG se adquirió mediante dos electrodos secos, y aun así, la señal detectada no presentó evidencia de la contribución de interferencia de 60 Hz. Se detectó la actividad cardíaca en la muñeca del usuario mediante un sensor magnetorresistivo, sin necesidad de usar sensores ópticos, los cuales consumen mucha más energía. La calidad de las señales superó los 41 dB de SNR, siempre y cuando el sujeto no se moviera durante los 5 s que duraba la medida. En este trabajo sólo los sensores se incorporaron al brazalete, no la instrumentación; ésta se implementó con dispositivos de bajo consumo, per-

mitiendo alimentar el sistema a pilas. En caso de que la capacidad de la pila sea de 170 mAh, el sistema puede trabajar ininterrumpidamente durante 16 horas. Obviamente, este tiempo puede aumentarse gestionando el consumo de energía. Las medidas se validaron estadísticamente demostrando una excelente coincidencia entre el intervalo RR (latido a latido) de las señales adquiridas con el brazalete y el intervalo RR (latido a latido) del ECG de referencia. El sistema presentado en este trabajo es una alternativa a los sistemas vestibles propuestos hasta ahora, y que permite estimar indirectamente otras variables fisiológicas, como cambios de la presión arterial o la variabilidad de la frecuencia cardíaca en ambientes no hospitalarios.

RECONOCIMIENTOS

El presente estudio fue parcialmente financiado por la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez y el Programa para el Desarrollo Profesional Docente (PRODEP).

REFERENCIAS

- [1] Bhelkar V, Shedge D. Different types of wearable sensors and health monitoring systems: A survey. 2nd IEEE International Conference on Applied and Theoretical Computing and Communication Technology, 2016. DOI: [10.1109/ICATCCT.2016.7911963](https://doi.org/10.1109/ICATCCT.2016.7911963)
- [2] Chan M, Estève D, Fourniols J-Y, Escriba C, Campo E. Smart wearable systems: Current status and future challenges. *Artificial intelligence in medicine*. 2012;56(3):137-56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2012.09.003>
- [3] Kumari P, Mathew L, Syal P. Increasing trend of wearables and multimodal interface for human activity monitoring: A review. *Biosensors and Bioelectronics*. 2017;90:298-307. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2016.12.001>
- [4] Metcalf D, Milliard ST, Gomez M, Schwartz M. Wearables and the internet of things for health: Wearable, interconnected devices promise more efficient and comprehensive health care. *IEEE pulse*. 2016;7(5):35-9. DOI: [10.1109/MPUL.2016.2592260](https://doi.org/10.1109/MPUL.2016.2592260)
- [5] Anzanpour A, Azimi I, Götzinger M, Rahmani AM, TaheriNejad N, Liljeberg P, et al. Self-awareness in remote health monitoring systems using wearable electronics. *Proceedings of the Conference on Design, Automation & Test in Europe*; 2017.
- [6] Qi J, Yang P, Min G, Amft O, Dong F, Xu L. Advanced internet of things for personalised healthcare systems: A survey. *Pervasive and Mobile Computing*. 2017;41:132-49. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pmcj.2017.06.018>
- [7] Pantelopoulou A, Bourbakis NG. A survey on wearable sensor-based systems for health monitoring and prognosis. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics, Part C (Applications and Reviews)*. 2010;40(1):1-12. DOI: [10.1109/TSMCC.2009.2032660](https://doi.org/10.1109/TSMCC.2009.2032660)
- [8] Ramirez-Alaminos JM, Sendra S, Lloret J, Navarro-Ortiz J. Low-cost wearable bluetooth sensor for epileptic episodes detection. *IEEE International Conference on Communications* 2017. DOI: [10.1109/ICC.2017.7997413](https://doi.org/10.1109/ICC.2017.7997413)
- [9] Manimaraboopathy M, Vijayalakshmi S, Hemavathy D, Priya A. A Wearable Multiparameter Medical Monitoring and Alert System with First Aid. *International Journal on Smart Sensing & Intelligent Systems*. 2017;10.
- [10] Pandian P, Mohanavelu K, Safeer K, Kotresh T, Shakunthala D, Gopal P, et al. Smart Vest: Wearable multi-parameter remote physiological monitoring system. *Medical engineering and physics*. 2008;30(4):466-77. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medeng-phy.2007.05.014>
- [11] Poon CC, Wong YM, Zhang Y-t. M-health: the development of cuffless and wearable blood pressure meters for use in body sensor networks. *IEEE Life Science Systems and Applications Workshop*, 2006. DOI: [10.1109/LSSA.2006.250377](https://doi.org/10.1109/LSSA.2006.250377)
- [12] Thomas SS, Nathan V, Zong C, Aroul P, Philipose L, Soundarapandian K, et al. Demonstration abstract: BioWatch—a wrist watch based physiological signal acquisition system. *Proceedings of the 13th International Symposium on Information Processing in Sensor Networks*, 2014. DOI: [10.1109/IPSNS.2014.6846797](https://doi.org/10.1109/IPSNS.2014.6846797)
- [13] Penders J, van de Molengraft J, Altini M, Yazicioglu F, Van Hoof C. A low-power wireless ECG necklace for reliable cardiac activity monitoring on-the-move. *Proceedings of the International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2011.
- [14] Lo B, Pansiot J, Yang G-Z. Bayesian analysis of sub-plantar ground reaction force with BSN. *IEEE Sixth International Workshop on Wearable and Implantable Body Sensor Networks*, 2009. DOI: [10.1109/BSN.2009.38](https://doi.org/10.1109/BSN.2009.38)
- [15] Mouradian V, Poghosyan A, Hovhannisyan L. Continuous wearable health monitoring using novel PPG optical sensor and device. *IEEE 10th International Conference on Wireless and Mobile Computing, Networking and Communications*, 2014. DOI: [10.1109/WiMOB.2014.6962159](https://doi.org/10.1109/WiMOB.2014.6962159)
- [16] Wu Y-C, Chang C-S, Sawaguchi Y, Yu W-C, Chen M-J, Lin J-Y, et al. A mobile-phone-based health management system. *Health Management-Different Approaches and Solutions: InTech*; 2011.
- [17] Smith RP, Argod J, Pépin J-L, Lévy PA. Pulse transit time: an appraisal of potential clinical applications. *Thorax*. 1999;54(5):452-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.54.5.452>
- [18] Asada HH, Shaltis P, Reisner A, Rhee S, Hutchinson RC. Mobile monitoring with wearable photoplethysmographic biosensors. *IEEE engineering in medicine and biology magazine*. 2003;22(3):28-40. DOI: [10.1109/EMEMB.2003.1213624](https://doi.org/10.1109/EMEMB.2003.1213624)
- [19] Phua CT, Lissorgues G. Modeling of pulsatile blood flow in a weak magnetic field. *World Academy of Science, Engineering and Technology*. 2009;54.
- [20] Spinelli EM, Mayosky MA. Two-electrode biopotential measurements: power line interference analysis. *IEEE Transactions on biomedical engineering*. 2005;52(8):1436-42.
- [21] Ramos J, Pallas-Areny R, Tresanchez M. Multichannel front-end for low level instrumentation signals. *Measurement*. 1999;25(1):41-6. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0263-2241\(98\)00065-7](https://doi.org/10.1016/S0263-2241(98)00065-7)
- [22] Instrumentation AftAoM. Cardiac monitors, heart rate meters, and alarms. *American National Standard (ANSI/AAMI EC13: 2002)* Arlington, VA. 2002:1-87.
- [23] Phua CT. Novel method of blood pulse and flow measurement using the disturbance created by blood flowing through a localized magnetic field: *Université Paris-Est*; 2012.
- [24] Webster J. *Medical instrumentation: application and design*: John Wiley & Sons; 2009.
- [25] Searle A, Kirkup L. A direct comparison of wet, dry and insulating bioelectric recording electrodes. *Physiological Measurement*. 2000;21(2):271.
- [26] Xu J, Mitra S, Van Hoof C, Yazicioglu RF, Makinwa KA. Active electrodes for wearable EEG acquisition: Review and electronics design methodology. *IEEE reviews in biomedical engineering*. 2017;10:187-98. DOI: [10.1109/RBME.2017.2656388](https://doi.org/10.1109/RBME.2017.2656388)
- [27] Huigen E, Peper A, Grimbergen C. Investigation into the origin of the noise of surface electrodes. *Medical and biological engineering and computing*. 2002;40(3):332-8.

[dx.doi.org/10.17488/RMIB.39.3.5](https://doi.org/10.17488/RMIB.39.3.5)

E-LOCATION ID: e201820

Bioactividad y pruebas de hemólisis de compósitos de hidroxiapatita zirconia (HAp/ZrO₂-8Y₂O₃) para implantes óseos

Bioactivity and hemolysis test of hydroxyapatite/zirconia composites (HAp/ZrO₂-8Y₂O₃) for bone implants

R. A. Santillana-Marín¹, E. M. Múzquiz-Ramos¹, L. A. García-Cerda², B. R. Cruz-Ortíz¹

¹Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de Coahuila

²Centro de Investigación en Química Aplicada

RESUMEN

Se presenta la síntesis de compósitos de hidroxiapatita/zirconia (HAp/ZrO₂-8Y₂O₃) por el método de mezclado líquido en base al método de Pechini, cuya innovación radica en la obtención simultánea de ambas fases con distribución uniforme, aunque tiene la limitante de la interacción de los cationes, propiciando la formación de fases secundarias si no se controlan las variables. Los materiales fueron conformados en discos de 1 cm de diámetro y tratados a 1400 °C, para caracterizarse por espectrometría de infrarrojo (FTIR-ATR) y difracción de rayos X (DRX). Las pruebas de bioactividad fueron realizadas mediante el método de inmersión en fluidos fisiológicos simulados durante 21 días y caracterizadas por microscopía electrónica de barrido (MEB) y espectrometría de fotoelectrones emitidos por rayos X (XPS). Las pruebas de hemólisis se basaron en la norma ASTM F 756-00. Después de la inmersión, se observó la presencia de cristales de hidroxiapatita sobre la superficie del compósito, además los análisis de XPS muestran señales de energía para los elementos de calcio y fósforo. En cuanto a las pruebas de hemólisis se observaron grados de citotoxicidad por debajo del 3% con lo cual se infiere que son hemocompatibles, aunque se requieren más estudios de biocompatibilidad para su aplicación biomédica.

PALABRAS CLAVE: compósitos HAp/zirconia; bioactividad; hemocompatibilidad, mezclado líquido

ABSTRACT

The synthesis of hydroxyapatite/zirconia composites (HAp/ZrO₂-8Y₂O₃) is presented, using the liquid mixing method based on the Pechini method, whose innovation lies in the simultaneous synthesis of both phases with uniform distribution, although it has the limitation of the cations interactions, favoring the formation of secondary phases if the variables are not controlled. The obtained materials were formed into discs of 1 cm in diameter and treated at 1400 °C, and then characterized by infrared spectrometry (FTIR-ATR) and X-ray diffraction (XRD). The bioactivity tests were carried by the immersion method in simulated body fluid for 21 days and characterized by scanning electron microscopy (SEM) and X-ray photoelectron spectrometry (XPS). The hemolysis tests were based on the ASTM F 756-00 standard. After the immersion, the presence of hydroxyapatite crystals on the surface of the composite was observed; in addition, the XPS analyzes show energy signals for the elements of calcium and phosphorus. Regarding the hemolysis tests, degrees of cytotoxicity were observed below 3%, it is inferred that they are hemocompatible, although more biocompatibility studies are required for biomedical application.

KEYWORDS: hydroxyapatite/zirconia composites; bioactivity; hemocompatibility; liquid mix

Correspondencia

DESTINATARIO: Elia Martha Múzquiz Ramos

INSTITUCIÓN: Facultad de Ciencias Químicas.

Universidad Autónoma de Coahuila

DIRECCIÓN: Blvd. Venustiano Carranza e Ing. José

Cárdenas Valdés, Col. República Oriente, C. P. 25280,

Saltillo, Coahuila, México

CORREO ELECTRÓNICO: emuzquiz@uadec.edu.mx

Fecha de recepción:

31 de mayo de 2018

Fecha de aceptación:

20 de agosto de 2018

INTRODUCCIÓN

Dentro de las problemáticas actuales de la medicina, el reemplazo y la regeneración de tejidos óseos es uno de los de mayor interés a nivel mundial, tanto en el área dental como ortopédica, ya que existen un sinnúmero de casos derivados de accidentes o enfermedades que comprometen severamente las habilidades motrices de las personas, ocasionando un serio problema económico y social. En los últimos años, se han realizado diversas investigaciones para el desarrollo de nuevos materiales que satisfagan las necesidades en el área biomédica, con el fin de ofrecer una mayor calidad de vida a los pacientes así como una solución a las problemáticas de salud actuales, aunado a esto, los avances tecnológicos para la obtención de materiales avanzados ha permitido desarrollar compuestos sintéticos capaces de interactuar directamente con los tejidos vivos, dando como resultado una integración completa del material [1].

Así mismo, dentro de los materiales más estudiados actualmente para su posible aplicación como dispositivos ortopédicos o piezas dentales, son los de origen cerámico, ya que estos poseen propiedades esenciales para este tipo de aplicaciones, como lo son: alta estabilidad química (resistencia a la corrosión), baja toxicidad, resistencia a la abrasión, resistencia a la compresión, etc. Los óxidos de zirconio estabilizados en fase cúbica o tetragonal presentan propiedades mecánicas adecuadas, además de una baja toxicidad ya que este tipo de óxidos han demostrado ser inertes al ser introducido en el organismo. En general, la mayoría de las investigaciones de este tipo de materiales se han enfocado a aplicaciones en el área ortopédica, específicamente en el desarrollo de cabezas femorales. Sin embargo existen diversas aplicaciones del ZrO₂ y sus compósitos tales como, injertos óseos, cementos óseos e implantes dentales y prótesis [2]. La estabilización del óxido de zirconio en estructura tetragonal o cúbica a temperatura ambiente, ha sido uno de los principales descubrimientos que han despertado el interés por

este tipo de materiales, ya que estos polimorfos son los que exhiben las mejores propiedades físicas, lo cual deja un campo de aplicaciones muy diverso [3-6].

Por otra parte, los fosfatos de calcio son materiales cerámicos que han enfocado la atención de los investigadores debido a que estos presentan, en algunos casos, interacciones químicas con los tejidos biológicos y el medio, lo cual se deriva en una proliferación favorable de las células progenitoras, logrando así la regeneración de los tejidos circundantes y la integración del dispositivo constituido de fosfato de calcio. Sin embargo, este tipo de materiales presentan propiedades mecánicas limitadas, para su aplicación como piezas dentales o prótesis ósea, lo cual ha mermado su aplicación en estas áreas, limitándose a emplearse como recubrimientos material de relleno [7]. Es por ello que en la actualidad el desarrollo de nuevos materiales es mediante la formación de compósitos, los cuales consisten en la fusión de dos o más materiales de distinta naturaleza, obteniendo de esta forma un material resultante con propiedades superiores o equivalentes a la suma de los materiales que lo conforman.

Los compósitos de HAp/ZrO₂-8Y₂O₃ presentan excelentes propiedades mecánicas, así como una alta bioactividad en sistemas biológicos, específicamente en el sistema óseo, no obstante existen diversos problemas para la obtención de dichos compósitos, ya que estos poseen una combinación de materiales con propiedades muy distintas (dureza, temperatura de fusión, densidad), lo cual complica algunas de las variables más cruciales en el área de los cerámicos, como lo es la temperatura de sinterizado, así como la interacción de los componentes para formar fases distintas, es por ello que la metodología de síntesis es crucial para su obtención. La síntesis por mezclado líquido con base en el método de Pechini ofrece grandes ventajas para la obtención de dichos compósitos, ya que al ser una metodología sol-gel permite un gran control de la estequiometría, así como una alta homogeneidad de los materiales resultantes, [8-11].

Lo innovador de este trabajo radica en el hecho de que se pudo obtener en un solo paso, la formación de las fases de hidroxiapatita y óxido de zirconio estabilizado con un 8 % mol de itrio. Con las ventajas de lograr un sistema compuesto por ambas fases distribuidas uniformemente, con una distribución de tamaños de partícula uniforme en ambos casos, aunque la principal limitación del presente método, radica en la interacción de los cationes presentes en la reacción principal, ya que es posible propiciar la formación de otras fases secundarias. Aun así, fue posible la síntesis del compuesto HAp/ZrO₂-8Y₂O₃ por mezclado líquido utilizando el método de Pechini. Los materiales obtenidos demostraron ser bioactivos y no hemolíticos, aunque se requieren pruebas más específicas en cultivos celulares para garantizar su biocompatibilidad.

METODOLOGÍA

La síntesis de los compósitos de HAp/ZrO₂-8Y₂O₃ se realizó mediante mezclado líquido con base en el método de Pechini, la cual consiste en la generación de los soles. En un vaso de precipitado con 25 ml de agua se disolvieron las sales de itrio y zirconio en las cantidades estequiométricas requeridas para respetar una relación molar de 8% mol de itrio, los reactivos utilizados se presentan en la Tabla 1, por otro lado se preparó una solución de nitrato de calcio y fosfato de amonio monobásico, en las cantidades necesarias para asegurar una relación estequiométrica de Ca/P de 1.67, posteriormente se agregó ácido cítrico a ambas soluciones que en conjunto dieron como resultado una relación molar de 2:1 entre etilenglicol y ácido cítrico, el cual se dispuso en una solución independiente a una temperatura de 70 °C. Una vez preparadas dichas soluciones, se procedió a adicionar las soluciones de zirconio y fosfato de calcio lentamente en el etilenglicol, aumentando la velocidad de agitación y dejando esta condición hasta observar un aumento en la viscosidad de la solución, el gel resultante se llevó a una temperatura de 150 °C en donde ocurrió la reacción de poliesterificación y la formación de una resina esponjosa; realizado esto se procedió a dar un

tratamiento térmico de 1050 °C/2h, obtenidos los polvos de los compósitos, se procedió a conformar discos de 1 cm de diámetro y 0.5 cm de espesor mediante prensado uniaxial, empleando una presión de 400 Mpa y un proceso de densificación a 1400 °C /2h.

TABLA 1. Reactivos empleados en la síntesis de los compósitos de HAp/ZrO₂-8Y₂O₃.

Reactivo	
Nombre	Fórmula
Nitrato de itrio	N ₃ O ₉ Y · 6H ₂ O
Hidroxiacetato de zirconio	(CH ₃ CO ₂) _x Zr(OH) _y ,x+y=4
Ácido cítrico anhidro	HOC(CO ₂ H)(CH ₂ CO ₂ H) ₂
Etilenglicol	CH ₂ OHCH ₂ OH
Nitrato de calcio	Ca(NO ₃) ₂ ·4H ₂ O
Fosfato de amonio monobásico	H ₂ NH ₄ PO ₄

Pruebas de Bioactividad en SBF

Las pruebas de bioactividad se realizaron preparando un fluido fisiológico simulado (SBF por sus siglas en inglés, simulated body fluid) siguiendo la metodología propuesta por Kokubo y colaboradores [12], dicha solución se preparó empleando un vaso de precipitado dispuesto con la cantidad calculada de agua desionizada y asistido con un agitador magnético y calentamiento a 36.5 °C, una vez alcanzada la temperatura se procedió a adicionar las sales de los iones presentados en la Tabla 2, una a una hasta su disolución completa, se estabilizó el pH a 7.4 mediante el empleo de un buffer de trisaminometano. Una vez preparada la solución SBF, se procedió a colocar los conformados de HAp/ZrO₂-8Y₂O₃ en frascos de plástico de 100 ml dispuestos con 50 ml de solución SBF, se sellaron y colocaron en una incubadora marca Felisa modelo FE-291 a 36.5 °C durante 7, 14 y 21 días. Una vez concluido el tiempo se lavaron los conformados con agua desionizada y se secaron a temperatura ambiente. Para verificar el crecimiento de hidroxiapatita sobre la superficie del material se llevó a cabo un análisis por microscopía electrónica de barrido de alta resolución (MEB), así como espectrometría de fotoelectrones emitidos por rayos X (XPS).

TABLA 2. Concentración iónica de solución SBF.

Solución SBF	Concentración iónica (mM)
Na ⁺	142
K ⁺	5.0
Mg ²⁺	1.5
Ca ²⁺	2.5
Cl ⁻	148.8
HCO ₃ ²⁻	4.2
HPO ₄ ²⁻	1.0
SO ₄ ²⁻	0.5

Pruebas de citotoxicidad

Para esta determinación, se realizó cada prueba por triplicado de acuerdo a la norma ASTM F756-00 [13]. Se utilizaron tres concentraciones distintas de compósito HAp/ZrO₂-8Y₂O₃ para realizar las pruebas de hemólisis: 2.5 mg/ml, 5 mg/ml y 10 mg/ml. Se extrajo sangre por venopunción del brazo de un donador sano y no fumador, se lavó dos veces la sangre con solución Alsever (10.45 g dextrosa, 4 g citrato de sodio y 2 g cloruro de sodio, en 500 ml de solución acuosa) centrifugando a 4 °C, 3000 rpm durante 4 minutos entre cada lavado. Se preparó una dilución de eritrocitos para realizar los ensayos de hemólisis, tomando 100 µl de eritrocitos purificados y llevando a 10 ml con solución de Alsever. Para realizar las pruebas se pesó el material en el tubo, se agregaron 1850 µl de solución Alsever y 150 µl del concentrado eritrocitario; se realizaron también dos controles, uno negativo (0% de hemólisis) y otro positivo (100% de hemólisis), para el control negativo se utilizó el concentrado de eritrocitos mas la solución de Alsever sin material y para el control positivo se utilizó el concentrado de eritrocitos con agua desionizada (para romper las membranas de los glóbulos rojos por ósmosis y liberar el total de la hemoglobina), se agitó en el vortex para homogeneizar, se incubó a una temperatura de 37 ± 2 °C durante 30 minutos y posteriormente se centrifugó a las mismas condiciones anteriores. Se tomó 1 ml del suero sobrenadante de cada tubo para analizar por espectrofotometría UV midiendo la absorbancia en un espectrofotómetro UV Jenway

modelo 7315, utilizando una longitud de onda de 412 nm. El grado de hemólisis (%) se calcula como se describe en la Ecuación (1).

$$(\%) \text{ Hemólisis} = [(A \text{ del grupo experimental} - A \text{ del control negativo}) / (A \text{ del control positivo} - A \text{ del control negativo})] \times 100\% \quad (1)$$

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Figura 1, se presenta el espectro infrarrojo del precursor polimérico obtenido durante la síntesis de los compósitos de HAp/ZrO₂-8Y₂O₃ por el método de mezclado líquido, para lo cual se utilizó un espectrómetro Perkin Elmer FTIR Spectrometer Frontier, mediante la técnica de ATR. En éste espectro se observan señales en 1727 cm⁻¹, las cuales son atribuibles al estiramiento C=O del grupo éster, lo que indica la polimerización del ácido cítrico y el etilenglicol. Las bandas en 1591 cm⁻¹ y 1394 cm⁻¹ corresponden a los estiramientos simétricos y asimétricos del grupo carboxilato, presentes por la interacción del ácido cítrico y los cationes inorgánicos; la banda en 1183 cm⁻¹ es atribuible a los grupos COH y las bandas presentes por debajo de 800 cm⁻¹ pertenecen a los estiramientos provocados por interacciones entre metal y oxígeno; las señales presentes en el intervalo de 3000 a 3600 cm⁻¹ se originan debido a los estiramientos de O-H [14].

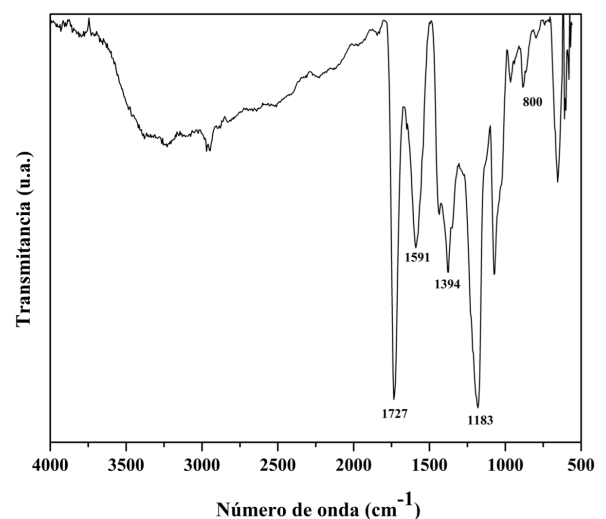


FIGURA 1. Espectro FTIR-ATR del precursor polimérico sintetizado por el método de mezclado líquido.

Lo descrito anteriormente demuestra que efectivamente se llevó a cabo la reacción de poliesterificación entre el ácido cítrico y el etilenglicol, así como la formación de un complejo organometálico de ácido cítrico y los cationes inorgánicos.

Con el fin de conocer las fases cristalinas presentes en el compuesto, la muestra obtenida de HAp/ZrO₂-8Y₂O₃ sinterizada a 1400 °C/2h se analizó en un difractómetro de rayos X Siemens modelo D-5000, en un rango de barrido de 10 a 80° en la escala 2θ.

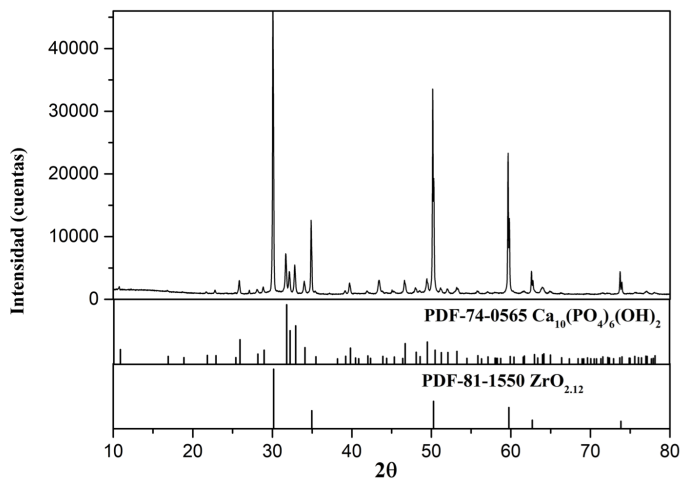


FIGURA 2. Patrón DRX del compuesto de HAp/ZrO₂-8Y₂O₃ tratados a 1400 °C/2h.

El patrón de difracción obtenido se muestra en la Figura 2, en donde se puede observar la presencia de varias fases cristalinas formadas en el tratamiento, las cuales constan predominantemente de óxido de zirconio estabilizado en fase cúbica según la carta patrón 82-1246 de la base de datos PDF, mostrando reflexiones en 30°, 35°, 50°, 60°, 62° y 73° en la escala de 2θ, además de la presencia de reflexiones correspondientes a fosfato de calcio en fase monoclinica según la carta patrón 70-0364, con ello es posible afirmar que se logró sintetizar óxido de zirconio estabilizado en fase cúbica mediante la incorporación de cationes de Y³⁺, ya que no se observan señales de óxido de zirconio en fase monoclinica, además de la

formación del fosfato de calcio en una reacción simultánea al someter el precursor polimérico formado tras la poliesterificación del complejo de ácido cítrico y cationes con el etilenglicol a un tratamiento térmico a 1400 °C/2h.

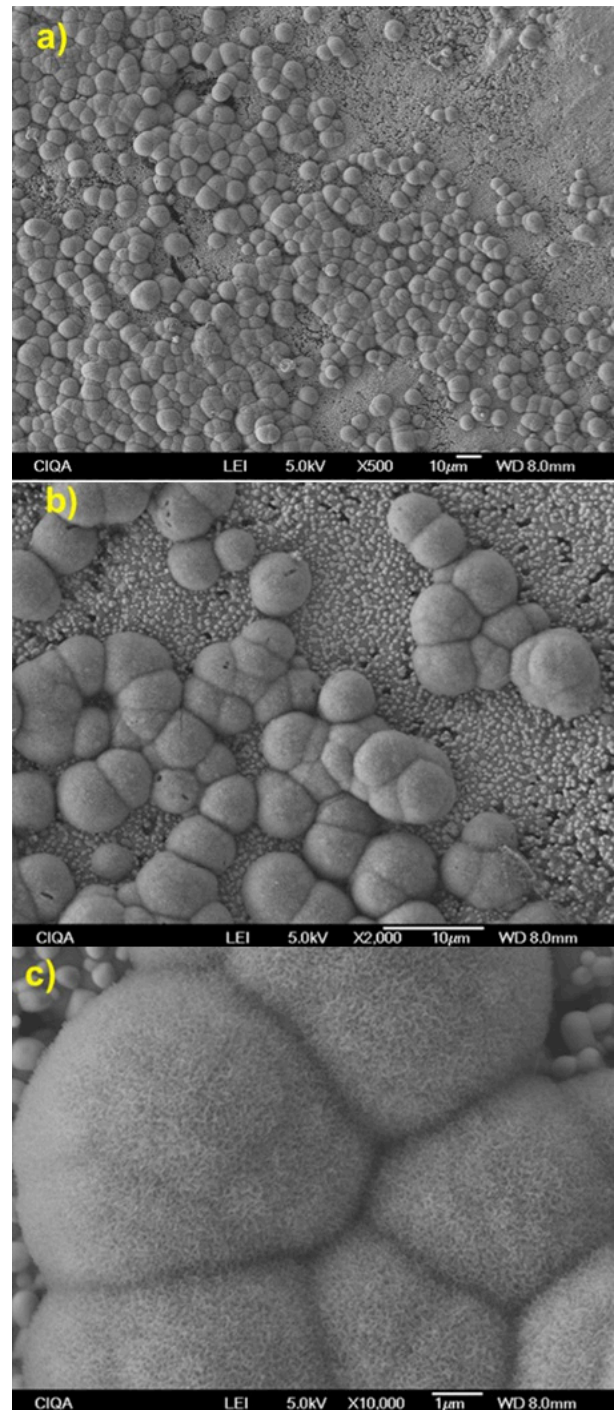


FIGURA 3. Análisis MEB de los compósitos de HAp/ZrO₂-8Y₂O₃ después de 21 días en SBF.

Con la finalidad de conocer la bioactividad de los compósitos de HAp/ZrO₂-8Y₂O₃ sintetizados por el método de mezclado líquido con base en el método de Pechini, una vez terminados los 21 días de inmersión en SBF se seccionaron las muestras y se analizó la superficie de las mismas mediante microscopía electrónica de barrido de alta resolución (MEB), para lo cual se utilizó un microscopio modelo Jeol JSM-7041F. En la Figura 3 se presentan las imágenes tomadas a 500x, 2000x y 10,000x; a, b y c respectivamente, en donde se puede observar la presencia de esferas con un tamaño que oscila de 5-10 μm, las cuales se atribuyen a la apatita formada tras la inmersión en SBF, dichas esferas muestran un crecimiento sobre gran parte de la superficie del compósito.

Lo descrito anteriormente, permite inferir que el compósito sintetizado en este trabajo, presenta un cierto grado de bioactividad ya que se observa claramente la formación de la apatita sobre la superficie del material. En la Figura 3b, es posible observar una distribución homogénea de las fases de zirconio estabilizado (partículas blancas sólidas), y fosfato de calcio (sustrato oscuro), esta distribución se puede atribuir a que las partículas de zirconio estabilizado actúan como sitios de nucleación para la formación del fosfato de calcio, ya que estas se encuentran sobre los límites de grano del fosfato de calcio, además de esto se puede denotar una morfología compuesta de cavidades (poros) los cuales oscilan en un diámetro de 1-3 μm [15]. En la Figura 3c se observa la morfología característica de la hidroxiapatita presente en los tejidos óseos, la cual es de forma dendrítica [7].

La Figura 4 corresponde al análisis por XPS del compósito de HAp/ZrO₂-8Y₂O₃ tras 7 días de inmersión en SBF, dicho análisis se llevó a cabo con un equipo Thermo scientific K-Alpha realizando bombardeo de iones durante 180 segundos con el fin de erosionar la muestra aproximadamente 80 nm. Se puede observar solamente la presencia de señales correspondientes a O1s, Ca2p y P2p, lo cual es indicativo de la presencia de hidroxiapatita en la superficie analizada.

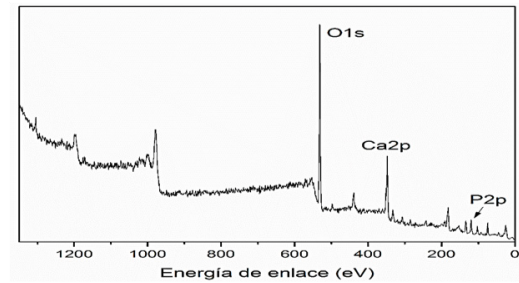


FIGURA 4. Análisis por XPS del compósito de HAp/ZrO₂-8Y₂O₃ después de 7 días de inmersión en SBF.

Al realizar las deconvoluciones de las señales presentes (Figura 5) se puede observar que en todas las especies existen dos señales: en el caso del calcio se observan dos señales en 347 con su respectivo doblete las cuales son atribuibles a Ca2p^{3/2} de fosfato de calcio Ca₃(PO₄)₂ el cual, como se demostró en el análisis de DRX, está presente en el sustrato del material, así como a Ca2p^{3/2} de hidroxiapatita con fórmula Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂ la cual proviene de las esferas formadas tras la inmer-

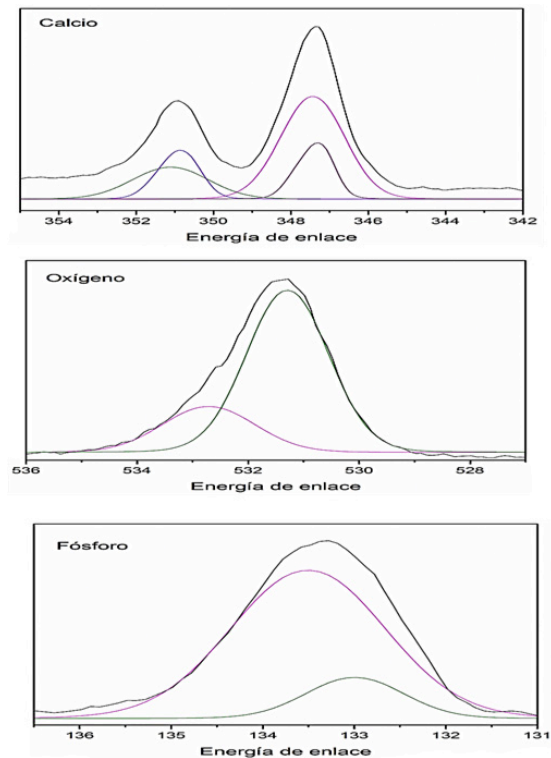


FIGURA 5. Espectros detallados del análisis por XPS de los compósitos de HAp/ZrO₂-8Y₂O₃ después de 7 días de inmersión en SBF.

sión en SBF, esto concuerda con las señales presentes en fósforo las cuales se encuentran en 132.9 y 133.3 correspondientes a P2p^{3/2} y P2p de fosfato de calcio é hidroxiapatita y de oxígeno 1s en 532 y 531.

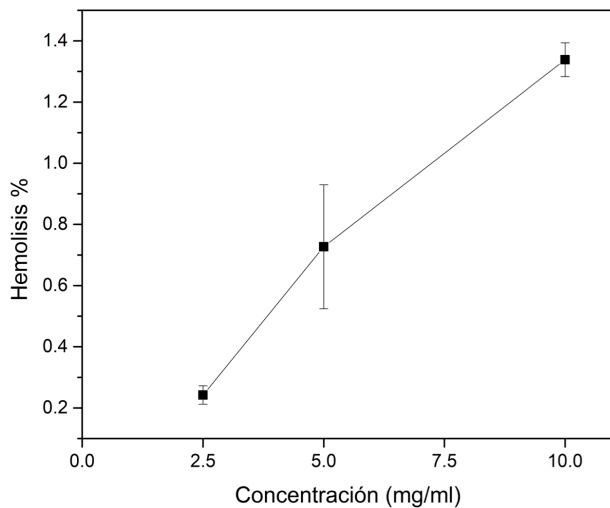


FIGURA 6. Porcentaje de hemólisis del compuesto de HAp/ZrO₂-8Y₂O₃.

En cuanto a la evaluación de la citotoxicidad del material en cultivos con eritrocitos humanos, en la Figura 6 se presenta el porcentaje de hemólisis producido a las diferentes concentraciones de compuesto, encontrándose que los valores están por debajo del 1.5%, lo cual indica, según la norma ASTM F 756-00 (estándar práctico para la evaluación de las propiedades hemolíticas en materia-

les), que estos compósitos se pueden considerar no hemolíticos ya que se marca que valores de hemólisis $\leq 2\%$ son considerados como no hemolíticos, lo cual sugiere que los compósitos de HAp/ZrO₂-8Y₂O₃ son compatibles con los eritrocitos y son adecuados para su implementación en contacto directo con el torrente sanguíneo.

CONCLUSIONES

Es posible obtener compósitos de HAp/ZrO₂-8Y₂O₃ por el método de mezclado líquido con base en la síntesis de Pechini según los patrones de difracción de rayos X, los cuales mostraron la presencia de las fases de óxido de zirconio estabilizado en fase cúbica y de fosfato de calcio, además las pruebas de bioactividad por inmersión en SBF demostraron que los compósitos inducen la formación de hidroxiapatita sobre la superficie del compuesto según las micrografías mostradas después de 21 días de inmersión, corroborados mediante los análisis por XPS. Los ensayos de hemólisis mostraron un porcentaje por debajo del 1.5%, lo cual según la norma ASTM F 756-00 es considerado como no hemolítico. En conclusión, fue posible la síntesis del compuesto HAp/ZrO₂-8Y₂O₃ por mezclado líquido utilizando el método de Pechini. Los materiales obtenidos demostraron ser bioactivos y no hemolíticos, sin embargo, se requiere pruebas de biocompatibilidad en tejidos óseos, lo cual está programado en trabajos a futuro.

REFERENCIAS

- [1] Vallet-regí M. Biocerámicas: evolución y aplicaciones. 2011;107:28-35.
- [2] Piconi C, Maccauro G. Zirconia as a ceramic biomaterial. *Biomaterials*. 1999 Jan;20(1):1-25. doi:10.1016/S0142-9612(98)00010-6
- [3] Pezzotti G, Munisso MC, Porporati A a, Lessnau K. On the role of oxygen vacancies and lattice strain in the tetragonal to monoclinic transformation in alumina/zirconia composites and improved environmental stability. *Biomaterials*. Elsevier Ltd; 2010 Sep;31(27):6901-8. doi:10.1016/j.biomaterials.2010.05.035
- [4] Kelly JR, Denry I. Stabilized zirconia as a structural ceramic: an overview. *Dent Mater*. 2008 Mar;24(3):289-98. doi:10.1016/j.dental.2007.05.005
- [5] Manicone PF, Rossi Iommetti P, Raffaelli L. An overview of zirconia ceramics: basic properties and clinical applications. *J Dent*. 2007 Nov;35(11):819-26. doi:10.1016/j.jdent.2007.07.008
- [6] Gómez BC, Cortés-Rodríguez CJ, Calle ML. Efecto de un tratamiento experimental de una superficie sobre la resistencia flexural en una zirconia Y-TPZ. *Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica*. 2017;38(3):547-562. doi:10.1017488/RMIB.38.3.4
- [7] Valletregí M. Calcium phosphates as substitution of bone tissues. *Prog Solid State Chem*. 2004;32(1-2):1-31. doi:10.1016/j.progsolidstchem.2004.07.001
- [8] Peña J. Hydroxyapatite, tricalcium phosphate and biphasic materials prepared by a liquid mix technique. *J Eur Ceram Soc*. 2003 Sep;23(10):1687-96. doi:10.1016/S0955-2219(02)00369-2
- [9] Shen Z, Adolfsson E, Nygren M. Dense hydroxyapatite-zirconia ceramic composites with high strength for biological applications. *Adv Mater*. 2001;0047(3):214-6. doi:10.1002/1521-4095(200102)13:3<214::AID-ADMA214>3.0.CO;2-5
- [10] Ramachandra Rao R, Kannan T. Synthesis and sintering of hydroxyapatite-zirconia composites. *Mater Sci Eng C*. 2002 May;20(1-2):187-93. doi:10.1016/S0928-4931(02)00031-0
- [11] Salehi S, Fathi MH. Fabrication and characterization of sol-gel derived hydroxyapatite/zirconia composite nanopowders with various yttria contents. *Ceram Int*. 2010 Jul;36(5):1659-67. doi:10.1016/j.ceramint.2010.02.045
- [12] Kokubo T, Takadama H. How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? *Biomaterials*. 2006;27(15):2907-15. doi:10.1016/j.biomaterials.2006.01.017
- [13] Times-bold F. Standard Practice for Assessment of Hemolytic Properties of Materials 1. Practice. 2013. <https://reference.globalspec.com/standard/3853661/astm-f756-13>
- [14] Farhikhteh S, Maghsoudipour A, Raissi B. Synthesis of nanocrystalline YSZ (ZrO₂-8Y₂O₃) powder by polymerized complex method. *J Alloys Compd*. 2010 Feb;491(1-2):402-5. doi:10.1016/j.jallcom.2009.10.196
- [15] Vasconcelos H, Barreto M. Tailoring the microstructure of sol-gel derived hydroxyapatite/zirconia nanocrystalline composites. *Nanoscale Res Lett*. 2011 Jan;6(1):20. doi:10.1007/s11671-010-9766-z

[dx.doi.org/10.17488/RMIB.39.3.6](https://doi.org/10.17488/RMIB.39.3.6)

E-LOCATION ID: e201733

Physiological Effects of Blue Pulsed LED in an Indoor Lighting Environment

Efectos Fisiológicos de Luz LED Azul Intermitente en un Ambiente de Iluminación en Interiores

C. A. Chaveznava-Treviño^{1,2}, T. Katsuura², Y. Shimomura²

¹Universidad de Monterrey

²Chiba University

ABSTRACT

Purpose: An experiment was conducted to investigate the physiological effects of a continuous blue pulsed light emitting diode (BP-LED) added to a task lamp in an actual indoor lighting environment and its influence in alertness having as a final purpose to develop a commercial product that could be applied in situations similar to those depicted in the present work. **Design methodology:** Previous research studies have stated that the addition of pulsed light evokes physiological changes that may induce alertness. The participants were exposed to four different lighting conditions. Electroencephalograms (EEG), pupil sizes, heart rates (HR), performance tests, and subjective reactions were measured. **Findings:** Low colour temperature light and the BP-LED revealed an improved alertness according to the data from the EEG recordings. The intervention of the BP-LED in a high colour temperature ambience was beneficial in maintaining high levels of alertness compared to the conditions where the BP-LED was not used. It was tested that the use of a BP-LED in a task lamp may be beneficial in improving or maintaining alertness levels in an indoor workplace ambience. **Originality and Value:** Designing of an adequate workplace task lamp light that improves alertness for in-house, office, or classroom situations in which it is essential.

KEYWORDS: blue pulsed LED; flickering; alertness; physiological effects; work lighting environment; workplace design

RESUMEN

Propósito: Un experimento fue llevado a cabo para investigar los efectos fisiológicos que una luz azul LED pulsada de manera intermitente (BP-LED), adicionada a una lámpara de escritorio, y en un ambiente interior; pueda influir en el estado de alerta de una persona con la finalidad de desarrollar un producto comercial que pueda ser aplicado para los casos desarrollados y otros posibles escenarios. **Metodología de Diseño:** En estudios anteriores se establece que la adición de luz en pulsaciones evoca cambios fisiológicos que pueden inducir al estado de alerta. Los participantes experimentaron cuatro escenarios de iluminación. Se registraron mediciones con respecto a encefalografía (EEG), tamaño pupilar, ritmo cardiaco, prueba de performance, así como evaluación subjetiva. **Hallazgos:** Los datos de EEG revelaron un mayor estado de alerta durante la exposición a iluminación cálida aunado a luz BP-LED. La intervención de luz fría y BP-LED denotó ser benéfica en el nivel de estado de alerta en comparación con las condiciones donde el BP-LED no intervino. Se logró evaluar que el uso de BP-LED en una lámpara de escritorio puede ser benéfico para mejorar o mantener el estado de alerta cuando sea usado en un espacio interior. **Originalidad y Valor:** Propuesta para diseñar una luminaria de escritorio; para uso casero, laboral o de estudio; que mejore el estado de alerta de las personas

PALABRAS CLAVE: luz azul LED; intermitencia; estado de alerta; efectos fisiológicos; iluminación del espacio de trabajo; diseño del espacio de trabajo

Correspondencia

DESTINATARIO: Carlos Alberto Chaveznava Treviño
INSTITUCIÓN: Centro Roberto Garza Sada (CRGS),
Departamento de Diseño Industrial, Universidad
de Monterrey
DIRECCIÓN: Av. Morones Prieto #4500 Poniente,
Col. Jesús M. Garza, C. P. 66238, San Pedro Garza
García, Nuevo León, México
CORREO ELECTRÓNICO: carlos.chaveznava@udem.edu

Fecha de recepción:

11 de agosto de 2017

Fecha de aceptación:

4 de septiembre de 2018

INTRODUCTION

Humans are diurnal creatures by nature and their physiological functions depend on the day–night cycle ^[1]. However, since the introduction of artificial light in the living environments, humans have been exposed to new lighting ambiances that are different compared to the natural daylight ^[2]. Several studies have been conducted regarding human behaviour under various lighting environments, most of them being under controlled situations or in opposite scenarios (morning–afternoon, day–night, dim–bright); consequently, clear data about the differences or the effects of lighting conditions on the human behaviour have been obtained.

However, these data do not describe the physiological responses when exposed to artificial lighting environments such as those at the office, hospitals, schools or those when affected by shifts at work or by long journals of work ^{[3] [4] [5]}. Therefore, the importance of maintaining the state of alertness in humans, in order to assure a good response when assertive responses at work are needed.

With the introduction of the LED lighting for commercial use, new challenges in regulating its uses and applications have arisen ^{[6] [7]}, along with the physiological effects it may have upon human interaction ^[8].

Standards are written to state the average or recommended light conditions for certain activities ^{[9] [10]} but nowadays with the new technologies in LED lighting, the possibility of having ambiances with simulated day light has become a close reality, and not too much has been researched about the effects of LED light in a workplace scenario ^{[5] [11] [12] [13]}.

Adequate illumination with the appropriate spectrum of light in our environment should be a concern for most of the employers, hospitals, offices, schools or any place that has people developing an activity

indoors during the day, this is because of the effects that the lack of daylight can cause in humans; starting with minor effects such as headaches or eye strain, and up to the level of changing the natural synchrony of our circadian rhythm ^{[14] [15] [16] [17]}.

It has been reported that certain optical radiations at certain wavelengths emitted by LED light has specific physiological effects even in the case of monochromatic light, which affects alertness or the circadian rhythm ^{[4] [18] [19] [20]}, among other effects. These physiological effects depend on the way the LED is applied: either by a steady exposure, short interrupted periods of exposure, or at a continuous pulsed rate ^{[21] [22] [23]}.

There are studies that reports physiological changes upon addition of pulsed light at frequencies not visible to the human eye, either by single pulses or by a train of continuous pulses during spaced lapses of time, but all of them during absence of any other lighting in the ambiance, implying the improvement on alertness levels ^{[21] [24]}.

In the present experiment we are applying a continuous stream of pulses (flickering) that give a sensation of low intensity of light (dimming effect), along with different light scenarios; therefore, the present study has the value that it was tested as a real life condition and with a flickering light rather than a continuous lighting or a time elapsed pulsed type.

The use of a dimmed LED light superimposed to a task lamp was decided to comply with the references that even with small amounts of blue light, physiological changes can be perceived ^{[21] [24]}. Also, dimming light may reduce the subjective perception of working in a blueish ambiance which may affect qualitative perception; and finally, dimming a LED light will not affect the irradiance emitted and will reduce power consumption turning into an economical benefit for the facilities who may use it.

EEG has been related to alertness in different studies, either by outputs of mental fatigue (increased power in frontal theta (θ) and parietal alpha (α) under a sustained numerical test process); also by the exposure to short and long-wavelength light during the morning (470 nm and 630 nm); or by the association of cognitive functional decrements over time when performing a simulated air traffic control task for up to two hours [25] [26] [27].

Exposure to blue LED during day time has been proven to boost alertness, mood, and reaction times more significantly than the green or red LED light [28][29] [30][31]. This is because the intrinsically photosensitive retinal ganglion cells [32] in the photoreceptors are more sensitive to blue light radiation. The Blue LED light has also been proved to cause changes in the circadian rhythm even at low levels of illuminance [33] [34] [35] [36].

Another method to introduce blue light in the human system involves supplying it in pulses or short amounts of exposure. Experiments have revealed that a pulsed exposure shows the same effects as that when exposed to a continuous stream of light [24] [37] [38]. Another method to improve alertness and attention levels with low intensity levels or very short doses of light using time programmed pulses has been developed [39] [40].

However, the possibility of exposure of ordinary people to intermittent short exposures on a normal day is currently limited as, so far, currently there is no effective technology to improve the state of alertness for people at work under closed and artificially illuminated spaces.

Consequently our development can help to achieved this by using a flickering controller device that can provide a dimmed blue light exposure to the user and provide the needed improvement at work when it is required.

In case of a flickering light, whether it will be perceived by the human eye or not depends on the frequency and the condition of the luminaire. If the flickering is not controlled properly, it may affect those susceptible to epilepsy [41] [42] [43].

On a workday, a person generally prepares to start the day in the office few minutes in advance before being directly exposed to the desk, ceiling, and computer lights. This exposure to artificial light does not necessarily mean that the body will react in a positive manner. Furthermore, in case of a change in the light scenarios in the real world, alertness can be affected differently. Hence, we simulated in an experimental room to resemble a typical workplace with an artificial light environment and no natural day light intervention, in our case it was focused to clerical work as that performed in offices, schools or hospitals; considering that we are not analysing the factor of tiredness and circadian rhythm deviation due to shifts at work or long journals of like nurses and Doctors have.

The whole project obeys to a main hypothesis regarding that BP-LED technology can provide an effective (cost/benefit) solution in order to improve the current artificial lighting techniques nowadays used in closed spaces such as offices, hospitals, schools, etc. As for this experiment or part of the whole process of design of this new device, we aim to test the hypothesis that BP-LED blue-pulsed illumination superimposed on ambient lighting generated by BP-LED technology evokes a greater degree of alertness in subjects under observation under experimental design conditions.

An alternative was then hypothesized that “By the addition of the BP-LED in a task lamp, the measures will not make effect in alertness levels”.

That, in order to understand the physiological effects on the humans in an artificial light environment by simulating a typical time at work with no daylight con-

tributions with the end objective, as we mentioned; of developing a commercially available controller that can be added or superimposed to task lamps to provide support when cognitive effort is required.

Therefore we developed a research question as a guide to test and support the hypothesis and to perform the experiment (please refer to “Procedures” section):

To measure changes in EEG activity to estimate the impact factor in alertness under the different light colour temperature's task light and BP-LED interventions. As it is assumed work load across time (and stages) of the test will affect alertness; and considering also the presumption that the interaction of light colour temperature (LCT) and BP-LED will affect alertness.

MATERIALS AND METHODS

For this experiment, 14 participants volunteered: 7 males and 7 females with an average age of 26 years (range 22-35) and a standard deviation (SD) of ± 4 years. They all had normal or corrected to normal vision, an average weight of 61.3 kg (range 50-80) with an SD of ± 11.3 kg, and an average height of 1.65 m (range 1.55-1.79) with an SD of ± 0.08 m.

All the participants were informed about the procedures and they were made to sign the informed consent according to the Ethics Committee of Chiba University, in Japan, where the experiment took place.

A small sample size was selected because of the type of study performed. There are different types of experiments, those related to test a formal hypothesis or those based on a yes or no testing of a desired goal. In this study it was based on testing a hypothesis related to a physiological response, it was considered then as a continuous variable type to be measured.

In defining the size to measure a continuous variable, with a single group of individuals and by a multiple

crossover with repeated measures type of study, it is needed to measure the variables as a before and after effect of each treatment for each individual, there is no control group, as each subject is his/her own control; therefore the effect of subject to subject variation is eliminated. This type of design was used to eliminate interindividual variability.

The age group was selected in a close range (20's and 30's) to avoid significant differences in the EEG readings when exposed to the different light conditions as previous studies have demonstrated that age reduces the effects of light on brain functions [44] [45] [46].

Experiments like this have a significant value due to the objective type of results that are obtained; as all measurements are actual changes in physiological responses; furthermore a qualitative analysis was included for consistency review.

Lighting conditions and ambiance

The experiment was conducted under four different lighting conditions and it was held in an experimental room that was fitted as a simulated office (Table 1).



FIGURE 1. Office mockup.

The room had a desk, an adjustable office chair with armrest, an air conditioner unit in the wall behind the participant; no windows, and three doors which were kept closed to avoid any noise or outside light contri-

TABLE 1. Lighting conditions.

	Condition "A"	Condition "B"	Condition "C"	Condition "D"
Ceiling light	3000 K	3000 K	3000 K	3000 K
Eye level	620 lx	620 lx	620 lx	620 lx
Task Lamp	2700 K	2700 K	6500 K	6500 K
Eye level	700 lx	700 lx	700 lx	700 lx
Combined	1320 lx	1320 lx	1320 lx	1320 lx
Blue Pulsed LED @ 100 Hz flickering rate (1 ms for 'on' state and 9 ms for 'off' state)		BP-LED @ Irradiance of 15 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$		BP-LED @ Irradiance of 15 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$

bution (Figure 1); with the intention to simulate an office ambiance and at the same time a clerical type of work with time limitation as a performance test to maintain a steady level of activity. There were no computers involved in the participant's intervention, hence no additional screen lights were influencing the test (Figures 2 and 3).

The experiment was conducted between 10:00 a.m. and 12:00 p.m. The temperature was maintained at 21 °C with an SD of ± 1.6 °C and was controlled using a typical mini split-system air-conditioner.

The room had a ceiling lighting with eight units of E26 type bulbs of 60 W, 0.19 A, and 695 lm, which after combining with the task lamp lights had an average of 1320 lx and an SD of ± 58 lx. The task lamps used 2 LEDs: one LED with 6.5 W, 65 mA, 420 lm, E26 socket type for 2700 K colour temperature ("A" and "B"), and the other LED with 8 W, 80 mA, 720 lm, E26 socket type for the 6500 K colour temperature ("C" and "D").

To avoid disability and discomfort glare during the execution of the test, light sources were set outside the 45° 'forbidden angle' for the task lamp and the ceiling lights. Surface on desk was covered with a white bond paper (reflectance value of 75%).

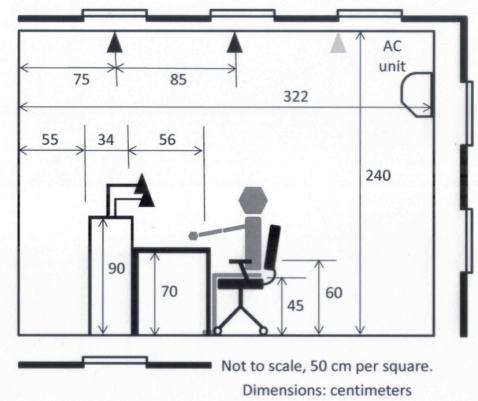


FIGURE 2. Office mockup elevation.

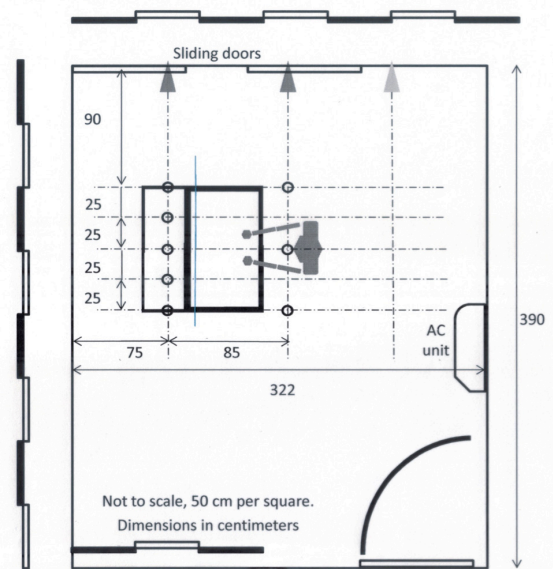


FIGURE 3. Ceiling plan light distribution.

TABLE 2. Reflectance and luminance values.

Reflectance and luminance values (lux)	Desk surface		Eye Level		Vertical Reflectance		Refraction Angle Reflectance		Uniformity Ratio	Deversity Radio
	MEAN	STD. DEV.	MEAN	STD. DEV.	MEAN	STD. DEV.	MEAN	STD. DEV.		
	Ceiling lights only	617	10.8	427	59.9	790	1.5	337		
Task 6500 K+Ceiling	618	12.1	427	61.7	793	2.1	339	2.08	0.99	1
Task 2700 K+Ceiling	615	9.15	427	59.2	1023	5.68	630	2.64	0.99	1

Light reflectance values were measured at desk level, and at the refraction incidence angle of the task lamp light beam (Table 2) in respect to the participant’s eye position; in addition, uniformity and diversity ratios were calculated to verify evenness of light in the task surface (Table 2), Illuminance levels were measured at the eye position.

Figure 4 represents the ceiling fixture arrangement; Figure 5, the ceiling luminous intensity distribution and Figure 6, task light and BP-LED locations and luminous light distribution.

The task lamp had an additional Blue LED which was set at 100 Hz flickering rate (1 ms for ‘on’ state and 9 ms for ‘off’ state) and at an irradiance of Irradiance of 15 $\mu W/cm^2$. The Blue LED spectral power distribution (SPD) is shown in Table 3 and Figure 7.



FIGURE 4. Ceiling light fixture arrangement.

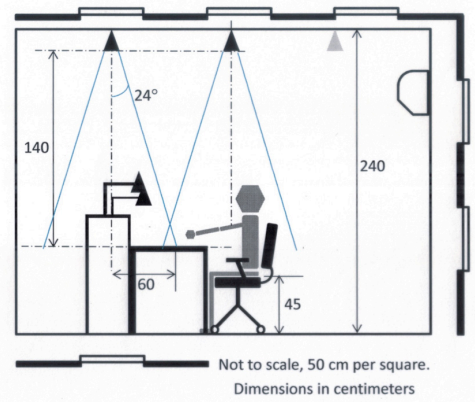


FIGURE 5. Ceiling luminous intensity distribution.

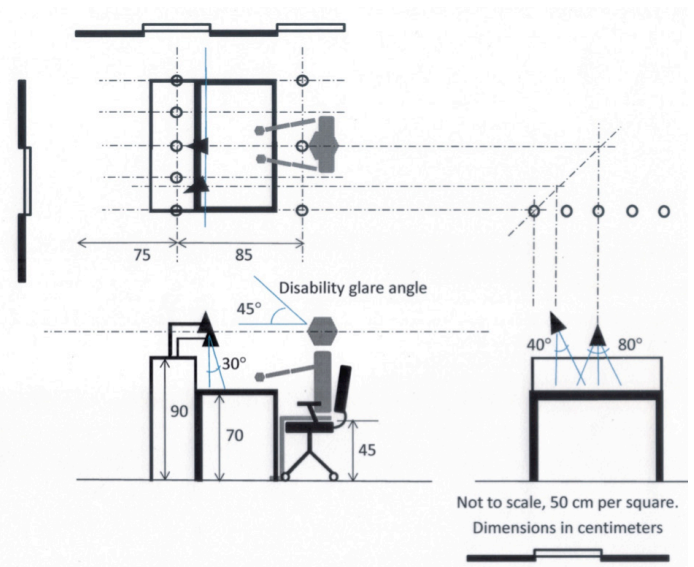


FIGURE 6. Task light and BP-LED locations and luminous distribution.

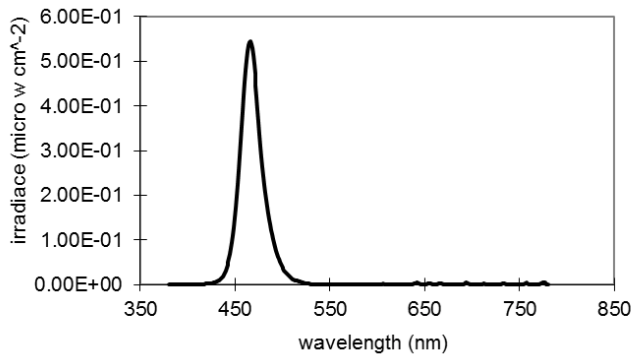


FIGURE 7. Blue LED, Spectral Power Distribution (SPD).

TABLE 3. Blue LED Spectral Power Distribution.

Blue LED Spectral Power Distribution			
Irradiance	Photon density	Photopic illuminance	Scotopic illuminance
10^{-6} $\mu W/cm^2$	10^{12} $photons/cm^2/seg$	lx	lx
15.6	37	11	172

Measurements

A performance test was applied during the lighting exposures. The participants' performance was evaluated using a numerical test that had to be accomplished within 5 min. The test consisted of 250 randomly generated numbers (ranging from 0–10) and was generated by using the MS Excel 2010 plug in NTRAND3.3, powered by Marsenne Twister5 Algorithm [47]. Eight different numerical tests were arranged; one for each stage of all conditions, in a way that all the participants were subjected to the same level of difficulty under the same lighting conditions (Figure 8).

Performance was considered in our experiment as the more exact the count was done in each numerical test in a 250/250 correct answers and then recorded in terms of percentage/ratio of accomplishment for later statistical analysis.

As in each lighting condition (A,B,C and D), the participants had to make 2 numerical tests on each of them; the numerical tests were called “stage 1” and

“stage 2”, as variables such as performance, or pupil size could be affected for the time of exposure.

The purpose of the test was to sustain a steady brain activity under the lighting conditions by counting the number of appearances of each number in a given page.

PARTICIPANT: _____ DATE: _____

8	6	1	5	0	1	9	5	3	5	CONDITION 3 TEST 2
7	5	4	7	0	10	6	2	2	2	
2	3	7	1	2	1	6	0	8	7	
4	7	9	2	9	10	2	7	7	5	
6	1	2	6	9	2	9	4	5	0	
4	3	5	3	1	6	5	10	8	5	
9	4	1	5	6	3	7	7	5	8	
4	2	2	6	4	5	5	10	8	9	
1	1	9	6	2	7	0	4	10	2	
8	4	8	4	8	1	4	4	6	8	
7	7	6	6	8	1	8	5	2	10	
5	4	4	1	2	9	1	10	9	6	
2	4	2	4	5	6	9	7	6	6	
8	5	5	1	1	8	10	8	0	3	
2	1	6	7	2	6	7	7	0	9	
8	7	2	0	4	4	9	2	2	9	
7	6	5	0	10	4	6	2	7	1	
1	7	4	4	1	2	0	8	6	7	
2	3	1	3	9	9	9	9	1	8	
5	4	1	6	2	4	6	3	4	8	
0	1	10	0	8	8	9	9	8	8	
3	8	4	2	7	1	8	9	5	8	
7	7	6	3	9	7	6	1	7	10	
3	5	0	9	8	6	2	4	1	5	
1	10	8	0	0	3	2	7	7	8	

FIGURE 8. Numerical Test sample.

Before each daily intervention, all the equipment was carefully calibrated according to the manufacturer's specifications, the type of equipment used in all measurements has own steps to calibrate before each take. The experimenter as all laboratory members in the research section has to undertake a six month training course on the equipment before using it.

The EEG was recorded using the MP150 System, BIOPAC Systems Inc.® by positioning the electrodes (BIOPAC Systems Inc.®, EL254S; Silver-silver chloride,-Ag-AgCl) at the occipital (Oz) and the central (Cz) scalp locations according to the International 10–20 system in a non-invasive procedure; the placement of the electrodes is done by measuring the scalp and identifying

the locations, then fixing them manually by adding conductive paste (Elefix, Z-181JE). A third electrode has to be placed on the earlobe as a point of reference ('ground') of the body's baseline voltage due to other electrical activities (noise). Electrodes for Electro-oculogram (EOG measurements are generated due to the eye's movement during the test) were also placed; this EOG's electrodes are located one above and one below each eye over the Orbicularis oculi muscle. Impedance on all electrodes was kept at $< 5K\Omega$, and revised with impedance measurement device MaP811 (Nihon sound tech MAP No. 116-032).

Occipital and Central locations were selected as presence of light and the primary visual cortex is most related to the Occipital lobe rather than the frontal lobe where Cognitive work in brain is normally measured^[44]. Data was acquired at 1 KHz, 1 second epochs were taken but full raw data was considered as the base measure, once is recorded; EOG's artefacts were removed by filtering the channels (BIOPAC Systems Inc.[®], Acknowledge software V4.1). Then, data was processed by Fast Fourier Transform function (FFT) and data is band pass filtered for posterior analysis in frequencies of brain responses, 4-8 Hz for Theta waves, 8-13 Hz for Alpha, 13-30 Hz for Beta and 31-45 Hz for Gamma waves; were the ranges used.

The BP-LED flickering rate was generated using a pulse width modulation signal delivered by a programmable board (mbed[®], NXP LPC1768, LPCXpresso BOARD, ARM Corp. LTD.), and then verified using an oscilloscope (TEKTRONIX[®], TPS 2024B). The pulse rate was maintained at 100 Hz (1 ms for 'on' state and 9 ms for 'off' state). The LED used in the flickering lamp was a high power blue LED (16 W 24-AB2S, KASHINOKI SOGYO CO., LTD.), with a peak frequency level at 466 nm.

The irradiance was set at $15 \mu W/cm^2$ for the blue LED and checked using the CL500A, Konica[®] Minolta Optics Inc. meter (Figure 5 for SPD).

Pupil size was measured in order to verify if by the insertion of BP-LED there is a significant change in contraction or dilation; besides the one denoted for the intervention of different light color temperatures; as it has been previously studied that Pupil size is related to cognitive effort^[56].

Pupil size was recorded by using a hand held recording device with integrated camera, View SHOT FP-10000TM, TMI Corp., Japan; this equipment takes video of the pupil size while the subject is looking to a target in the illuminated surface of the desk, through the view chamber of the device and generates a continuous data file of the recorded size of the pupil.

Heart rate was measured by using Portapres Model-2TM, ZeroCSeven, using one finger cuff for the 5 minutes measurement test (per 2 stages) in each condition. An air compressor integrated to a belt regulates the pressure sent to the finger cuff while data of HR is recorded in the Portapres Model-2TM, ZeroCSeven Portapres Control Unit (S/N 01.08.M2.CU.404) device; by connecting the finger cuff cable and the air hose to it. The Control Unit device has a calibration process to follow for each subject measured; every morning before the start the equipment was calibrated to the specific person by entering his/her data (height, weight, sex and age) and by resetting to zero the height correction unit of the Portapres Model-2TM.

Both measures, pupil size so as heart rate, were taken to include in the analysis consideration of possible inclusion or exclusion of data among the repeated measures, they were not only intended to be a control measures for the participant's homeostasis behaviour.

All the equipment used at the laboratory is not for clinical or illnesses diagnostics, these devices are designed to record data for non-invasive experimental procedures only.

At the end of each lighting condition, the participants were given a questionnaire to record their qualitative evaluation about the condition.

The questions were related to the comfort level, light perception, colour temperature, drowsiness, eye strain, headache, readability, flicker perception, workability, quality of light, and colour change perception (Figure 9).

Questions about this condition of the experiment

Date.- _____
 Time.- _____
 Name.- _____

DRAW A CROSSING MARK ON THE SCALE LINE WHERE YOU FEEL IS THE BETTER PLACE.

1.- Was the light comfortable for your eyes?
 NO _____ YES

2.- Did you feel warm or cold perception with the light color during the test?
 COLD _____ WARM

3.- Were your eye lids heavy? (sleepy)
 NO _____ YES

4.- Did you have burning eyes? (strain or dry)
 NO _____ YES

5.- Did you have a headache during the test?
 NO _____ YES

6.- Was it easy to see the numbers?
 NO _____ YES

7.- Did you perceived any flickering on the light?
 NO _____ YES

8.- Did you feel comfortable to work with this light?
 NO _____ YES

9.- Please rate the lighting quality you have experienced for working
 BAD _____ EXCELLENT

10.- Did you perceived any colour change with this lighting during your test?
 NO _____ YES

FIGURE 9. Qualitative Questionnaire.

It was based in a previous study on the lighting quality scale, developed by Boyce, et al., (2003) [2]; questions were modified to fit the purpose of our study and a pre-experiment was done to sensitize the usefulness of it. By using the Visual Analogue Scale format for its accuracy in data, but knowing that, although significance may arise; interpretation has to be carefully analysed.

Procedures

This study was designed as a true experiment. All participants received every treatment in a counterbalanced procedure (Multiple crossover), there was no

control group; thus, it is considered a longitudinal analysis with repeated measures, single blinded type of experiment [48] [49].

Treatments were sorted in a counterbalanced procedure by using the Balanced Latin Square Design [50] [51]. To avoid carry over effect, fatigue or learning curve on the data due to the “stages” involved on each treatment. Counterbalanced sequence was randomly assigned to each participant, so they did not know the sequence of treatments they were receiving.

The participants were personally instructed to have a good sleep the previous night without consuming alcohol, caffeinated beverages, or sweets; not having worked in shifts or travelled across time zones in the previous month.

They had to participate in two different days (each day = two treatments and 2 stages on each treatment). They freely chose (according to their availability) consecutive days or separate days, some even with 2 weeks in between days of collaboration, considering this as a randomized allocation as there was no restraint in the date selection.

The participants arrived at 10:00 a.m. on the selected day. During the first 30 ±5 min, the electrodes of the EEG and the heart rate (HR) measuring device were placed and adjusted. Simultaneously, the participants faced the desk surface, which had already been set for the first lighting condition to be measured; this was the adaptation period.

The experiment was conducted between 10:00 am to 12:00 p.m. in order to coincide with what is recognized as the lowest melatonin secretion time during the day [52]. Only one participant per day and was exposed to two lighting conditions in that day, with two numerical tests (called “stages”) for each lighting condition.

TABLE 4. Experimental procedure.

Approximate start time	Task (All activities are done between the examiner and the participant)	Duration (Minutes)	Exposure prior test	Total exposure
10:00 AM	Arrival of participant, first light condition is already set in the ambiance. Electrodes for EEG, and heart rate measure device are attached by the examiner. At the same time instructions are given to the subject about procedures. This is the adaptation period for the participant.	35	35	
10:35 AM	Pupil Size Check, participant's pupil is recorded for 5 seconds and data is stored.	1		
10:36 AM	Heart rate and EEG measuring devices are initiated. Numerical test, stage 1 begins. Time is taken with stop watch. Heart rate and EEG measuring devices are halted.	5		55
10:41 AM	Rest for participant. HR and EEG data are stored.	3		
10:44 AM	Heart rate and EEG measuring devices are initiated. Numerical test, stage 2. Heart rate and EEG measuring devices are halted.	5		
10:49 AM	Pupil Size Check, participant's pupil is recorded for 5 seconds and data is stored.	1		
10:50 AM	Questionnaire.	5		
10:55 AM	Break time, participant is requested to close the eyes for 3 minutes while the examiner change to the next condition and request the participant to open his/her eyes and look to the desk surface for the next period.	15	35	
11:00 AM	Adaptation.	20		
11:10 AM	Pupil Size Check, participant's pupil is recorded for 5 seconds and data is stored.	1		
11:11 AM	Heart rate and EEG measuring devices are initiated. Numerical test, stage 1. Heart rate and EEG measuring devices are halted.	5		55
11:16 AM	Rest for participant. HR and EEG data are stored.	3		
11:19 AM	Heart rate and EEG measuring devices are initiated. Numerical test, stage 2. Heart rate and EEG measuring devices are halted.	5		
11:24 AM	Pupil Size Check, participant's pupil is recorded for 5 seconds and data is stored.	1		
11:25 AM	Questionnaire.	5		
11:30 AM	Removal of devices.	10		
11:45 AM	End of Session.			
Total of Session (+/- 5 minutes)		120	70	110

The subjects performed the experiment as shown in Table 4 and Figure 10. During the process, measures of pupil size were taken for 5 seconds prior to the first numerical test, and for another 5 seconds at the end of

the second numerical test of each condition. To review changes before and after the exposure to the light condition; eyes were requested to be fully open during 5 seconds while they were looking through the handheld

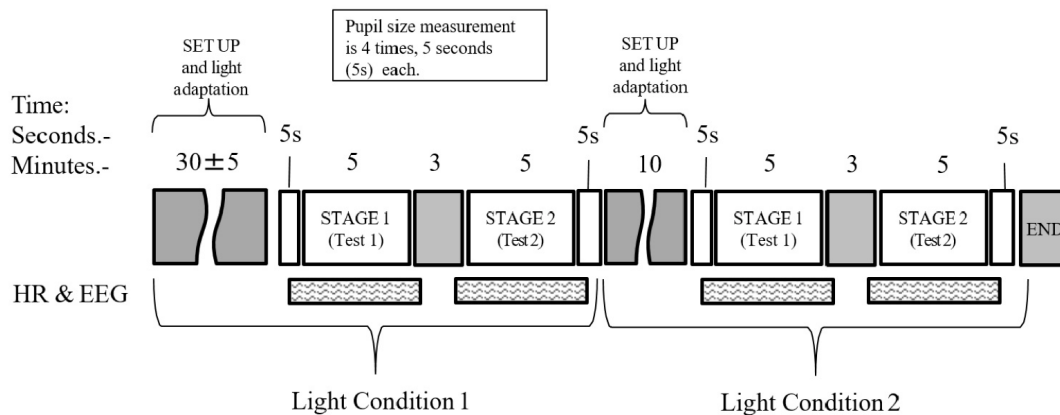


FIGURE 10. Experimental procedure diagram for one day of the test.

viewer at a target previously drawn on the desk surface. They were asked to seat in a straight, reading like position and to keep both eyes open during each take.

For the statistical analysis, normality was assumed and as data on our dependent variables was measured on a continuous scale, hence a parametric test was chosen and Pearson's product-moment correlation coefficient applied. The sample $N=14$, data was expected to have statistical significance of $p<0.05$, and a $p<0.1$ for a tendency consideration of change if larger sample is applied in later tests.

The data were collected from various sources and processed in the IBM SPSS®, v20 software by analysing the Pearson product-moment correlation coefficient and by repeatedly conducting the analysis of variance (ANOVA) in a $2 \times 2 \times 2$ matrix that compared the light colour temperature (LCT), BP-LED intervention, and the above-mentioned factors at the two stages of each lighting conditions; after which Bonferroni's post hoc test was evaluated for significance. These were applied to the entire physiological data.

Independent variables in the ANOVA analysis were the LCT, BP/LED and the numerical test; dependent or non-controlled variables were those such as the intrinsically noise in a measurement like those related in

how the participants executed the numerical test, also the data collected from physiological measurements, pupil size, heart rate, performance and EEG behaviour.

The questionnaire was processed by the same software, data was subject to student's paired t-test, and analysed for every lighting condition in each question.

RESULTS

A Pearson product-moment correlation coefficient was computed in order to find the Pearson's strength of relationship "r" among the sample "n" and their statistical significance "p" ($p<0.05$). The EEG readings generated maximum correlational data. The participants' alertness were positively correlated with the Cz gamma waves at $r = 0.611$, $n = 14$, $p = 0.020$, and the Cz beta/gamma proportion at $r = 0.584$, $n = 14$, $p = 0.028$. Both the correlations were operated under condition 'B' (low colour temperature and BP-LED intervention), which implied a higher alertness, and therefore, presence of a large number of beta and gamma waves.

Negative correlations were found in the Cz alpha waves operating under condition 'B' at $r = -0.551$, $n = 14$, $p = 0.41$, and under condition 'D' at $r = -0.650$, $n = 14$, $p = 0.12$. In addition, there was a statistically significant correlation of condition 'B' in the Cz alpha/beta proportion at $r = -0.573$, $n = 14$, $p = 0.32$.

To confirm this behaviour, a plot of Cz beta versus Cz alpha and Oz beta versus Oz alpha were reviewed. The data obtained for the first pair of variables were $r = -0.671$, $n = 14$, $p = 0.009$, and that for the Oz correlation was $r = -0.730$, $n = 14$, $p = 0.003$. Both the cases were operated under condition 'B', similar to the Cz alpha/beta proportion mentioned above. This shows a behaviour indicating the influence of the BP-LED when it is active in conjunction with a low colour temperature light.

Repeated measures ANOVA

Performance

There was a statistical tendency (\dagger) in the interactions of the BP-LED during the different lighting conditions, as shown in Figure 11, with Wilks' $\Lambda = 0.781$, $F(1, 13) = 3.636$, $p = 0.079$, and partial $\eta^2 = 0.219$.

This tendency indicates a possible decrease in the performance in those lighting conditions where the BP-LED intervenes, which is consistent with the above-mentioned correlation results of the Cz alpha wave (Figure 11).

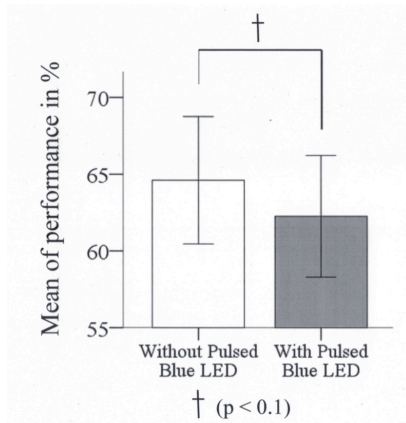


FIGURE 11. Performance and intervention of BP-LED effect.

The other factors (heart rate and pupil size) did not exhibit any statistical significance on the performance factor when a condition of the BP-LED was executed (see Table 5 Standard Deviation values in relation to Means for the respective light condition).

Heart rate

The results showed a significant decrease in the HR at the light colour temperature factor with Wilks' $\Lambda = 0.633$, $F(1, 13) = 7.537$, $p = 0.017$, and partial $\eta^2 = 0.367$, as shown in Figure 12.

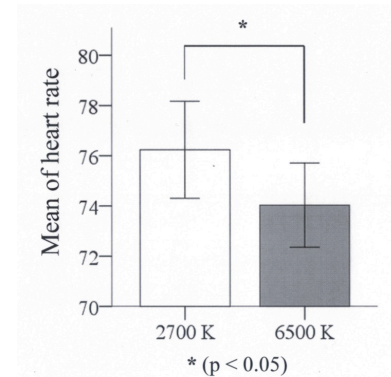


FIGURE 12. Heart rate and light colour temperature effect.

Electroencephalogram variable

It was found that alpha waves measured in the Cz location responded with a statistical significance in the two stages with Wilks' $\Lambda = 0.696$, $F(1, 13) = 5.668$, $p = 0.033$, and partial $\eta^2 = 0.304$, as shown in Figure 13.

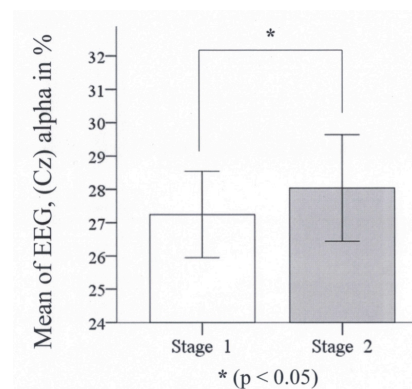


FIGURE 13. EEG (Cz) alpha waves in the two stages.

Furthermore, it was found that the alpha waves measured in the Oz location responded with a statistical significance in the two stages of the tests with Wilks' $\Lambda = 0.726$, $F(1, 13) = 4.905$, $p = 0.045$, and partial $\eta^2 = 0.274$, as shown in Figure 14. These two alpha locations indicated a possible decrease in alertness during the test.

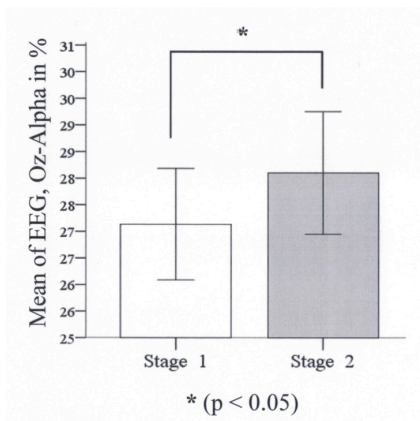


FIGURE 14. EEG (Oz) alpha waves in the two stages.

The gamma waves measured in the Oz location responded with a statistical significance in the interaction of the two stages of light colour temperature and intervention of BP-LED; test with Wilks' $\Lambda = 0.729$, $F(1, 13) = 4.825$, $p = 0.047$, and partial $\eta^2 = 0.271$, as shown in Figure 15. This was opposite to the behaviour of the gamma waves in the conditions with the BP-LED intervention. It indicates the presence of fewer gamma waves compared to those without the BP-LED intervention. This can be misunderstood as a decreasing effect on alertness under these conditions. Therefore, an analysis of the behaviour of the gamma waves as a complement to the beta waves or an actual decrease in its number was also carried out.

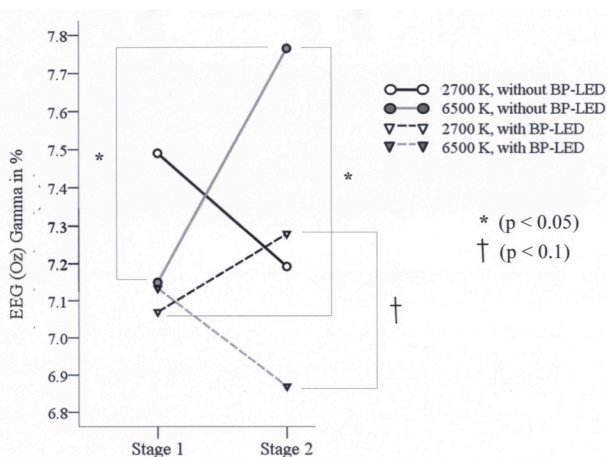


FIGURE 15. EEG (Oz) gamma waves in interaction among; the two stages, the light colour temperature and the BP-LED intervention factors.

The following outcomes were obtained from the ratio of the beta wave with respect to the gamma wave in the Oz location where they displayed a Wilks' $\Lambda = 0.669$, $F(1, 13) = 6.444$, $p = 0.025$, and partial $\eta^2 = 0.331$, as shown in Figure 16.

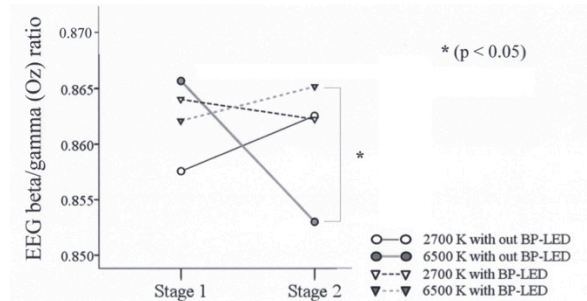


FIGURE 16. EEG (Oz) beta/gamma wave's ratio in interaction among; the two stages, the light temperature and the BP-LED intervention factors.

In the Oz location, the ratio of the beta waves with respect to the alpha waves was higher in the first stage than in the second stage with Wilks' $\Lambda = 0.747$, $F(1, 13) = 4.403$, $p = 0.056$, and partial $\eta^2 = 0.253$, as shown in Figure 17 (see Table 5 Standard Deviation values in relation to Means for the respective light condition).

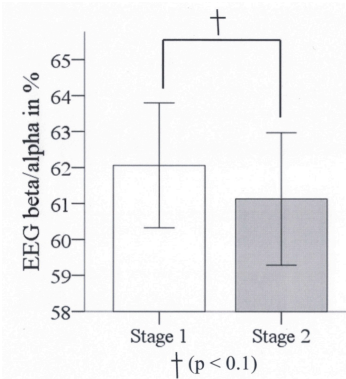


FIGURE 17. EEG (Oz) beta/alpha waves proportion in the two stages.

Qualitative questionnaire

The analysis revealed a data tendency in questions related to comfort levels by the interaction of BP-LED and light colour temperature at Wilks' $\Lambda = 0.764$, $F(1, 13) = 4.013$, $p = 0.066$, and partial $\eta^2 = 0.236$. There was

TABLE 5. Standard deviation values in relation to means for the respective light condition.

CONDITION		A	A	B	B	C	C	D	D
STAGE		ST1	ST2	ST1	ST2	ST1	ST2	ST1	ST2
Light color temperature		2700K	2700K	2700K	2700K	6500K	6500K	6500K	6500K
Blue Pulsed LED		No	No	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes
PERFORMANCE	MEAN	64.8%	65.2%	60.1%	63.1%	63.3%	65.2%	65.0%	60.9%
	SD	16.1%	17.2%	15.7%	12.5%	14.4%	15.9%	15.8%	16.1%
Pupil Size	MEAN	10.07	9.93	10.90	10.79	9.23	9.42	9.27	9.71
	SD	5.13	4.88	5.14	5.44	4.58	5.41	4.62	4.13
Heart Rate	MEAN	76.31	76.43	76.18	76.04	74.52	75.22	73.13	73.29
	SD	8.44	7.74	6.32	7.02	6.76	6.43	5.30	6.85
EEG CzT	MEAN	36.59	35.99	37.53	35.14	37.31	37.75	40.76	38.27
	SD	6.11	5.63	4.83	6.89	6.94	8.32	10.09	6.28
EEG CzA	MEAN	27.06	27.55	27.55	29.56	27.17	26.50	27.19	28.53
	SD	5.31	4.49	5.59	8.21	3.85	5.32	5.00	5.44
EEG CzB	MEAN	32.76	32.98	31.54	31.72	31.91	31.43	29.01	29.97
	SD	7.05	6.55	6.28	7.68	6.36	7.65	7.85	5.19
EEG CzG	MEAN	3.58	3.48	3.38	3.59	3.61	4.32	3.04	3.22
	SD	1.53	0.93	1.03	1.41	1.40	3.43	1.12	1.27
EEG OzT	MEAN	19.99	19.79	21.33	19.79	20.25	19.82	21.26	20.25
	SD	6.08	6.36	7.32	6.87	7.81	6.69	6.11	6.11
EEG OzA	MEAN	27.92	28.04	26.62	27.70	26.75	27.46	27.26	29.20
	SD	3.41	3.59	4.55	4.96	3.59	5.01	4.29	3.73
EEG OzB	MEAN	44.60	44.98	44.99	45.22	45.86	44.95	44.35	43.68
	SD	6.12	7.00	9.09	8.29	7.67	8.59	6.96	6.02
EEG OzG	MEAN	7.49	7.19	7.07	7.28	7.15	7.77	7.13	6.87
	SD	2.39	1.72	1.92	1.84	1.91	2.11	1.86	1.76

a statistical tendency in workability at Wilks' $\Lambda = 0.741$, $F(1, 13) = 4.555$, $p = 0.052$, and partial $\eta^2 = 0.259$ during the same interaction of the BP-LED and the light colour temperature (Table 6).

DISCUSSION

The outcomes of the experiment were compelling. The data provided information about the physiological behaviour of humans in a particular light environ-

ment. The process followed a normal workday sequence, and therefore, the effects obtained provided clues to simulate an adequate lighting condition that, as per the data, is consistent with what has been called a dynamic light scenario [53].

The results obtained were accordingly related to the aim of this paper; and data for answering to the research question was also obtained.

TABLE 5. Standard deviation values in relation to means for the respective light condition.

Subjective Questionnaire Responses												
Question	Type of response	Condition "A"		Condition "B"		Condition "C"		Condition "D"		Color temperature	Blue pulsed LED	Interaction of color temperature and BP-LED
		Mean	±SD	Mean	±SD	Mean	±SD	Mean	±SD	P Value	P Value	P Value
Comfortability	High is better	6.521	1.225	7.000	1.479	6.864	1.515	6.029	2.027	0.469	0.592	0.066
LC Temperature perception	Warm or Cold	7.579	1.089	7.029	1.756	3.871	2.226	3.529	1.522	0.000	0.400	0.605
Drowsiness	Low is better	3.807	2.811	3.321	2.158	2.886	2.388	4.064	2.690	0.860	0.435	0.189
Eye strain	Low is better	3.464	2.916	2.464	1.998	2.971	2.476	3.929	3.103	0.331	0.964	0.235
Headache	Low is better	0.971	1.064	0.857	0.907	0.771	0.867	1.271	1.898	0.647	0.584	0.194
Readability	High is better	6.143	2.073	6.164	2.162	6.514	1.939	6.614	2.166	0.446	0.883	0.905
Flickering	Low is better	0.950	0.943	1.014	0.920	0.929	0.856	1.050	0.888	0.954	0.367	0.903
Workability	High is better	6.100	1.666	6.914	1.615	6.150	2.004	5.957	1.977	0.409	0.612	0.052
Quality	High is better	5.557	1.399	6.193	1.352	6.279	1.747	5.900	1.846	0.731	0.737	0.017
Color change perception	Low is better	1.279	1.953	0.986	0.807	0.750	0.833	0.757	0.788	0.194	0.406	0.616

Heart Rate revealed that data indicate an incremental influence of the low colour temperature on the behaviour of the participant. This influence might be caused by the possible influence of the red component from the low colour temperature light spectrum (see Table 4 Standard Deviation values in relation to Means for the respective light condition).

It was assumed that the red component of the low colour temperature light spectrum perchance evoked a slight increase in alertness levels as it was continuously being emitted throughout the ambience; if so, this is consistent with the statement that red light also improves alertness [54].

Heart rate and pupil size did not exhibit any statistical significance on the performance factor when a condition of the BP-LED was executed (see Table 4 Standard Deviation values in relation to Means for the respective light condition), it was interesting to find that pupil size is larger during BP-LED presence than without it,

although not statistically significant; it is possibly due to the consistence to the statement that pupil size increases when cognitive work is being developed [56].

Regarding the intervention of the BP-LED among light colour temperatures; the low colour temperature condition revealed that it might be the factor that influenced the increase in alertness, as resulted by the EEG beta/gamma wave analysis.

However, the EEG beta/alpha waves had a positive correlation in the scenario with low colour temperature and BP-LED interventions, as can be seen in the results plotted between Cz beta and Cz Alpha so as Oz beta versus Oz alpha into the Pearson product-moment correlation coefficient analysis (3rd paragraph). This could imply that the lighting condition had a positive effect on the workload sensation in the participants.

About the alertness being affected by workload; the EEG outcomes provided more interesting data analysis.

The alpha waves exhibited an increasing tendency in the two stages of each lighting condition with a probable decrease in alertness levels. On the other hand, the beta waves showed a decreasing tendency under the same factors in which the alpha waves increased, under the same lighting conditions. This can be associated to the workload that the numerical test evoked as it had to be performed in a specific time frame.

In the interaction of the light colour temperature and the BP-LED intervention in the different stages of the lighting conditions, the behaviour of the beta/gamma waves revealed an increase in the value of the high colour temperature compared to its significant decrease without the BP-LED intervention as seen on Figure 16 ($p < 0.05$) where the compelling data is the one among the 6500K light colour temperature condition and the inclusion or not of the BP-LED. Furthermore, there was a decreasing behaviour in the beta/gamma waves at low colour temperature ('C' condition); however, it was not significant. Probably indicated that a large number of gamma waves were present at the low colour temperature with the BP-LED intervention.

These results revealed an important relation between the influence of BP-LED intervention and alertness levels. During exposure, the number of beta waves was almost equal in both the lighting conditions. On the other hand, in the lighting conditions without the BP-LED, it was clear and statistically significant that in the high colour temperature condition, the number of beta waves decreased. These data shows a positive effect of the BP-LED in the presence of either low or high colour temperature light conditions that help to maintain stable alertness levels unlike in the absence of BP-LED intervention where alertness levels tend to decrease significantly. The data of the beta/gamma ratios provided a complementary understanding of the behaviour of the gamma waves as described previously in Figure 13.

In the qualitative analysis, although some questions revealed no statistical significance, in some cases that could be considered an acceptable result. Flickering perception, for example, had a $p = 0.903$ and low mean values thus indicating there is no perception of it, which is a good indicator of a not harmful effect of BP-LED; consistent with drowsiness, eye strain and head ache related questions, that also revealed no statistical significant p values.

This data revealed the subjective preference of the participants to the low colour temperature condition over high colour temperature condition and no harmful effects on participants (Table 5).

CONCLUSION

It is clear from this experiment that large physiological changes under light exposures may take a significant amount of time to become appreciably perceivable even at short exposure times. Nevertheless, this can help to figure out how to enable people to start their day in a good mood and with high levels of alertness [55].

The performance of the participants did not exhibit an increase under the lighting conditions where the BP-LED was used compared to those in which it was not. This could be due to the lack of effectiveness in the mode of answering the test; however, this does not imply that alertness was not evoked as it was analysed by the EEG data.

It is important to notice that, based on the opinions of the participants, the low colour temperature and the BP-LED provided better comfort levels and it actually improved alertness as demonstrated with the increase in the EEG beta waves. Moreover, the BP-LED intervention in a high colour temperature ambiance enabled the participants to maintain alertness levels compared to those lighting conditions where the BP-LED was absent, it is important to mention not to forget that these tests were done during the morning time, fur-

ther tests have to be carried out for the rest of the day to determine the possible usage of a BP-LED addition to a task lamp.

Social and Organization implications could arise if an implementation of BP-LED light for a workplace's illumination is done; as this could have benefits in the increase of alertness in personnel thus eliminating drowsiness during working hours and improving performance. Anyhow it is still recommended to further investigate possible affections to the circadian rhythm if the use of this type of added light is applied for long periods of time, or if it is used for people who is working overtime or in shifts.

The results present an effect of the BP-LED on alertness levels, and therefore provide further research opportunities in indoor lighting design conditions to induce positive responses during the office hours or work under different lighting conditions such as those

in hospitals, "blue rooms" of medical centre's, classrooms, among others.

Although it is not a conclusive statement this study can give an idea on how to make further studies to analyse how BP-LED could affect to health, alertness and circadian rhythm in the long term.

As a final result for our main objective, once our Hypothesis was proved from the experiment; we can then conclude that the development of a controller is a viable idea to put it in addition to a task lamp as a benefit for the state of alertness in people, thus, providing a solution for a gap in the currently available technology for illumination and alertness improvement in interior spaces.

We can then recommend that inclusion of BP-LED technology in task lamps is for a benefit in the state of alertness for individuals.

REFERENCES

- [1] Vandewalle, G., Maquet, P., & Dijk, D.-J. (2009). Light as a modulator of cognitive brain function. *Trends in Cognitive Sciences*, 13(10), 429-438. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2009.07.004>
- [2] Boyce, P. R., Veitch, J. a, Myer, M., & Hunter, C. (2003). Lighting Quality and Office Work : A Field Simulation Study Lighting Quality and Office Work : A Field Simulation Study, (June 2015).
- [3] Borisuit, A., Linhart, F., Scartezzini, J.-L., & Munch, M. (2015). Effects of realistic office daylighting and electric lighting conditions on visual comfort, alertness and mood. *Lighting Research and Technology*, 47(2), 192-209. <http://doi.org/10.1177/1477153514531518>
- [4] Baek, H., & Min, B.-K. (2015). Blue light aids in coping with the post-lunch dip: an EEG study. *Ergonomics*, 139(February), 1-8. <http://doi.org/10.1080/00140139.2014.983300>
- [5] Smolders, K. C. H. J., de Kort, Y. A. W., & Cluitmans, P. J. M. (2012). A higher illuminance induces alertness even during office hours: Findings on subjective measures, task performance and heart rate measures. *Physiology & Behavior*, 107(1), 7-16. <http://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.04.028>
- [6] Wilkins, A., Veitch, J., & Lehman, B. (2010). LED lighting flicker and potential health concerns: IEEE standard PAR1789 update. 2010 IEEE Energy Conversion Congress and Exposition, ECCE 2010 - Proceedings, (OCTOBER 2010), 171-178. <http://doi.org/10.1109/ECCE.2010.5618050>
- [7] Miller, N. J. (2015). FLICKER : Understanding the New IEEE Recommended Practice Flicker - Terminology.
- [8] Lehman, B., Wilkins, A., Berman, S., Poplawski, M., & Johnson Miller, N. (2011). Proposing measures of flicker in the low frequencies for lighting applications. IEEE Energy Conversion Congress and Exposition: Energy Conversion Innovation for a Clean Energy Future, ECCE 2011, Proceedings, 2865-2872. <http://doi.org/10.1109/ECCE.2011.6064154>
- [9] Aalto University School of Science and Technology Department of Electronics Lighting Unit. (2010). Chapter 4 : Lighting and energy standards and codes. Guidebook on Energy Efficient Electric Lighting for Buildings, 57-90. Retrieved from <https://goo.gl/ULmgIW>
- [10] USDOE. (2012). Building Technologies Program SSL Fact Sheet: SSL Standards and Guidelines: Apr 2012. Retrieved from <http://www1.eere.energy.gov/buildings/ssl/factsheets.html>
- [11] Wurtman, R. (1976). The effects of light on the human body. *Scientific American*.
- [12] Badia, P., Myers, B., Boecker, M., Culpepper, J., & Harsh, J. R. (1991). Bright light effects on body temperature, alertness, EEG and behavior. *Physiology & Behavior*, 50(3), 583-588. [http://doi.org/10.1016/0031-9384\(91\)90549-](http://doi.org/10.1016/0031-9384(91)90549-)
- [13] Mott, M. S., Robinson, D. H., Walden, A., Burnette, J., & Rutherford, A. S. (2012). Illuminating the Effects of Dynamic Lighting on Student Learning. *SAGE Open*, 2(2). <http://doi.org/10.1177/2158244012445585>
- [14] Figueiro, M. (2013). An Overview of the Effects of Light on Human Circadian Rhythms: Implications for New Light Sources and Lighting Systems Design. *Journal of Light & Visual Environment*, 37(2), 51-61. <http://doi.org/10.1016/j.lev.2013.03.014>
- [15] Smith, M. R., & Eastman, C. I. (2009). Phase delaying the human circadian clock with blue-enriched polychromatic light. *Chronobiology International*, 26(4), 709-725. <http://doi.org/10.1080/07420520902927742>
- [16] Appleman, K., Figueiro, M. G., & Rea, M. S. (2013). Controlling light-dark exposure patterns rather than sleep schedules determines circadian phase. *Sleep Medicine*, 14(5), 456-461. <http://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.12.011>
- [17] Rea, M. S., Figueiro, M. G., Bierman, A., & Bullough, J. D. (2010). Circadian light. *Journal of Circadian Rhythms*, 8(1), 2. <http://doi.org/10.1186/1740-3391-8-2>
- [18] Jing-Shi Huang, Yoshihiro Shimomura, Tetsuo Katsuura. (2013). "Effects of Monochromatic Light on Muscle Fatigue and Its Recovery" *Journal of the Human-Environment System*; Vol. 16 No. 1.
- [19] West, K. E., Jablonski, M. R., Warfield, B., Cecil, K. S., James, M., Ayers, M. a, Brainard, G. C. (2011). Blue light from light-emitting diodes elicits a dose-dependent suppression of melatonin in humans. *Journal of Applied Physiology* (Bethesda, Md. : 1985), 110(3), 619-626. <http://doi.org/10.1152/jappphysiol.01413.2009>
- [20] Gabel, V., Maire, M., Reichert, C. F., Chellappa, S. L., Schmidt, C., Hommes, V., Cajochen, C. (2013). Effects of Artificial Dawn and Morning Blue Light on Daytime Cognitive Performance, Well-being, Cortisol and Melatonin Levels. *Chronobiology International*, 30(8), 988-997. <http://doi.org/10.3109/07420528.2013.793196>
- [21] Katsuura, T., Ochiai, Y., Senoo, T., Lee, S., Takahashi, Y., & Shimomura, Y. (2012). Effects of blue pulsed light on human physiological functions and subjective evaluation. *Journal of Physiological Anthropology*, 31(1), 23. <http://doi.org/10.1186/1880-6805-31-23>
- [22] Figueiro, M. G., Bierman, A., & Rea, M. S. (2013). A train of blue light pulses delivered through closed eyelids suppresses melatonin and phase shifts the human circadian system. *Nature and Science of Sleep*, 5, 133-41. <http://doi.org/10.2147/NSS.S52203>
- [23] Bullough JD. (2000). "The blue-light hazard: A review". *Journal of the Illuminating Engineering Society* 2000; 29: 6-14.
- [24] Revell, V. L., Molina, T. a, & Eastman, C. I. (2012). Human phase response curve to intermittent blue light using a commercially available device. *The Journal of Physiology*, 590(Pt 19), 4859-68. <http://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.235416>
- [25] Trejo, L. J., Kubitz, K., Rosipal, R., Kochavi, R. L., & Montgomery, L. D. (2015). EEG-Based Estimation and Classification of Mental Fatigue. *Psychology*, 6(5), 572-589. <http://doi.org/10.4236/psych.2015.65055>
- [26] Okamoto, Y., Rea, M. S., & Figueiro, M. G. (2014). Temporal dynamics of EEG activity during short- and long-wavelength light exposures in the early morning. *BMC Research Notes*, 7(1), 113. <http://doi.org/10.1186/1756-0500-7-113>
- [27] Vk, K., Dasari, D., & Ding, L. (2014). EEG Correlates of Fluctuation in Cognitive Performance in an Air Traffic Control Task, (November).
- [28] Sahin, L., & Figueiro, M. G. (2013). Alerting effects of short-wavelength (blue) and long-wavelength (red) lights in the afternoon. *Physiology & Behavior*, 116-117, 1-7. <http://doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.03.014>

- [29] Figueiro, M. G., Bierman, A., Plitnick, B., & Rea, M. S. (2009). Preliminary evidence that both blue and red light can induce alertness at night. *BMC Neuroscience*, 10(1), 105. <http://doi.org/10.1186/1471-2202-10-105>
- [30] Münch, M., Plomp, G., Thunell, E., Kawasaki, a, Scartezzini, J. L., & Herzog, M. H. (2014). Different colors of light lead to different adaptation and activation as determined by high-density EEG. *NeuroImage*, 101, 547-54. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.06.071>
- [31] Harrison, E. M., Gorman, M. R., & Mednick, S. C. (2011). The effect of narrowband 500nm light on daytime sleep in humans. *Physiology and Behavior*, 103(2), 197-202. <http://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.01.02>
- [32] Berson, D. M. (2002). Phototransduction by Retinal Ganglion Cells That Set the Circadian Clock. *Science*, 295(5557), 1070-1073. <http://doi.org/10.1126/science.1067262>
- [33] Gronfier, C. (2013). The good blue and chronobiology: Light and non-visual functions. *Blue Light, Medical Scientific*, 19-22.
- [34] Gornicka, G. (2006). Effect of lighting level and colour temperature on alertness and vigilance during the day. *Sleep-Wake Research in the Netherlands*, Vol 17, 2006, 59-63.
- [35] Wright, K. P., Hull, J. T., & Czeisler, C. a. (2002). Relationship between alertness, performance, and body temperature in humans. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 283(6), R1370-R1377. <http://doi.org/10.1152/ajprequ.00205.2002>
- [36] Cajochen, C., Zeitzer, J. M., Czeisler, C. A., & Dijk, D.-J. J. (2000). Dose-response relationship for light intensity and ocular and electroencephalographic correlates of human alertness. *Behavioural Brain Research*, 115(1), 75-83. [http://doi.org/10.1016/S0166-4328\(00\)00236-9](http://doi.org/10.1016/S0166-4328(00)00236-9)
- [37] Williams, J., Ramaswamy, D., & Oulhaj, A. (2006). 10 Hz flicker improves recognition memory in older people. *BMC Neuroscience*, 7, 21. <http://doi.org/10.1186/1471-2202-7-21>
- [38] Figueiro, M. G., Lesniak, N. Z., & Rea, M. S. (2011). Implications of controlled short-wavelength light exposure for sleep in older adults. *BMC Research Notes*, 4(1), 334. <http://doi.org/10.1186/1756-0500-4-334>
- [39] Figueiro, M. G., Saldo, E., Rea, M. S., Kubarek, K., Cunningham, J., & Rea, M. S. (2008). Developing Architectural Lighting Designs to Improve Sleep in Older Adults. *The Open Sleep Journal*, 1, 40-51. <http://doi.org/10.2174/1874620900801010040>
- [40] Gronfier, C., Wright, K. P., Kronauer, R. E., Jewett, M. E., & Czeisler, C. a. (2004). Efficacy of a single sequence of intermittent bright light pulses for delaying circadian phase in humans. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 287(1), E174-E181. <http://doi.org/10.1152/ajpendo.00385.2003>
- [41] Wilkins, A., Veitch, J., & P1789_Committee_Members. (2010). A Review of the Literature on Light Flicker : Ergonomics, Biological Attributes, Potential Health Effects, and Methods in Which Some LED Lighting May Introduce Flicker. *IEEE Standard*, P1789 (December 2008), 1-26. Retrieved from http://grouper.ieee.org/groups/1789/FlickerTR1_2_26_10.pdf
- [42] Boisson, L. A., Kitsinelis, S., Zissis, G., Salon, J., Martin, S., & Ouahhabi, N. (2013). Visual Perception of LED Flickering Controlled in a Colored Environment, 37(4), 183-188.
- [43] Veitch, J. A. (2010). Light Source Flicker: When And How Does It Affect Us. *DoE Market Introduction Workshop July 22, 2010 Source*, 1-12.
- [44] Daneault, V., Hébert, M., Albouy, G., Doyon, J., Dumont, M., Carrier, J., & Vandewalle, G. (2014). Aging reduces the stimulating effect of blue light on cognitive brain functions. *Sleep*, 37(1), 85-96. <http://doi.org/10.5665/sleep.3314>
- [45] Vandewalle, G., Balteau, E., Phillips, C., Degueldre, C., Moreau, V., Sterpenich, V., Maquet, P. (2006). Daytime Light Exposure Dynamically Enhances Brain Responses. *Current Biology*, 16(16), 1616-1621. <http://doi.org/10.1016/j.cub.2006.06.031>
- [46] Cabeza, R., Daselaar, S. M., Dolcos, F., Prince, S. E., Budde, M., & Nyberg, L. (2004). Task-independent and Task-specific Age Effects on Brain Activity during Working Memory, Visual Attention and Episodic Retrieval. *Cerebral Cortex*, 14(4), 364-375. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhg133>
- [47] Matsumoto, M. et al., (1998). Mersenne twister: a 623-dimensionally equi-distributed uniform pseudo-random number generator. *ACM Transactions on Modeling and Computer Simulation* 8(1): 3-30. [doi:10.1145/272991.272995](http://doi.org/10.1145/272991.272995).
- [48] Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum; 567 p.
- [49] Hopkins, W. G. (2008). Research designs: Choosing and fine-tuning a design for your study. *Sportscience*, 12, 12-21. Retrieved from <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=s3h&AN=36005990&lang=cs&site=ehost-live>
- [50] Girden, E.R., (1992). *ANOVA: Repeated Measures*, Newbury Park, CA: Sage University Press Series on Quantitative Applications in the Social Sciences, 07-084, ISBN: 9780803942578
- [51] Iverson, G. R. and Norpoth, H., (1986), *Analysis of Variance*, 2nd ed. Newbury Park, CA: Sage University Press Series on Quantitative Applications in the Social Sciences, 07-001
- [52] Higuchi, S., Ishibashi, K., Aritake, S., Enomoto, M., Hida, A., Tamura, M., Mishima, K. (2008). Inter-individual difference in pupil size correlates to suppression of melatonin by exposure to light. *Neuroscience Letters*, 440(1), 23-26. <http://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.05.037>
- [53] de Kort, Y., & Smolders, K. (2010). Effects of dynamic lighting on office workers: First results of a field study with monthly alternating settings. *Lighting Research and Technology*, 42, 345-360. <http://doi.org/10.1177/1477153510378150>
- [54] Figueiro, M. M., Nonaka, S., & Rea, M. S. M. (2014). Daylight exposure has a positive carry-over effect on nighttime performance and subjective sleepiness. *Lighting Research & Technology*, 46(5), 506-519. <http://doi.org/10.1177/1477153513494956>
- [55] Begemann, S. H. A., van den Beld, G. J., & Tenner, A. D. (1997). Daylight, artificial light and people in an office environment, overview of visual and biological responses. *International Journal of Industrial Ergonomics*. [http://doi.org/10.1016/S0169-8141\(96\)00053-4](http://doi.org/10.1016/S0169-8141(96)00053-4)
- [56] Privitera CM, Renninger LW, Carney T, Klein S, Aguilar M. The pupil dilation response to visual detection. *Hum Vis Electron Imaging XIII*. 2008;6806:68060T-1-68060T-11.