



ORANGE JOURNAL

ISSN: 2710-995X

Periodicidad: semestral

Vol. 3 Num. 5
Enero - Junio
2021



Editorial

PRIMMATE

ORANGE JOURNAL

Revista Científica Virtual

Equipo editorial

Reyber Parra
Editor en jefe



IMAGEN DE PORTADA

EDITORIAL
PRIMMATE

Bogotá - Colombia-
Suramerica



ORANGE JOURNAL

REVISTA CIENTIFICA VIRTUAL

<http://www.orangejournal.info>

VOLUMEN 3, NUMERO 5

CONTENIDO

- 4-9 Clasificación del llanto en neonatos utilizando una red neuronal artificial con parámetros acústicos cuantitativos
Guillermo Javier Benitez Labori, Daniel Isac Escobedo Beceiro
- 10-15 Manejo de overlays para la volumetría cerebral
Adrian Alberto Mesa Pujals, Katherine Susana Hernández Cortés, Arquímedes Montoya Pedrón
- 16-29 Estimación de la posición a través de IMU basada en la detección de periodos de estabilidad durante la marcha
Ailén Pérez Molinet, Fidel Ernesto Hernández Montero, Gianna Arencibia Castellanos, Juan Raul Rodriguez
- 30-41 Modelación de andamios porosos basados en las estructuras triplemente periódicas P y G
Alejandro González González, Marcelino Rivas Santana, Ramón Quiza Sardiñas, Elsa Adelina Paz Estévez, Amalia Pla Pérez
- 42-52 Detección de arritmias a partir de la determinación de la frecuencia cardiaca con fotopletismografía
Arianna Carralero-Paredes, Alexander A. Suárez-León, Alexander Sónora-Mengana, Juan C. García-Naranjo
- 53-62 Comparativa de métodos de segmentación para el análisis automático de cromosomas humanos
Carla Maria Alonso Jané, Miriela Escobedo Nicot, Goar Orúe Sánchez, Alexeis Galano Compte

Periodicidad

Semestral
Creación: Enero de 2019

Comité editorial

Editor en jefe: PhD. Reyber Parra, Universidad del Zulia, Venezuela
 PhD. I.S. Pinkovetskaia, Department of Economic Analysis and State Management, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia
 PhD. Olga Kiseleva, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia
 Daniela S. Veas Iniesta Postgraduate student, Institute of Engineering Economics and Humanities, Moscow Aviation Institute (National Research University), Moscow, Russia
 PhD. Eduardo Saguier, Ph.D. Washington University, St. Louis, Missouri (USA), Argentina
 PhD. Gian Carlo Delgado Ramos, National Autonomous University of Mexico (UNAM), Mexico
 PhD. Nelson Ernesto López, Universidad Surcolombiana, Colombia
 PhD. Alfredo Olaya, Universidad Surcolombiana, Colombia
 Ph.D. Denise Machado Cardoso, Federal University of Para. Brazil
 M.Sc. Bexsi Rodríguez Aguilar, Unipanamericana University Foundation., Colombia

Comité científico

Ph.D. Jesica Arcangeli, National Mammal Collection, Mexico
 Ph.D. Ademir Araujo da Costa, Federal University of Rio Grande do Norte. Brazil
 Ph.D. Nyuara Araujo da Silva Mesquita, Federal University of Goiás. Brazil
 Ph.D. Paulo Moreira Pinto, Federal University of Para, Brazil
 Ph.D. Marcio David Macedo Da Silva, University Professor, Project Consultant. Brazil
 Ph.D. Rafael Gerardo Arce, Argentina
 Ph.D. Carlos Angel Arboleda Mora, Fundacion Universitaria Catolica del Norte, Colombia
 PhD. Pablo Martínez Calleja, Leuphana University Lünenburg, Germany
 PhD. Isabel Contreras, Universidad Iberoamericana, Cd. de México, México.
 Ana Cristina Rocha Silva, historian, Phd. Socioenvironmental Development of the PPGDSTU / NAEA / UFPA and professor of the UNIFAP (Federal University of Amapa).

El contenido de los artículos y reseñas publicadas es responsabilidad de los autores y no refleja el punto de vista u opinión de Orange

DOI: <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2021.5.01>

Benitez Labori, G.J., & Escobedo Beceiro, D.I. (2021). Clasificación del llanto en neonatos utilizando una red neuronal artificial con parámetros acústicos cuantitativos. *Orange Journal*, 3(5), 4-9. <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2021.5.01>

Clasificación del llanto en neonatos utilizando una red neuronal artificial con parámetros acústicos cuantitativos

Classification of crying in neonates using an artificial neural network with quantitative acoustic parameters

Recibido: 23 de julio de 2021 Aceptado: 30 de agosto de 2021

Escrito por:

Guillermo Javier Benitez Labori¹

<https://orcid.org/0000-0003-0971-0108>

Daniel Isac Escobedo Beceiro²

<https://orcid.org/0000-0002-3839-4231>

Resumen

La Neonatología define un neonato al recién nacido (RN) desde el momento del nacimiento hasta completar veinte y ocho días después del parto. Esta contribución centra su atención en el campo de las Redes Neuronales Artificiales (RNA), y específicamente supervisadas. Busca que, a través de estas redes, se pueda discriminar entre un RN sano y uno patológico a partir de su llanto en el período neonatal, siendo su objetivo implementar una RNA supervisada Back-Propagation (BP) para clasificar el llanto en neonatos con Hipoxia a partir de parámetros acústicos. Para su elaboración se concibió una metodología basada en los métodos teóricos que integró, entre otros, el método análisis-síntesis para analizar disímiles propiedades que engloban la dinámica de las RNA. Como resultado se obtuvo el clasificador de llanto (normal-patológico) implementado con RNA. Con este resultado obtenido se comprueba las potencialidades de las RNA y su uso práctico en diferentes áreas del conocimiento.

Palabras clave: Llanto patológico, llanto provocado ante dolor, parámetros acústicos cuantitativos, perceptrón multicapas, RNA feed-forward supervisadas.

Abstract

Neonatology defines a neonate to the newborn (NB) from the moment of birth to the completion of twenty-eight days after delivery. This research focuses its attention on the field of Artificial Neural Networks (ANN), and specifically supervised. Search that through these networks, it is possible to discriminate between a healthy NB and a pathological one based on their crying in the neonatal period. Its objective being to implement a supervised RNA Back-Propagation (BP) to classify crying in neonates with Hypoxia based on acoustic parameters. For its elaboration, a methodology was conceived based on theoretical methods that included, among others, the analysis-synthesis method to analyze dissimilar properties that encompass the dynamics of RNA. As a result, the crying classifier (normal-pathological) implemented with RNA. With this result obtained are verified the potential of ANNs and their practical use in different areas of knowledge.

Key Words: ANN feed-forward supervised, multilayer perceptron, pathological cry, pain cry, quantitative acoustic parameters.

¹ Universidad de Oriente. Patricio Lumumba s/n, Santiago de Cuba. Cuba.

² Dr. C. Prof. Titular. Universidad de Oriente. Patricio Lumumba s/n, Santiago de Cuba. Cuba.

Introducción

Lo propio del período neonatal es la adaptación que exige el paso de la vida intrauterina a la extrauterina. Son múltiples los cambios que afectan al neonato en esta etapa. “A través del tiempo, y con el desarrollo de investigaciones sobre el tema se ha venido evidenciando que el llanto puede reflejar la integridad neurofisiológica del niño” (Escobedo, 2006, p. 13).

Por tanto, el llanto infantil y su análisis acústico nos lleva a:

Distinguir características del llanto de niños recién nacidos vinculados a su neurodesarrollo, en relación con la dicotomía normal versus patológico, es decir, caso normal o caso con presencia de patología debido a Hipoxia, esta última como causa importante de mortalidad perinatal y morbilidad neurológica antes, durante y después del nacimiento (Escobedo, 2006, p. 14).

Según lo anterior, prima la idea de la correlación del llanto con el desarrollo del niño por lo cual, a partir del llanto, se puede estimar usando un conjunto de parámetros la presencia de algún estado patológico, como, por ejemplo: la Hipoxia o alguna patología relacionada con ésta. En esto son las RNA una forma de aproximación respecto a la validez del estudio que se esté efectuando de llanto provocado ante dolor en neonatos con algún tipo de Hipoxia, lo que deriva al Objetivo General de este trabajo: Implementar una RNA supervisada Back-Propagation (BP) para clasificar el llanto en neonatos con Hipoxia a partir de parámetros acústicos.

Desde hace varias décadas se viene incursionado en el tema del llanto infantil mediante equipos o grupos multidisciplinarios en la Península Escandinava, Estados Unidos, Canadá, Alemania, Italia, México y Cuba, entre otros. Estos equipos llevaron a cabo importantes estudios del llanto provocado ante estímulo de dolor de niños con Asfixia y daño cerebral, y sus características acústicas y perceptuales. Además, contribuciones de estudio de llanto usando RNA y otros algoritmos, por ejemplo, sobre la extracción de coeficientes cepstrales de frecuencia mel (MFCC) del llanto para clasificación usando redes Feed-Forward, entre otros Orozco y Reyes (2000), Orozco y Reyes (2003). Desde entonces el Grupo de Procesamiento de Voz de la Facultad de Ingeniería Eléctrica de la Universidad de Oriente de Cuba tiene un cúmulo importante de investigaciones sobre el llanto infantil con muestras de diferentes tipos de Hipoxia, usando de forma experimental y con un carácter de aproximación las RNA, entre otros algoritmos (Cano et al., 1999; Diez et al., 1999; Escobedo et al., 2015; Torres et al., 2000; Torres et al., 1999). Otras contribuciones en esta universidad sobre el estudio del llanto son una tesis de maestría Gámez de la Rosa (2013) y dos tesis de pregrado Monteagut (2017), Veranes (2018).

En el marco de este trabajo estos algoritmos son comprendidos para hacer discriminaciones del llanto en neonatos, que se obtienen a partir de procedimientos relacionados con un conjunto importante de propiedades de las RNA con las que se logran distintas funcionalidades en dependencia de la complejidad del problema, tomando como referencia la experimentación, observación y modelación de conceptos relacionados con la arquitectura o topología de una RNA, la regla de aprendizaje o algoritmo de aprendizaje, las funciones de transferencia o de activación, la validación cruzada, entre otras.

Todas estas propiedades contribuyen al logro de un modelo de neurona artificial que clasifica a partir de parámetros acústicos presentes y definidos en el llanto de neonatos la presencia o no de los distintitos tipos de Hipoxia, coincidiendo los resultados de este clasificador artificial con el criterio médico sobre un llanto (normal o patológico).

Marco teórico

Llanto patológico. Es una forma de comunicación que puede causar curiosidad por ser prolongado el llanto, en este fenómeno se manifiestan transiciones de cantidad y calidad del llanto, indicando que no es normal y puede deberse a daños fisiológicos en diferentes sistemas (Escobedo, 2006).

Llanto provocado ante dolor. Los parámetros extraídos del llanto de un neonato y que son usados en este trabajo son los vinculados a la inducción del llanto provocado ante dolor, donde la estimulación usada es

pellizco en el calcáneo y puntura por vacunación o antibiótico Escobedo (2006), Escobedo (2018). El llanto provocado ante un estímulo de dolor, desde el punto de vista acústico, consiste en un tiempo o latencia como respuesta a un estímulo para a seguidas aparecer una total vocalización, la cual ocurre durante una simple inspiración o espiración (Wasz-Höckert, 1968). La vocalización referida constituye una Fase Espiratoria del Llanto, denominada por algunos investigadores Unidad de Llanto (Reyes et al., 2012).

Metodología

Materiales y métodos. Elementos necesarios. Con el método de selección de casos se escogen grabaciones de llanto de neonatos para entrenar y generalizar con un Perceptrón Multicapa. Las once neuronas de entrada constituyen la matriz de entrada a la RNA, son definidas a partir de parámetros acústicos para clasificar llanto y sus valores máximos están en la tabla 1, se hace uso de un total de 30 casos, 20 señales de llanto en la fase de entrenamiento (10 de casos con llanto normal y 10 de casos con llanto patológico). En la fase de generalización se usan 10 señales de llanto (5 de casos con llanto normal y 5 de casos con llanto patológico). Se generaliza también con casos virtuales Escobedo (2018), siendo el conjunto de estos casos de 10, de éstos 5 casos virtuales normales y 5 casos virtuales patológicos.

Parámetros acústicos del llanto provocado. Los parámetros acústicos cuantitativos utilizados en este trabajo se presentan a continuación Torres et al. (1999). Parámetros de duración en milisegundos: PUL: primera unidad de llanto; SUL: segunda unidad de llanto; SL: segunda latencia. Parámetros de frecuencia en Hertz (Hz) o ciclo por segundo: la Frecuencia Fundamental (F0) es la frecuencia a la cual vibran las cuerdas vocales cuando se produce un sonido. La Frecuencia del Primer Formante (F1) de un segmento sonoro, es una región de frecuencias de mayor intensidad donde se produce un reforzamiento de frecuencias que coincide con los resonadores bucales. F0min: valor mínimo de la frecuencia fundamental; F0max: valor máximo de la frecuencia fundamental; F1min: valor mínimo del primer formante; F1max: valor máximo del primer formante; VMF0: valor medio de la frecuencia fundamental; VMF1: valor medio de la frecuencia del primer formante. Por último, los Parámetros de intensidad o amplitud en decibeles: VMPul: valor medio de la primera unidad de llanto; VMSul: valor medio de la segunda unidad de llanto.

Parámetros acústicos cuantitativos del llanto, valores máximos de parámetros y normalización. Estos valores máximos (divisor en la normalización) son usados para normalizar los parámetros de la matriz de entrada a la RNA con lo cual los datos tienen valores normalizados (cociente) entre cero y uno. Esto se observa en el ejemplo de la tabla 1.

Tabla 1.
Normalización de parámetros acústicos.

Parámetro	Valor	Normalización	Parámetro normalizado	Parámetro	Valor	Normalización	Parámetro normalizado
PUL	2429	2429/5500	0.4416	F1max	1625	1625/3600	0.4513
SUL	1988	1988/4000	0.4970	VMPul	33	33/40	0.8250
SL	968	968/2500	0.3872	VMSul	26	26/45	0.5777
F0min	57	57/200	0.2850	VMF0	488	488/1500	0.3253
F0max	2661	2661/3500	0.7602	VMF1	1015	1015/2000	0.5075
F1min	223	223/1200	0.1858				

Fuente: Proyecto de la Universidad de Oriente: "Validación de un preclasificador de llanto infantil en recién nacidos normales y patológicos con Hipoxia", código 9092, caso: 05_9092.

Un elemento necesario es un mecanismo computacional inteligente y de utilidad que permita la clasificación del llanto en los neonatos de manera automática, uso de las RNA (algoritmo Perceptrón Multicapa) para validar la posible presencia de estado patológico o no en el recién nacido.

Métodos empleados. Consecuentemente las propiedades de las RNA son contempladas como la forma de incidir en la correcta implementación de un sistema de neurona artificial, de manera que a través de la experimentación, observación y modelación se formaliza todo lo relacionado a una correcta arquitectura o topología de RNA, es decir, a la organización del conjunto de neuronas artificiales que forman el modelo.

Esta organización comprende la distribución espacial de las mismas y los enlaces entre ellas, por consiguiente, la cantidad de neuronas artificiales presentes en la capa de entrada y el número de capas ocultas contemplando el número de neuronas artificiales en ellas donde se realiza el cómputo, va a definir el buen diseño de la arquitectura de red; por ende, la envergadura del problema a resolver define la arquitectura de red que se necesita.

Debe evitarse la aparición de sobreajuste o sobre entrenamiento lo cual degrada considerablemente la capacidad de generalización de la RNA. Otros aspectos claves son las funciones de activación o transferencia de datos que propician el flujo de la información entre las capas del modelo en dependencia del intervalo de acotación con que opera cada función, que de conjunto con el algoritmo o regla de aprendizaje propicia que la RNA sea entrenada correctamente, y con ello se pueda generalizar. Un aspecto clave es la evaluación del aprendizaje de la red lo que precisa de técnicas de validación cruzada (cross validation), es decir, entrenando y validando a la red simultáneamente para detectar un punto óptimo de aprendizaje. Los procesos de validación cruzada son ampliamente utilizados en el desarrollo de redes supervisadas como por ejemplo en la red Perceptrón Multicapas Del Brio y Sanz (2006), Simpson (1996), Matich (2001), Moody y Utans (1994), Moody (1991), Freeman y Skapura (1991), Golub et al. (1979), Kohavi (1995).

Otras propiedades a considerar son el error cuadrático medio y el número de iteraciones, las cuales indican cuando detener el entrenamiento de la red para evitar un sobre aprendizaje y una incorrecta generalización de la misma, que conlleva a una memorización de patrones durante la etapa de aprendizaje y no proporciona una respuesta correcta ante individuos no presentados en la etapa de entrenamiento Del Brio y Sanz (2006), Moody y Utans (1994). Por último, las particularidades referidas a valores mínimos y máximos, acotar en el intervalo entre menos uno y uno, dividir en muestras representativas, definir el entrenamiento de la red de forma aleatoria, definir el entrenamiento de la red en un mismo orden de entrada (ascendente), que establecen conexiones con la validación cruzada y con ellas se logran distintos resultados en el entrenamiento. En resumen, hay que optimizar el mayor número de configuraciones posibles con estas propiedades para obtener los resultados esperados.

Connotación de las RNA por sus particularidades. Por su importancia la generalización es vital y se precisa que exista una convergencia adecuada entre, por ejemplo, el criterio médico sobre cada caso en particular y las salidas que aporta la red cuando se generaliza con ella, debe de haber un número de aciertos de la red que confluya a las salidas deseadas target, que no es más que un resultado en correspondencia con el criterio médico. Referirse a salidas deseadas enmarca que el tipo de RNA tiene la cualidad de ser una red supervisada Del Brio y Sanz (2006). Algoritmos supervisados o predictivos, predicen un dato o conjunto de ellos desconocido a priori, a partir de otros conocidos Del Brio y Sanz (2006), Simpson (1996), Matich (2001), Moody y Utans (1994).

Perceptrón multicapas. El perceptrón multicapas es un algoritmo matemático de clasificación, de representación de funciones booleanas. Potencia la resolución de problemas prácticos y complejos; se compone de alguna regla de aprendizaje en el modelo que comprueba automáticamente los pesos sinápticos que clasifican un conjunto de patrones a partir de un conjunto de ejemplos deseados (target). Con tres capas, una oculta, es posible que se obtenga un buen diseño de arquitectura de red, debido a que es capaz de representar complejos mappings y abordar problemas de clasificación de gran envergadura, aproxima hasta el nivel deseado cualquier función continua en un intervalo Del Brio y Sanz (2006). Ante todo, el perceptrón multicapas con cuatro capas, dos ocultas, tiene un único límite, el número de nodos (neuronas) empleados, con este diseño en ocasiones se obtienen resultados de generalización más eficientes Del Brio y Sanz (2006).

Algoritmo del perceptrón multicapas. Posee arquitectura neuronal de tipo multicapa, el flujo de datos de la RNA es unidireccional (feed-forward), la información circula en un único sentido, desde las neuronas de entrada hacia las de salida y con un aprendizaje supervisado. Su regla de aprendizaje es Back-Propagation (retropropagación) o BP, o algunas de sus variantes derivadas del BP, como el algoritmo Levenberg-Marquardt o Gavin H.P (2013), Ananth (2004), Wilamowski y Yu (2010).

En este trabajo se implementa el Perceptrón Multicapas, con el uso respectivamente del algoritmo de aprendizaje LM y la función de activación tangente sigmooidal ($\text{tansig}(n)$) cuyo intervalo de acotación $[-1; 1]$ da un margen de recorrido amplio para alcanzarse un punto óptimo de aprendizaje. La topología para esta investigación queda definida como (11-10-1) once neuronas de entrada, diez neuronas ocultas y una neurona de salida binaria.

Resultados y discusión

Utilizando la metodología descrita, con la configuración establecida se clasifica en este trabajo señales de llanto (normal-patológico) de recién nacidos. La topología y funcionalidades de la RNA supervisada BP que se establece clasifica el llanto provocado ante dolor en neonatos con Hipoxia a partir de parámetros acústicos de ese llanto. En este trabajo se obtiene un resultado cualitativamente superior a diferencia del de Torres et al. (1999) donde no se logra una optimización de las funcionalidades de la fase de entrenamiento, la contribución de Torres precede a esta investigación. En cambio, la presente investigación perfeccionó las configuraciones de las particularidades de estos modelos, el uso de la función de activación tangente sigmooidal contribuyó a la generalización correcta de la RNA pues cuenta con un intervalo más amplio que la función usada en el trabajo de Torres et al. (1999). En la contribución que se presenta se obtiene el punto óptimo de aprendizaje gracias a la parada temprana ya que es usada la validación cruzada. La regla de aprendizaje de este trabajo LM converge más rápidamente a la solución, además fueron formalizadas las demás propiedades expuestas en este trabajo. En cuanto al número de casos a estudiar, en el trabajo actual se usan 30 señales acústicas de llanto de neonatos para toda la experimentación, además de casos virtuales, y en Torres et al. (1999) solo se utilizan 17 casos.

Hay que resaltar que el clasificador obtenido se valida con pruebas diagnósticas, por consiguiente, de un conjunto de pruebas realizadas una dio el mejor porcentaje de clasificación (normal-patológico). La RNA generaliza con una sensibilidad (casos identificados en la prueba que son verdaderos patológicos) de 80 %, la especificidad (casos identificados en la prueba que son verdaderos normales) de 100 %, porcentajes en un orden satisfactorios, es decir, la red ha generalizado correctamente. Con una precisión (porcentaje de todos los resultados correctos en las pruebas) de 90%, significa que se está en condiciones de enriquecer este clasificador con la implementación de un software con interacción con base de datos de llantos de neonatos con Hipoxia. Es importante indicar que la calidad de las salidas del clasificador es evaluada también con intervalos de clasificación, entre éstos el Índice de Anormalidad (IANOR) Escobedo (2006), en el cual si la salida binaria de la red es mayor o igual a cero y menor o igual a 0.20 el caso es normal y si el valor de dicha salida binaria de la red es mayor o igual a 0.21 y menor o igual a 1, el caso es patológico.

Conclusiones

El proceso de clasificación del llanto en neonatos revela las potencialidades de estos algoritmos, manifiesta que las RNA son modelos computacionales que se basan en el aprendizaje a través de la experiencia, con la consiguiente extracción del conocimiento a partir de la misma. Desde estas reflexiones podemos contemplar el uso de estos modelos matemáticos con la pretensión de apoyar a los médicos, teniendo en cuenta que las salidas de la red son prácticamente coincidentes con el criterio médico emitido sobre cada caso se sustenta la idea de contribuir al desarrollo futuro de una herramienta computacional a estos efectos o dispositivos de ayuda.

Referencias bibliográficas

- Ananth, R. (2004). The Levenberg-Marquardt Algorithm. Tutorial on LM algorithm, 11(1), 101-110.
- Cano, O.S.D., Escobedo B.D.I., & Coello, F.E. (1999). El uso de los mapas auto-organizados de kohonen en la clasificación de unidades de llanto infantil. I Taller AIRENE sobre Reconocimiento de Patrones con Redes Neuronales, 24-29.
- Del Brio, B., & Sanz, M.A. (2006). Redes Neuronales y Sistemas Borrosos. Universidad de Zaragoza.
- Diez, R.H., Torres, A.M., Escobedo, B.D.I., Cano, O.S.D., Regüeiferos, P.L., & Capdevila, B.L. (1999). Una primera aproximación de ayuda al diagnóstico del llanto infantil usando clasificación supervisada. Actas-II. (VI Simposio Internacional de Comunicación Social), Editorial Oriente, 1404-1409.

- Escobedo, B.D.I. (2006). Análisis Acústico del Llanto del Niño Recién Nacido Orientado al Diagnóstico de Patología en su Neurodesarrollo Debido a Hipoxia (Tesis de doctorado), Universidad de Oriente: Centro de Estudios de Neurociencias, Procesamiento de Imágenes y Señales, Santiago de Cuba.
- Escobedo, B.D.I., Sanabria, M.F., Marañón, R.E.J., Cano, O.S.D., Zamora, M.L., Regüíferos, P.L., Capdevila, B.L., & Delgado, G.G.M. (2015). Clasificación del llanto del recién nacido según la frecuencia fundamental. XIV Simposio Internacional de Comunicación Social. Comunicación Social: Retos y Perspectivas. Ediciones Centro de Lingüística Aplicada, 2, 635-640.
- Escobedo, B.D.I. (2018). Análisis acústico del llanto del niño recién nacido: Una metodología. Editorial Académica Española. International Book Market Service Ltd. OmniScriptum Publishing Group. Catalog of German National Library.
- Freeman, J., & Skapura, D. (1991). *Neural Networks: Algorithms, Applications, and Programming Techniques*. Addison-Wesley.
- Gómez de la Rosa, R. (2013). Diseño e implementación de una herramienta de software para extraer los desplazamientos ascendentes de frecuencia en el tono del llanto infantil (Tesis de maestría), Universidad de Oriente, Centro de Estudios de Neurociencias, Procesamiento de Imágenes y Señales, Santiago de Cuba.
- Gavin, H.P. (2013). The Levenberg-Marquardt method for nonlinear least squares curve-fitting problems. Department of Civil and Environmental Engineering, Duke University, 1-19.
- Golub, G., Heath, H., & Wahba, G. (1979). Generalized cross-validation as a method for choosing a good ridge parameter. USA: Technometrics.
- Kohavi, R. (1995). A Study of Cross-Validation and Bootstrap for Accuracy Estimation and Model Selection. Proceedings of the Fourteenth International Joint Conference on Artificial Intelligence. S F, CA.
- Matich, D.J. (2001). *Redes Neuronales: Conceptos Básicos y Aplicaciones*. Universidad Tecnológica Nacional.
- Moody, J. (1991). Note on generalization, regularization and architecture selection in nonlinear learning systems. *Neural Networks for Signal Processing*. New Jersey: Princeton.
- Moody, J., & Utans, J. (1994). Selecting neural network architectures via the prediction risk: application to corporate bond rating prediction. *Neural Networks in the Capital Markets*. New York: John Wiley & Sons.
- Monteagut, F. M. (2017). Clasificación del llanto infantil usando técnicas de minería de datos (Trabajo de pregrado), Universidad de Oriente: Facultad de Ingeniería Eléctrica, Departamento de Informática, Santiago de Cuba.
- Orozco, G.J., & Reyes, G.C.A. (2000). Acoustic features analysis for recognition of normal and hipoacusic infant cry based on neural networks. *Lecture Notes in Computer Science (LNCS)* Springer, 615-622.
- Orozco, G.J., Reyes G, C.A. (2003). Mel-frequency cepstrum coefficients extraction from infant cry for classification of normal and pathological cry with feed-forward neural networks. Proceedings of the 2003 International Joint Conference on Neural Networks, (Vol. 4, pp. 3140-3145). IEEE.
- Reyes, G.C.A., Cano, O.S.D., Escobedo, B.D.I., et al. (2012). Fundamentos teóricos y prácticos del análisis de llanto infantil: Una herramienta auxiliar para diagnóstico no invasivo. Alemania: Editorial Académica Española.
- Simpson, P.K. (1996). *Artificial Neural Systems: Foundations, Paradigms, Applications, and Implementations*. New York: Pergamon Press.
- Torres, A.M., Miyar, F.I., Diez, R.H., Cano, O.S.D., Escobedo, B.D.I., Regüíferos, P.L., & Capdevila, B.L. (1999). Una aproximación al diagnóstico del llanto infantil basado en redes neuronales supervisadas. I Taller AIRENE sobre Reconocimiento de Patrones con Redes Neuronales, 20-23.
- Torres, A.M., Cano, O.S.D., Escobedo, B.D.I., & Castillo, L.A. (2000). Reconocimiento de clases en unidades de llanto infantil aplicando una red neuronal de kohonen. II Taller AIRENE sobre Reconocimiento de Patrones con Redes Neuronales, 49-52.
- Veranes, V.C.L. (2018). Análisis comparativo de clasificadores de minería de datos basado en parámetros temporo-frecuencial (Trabajo de pregrado), Universidad de Oriente: Facultad de Ing. en Telecomunicaciones, Informática y Biomédica, Departamento de Informática, Santiago de Cuba.
- Wasz-Höckert, O., Lind, J., Vuorenkoski, V., Partanen, T., & Valanne, E. (1968). The infant cry. A spectrographic and auditory analysis. *Clin. Dev. Med.*, 29, 1-42.
- Wilamowski, B.M., Yu, H. (2010). Improved Computation for Levenberg-Marquardt training. *IEEE Transactions on Neural Networks*, 21(6).

DOI: <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2021.5.02>

Mesa Pujals, A.A., Hernández Cortés, K.S., & Montoya Pedrón, A. (2021). Manejo de overlays para la volumetría cerebral. *Orange Journal*, 3(5), 10-15. <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2021.5.02>

Manejo de overlays para la volumetría cerebral

Overlays management for brain volumetric

Recibido: 10 de Julio de 2021

Aceptado: 30 de agosto de 2021

Escrito por:

Adrian Alberto Mesa Pujals³

<https://orcid.org/0000-0003-0643-5315>

Katherine Susana Hernández Cortés⁴

<https://orcid.org/0000-0001-9293-9450>

Arquímedes Montoya Pedrón⁵

<https://orcid.org/0000-0001-9415-4585>

Resumen

El análisis cuantitativo de los datos de imágenes clínicas es un área activa de investigación prometedora para la medicina de precisión, la evaluación temprana de la respuesta al tratamiento y la caracterización objetiva de la enfermedad. La interoperabilidad, el intercambio de datos y la capacidad de extraer los mismos son de importancia creciente, dado el crecimiento explosivo en el número de métodos de análisis cuantitativos que se proponen. La forma estandarizada de almacenar esta información en la imagen es mediante la utilización del módulo DICOM "Overlays". Muchos fabricantes de sistemas imagenológicos de visualización producen implementaciones no estándar de los overlays (e.g. xml) para almacenar las anotaciones o no consideran la utilización (lectura, escritura) de múltiples capas, según se especifica en DICOM. Esta problemática también está presente en los PACS desplegados en el Sistema de Salud Cubano. Imagis 3.0 es una herramienta que soluciona las limitaciones actuales, permitiendo la conversión de los datos almacenados en formatos de investigación de uso común en la representación DICOM estándar. Al igual que sus versiones precedentes, ofrece al usuario un conjunto de herramientas que facilitan e incrementan la eficiencia del sistema de salud. Esta investigación tiene como objetivo presentar un módulo de gestión de overlays. Se revisaron las publicaciones, tanto en PubMed como el estado del arte de los resultados. Se utilizaron las imágenes de tomografía axial computarizada de cráneo en pacientes cuya cifra ascendió a 120. Se presentaron varios componentes de software especializados en: 1) codificar segmentaciones de imágenes cerebrales como overlays de forma estandarizada; 2) almacenar hasta 16 capas independientes según el estándar DICOM. Se definieron múltiples regiones de interés independientes sobre una misma imagen y se conservó el orden de realización con fines docentes. Se concluye que este módulo puede ser considerado una herramienta para realizar evaluaciones cuantitativas de las neuroimágenes.

Palabras claves: DICOM, Neuroimágenes, Overlays, PACS, Volumetría cerebral.

Abstract

For the neuroscience community, quantitative analysis of clinical imaging data is a promising active area of research for precision medicine, early assessment of response to treatment, and objective characterization of disease. Interoperability, data exchange and the ability to extract information from neuroimaging are becoming increasingly important given the growth of quantitative analysis methods that are proposed in this regard. The

³ Ingeniero en Ciencias Informáticas del Centro de Biofísica Médica. Especialista B de Ciencias Informático. Universidad de Oriente, Santiago de Cuba. Cuba.

⁴ Especialista de Primer Grado en Anatomía Humana. Máster en Medicina Bioenergética y Natural. Profesor Asistente de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Metodóloga de la Dirección de Ciencia e Innovación Tecnológica de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Grupo de Investigación: Neurociencias. Santiago de Cuba. Cuba.

⁵ Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de Primer y Segundo Grado en Neurofisiología Clínica. Profesor Titular e Investigador Titular. Jefe del servicio de Neurofisiología del Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso. Santiago de Cuba. Presidente de la comisión de grado de Ciencias Médicas. Jefe del grupo de Neurociencias. Santiago de Cuba. Cuba.

persistence of segmentations as regions of interest in medical images makes possible to communicate relevant diagnostics information between specialists in neuroscience. The standard way to store this information inside a medical image file is through the use of overlays as defined in the DICOM standard.

Many PACS viewer manufacturers either develop non-standard overlays implementations (e.g. using xml) to store annotations or do not consider the reading or writing of overlay planes, in accordance with DICOM specifications. This problem is present in PACS solutions deployed in Cuban Healthcare System as well. Imagis 3.0 is a tool that allows the conversion of a user's segmentation information in commonly used research formats into standard DICOM representation. Like its previous versions, it offers the user a set of tools that facilitate the work of specialists and doctors and increase the efficiency of the health system. Like its previous versions, it offers the user a set of tools that facilitate the work of specialists and doctors and increase the efficiency of the health system. This paper presents an overlays management module. Many publications are cited in this survey, including benchmark datasets and state of the art results. For the present perspective study, axial computerized tomography (CT) of head from more than 120 patients. In particular, we present some software components specialized in: 1) coding segmentations of regions of interest as overlays according to DICOM standard; 2) storing until 16 independent layers in accordance with DICOM standard. This makes possible to define multiples ROIs in one image, and preserves the annotation creation order for teaching or research purposes. Moreover, this module is considered a tool to make quantitative evaluations.

Key Words: DICOM, Neuroimages, Overlays, PACS, brain volumetric.

Introducción

El análisis cuantitativo de los datos contenida en las imágenes médicas es una cuestión importante en todos los sistemas imagenológicos de visualización. El mayor avance científico que pueden registrar las técnicas de neuroimágenes es que no requieren cirugías o procedimientos en los que se ponga en riesgo la vida humana, sino que al ser llamadas no invasivas permiten el estudio del cerebro y, más aún, del cerebro con vida y en pleno funcionamiento. Se aplican con gran frecuencia en las enfermedades neurodegenerativas y en las demencias, sirviendo para establecer principios diagnósticos mucho más claros y precisos, tanto en la identificación de patrones de enfermedad, como en daños estructurales y funcionales provocados por toda la amplia gama de enfermedades degenerativas. En los últimos años, debido a la necesidad de realizar el diagnóstico precoz, el esfuerzo se ha centrado en el desarrollo de técnicas de neuroimágenes que permitan lograr la detección de enfermedad en etapas preclínicas, antes que el daño cerebral irreversible se produzca. (del Pilar, Rueda & Enríquez, 2018). Los métodos de segmentación automática y la identificación de regiones de interés (ROI por sus siglas en inglés), anotaciones y mediciones dentro de una imagen, constituye una práctica común para reflejar información asociada al diagnóstico. (Yu & Wang, 2010)

Debido a la tendencia creciente hacia la conservación e intercambio de información dentro y entre instituciones médicas, el uso de overlays representa un aspecto clave para los sistemas de almacenamiento, búsqueda y recuperación de imágenes conocidos como PACS (Pictures Archiving and Communication Systems). (Yu & Wang, 2010) (Li, 2003)

En Cuba existe cierta experiencia con esta tecnología relacionada con los servicios médicos, ejemplo de ello es el desarrollo y la implementación del archivo de imágenes y sistemas de comunicación (PACS) y lanzó la base para el desarrollo de PACS: Soluciones llamadas iMagis que son hoy en día la más difundida en Cuba. iMagis es un conjunto de soluciones PACS desarrolladas bajo la Plataforma Linux, utilizando herramientas gratuitas, que se compone de un servidor DICOM y un sistema de visualización. Al igual que todas las soluciones PACS, ofrece servicios de almacenamiento, indexación, búsqueda y entrega de imágenes, desde modernos equipos de imágenes médicas y estaciones de trabajo (Daudinot, & Miller, 2016).

Especialistas médicos como: radiólogos, neurocirujanos, ortopédicos entre otros, utilizan las regiones de interés, mediciones, anotaciones, etc., para la planificación de procedimientos quirúrgicos y de radioterapia. Estas anotaciones son muy importantes para las actividades docentes, investigativas y en la práctica clínica. De aquí la necesidad de disponer de mecanismos eficientes, flexibles y estandarizados para conservar esta información. (del Pilar Rueda & Enríquez, 2018).

En los sistemas PACS el manejo de las anotaciones, mediciones y ROIs se realiza generalmente a través del objeto DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) conocido como Overlays (DICOM Standard Commite, ACR Nema, 2014).

Muchos sistemas PACS utilizados en el Sistema Nacional de Salud (SNS) e.g., Efilm v3.4, Weasis, carecen o proveen una implementación limitada de los overlays definidas en DICOM (Mesa, Pardiñas & Kindelán, 2017).

En este trabajo se propone una solución que resuelve las limitaciones enunciadas. En particular, se presenta un mecanismo para almacenar overlays de segmentaciones de regiones de interés conforme a la definición especificada en DICOM PS3.3 apéndice C9 (Li, Wilson, Wong, & Xthona, 2003). Este enfoque permite almacenar hasta 16 overlays asociados a una imagen. Esto resulta útil para conservar la secuencia de creación de segmentaciones de regiones de interés con fines docentes, clínicos y de investigación.

Marco Teórico

Según el estándar DICOM, un overlay es una máscara binaria que describe gráficos, textos y regiones de interés asociadas a la imagen. La máscara se obtiene a partir de la segmentación de regiones de interés realizadas en la imagen (Moeller, & Reif, 2000).

Nos referimos a segmentación de regiones de interés cuando un volumen de imagen generalmente representa un gran número de imágenes que se oscurecen entre sí. Para mostrar uno en particular, tenemos que decidir qué partes del volumen queremos usar o ignorar. El primer paso es dividir el volumen de la imagen en diferentes regiones que son homogéneas con respecto a algunos criterios formales y que corresponden a objetos reales (anatómicos). Este proceso se llama segmentación (Moeller, & Reif, 2000) (Spalletta, Piras, & Gili, 2018).

La selección de la /las regiones de interés no es más que la selección de que parte o estructura se va a emplear en el estudio y cual se va a ignorar, esto depende del objetivo del investigador (Moeller, & Reif, 2000) (Spalletta, Piras, & Gili, 2018).

La matriz de píxeles de cada imagen obtenida, es considerada como una máscara binaria, donde cada valor distinto de 0 (i.e., negro) se hace igual a 1.

La codificación del objeto overlay se realiza según la definición especificada en DICOM PS3.3 apéndice C9 (ver Tabla 1).

Tabla 1.

Atributos del Módulo Overlay

Nombre del Atributo	Descripción del Atributo
Overlay Rows	Número de filas en el Overlay
Overlay Columns	Número de columnas en el Overlay
Overlay Type	Indica si el overlay representa una región de interés o un gráfico. Valores: G Gráfico. R ROI.
Overlay Origin	Localización del primer punto del overlay con respecto a los pixel en la imagen, tomando como fila/columna.
Overlay Data	Matriz de pixel del overlay.

Metodología

Se desarrolló un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional en el servicio de imagenología del Hospital Saturnino Lora de Santiago de Cuba entre enero a junio del año 2021.

El universo de estudio estuvo conformado por 2400 imágenes de 120 pacientes de ambos sexos con edades comprendidas entre 35-74 años de edad, se manejó la aceptación de participar en la investigación, los cuales tenían indicaciones previas de TC de cráneo. Se seleccionó este rango de edades por considerarse que alrededor de los 40 años comienza la etapa de neurodegeneración (del Pilar, Rueda & Enríquez, 2018).

Se incluyeron pacientes con diagnósticos de enfermedades neurológicas y psiquiátricas, enfermedades degenerativas como la ataxia espino cerebelosa, trastornos neurocognitivos (para lo cual se les aplicó el mini examen del estado mental (MEEM) estandarizado y aprobado para la población cubana), trastornos esquizofrénicos Como criterio de exclusión se consideró el embarazo y traumatismos cráneo encefálicos que comprometiesen la anatomía de la región.

Se preservó el cumplimiento ético de las investigaciones biomédicas promulgados en la declaración de Helsinki y el informe de Belmont.

El escáner CT utilizado en este estudio fue el SIEMENS, mono corte. Los factores de exposición seleccionados para la tomografía computarizada fue 80-120 kvp y 250-450 más, y el índice de ruido fue de 3. Todas las tomografías computarizadas se realizaron en modo axial con algoritmo interactivo de reconstrucción.

El paciente fue colocado en la mesa PET / CT y la cabeza fue centralizada y soportada para mantener una posición correcta y para evitar desenfoque de la imagen. Se tomó una imagen de exploración lateral para confirmar posicionamiento del paciente. Se dibujó una línea orbito-meatal y una línea en un se dibujó un ángulo de 15 - 20 grados y 1 cm por encima, representando la sección tomográfica más baja, que pasó a través de la base de cráneo.

El tiempo total de la TC fue de 50-60 segundos. Cada paciente tiene entre 18 a 22 cortes con un grosor de 5 mm en este estudio. El tamaño de la matriz de cada segmento es de 512 x 512 píxeles y el tamaño de píxel es de 0,426 mm con un nivel de gris de 16 bits. Todo el procesamiento y la medición de imágenes axiales de TC se realizaron en la estación de trabajo, por los integrantes del equipo de investigación. Las imágenes fueron evaluadas por un especialista de segundo grado en Imagenología.

Para la construcción de la solución, destinada a la creación de overlays estandarizados según DICOM, se utilizaron las siguientes herramientas:

- Biblioteca que posibilita el acceso a información DICOM a través de VTK: vtk-dicom.
- Biblioteca para la visualización y procesamiento de datos e imágenes: VTK (Visualization Toolkit).
- Biblioteca para la segmentación y registros: ITK (Insight Segmentation and Registration Toolkit)
- Lenguaje de programación C++.

Para la validación de la solución desarrollada se emplearon:

- Sistemas de software de referencia: Efilm 3.4 y Weasis 2.0.3.
- En la validación de la lectura de overlays se utilizaron:
 - 50 imágenes DICOM con overlays producidas por escáner CT SIEMENS, así como los sistemas Efilm v3.4, Weasis 2.0.3 y nuestra solución para la lectura de imágenes con overlays.
- Respecto a la validación de la escritura de overlays se utilizaron:
 - 50 imágenes médicas de cabeza sin overlays de modalidades CT provenientes de terceros. Los overlays son creados por la solución propuesta de segmentación semi-automatizada y visualizados como los sistemas de referencia Efilm v3.4 y Weasis 2.0.3.

El método propuesto para la creación de overlays a partir de anotaciones presentes en la imagen, está estructurado en dos fases: segmentación y codificación del overlay. La fase de segmentación se ejecuta en

el proceso de extracción, clasificación y cuantificación de rasgos anatómicos. Al almacenar la imagen se invoca la fase de codificación y se termina el proceso de conformación del overlay.

Resultados y discusión

Se obtuvo un Sistema para la Gestión de Overlays (SGO_{v2}) en su segunda versión conforme al estándar DICOM compuesto por: un conjunto de algoritmos para la segmentación de las regiones de interés (ROI) y una biblioteca de clases para la codificación y lectura de varias capas de overlays en la imagen médica. La tabla 2 muestra los resultados correspondientes a la validación de la lectura de overlays. Puede observarse que el Efilm v3.4 y Weasis 2.0.3 visualizaron todas las imágenes con sus overlays aunque no pueden manipular las capas, ni mostrar información cuantitativa. Similarmente, el SGO visualiza todas las imágenes con overlays, además permite manipular todas las capas de overlay y mostrar información cuantitativa adicional.

Tabla 2.
Resultados de validación de lectura.

Visor PACS	Imágenes Visualizadas	Manejo de Overlays
SGO	100%	Visualiza/oculta Overlays
Efilm v3.4	100%	Visualiza Overlays
Weasis 2.0.3	100%	Visualiza Overlays

En la tabla 3 se reflejan los resultados correspondientes a la validación de escritura de overlays generados por SGO. Los datos muestran que los overlays generados por el SGO fueron visualizados por Efilm v3.4 y Weasis 2.0.3. Esto demuestra que el SGO genera overlays conformes al estándar DICOM 3.0.

Tabla 3.
Resultados de escritura.

Visor PACS	Imágenes visualizadas
Efilm v3.4	100%
Weasis 2.0.3	100%

Muchos sistemas PACS utilizados en el Sistema Nacional de Salud (SNS) e.g., Efilm v3.4, Weasis, carecen o proveen una implementación limitada de los overlays definidas en DICOM, por esta razón la interoperabilidad, el intercambio de datos y la capacidad de extraer los mismos es limitada.

En el sistema Weasis, el manejo de Overlays, se realiza a través del formato de archivos *.xml, donde se almacena el tipo (e.g., ángulos, distancias, etc.) y las coordenadas de las anotaciones. Esto reduce la portabilidad del método porque los overlays de las imágenes no pueden ser visualizados en otros visores. Por otro lado, el Efilm en su versión 3.4, posibilita la visualización de overlays pero no provee ningún mecanismo para almacenarlas de forma estandarizada.

Conclusiones

- Se obtuvo una herramienta, para el almacenamiento de overlay en imágenes médicas DICOM compatibles.
- La herramienta facilita la interoperabilidad, el intercambio de datos y la capacidad de extraer los mismos.
- La herramienta posibilita la navegación de overlay por capas, evitando que se superpongan unas con otras.
- Las imágenes con overlays, generadas por la herramienta son correctamente codificadas según el estándar DICOM.
- La herramienta puede incorporarse sobre terminales de trabajo con fines docentes, clínicos y de investigación.
- Se comprobó que la solución propuesta supera otros sistemas desplegados en el SNS.

Referentes Bibliográficas

- Daudinot, López, M., & Miller, Clemente, R. (2016). Una solución pacs cubana bajo software libre que sirve de plataforma a especializaciones médicas. *Revista cubana de informática médica*, 8(2), 186-196.
- del Pilar, Rueda., & Enríquez, LF. (2018). Una revisión de técnicas básicas de neuroimagen para el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas. *Biosalud*, 17(2), 59-90.
- DICOM Standard Commite, ACR Nema. (2014). PS3.6 DICOM PS3.6 2014c - Data Dictionary.
- DICOM Standard Commite, ACR Nema. (2014). PS3.3 DICOM PS3.3 2014c – Explanatory Information. DICOM Standard.
- DICOM Standard Commite, ACR Nema. (2014). PS3.5 DICOM PS3.5 2014c - Data Structures and Encoding.
- Li, M., Wilson, D., Wong, M., & Xthona, A. (2003). The evolution of display technologies in PACS applications. *Computerized medical imaging and graphics*, 27(2-3), 175-184.
- Liu, Y., & Wang, J. (2010). *PACS and digital medicine: essential principles and modern practice*. CRC Press.
- Malaterre, M. (2016). *GDCM (Grassroots DICOM). A DICOM library*.
- Mesa, AA., Pardiñas, NH., & Kindelán, R. (2017). Manejo de overlays para escenarios Clínicos y Docentes. *Memorias de la Convención Internacional de Ciencias Técnicas (CD-ROM)*. Ruta: \PDF\Archivo: Memorias.pdf ISSN: 2218-6719
- Moeller, TB., & Reif, E. (2000). *Normal Findings in CT and MRI*. Thieme New York, 1-26.
- Spalletta, G., Piras, F., & Gili, T. (2018). Brain Morphometry. *Neuromethods*, 136, 165-170.

DOI: <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2021.5.03>

Pérez Molinet, A., Hernández Montero, F.E., Arencibia Castellanos, G., & Rodríguez, J.R. (2021). Estimación de la posición a través de IMU basada en la detección de periodos de estabilidad durante la marcha. *Orange Journal*, 3(5), 16-29. <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2021.5.03>

Estimación de la posición a través de IMU basada en la detección de periodos de estabilidad durante la marcha

Position estimation through IMU based on detection of stable periods during gait

Recibido: 5 de agosto de 2021

Aceptado: 2 de septiembre de 2021

Escrito por:

Ailén Pérez Molinet⁶

<https://orcid.org/0000-0001-9118-3495>

Fidel Ernesto Hernández Montero⁷

<https://orcid.org/0000-0002-5003-2807>

Gianna Arencibia Castellanos⁸

<https://orcid.org/0000-0001-6538-6707>

Juan Raul Rodríguez⁹

<https://orcid.org/0000-0002-9328-4537>

Resumen

En esta investigación se presenta la propuesta de un algoritmo de estimación de posición para una aplicación de estimación de la longitud de la zancada en un proceso de marcha. La estimación de la posición se realiza mediante la detección de los periodos de estabilidad que están presente en una caminata. Para ello se emplearon sensores inerciales, específicamente acelerómetros y giroscopios. La propuesta fue validada mediante un trabajo con señales simuladas en presencia de diferentes condiciones. El trabajo con las señales simuladas permitió llegar a conclusiones concretas a tener en cuenta, posteriormente, durante el trabajo con las señales reales. El procesamiento de ambas señales fue realizado en el software Matlab, el cual es conocido por sus bondades computacionales. A través de los diferentes experimentos realizados, se obtuvieron resultados con cierto grado de efectividad, determinada a través del promedio de la diferencia de la posición esperada con respecto a la posición estimada. El objetivo de esta investigación fue cumplido de manera satisfactoria.

Palabras clave: unidad de medición inercial, longitud de la zancada, estimación de gravedad, marcha humana.

Abstract

This work is focused to estimate position for an application of stride length estimation in a gait process. The position estimation is made by detecting walk stability periods. To do that, inertial sensors, specifically, accelerometers and gyroscopes were used. The proposal was validated by working with simulation signals, in a process that allowed for using the same algorithm parameters in the work with true signals. The goal position, or stride length, was estimated with a satisfactory effectiveness. The effectiveness was computed as the average of the difference of the expected and the estimated position.

Key Words: inertial measurement unit, stride length, gravity estimation, human gait.

⁶ Máster en Ciencias, Jefa de Departamento de telecomunicaciones y Telemática, Grupo de Investigación Monitoreo de la Marcha, La Habana, Cuba.

⁷ Doctor en Ciencias, Vicedecano de investigaciones, Grupo de Investigación Monitoreo de la Marcha, Habana, Cuba.

⁸ Investigadora del Centro de Neurociencias de Cuba, Grupo de Investigación Monitoreo de la Marcha, La Habana, Cuba.

⁹ Máster en Ciencias, Profesor de la Universidad de Pinar del Río, Grupo de Investigación Monitoreo de la Marcha, La Habana, Cuba.

Introducción

La evaluación temprana de los signos y síntomas relacionados con el deterioro funcional contribuye a la detección de ancianos frágiles. Se ha comprobado que la detección precoz del anciano frágil y el empleo oportuno de técnicas diagnósticas, terapéuticas y rehabilitadoras pueden impactar positivamente en la calidad de vida del adulto mayor. Diversas son las investigaciones realizadas sobre la importancia de los indicadores del desempeño físico para la clasificación del grado de funcionalidad en los ancianos (Rantanen, Guralnik, Ferrucci, & Leveille, 1999) (Gerety, et al., 1993). Entre los parámetros más utilizados para la evaluación del desempeño físico están los relacionados con la marcha (Loredo Medina, 2011).

Dentro de los métodos utilizados para realizar el análisis se encuentran los sensores inerciales. Actualmente el uso de sensores de aceleración se ha popularizado en el campo de la telemedicina (Pang & Sing, Octubre 2011) debido al avance en las técnicas de diseño y fabricación que han conseguido miniaturizar y abaratar el coste de estos sensores.

En Cuba existe un antecedente de estudio de los indicadores del desempeño físico para caracterizar y determinar la fragilidad en adultos mayores (García & Bueno, 2010) (García, Piñera, García., & Bueno, 2020) (García, Morejon, De Dios, & Rodríguez, 2018), y para priorizar su atención especializada en el Sistema Nacional de Salud. La evaluación de tales indicadores se ha realizado en el Centro de Investigación sobre Longevidad, Envejecimiento y Salud. Durante la evaluación, se miden, entre otros aspectos, parámetros de marcha, para lo cual se registran datos de velocidad, amplitud del paso, longitud de la zancada y cadencia. Este procedimiento se realiza por inspección visual y este carácter subjetivo ha propiciado que se busquen técnicas objetivas para la estimación de estos parámetros, y que permitan identificar más objetivamente a los ancianos vulnerables y con mayor riesgo de presentar discapacidad.

El desarrollo de un sistema electrónico basado en una unidad de medición inercial (IMU), es uno de los antecedentes con los que se cuenta para propiciar que el análisis de la marcha que se realiza en Cuba tenga un carácter más objetivo. Dicho sistema es capaz de almacenar las señales sensadas, que posteriormente serán empleadas para estimar los parámetros mencionados de la marcha. Dicho sistema dentro de su módulo de adquisición estuvo compuesto por un Arduino Nano, la unidad de medición inercial MPU-6050 (acelerómetros y giroscopios), un módulo Bluetooth utilizado para la transmisión inalámbrica de datos, un adaptador micro SD para el almacenamiento y una batería de 9 V. El costo de este sistema desarrollado fue aproximadamente de 22 USD (Menendez Alvarez, 2018). Sin embargo, el mismo no proporciona de forma directa los parámetros que son analizados durante la marcha, como la longitud de la zancada, por lo que el análisis objetivo de la marcha aún sigue sin conseguirse. La longitud de la zancada, uno de los parámetros de la marcha, se puede estimar a través de técnicas de estimación de posición utilizando solamente el IMU que el sistema electrónico trae incorporado. Existen diversas técnicas para ello (Hannik et al, 2017) (Sijobert, Geny, & Coste, 2015) (Martin, 2011) (Peruzzi, Della, & Cereatti, 2011) (Vara Rodriguez, 2014) (Lee & Lee, 2002); sin embargo, ninguna ha mostrado efectividad adecuada. Por tal motivo, el objetivo de este trabajo se dirigió a implementar un algoritmo de estimación de la longitud de la zancada, o lo que es lo mismo, estimación de la posición, empleando el sistema electrónico desarrollado.

Marco Teórico

Las unidades de medición inerciales son dispositivos electrónicos que combinan acelerómetros, giroscopios, y magnetómetros (brújulas), cuyo objetivo es obtener mediciones de velocidad, rotación y fuerzas gravitacionales (Vistronica, n.d.). Los acelerómetros y los giroscopios basados en Sistemas Micro-Electro-Mecanizados (MEMS), se han convertido en los dispositivos más utilizados en el estudio del movimiento humano, ya que son de pequeño tamaño y peso, lo que facilita la no invasividad (Chen & Basset, 2005) (Corder et al, 2008) (Kavanagh Menz, 2008).

Un giroscopio es un dispositivo electrónico capaz de medir la velocidad angular con respecto a un sistema de coordenadas rectangulares. Es usado en brújulas, sistemas de navegación o en dispositivos de reconocimiento de movimiento (Awasthi & Joshi, 2015) (Gouwanda & Senanayake, 2011) (Najabi, Aminian, Loew, Blanc, & Robert, 2002). Por otro lado, un acelerómetro es un dispositivo electromecánico que mide las fuerzas de aceleración, ya sean estáticas o dinámica.

Se conoce que la posición puede ser obtenida a través de la doble integración de la señal de aceleración; sin embargo, este simple procedimiento conduce a errores que crecen en el tiempo debido al propio proceso de la integración. Para la estimación de la posición es necesario la estimación de la orientación para poder transformar de un sistema coordinado a otro. Dicha estimación es usada para determinar las componentes de aceleración lineal o de velocidad lineal en los ejes de movimiento (Vela Pena, 2016). La orientación del IMU en 3D (y por tanto del cuerpo que está unido a él) puede ser obtenida a través de la señal del giroscopio (Pasciuto, Ligorio, Bergamini, & Vannozzi, 2015). El proceso de integración de la señal del giroscopio también conduce a errores que crecen a lo largo del tiempo; además, las condiciones iniciales para la integración a menudo necesitan ser determinadas.

La utilización de forma independiente de las señales de aceleración lineal obtenida del acelerómetro y de las señales de velocidad angular brindadas por el giroscopio, no es recomendable debido a los errores que cada una de forma independiente puede presentar (Pasciuto, Ligorio, Bergamini, & Vannozzi, 2015) (Pedley, 2013) (Varesano, 2011). Por esta razón es necesario que al utilizar la información que ambos brindan se emplee un algoritmo que compense la debilidad de cada sensor, y se obtenga un resultado más preciso. Para lograr esto muchos investigadores proponen implementar la fusión de sensores (Abyarjoo, Barreto, Cofino, & Ortega, 2015) (Luinge & Veltink, 2005) (Kam, Zhu, & Kalata, 1997); sin embargo, no es posible realizar la fusión de sensores si no existe otro observador externo al IMU y si el dispositivo no está sometido a ningún movimiento lineal.

La aplicación de sensores inerciales para el monitoreo de la marcha humana es ampliamente utilizada a nivel mundial y que aún la estimación de la posición a través de IMUs constituye un tema abierto de investigación. Por su naturaleza los IMUs requieren, por un lado, de "observadores" extras (encarecedores del sistema) que permitan implementar procedimientos de estimación posición precisos como, por ejemplo: GPS, sensores de presión, sensores ópticos y cámaras de video. Por otro lado, todos los intentos dirigidos a implementar la estimación de la posición sin el uso de tales observadores, aplicando sobre todo fusión de sensores, siguen siendo infructuosos. Solo, asumiendo restricciones en la aplicación, se podrá alcanzar mejores resultados. De aquí surge la necesidad de desarrollar algoritmos matemáticos capaces de estimar variables espacio-temporales con mayor precisión, teniendo en cuenta características particulares de las pruebas.

ALGORITMO DE ESTIMACIÓN DE POSICIÓN EN SISTEMAS DE TRANSPORTACIÓN

En (Hemminki, Nurmi, & Tarkoma, Diciembre 2014) se estima la posición en una aplicación de dispositivos móviles. El algoritmo se basa en la detección de periodos de estabilidad en una aplicación de estimación de ruta en autobuses. La investigación desarrollada en (Hemminki, Nurmi, & Tarkoma, Diciembre 2014) contribuye a la obtención de un enfoque novedoso para la estimación de la gravedad y la aceleración lineal. El mismo funciona con una combinación de mediciones de acelerómetros y giroscopios. El algoritmo consiste en detectar los llamados puntos claves que corresponden a mínimos locales en la señal de aceleración, a través de un trabajo realizado con ventanas. Para cada punto clave encontrado, se asigna un valor de estabilidad que refleja la variabilidad general de las mediciones alrededor del punto clave detectado. A partir de los puntos claves obtenidos se realiza una estimación de la componente de gravedad en las ventanas que contienen puntos no claves, interpolando entre los puntos claves detectados. Como algunos de los puntos claves detectados pudieran ser erróneos se procede a realizar una validación de los mismos antes de que se interpolen las estimaciones de gravedad. El algoritmo controla los cambios de orientación y reinicia el proceso de estimación de gravedad cada vez que se detecte un cambio sustancial. Al estimarse la componente de gravedad se rotan las mediciones del acelerómetro eliminadas por la gravedad en el plano de referencia global para tener una estimación de la aceleración lineal general. Los cambios relativos del dispositivo y la aceleración horizontal son empleados para obtener las componentes laterales y longitudinales de la aceleración. Este algoritmo, de forma general, es dividido en el cálculo de la estabilidad, detección de los puntos clave y validación de los mismos, obtención de posibles cambios en la orientación, estimación de la gravedad y finalmente la extracción de la aceleración lineal para obtener la posición.

Metodología

Propuesta de algoritmo para estimar tamaño de zancada basado en la estimación de posición en un sistema de transportación

Durante el proceso de marcha humana, cuando el sensor se encuentra ubicado en el pie (ver figura 1), ocurren períodos de estabilidad. Por esta razón, el algoritmo de (Hemminki, Nurmi, & Tarkoma, Diciembre 2014) pudiera ser adaptado a las condiciones de una aplicación de marcha; en esto consiste el trabajo de investigación presentado. En la propuesta de algoritmo no se realiza la validación de los puntos claves y no se atienden los cambios en la orientación, pues se ha considerado que la marcha se realizará de la forma más recta posible; como la marcha se realizará en un lugar específico, tampoco se tendrán en cuenta los cambios en la orientación.



Figura 1. Ubicación del sensor en la parte delantera del pie.
Cálculo de la estabilidad (elaborada por el autor)

El primer paso de la implementación del algoritmo es la detección de los puntos claves, y para ello se calcula la estabilidad de la marcha reflejada en las señales de los acelerómetros y de los giroscopios. Los periodos donde se debe encontrar estabilidad se debe corresponder con aquellos momentos donde el pie que tiene colocado el sensor, esté en la fase de reposo, pues hay ausencia de movimiento, como se muestra en la figura 2.

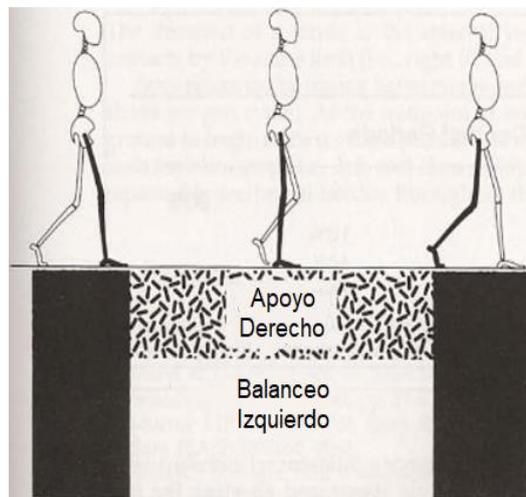


Figura 2. Fase de apoyo del pie derecho durante un ciclo de marcha (modificada por el autor tomada de (Perry, 1992))

Para mejorar la robustez de la detección de puntos claves, se combinan mediciones de acelerómetros y giroscopios para asignar un puntaje de estabilidad que refleje la variabilidad general de las mediciones dentro de una ventana específica. Solo las ventanas con una estabilidad suficientemente alta se consideran puntos claves. El cálculo de la estabilidad es representado en la siguiente expresión:

$$S(X) = \alpha_{\sigma}\sigma_X + \alpha_{\mu}\Delta\mu_X + \alpha_{\omega}\omega_X \quad (1)$$

donde α_{σ} , α_{μ} y α_{ω} son términos de peso; σ_X representa la desviación estándar de las mediciones; $\Delta\mu_X$ es la diferencia entre el valor medio entre las ventanas de la medición actual y la medición anterior; y ω_X es el valor medio de la velocidad angular de cada ventana. La ecuación (1) refleja que el cálculo de la estabilidad es una combinación de acelerómetros y de giroscopios.

Detección de los puntos clave

Para identificar los mejores puntos claves que pudieran existir, se compara la estabilidad de una ventana de medición con un umbral empírico predefinido. El algoritmo para detectar los puntos claves se muestra a continuación:

- 1: $S_i = Estabilidad(i)$
- 2: Si $S_i \leq E_s$
- 3: $K_i^S = S_i$
- 4: $K_i^G = mean(Accel)$

El primer paso en la detección de los puntos claves es la asignación a una variable llamada S_i del valor de estabilidad calculado en la ecuación (1); esto se realiza en la línea 1 del algoritmo. La línea 2 del algoritmo indica que si el valor de estabilidad de la ventana es mayor que el umbral E_s , entonces en esa ventana habrá un punto clave que tomará el valor de la estabilidad, como es indicado en la línea 3; además, de cumplirse la condición, también se obtendrán los valores de gravedad en las mismas ventanas donde se guardará el valor medio de las señales de los acelerómetros, línea 4.

Estimación de la gravedad

Para el caso de los puntos no claves, la estimación de la gravedad se realiza a partir de las gravedades obtenidas en el punto clave anterior (Ka) y el punto clave posterior (Kb) a dichos puntos no claves. La estimación de la gravedad $G(x)$ de los puntos no claves se realiza a través de la siguiente expresión:

$$G(x) = (1 - \alpha)G(x - 1) * w \quad (2)$$

donde α es un término de peso de valor predeterminado en función de los mejores resultados que arrojasen los experimentos, $G(x - 1)$ es el valor de gravedad del último punto clave detectado Ka ; y w es la matriz de rotación derivada de las mediciones del giroscopio.

Para realizar la estimación de gravedad se utiliza un esquema de interpolación bidireccional para ajustar la gravedad estimada. El uso de un esquema bidireccional ayuda a mitigar la deriva al reducir la distancia entre valores interpolados y estimaciones de gravedad. Se obtienen dos estimaciones de gravedad utilizando las secuencias $Ga = G(x1 \dots n)$ como (interpolación hacia adelante) y $Gb = G(xn \dots 1)$ (interpolación hacia atrás).

La estimación de la gravedad final G , está dada por la siguiente expresión:

$$G = (1 - W)Ga(x1 \dots n) + WGb(xn \dots 1) \quad (3)$$

donde la función de peso no lineal, W , está dada por la siguiente expresión:

$$\begin{cases} W = 2(x/n)^2, 1 \leq i - 1 < c \\ W = 1 - 2\left(\frac{x-n}{n}\right)^2, c \leq i - 1 < n \end{cases} \quad (4)$$

donde n es la cantidad de puntos no claves más uno, i toma valores desde 1 hasta n , donde 1 corresponde al punto clave que le antecede a un punto no clave, n es el punto clave que le precede a un punto no clave, $x = i - 1$ y c es un parámetro definido en (Hemminki, Nurmi, & Tarkoma, Diciembre 2014). Puede notarse que $W = 0$ y $W = 1$ corresponden a los puntos claves, a los cuales no hay que realizarles estimación de gravedad final, por tanto no se tendrán en cuenta en la función de peso a emplear en la propuesta.

Se puede notar que para la estimación de la gravedad final, como se muestra en la ecuación (3) es determinante la función de peso no lineal determinada por la ecuación (4) en dependencia del valor de i . La ecuación (4) difiere de la correspondiente en (Hemminki, Nurmi, & Tarkoma, Diciembre 2014), para poder resolver problemas en la definición de la ecuación en (Hemminki, Nurmi, & Tarkoma, Diciembre 2014).

Estimación de la aceleración lineal y de la posición

Una vez que se ha estimado la componente de gravedad, se descompone la aceleración lineal en un vector tridimensional consistente en aceleraciones vertical L_v , longitudinal Ll_o y lateral Ll_a . Estos vectores se conforman rotando las medidas de los acelerómetros en el marco de referencia a partir de la matriz de rotación obtenida de las estimaciones de gravedad como se muestra en la siguiente expresión:

$$A = \begin{cases} L_v = A(1, :) * w1 \\ Ll_o = A(2, :) * w1 \\ Ll_a = A(3, :) * w1 \end{cases} \quad (5)$$

donde $A(1, :)$, $A(2, :)$ y $A(3, :)$ son las descomposiciones de la matriz de aceleración y $w1$ es la matriz de rotación obtenida de las estimaciones de gravedad.

Una vez obtenidos los vectores vertical, lateral y longitudinal que conforman la aceleración lineal, se procede a realizar la doble integración para obtener la posición como se muestra a continuación:

$$Posición(x) = \iint L_v \quad (6)$$

La aplicación del algoritmo fue validada mediante el empleo de señales simuladas y posteriormente empleando señales reales. Las señales simuladas que un inicio tendrán condiciones ideales posteriormente se les incorporará ruido a las señales correspondientes a los acelerómetros y deriva a las señales que corresponden a los giroscopios, para acercarlas a condiciones reales. La incorporación de estos fenómenos a las señales permitirá realizar una valoración de cómo se verá afectada el valor de amplitud de la señal de posición cuando no existan las condiciones ideales. La efectividad del algoritmo propuesto será comprobada con el valor medio de la diferencia entre la señal de posición esperada y la señal de posición estimada.

Como se describió en la sección 3 el algoritmo de estimación de posición propuesto en este trabajo se basa en el trabajo con ventanas que es el resultado de realizar divisiones de la señal. En este trabajo las ventanas se fijaron en un tamaño de 10 muestras. El ciclo de la marcha es considerado como una simple secuencia desde que un mismo pie tiene contacto inicial con el suelo y posteriormente vuelve a tener contacto final con este (Perry, 1992), como se muestra en la figura 2. Este ciclo es dividido en una fase de apoyo y otra de balanceo, en la que cada una ocupa el 60 % y el 40 %, respectivamente (Perry, 1992). La zancada, uno de los elementos de la marcha, es equivalente a un ciclo de marcha. La duración de una zancada debe ser aproximadamente 2 s, lo cual refleja que la fase de balanceo tendría una duración de aproximadamente 0.8 s. Como la frecuencia de muestreo aplicada por el sistema electrónico es de 50 Hz, esto significaba que para la fase de balanceo se tendrían aproximadamente 40 muestras. Con el objetivo de que en esta fase de

la marcha hubiese la mayor cantidad posible de ventanas, con la mayor cantidad posible de muestras, para detectar la mayor cantidad de cambios durante el movimiento, se decidió utilizar 10 muestras por ventanas. La utilización de ventanas más pequeñas permitiría obtener una mayor cantidad de información instantánea, pero se obtendrían menos muestras para realizar el promediado, lo cual implicaría una menos precisa detección de puntos claves y a su vez, una imprecisa estimación de la gravedad.

Como las señales de aceleración con las que se trabajó tienen un tamaño de 248 muestras (equivalente a un registro de marcha de aproximadamente 5 s), el total de ventanas con las que se trabajó fue de 24. Cada una de las ventanas obtenidas estuvo caracterizada por los diferentes promedios que se realizaron a las 10 muestras contenidas en cada una de ellas. Luego, la “señal” resultante de la aplicación del algoritmo propuesto, tuvo 24 muestras. Por tanto, para mostrar la señal estimada con respecto a la señal esperada en una misma gráfica, ambas debían tener la misma cantidad de muestras. Es por eso que la señal de posición esperada también fue tratada con un proceso de promediado (ventana de tamaño 10, sin solapamiento), dando como resultado una señal de posición de tamaño de 24 muestras.

Como la aplicación del algoritmo propuesto está dada en la estimación de la posición en una aplicación de marcha humana (determinación de tamaño de zancada), solo se visualizará la señal de posición resultante del eje x , que es la que estará relacionada con el parámetro de la marcha humana a estimar.

Resultados y discusión

Trabajo con señales simuladas

Para la validación de la propuesta de algoritmo se simuló un recorrido en el espacio, por tanto, con determinados valores de aceleración en los 3 ejes, sin variación en la inclinación del IMU. La descripción de la señal de posición fue la siguiente:

La componente en el eje x de la señal de posición tiene un comportamiento constante igual a 0 en un tiempo de 0 s a 1 s, de 1 s a 2 s tiene un comportamiento cúbico positivo, de 2 s a 3 s mantiene un amplitud constante igual a uno, de 3 s a 4 s tiene otro comportamiento cúbico positivo y de 4 s a 5 s se mantiene constante con amplitud igual a 2. La señal de posición en el eje y , desde 0 s a 5 s se mantiene en 0; en el eje z esta señal de posición tiene un comportamiento constante igual a 0 en un tiempo de 0 s a 1 s, de 1 s a 2 s su comportamiento es cúbico positivo, de 2 s a 3 s mantiene un amplitud constante igual a 1, de 3 s a 4 s tiene un comportamiento cúbico negativo y de 4 s a 5 s se mantiene constante igual a 0. La señal de ángulos de inclinación tanto en los ejes x , y y z tiene una amplitud constante igual a 0 desde 1 s a 5 s.

La doble derivación de la señal de posición devuelve señales de aceleración, esto puede observarse en la figura 3, dichas señales son correspondientes a las que devuelve los acelerómetros. La derivación de la señal de ángulos de inclinación devuelve señales de velocidad angular con valor igual a 0, dichas señales corresponden, por su parte, a las que devuelve un giroscopio.

En las figuras 3 y 4 se muestran en las señales de posición generadas en los tres ejes coordenados y en las señales de aceleración en los tres ejes coordenados (obtenidas al aplicar la doble integración), respectivamente.

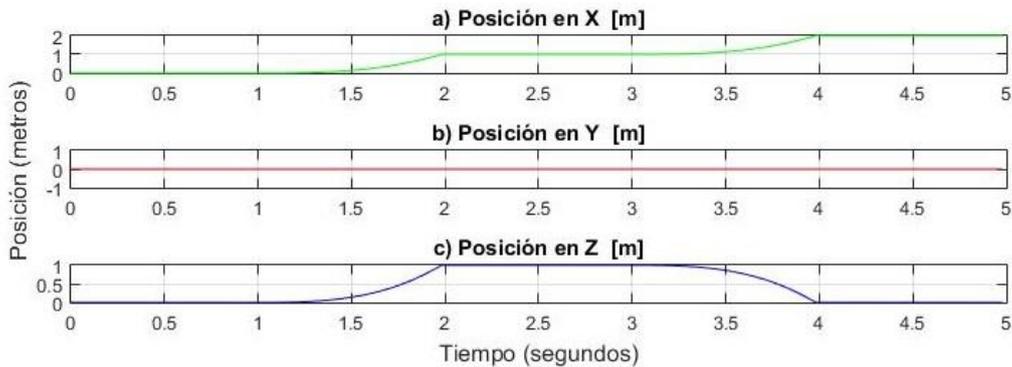


Figura 3. Señal de posición generada (elaborada por el autor)

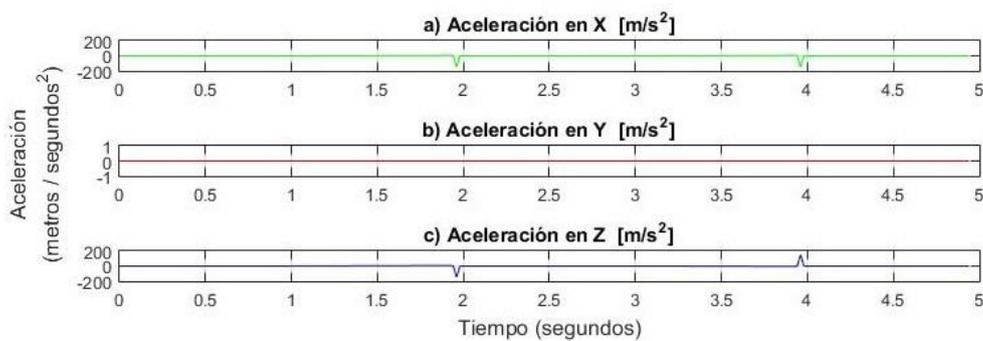


Figura 4. Señal de aceleración obtenida con la integración (elaborada por el autor)

Al aplicarse el algoritmo propuesto a la señal de aceleración, se obtuvo la señal de posición, utilizando para ello los valores de peso de la función de estabilidad donde $\alpha_\sigma = 0.1$, $\alpha_\mu = 0.45$ y $\alpha_\omega = 0.45$, como se recomendó en (Hemminki, Nurmi, & Tarkoma, Diciembre 2014) y $E_s=1$. En la figura 5, se representan la posición esperada (línea verde) y la posición estimada (línea roja). En esta figura se puede observar la diferencia existente entre estas señales de posición. La diferencia entre el valor final de ambas señales es de 0.32 m y el valor medio de la diferencia entre estas señales es de 0.06 m.

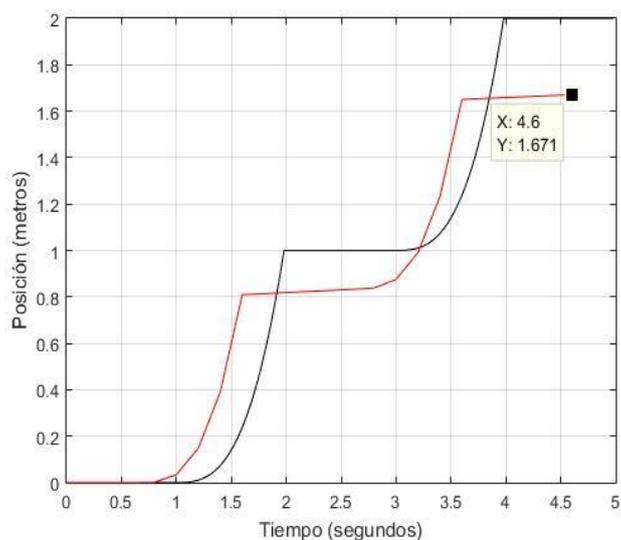


Figura 5. Señal de posición esperada (negro) vs Señal de posición estimada (rojo) (elaborada por el autor)

Con el objetivo de analizar el efecto del ruido en la señal de los acelerómetros en el resultado del algoritmo propuesto, a las señales simuladas correspondientes a los acelerómetros se les sumó ruido con distribución normal, media cero y desviación típica de 0.06 m/s². Para el algoritmo propuesto se mantienen los mismos parámetros empleados en el primer experimento. En la figura 6 se muestran la posición esperada (línea negra) y la posición estimada (línea roja). En esta figura se puede observar con claridad la diferencia existente entre estas señales de posición. La diferencia entre el valor final de ambas señales es de 0.49 m y el valor medio de la diferencia de estas señales es de 0.14 m.

Si se compara con el resultado previo obtenido, se puede notar que la diferencia promedio entre las señales aumentó, lo cual indica que el ruido en la señal de los acelerómetros afecta la efectividad del algoritmo propuesto.

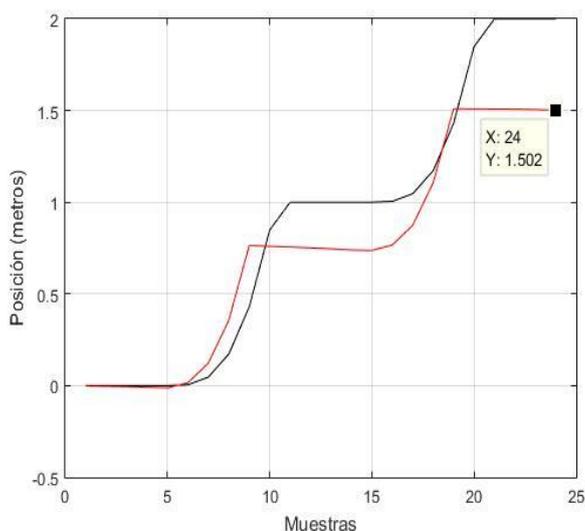


Figura 6. Señal de posición esperada (negro) vs Señal de posición estimada (rojo) (ruido en señal de acelerómetro) (elaborada por el autor)

Con el objetivo de analizar el efecto de la deriva en las señales de los giroscopios en el resultado del algoritmo propuesto, a las señales simuladas correspondientes a los giroscopios se les sumó una constante igual a 0.1. Para el algoritmo propuesto se mantienen los mismos parámetros empleados en el primer experimento. En la figura 7 se muestran la posición esperada (línea negra) y la posición estimada (línea roja). En esta figura se puede observar que también ocurre una disminución en el valor de la señal de posición estimada en comparación con la señal de posición esperada. La diferencia entre el valor final de ambas señales es de 0.47 m y el valor medio de la diferencia de estas señales es de 0.12. Si se compara este resultado con el resultado del primer experimento (sin ruido y sin deriva), se puede notar que la diferencia promedio entre las señales aumentó, lo cual indica que la deriva en la señal de los giroscopios también afecta la efectividad del algoritmo propuesto.

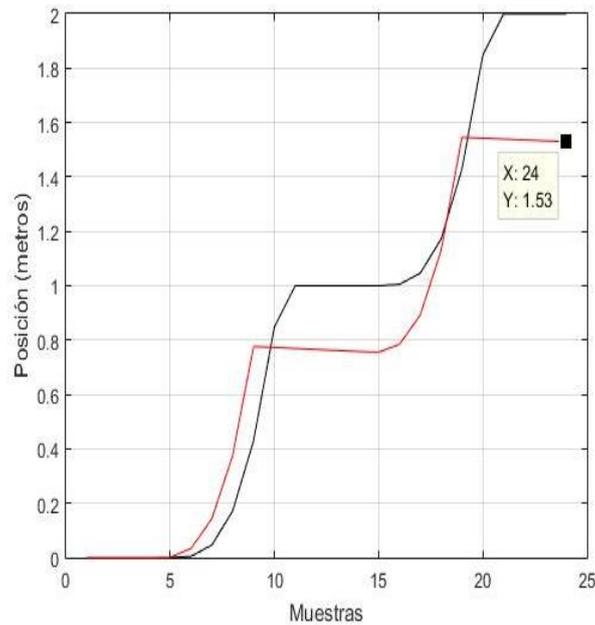


Figura 7. Señal de posición esperada (negro) vs Señal de posición estimada (rojo) (deriva en el giroscopio) (elaborada por el autor)

Con el objetivo de acercar la efectividad del experimento propuesto al caso real: ruido en la señal de los acelerómetros y deriva en la señal de los acelerómetros, se trabajó con las mismas condiciones establecidas en el segundo y tercer experimentos, al mismo tiempo. Bajo estas condiciones, los valores de los pesos de la función de estabilidad del algoritmo se fijaron como sigue: $\alpha_\sigma = 0.2$, $\alpha_\mu = 0.4$ y $\alpha_\omega = 0.4$, buscando una mayor efectividad en el trabajo con dicha función (mayor efectividad en la detección de los puntos clave); sin embargo el valor de E_s no fue necesario variarlo. La señal de posición esperada y la señal de posición estimada con el algoritmo propuesto, en presencia de ruido y de deriva, se muestran en la figura 8.

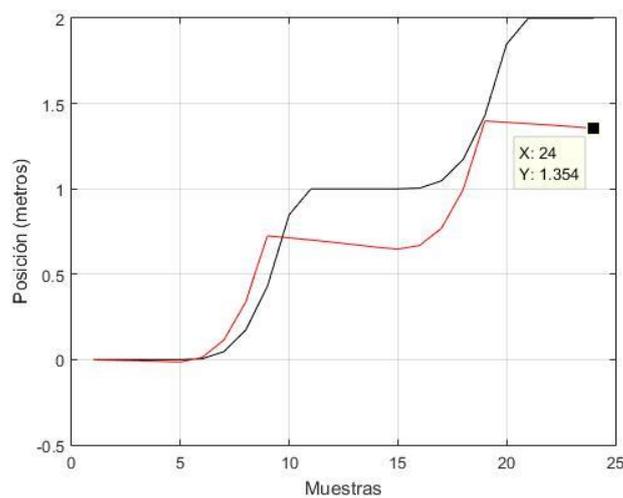


Figura 8. Señal de posición esperada (negro) vs Señal de posición estimada (rojo) en presencia de ruido y de deriva (elaborada por el autor)

Se puede observar en la figura 8 que la estimación de la señal de posición bajo las condiciones de presencia de ruido en las señales de acelerómetros y de deriva en las señales de giroscopios se deteriora más que en resto de los experimentos. La diferencia existente entre la señal de posición esperada y la señal que sí

presenta ruido y deriva es de 0.64 m, mientras que el valor medio de la diferencia de estas señales es de 0.32.

Trabajo con señales reales

El trabajo con las señales reales fue realizado utilizando las señales obtenidas del sistema electrónico ya diseñado, basado en IMU, para aplicar al análisis de la marcha.

Para la obtención de las señales el IMU fue ubicado en la puntera del pie (ver figura 1). La implementación del algoritmo es realizada empleando los mismos parámetros utilizados durante el trabajo con señales simuladas cuando había presencia de ruido y de deriva. La aplicación del algoritmo fue realizado utilizando una frecuencia de muestreo igual a 50 Hz y una cantidad de 10 muestras por ventanas.

El ruido de las señales de aceleración fue disminuido aplicando filtrado paso bajo con corte en los 15 Hz, atendiendo a que el contenido espectral fundamental de la marcha humana, en las señales de aceleración, se concentra por debajo de los 5 Hz. La deriva de las señales de los giroscopios se redujo también al substraer, a dichas señales, el valor medio de las mismas, correspondiente al primer segundo (en el cual aún no se ha iniciado la marcha).

Para la estimación de la posición se realizaron dos experimentos: (1) realización de un paso alcanzando una posición final igual a 0.70 m, y (2) realización de dos pasos con valor de posición parcial de 0.50 m y final de 1.20 m.

Al aplicarse el algoritmo propuesto, se obtendrá una señal de posición estimada, la cual será comparada con una señal de posición esperada. Dicha señal de posición esperada es obtenida a través de los instantes de estabilidad de la señal de la marcha obtenidos con el IMU, que son los instantes en donde el pie que tiene ubicado el sensor se encuentra en la fase de apoyo. La efectividad del algoritmo, empleando señales reales, fue comprobada a través del vector de diferencia entre la posición final esperada y la posición final estimada.

Al aplicarse el algoritmo propuesto a la primera señal real, la posición estimada se muestra en la figura 9. En esta figura se puede ver que se estima un valor de posición final igual a 0.65 m (en rojo), siendo la posición final esperada igual a 0.70 m (en azul). En este caso el valor medio de la diferencia de la señal esperada con la señal estimada es de 0.05 m.

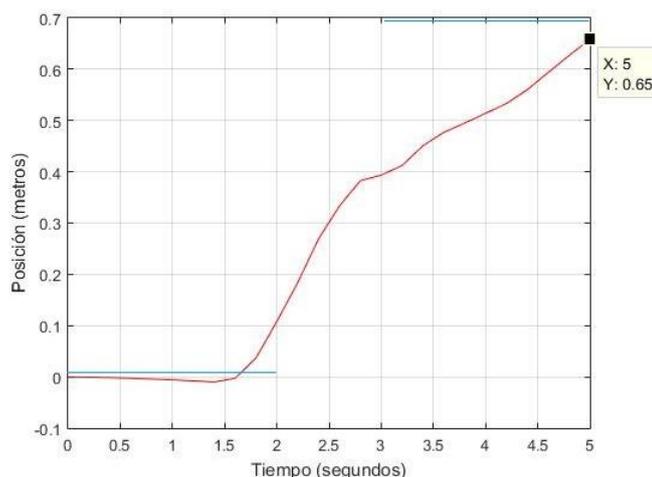


Figura 9. Señal de posición estimada en el eje x en el experimento 1 (elaborada por el autor)

En la figura 9 también se puede observar que hay unas líneas de color azul que corresponden a los instantes en los que el pie del sensor está en apoyo.

Al aplicar el algoritmo a la segunda señal real, se obtiene la señal de posición estimada mostrada en la figura 10. En esta figura se puede ver que se estima un valor de posición igual a 1.12 m siendo la posición esperada igual a 1.20 m. En este caso el valor medio de la diferencia de la señal esperada con la señal estimada es de 0.08 m.

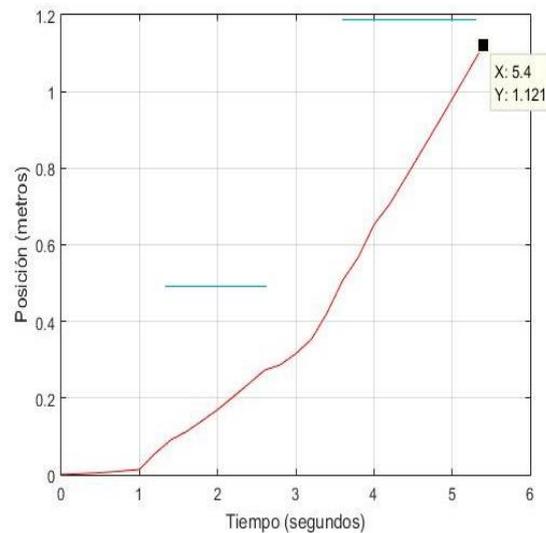


Figura 10. Señal de posición estimada en el eje x en el experimento 2 (elaborada por el autor)

En la figura 10, la línea azul de 0 s a 1.2 s indica que durante ese tiempo el pie que tiene fijado el sensor estuvo apoyado sobre el suelo. La otra línea azul de 2.3 s a cerca de 3.4 s, se corresponde con un nuevo apoyo de ese pie con una posición parcial igual a 0.5m. La última línea azul de 4.5 s a cerca de 5.6 s, se corresponde con un nuevo apoyo de ese pie, en la posición final de 1.12 m. Además, se puede observar, que a pesar de que en el primer paso incurre en un error más apreciable, en el segundo paso, tiene una mayor efectividad

Conclusiones

El objetivo fundamental de la investigación fue cumplido pues se logró con cierto grado de efectividad, la estimación de la posición, que, para la forma en que se colocó el sensor, en una aplicación de marcha, corresponde con la longitud de la zancada. La validación del algoritmo propuesto con señales simuladas en diferentes ambientes permitió llegar a conclusiones que resultaron imprescindibles durante el trabajo con las señales reales provenientes de acelerómetros y giroscopios.

A pesar de haberse aplicado métodos de reducción de ruido en el acelerómetro y de reducción de la deriva en el giroscopio, estos fenómenos siempre resultaron determinantes para llegar a una efectividad mayor en la estimación de la posición.

El empleo de una frecuencia de muestreo de 50 Hz, relativamente baja para la aplicación del algoritmo propuesto, implicó que se utilizaran ventanas de gran tamaño. Aunque la tendencia en las investigaciones alrededor del tema abordado es la utilización de frecuencias de muestreo bajas, se recomienda la utilización de frecuencias mayores, que permitirían utilizar mayor número de ventanas con una mayor cantidad de muestras.

Agradecimientos

La investigación que da origen a los resultados presentados en la presente publicación recibió fondos de la Oficina de Gestión de Fondos y Proyectos Internacionales bajo el código PN305LH13-050".

Referencias Bibliográficas

- Abyarjoo, F., Barreto, A., Cofino, J., & Ortega, F. R. (2015). Implementing a sensor fusion algorithm for 3D orientation detection with inertial/magnetic sensors. In *Innovations and advances in computing, informatics, systems sciences, networking and engineering* (págs. 305-310). Cham: Springer, doi:10.1007/978-3319-0677-5_4/
- Awasthi, S., & Joshi, A. (febrero, 2015). MEMS accelerometer based system for motion analysis. 2nd International Conference on Electronics and Communication Systems (ICECS), (págs. 762-767). Coimbatore, India.
- Chen, K., & Basset, D. J. (2005). The technology of accelerometry-based activity monitors: current and future. *Med Sei Sports Exere*, 37(11), 490-500.
- Corder, K., Ekelund, U., Steele, R. M., Wareham, N. J., & Brage, S. (2008). Assessment of physical activity in youth. *Journal of Applied Physiology*, 105(3), 977-987.
- García, D., & Bueno, C. (2010). Desempeño Físico en adultos mayores sanos, del municipio Plaza de la Revolución. *GeroInfo*, 5(1).
- García, D., Morejon, S., De Dios, C., & Rodriguez, Z. (2018). Las pruebas de desempeño físico en el pronóstico de desenlaces adversos en los ancianos. *MediSan*, 22(6), 466-470.
- García, D., Plinera, J. A., García, & Bueno, C. (2020). Estudio de la fuerza de agarre en adultos mayores del municipio Plaza de la Revolución. *Revista Cubana Médica Deporte Cultura Física*, 8(1), 1-13.
- Gerety, M., Mulrow, C., Tuley, M., Hazuda, H., Lichetensein, M., & Bohannon, R. (1993). Development and validation of a physical performance instrument for the functionally impaired elderly: The Physical Disability Index (PDI). *Journal of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 48(2), 33-38.
- Gouwanda, D., & Senanayake, S. (2011). Periodical gait asymmetry assessment using real-time wireless gyroscopes gait monitoring system. *J. Med. Eng. Technol.*, 35(8), 432- 440.
- Hannik, J., Kautz, T., Pasluosta, C. F., Barth, J., Schulein, S., Gabmann, K., & Eskofier, B. (2017). Mobile stride length estimation with deep convolutional neural networks. *IEEE journal of biomedical and health informatics*, 22(2), 354-362.
- Hemminki, S., Nurmi, P., & Tarkoma, S. (diciembre, 2014). Gravity and linear acceleration estimation on mobile devices. In *Proceedings of the 11th International Conference on Mobile and Ubiquitous Systems: Computing, Networking and Services*, (págs. 50-59). London.
- Kam, M., Zhu, X., & Kalata, P. (1997). Sensor fusion for mobile robot navigation. *Proceedings of the IEEE*, 85(1), 108-119.
- Kavanagh, JJ, & Menz, H. B. (2008). Accelerometry: a technique for quantifying movement patterns during walking. *Gait Posture*, 28(1), 1-15.
- Lee, C. Y., & Lee, J. J. (2002). Estimation of walking behavior using accelerometers in gait rehabilitation. *International Journal of Human-friendly Welfare Robotic Systems*, 3(2), 32-36.
- Loredo Medina, R. (2011). Sistema de monitoreo de la marcha como apoyo al cuidado de adultos mayores. (Tesis de Maestría), Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada, Baja California. Recuperado el 19 de agosto de 2019, de <https://cicese.repositorioinstitucional.mx/jspui/handle/1007/1547>
- Luinge, H. J., & Veltink, P. H. (2005). Measuring orientation of human body segments using miniature gyroscopes and accelerometers. *Medical and Biological Engineering and computing*, 43(2), 273-292.
- Martin, E. (2011). Novel method for stride length estimation with body area network accelerometers. In *2011 IEEE Topical Conference on Biomedical Wireless Technologies, Networks, and Sensing Systems*, (págs. 79-82).
- Menendez Alvarez, J. (2018). Desarrollo de un sistema electrónico experimental para la medición de variables físicas necesarias en la determinación de parámetros de marcha en ancianos. (Tesis en opción al título de ingeniero en Telecomunicaciones y Electrónica) Universidad Tecnológica De La Habana José Antonio Echeverría CUJAE. Cuba. Obtenido de https://scholar.google.es/scholar?cluster=1575214438424323267&hl=es&as_sdt=2005&sciodt=0,5
- Najabi, B., Aminian, K., Loew, F., Blanc, Y., & Robert, P. A. (2002). Measurement of stand-sit and sit-stand transitions using a miniature gyroscope and its application in fall risk evaluation in the elderly. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 49(8), 843-851.

- Pang, J., & Sing, I. (Octubre 2011). Accelerometer Based Real-Time Remote Detection and Monitoring of Hand Motion. Proceedings of the World Congress of Engineering and Computer Science, (págs. 19-21). San Francisco, USA.
- Pasciuto, I., Ligorio, G., Bergamini, E., & Vannozzi, G. (2015). How Angular Velocity Features and Different Gyroscope Noise Types Interact and Determine Orientation Estimation Accuracy. *Sensors*, 15(9), 23983-24001.
- Pedley, M. (2013). Tilt sensing using a three-axis accelerometer. Freescale semiconductor application note, 1, 1, 2012-2013.
- Perry, J. (1992). *Gait Analysis Normal and Pathological Function*. USA: SLACK.
- Peruzzi, A., Della, U., & Cereatti, A. (2011). Estimation of stride length in level walking using an inertial measurement unit attached to the foot: A validation of the zero velocity assumption during stance. *Journal of Biomechanics*, 44(10), 1991-1994.
- Rantanen, T., Guralnik, J., Ferrucci, L., & Leveille, S. (1999). Coimpairments: strength and balance as predictors of severe walking disability. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 54(4), 172-176.
- Sijobert, B., M., B., J., D., Pissard, R., Geny, C., & Coste, C. A. (2015). Implementation and validation of a stride length estimation algorithm, using a single basic inertial sensor on healthy subjects and patients suffering from Parinson's disease. *Electronic Healthcare*, 7, 704-714. doi:10.4236/health2015.76084
- Vara Rodriguez, D. (2014). *Sistemas para determinar la posición y orientación de herramientas quirúrgicas en operaciones de cirugía laparoscópica*. (Tesis en opción al título de Ingeniería Electrónica Industrial y Automática) Escuela de Ingeniería de Industriales, Departamento de Ingeniería de Sistemay Automática, Mexico.
- Varesano, F. (2011). *Using Arduino for Tangible Human Computer Interaction*. (Tesis de Maestría), Universidad de Torino, Departamento de Informática, Italia.
- Vela Pena, R. (2016). *Sistema de Detección de Movimientos Basado en Sensores Inerciales Integrados*. (Tesis de maestría), Instituto Politécnico Nacional, Centrode Investigación e Innovación Tecnológica, México.
- Vistronica. (s.f.). Vistronica, Tienda virtual de electrónica. Recuperado el 27 de 8 de 2019, de <https://www.vistronica.com/imu/>

DOI: <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2021.5.04>

González González, A., Rivas Santana, M., Quiza Sardiñas, R., Paz Estévez, E.A., & Pla Pérez, A. (2021). Modelación de andamios porosos basados en las estructuras triplemente periódicas P y G. *Orange Journal*, 3(5), 30-41. <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2021.5.04>

Modelación de andamios porosos basados en las estructuras triplemente periódicas P y G

Modeling of porous scaffolds based on the triply periodic structures P and G

Recibido: 22 de julio de 2021

Aceptado: 10 de septiembre de 2021

Escrito por:

Alejandro González González¹⁰

<https://orcid.org/0000-0003-2904-9660>

Marcelino Rivas Santana¹¹

<https://orcid.org/0000-0002-0305-515X>

Ramón Quiza Sardiñas¹²

<https://orcid.org/0000-0003-1293-6044>

Elsa Adelina Paz Estévez¹³

<https://orcid.org/0000-0002-2569-1747>

Amalia Pla Pérez¹⁴

<https://orcid.org/0000-0002-3048-6481>

Resumen

En este trabajo se estudia la modelación de estructuras híbridas de andamios porosos para regeneración de tejido óseo basadas en las superficies minimales triplemente periódicas Giroide (G) y primitiva de Schwarz (P). El diseño de las probetas prismáticas híbridas, con dimensiones según la norma ASTM D695_15, se logra a partir de las ecuaciones que definen a cada estructura utilizando la función de enlace sigmoidea con valor $k=0.5$ mediante el software CAS Wolfram Mathematica v11.2. Los aspectos relacionados con el uso de Mathematica como herramienta para el diseño de las probetas son discutidos en detalle. Las constantes de la ecuación de cada estructura son utilizadas como variables en un diseño factorial 32 para estudiar su efecto en la porosidad y tamaño de poros. A partir de regresión multilínea se obtienen las ecuaciones que relacionan los factores con las variables dependientes y se discuten los modelos obtenidos. Se concluye que el modelo bilínea es adecuado para la descripción de las variables de respuesta lo que justifica la elección del diseño experimental utilizado.

Palabras claves: Andamios porosos híbridos, superficies minimales triplemente periódicas, Mathematica, regresión multilínea.

Abstract

In this work we study the modeling of hybrid porous scaffold structures for bone tissue regeneration based on the triply periodic minimal surfaces Gyroid (G) and Schwarz's primitive (P). The design of hybrid prismatic probes, with dimensions according to the norm ASTM D695_15, is made from the equations defining each of the structures using the sigmoid function with $k=0.5$ within the CAS software Wolfram Mathematica v 11.2. The issues related to the use of Mathematica as a tool for the design of probes are discussed in detail. The constants within each structure are taken as factors in a 22 factorial design in order

¹⁰ Departamento de Mecánica, Universidad de Matanzas, Cuba.

¹¹ Centro de Estudios de Fabricación Avanzada y Sostenible (CEFAS), Universidad de Matanzas, Cuba.

¹² Centro de Estudios de Fabricación Avanzada y Sostenible (CEFAS), Universidad de Matanzas, Cuba.

¹³ Centro de Estudios de Fabricación Avanzada y Sostenible (CEFAS), Universidad de Matanzas, Cuba.

¹⁴ Universidad de Matanzas, Cuba.

to study its effect on porosity and pore size. The model equations relating dependent variables with factors are obtained from multilinear regression analysis and discussed. It is concluded that a bilinear model is adequate to describe the response variables what justifies the factorial design chosen.

Keywords: Hybrid porous scaffold, triply periodic minimal surfaces, Mathematica, multilinear regression.

Introducción

Los andamios son estructuras de soporte sólidas utilizadas en injerto de tejidos y que tienen varios requisitos relacionados con sus propiedades mecánicas, biológicas y físico-químicas que les dan la capacidad para facilitar la creación de tejidos. Para diseñar andamios para regeneración de tejido óseo hay que tener en cuenta varios factores como (a) que tengan una red totalmente interconectada de poros que favorezca el transporte de sustancias y nutrientes (Nikolova & Chavali, 2019), (b) que sean biocompatibles y biodegradables, (c) que tengan las propiedades mecánicas apropiadas como la rigidez y la resistencia mecánica teniendo en cuenta el uso que se desee dar al producto (Kanczler et al., 2020) y (d) que la morfología interna de los poros permita el crecimiento celular y la formación de nuevo tejido (Knychala et al., 2013; Zadpoor, 2014).

Existen diversos métodos para diseñar estructuras de andamios porosos. Entre ellos tenemos los métodos CAD para generar la celda unitaria a partir de sólidos elementales (Ahmadi et al., 2015; Naing, Chua, Leong, & Wang, 2005), el método de intersección de imágenes binarias (Hollister, 2005; Saito et al., 2010; Wu, Spanou, Diez-Escudero, & Persson, 2019), la modelación de la trayectoria de entramado en el método de fabricación por filamento fundido o deposición fundida (FDM) (Amirkhani, Bagheri, & Zehtab Yazdi, 2012; Enrique Cuan-Urquizo et al., 2019; E. Cuan-Urquizo, Yang, & Bhaskar, 2015; Giannitelli, Accoto, Trombetta, & Rainer, 2014; Lee et al., 2012; Malinauskas et al., 2015; Moroni, de Wijn, & van Blitterswijk, 2006; Norato & Johnson, 2011) y el método de superficies implícitas que permite diseñar estructuras celulares con alto grado de complejidad (Gandy, Bardhan, Mackay, & Klinowski, 2001) como las superficies minimales triplemente periódicas (SMTP).

Se denominan superficies minimales o extremas mínimas a las que satisfacen el problema de cálculo de variaciones de hallar la superficie orientable cerrada de menor área con frontera limitada por una curva cerrada espacial (Meeks III, 1990). Aunque existen muchas de estas superficies, las más estudiadas por lo interesantes de sus propiedades y de mayores aplicaciones técnicas, son las SMTP que son periódicas en las tres direcciones espaciales independientes, no se autointersecan y dividen al espacio tridimensional donde ellas están en dos sub-volumenes conexos que no se interpenetran entre sí y que se denominan laberintos (D. Anderson, Davis, Nitsche, & Scriven, 1990). El método implícito de diseño computacional de estas superficies se basa en el truncamiento del desarrollo de Fourier de la superficie que tiene la periodicidad espacial de alguna red cristalina (Gandy et al., 2001), lo que resulta en una ecuación implícita para cada estructura, con un grupo de parámetros que permiten tener mayor control del tamaño de poros y la porosidad. Entre las superficies más conocidas se encuentran la Giroide (G) y la Primitiva de Schwarz (P), ambas con simetría BCC.

El interés por este tipo de superficies matemáticas viene de dos direcciones diferentes pues por un lado se ha descubierto la existencia de las SMTP en la naturaleza (Han & Che, 2018) y por otro lado se ha publicado que la estructura del hueso trabecular presenta una curvatura promedio casi nula, que es una propiedad distintiva de las SMTP (Bidan, Wang, & Dunlop, 2013; Bobbert et al., 2017). Por lo tanto, el diseño de andamios porosos con morfología interna de SMTP es una opción viable si además se cuenta con la posibilidad de construir dichas estructuras mediante fabricación aditiva o impresión 3D utilizando ácido poliláctico (PLA) que es un poliéster alifático sintético biodegradable y biocompatible, muy utilizado en aplicaciones biomédicas (Farah, Anderson, & Langer, 2016). De forma general, las SMTP exhiben las mejores propiedades requeridas en aplicaciones biomédicas. Por ejemplo las estructuras P y G muestran los mayores valores de permeabilidad a fluido y distribución de los esfuerzos bajo carga axial entre las estructuras con simetría cúbica para los mismos valores de tamaño de poros y porosidad (Blanquer et al., 2017; Jung & Torquato, 2005; Melchels et al., 2010). Por otro lado hay estudios experimentales y computacionales que concluyen que la estructura P es la que exhibe las mejores propiedades mecánicas de

rigidez y resistencia (Maskery et al., 2017; Montazerian, Davoodi, Asadi-Eydivand, Kadkhodapour, & Solati-Hashjin, 2017; Restrepo, Ocampo, Ramírez, Paucar, & García, 2017).

En la fase de diseño del andamio se pueden combinar dos o más de estas estructuras logrando una transición más o menos continua de la morfología (porosidad, tamaño de poros y distribución de estos) en la nueva estructura híbrida. La hibridación puede lograrse mediante la combinación de las ecuaciones implícitas de cada superficie a partir de un código en Mathematica (Yang, Quan, Zhang, & Tian, 2014; Yang & Zhou, 2014) utilizando la función sigmoidea, lo que permite variar el tamaño de poros y la porosidad mediante la variación de las constantes de diseño en cada ecuación para cada estructura SMTP individualmente. Por lo tanto es de interés investigar cómo influyen los parámetros de diseño de cada estructura por separado en las propiedades morfológicas de la estructura híbrida.

El objetivo de este trabajo es estudiar la relación funcional entre las constantes de diseño de las estructuras P y G y las propiedades morfológicas de ellas (porosidad y tamaño de poros) y de estructuras híbridas prismáticas y cilíndricas obtenidas por diseño computacional mediante la función sigmoidea. El artículo se divide en tres secciones: Introducción, Materiales y Métodos, donde se describen el equipamiento y los procedimientos empleados en esta investigación y Análisis de Resultados donde se presenta el análisis de regresión multilineal con la discusión de la pertinencia de los modelos bilineales para caracterizar las propiedades morfológicas de las estructuras híbridas. Finalmente se muestran las conclusiones del trabajo y se trazan las líneas de las futuras investigaciones en la temática.

Marco Teórico

Ecuaciones

En la Tabla 1 se presentan los parámetros de las estructuras P y G donde $X = n_x \pi x$, $Y = n_y \pi y$, $Z = n_z \pi z$. Los valores de (n_x, n_y, n_z) permiten manipular el tamaño de la celda unitaria y por lo tanto el tamaño de poros en cada dirección de los ejes coordenados, mientras que el parámetro C (CP y CG) controla la porosidad.

Tabla 1.
Datos de las SMTP Giroide (G) y P de Schwarz.

SMTP	Características
P	Nombre: Primitiva de Schwarz Ecuación: $\phi_1 = \cos(X) + \cos(Y) + \cos(Z) = CP$ Tipo de simetría: cúbica (BCC)
G	Nombre: Giroide Ecuación: $\phi_2 = \cos(X) \sin(Y) + \cos(Y) \sin(Z) + \cos(Z) \sin(X) = CG$ Tipo de Simetría: cúbica (BCC)

De manera general, valores grandes de (n_x, n_y, n_z) resultan en menores tamaños de poros sin afectar directamente la porosidad, mientras que la porosidad se incrementa linealmente con C, siendo este el único parámetro que la afecta. En estas ecuaciones $\phi_{hib} \geq 0$ representa el sólido mientras que $\phi_{hib} \leq 0$ representa el espacio ocupado por los poros. La estructura híbrida se define como:

$$\phi_{hib} = \alpha(k, z)\phi_1 + \alpha(-k, z)\phi_2 \geq 0$$

Función de enlace

En la Figura 1 se presenta la función de enlace sigmoidea $\alpha(k, z) \in [0,1]$ para varios valores del parámetro k (parámetro de enlace), donde notamos en línea de rayas y puntos el valor $k=0.5$ que es recomendado en la literatura (Yang et al., 2014). Esta función actúa como puente para conectar de manera suave y continua a dos morfologías diferentes como la P y la G. El método de la función sigmoidea constituye una manera eficiente de conectar dos estructuras en una híbrida e incluso puede utilizarse de forma recursiva para conectar varias estructuras y de esta forma cambiar la morfología final de poros (Yang et al., 2014). La

función $B(x, y, z) = 0$ define una frontera entre dos estructuras que, de acuerdo con la literatura, puede ser un cilindro, esfera o plano (Yang et al., 2014). Para el diseño de las estructuras prismáticas se utiliza $B(x, y, z) = z - z_0$ que define un plano perpendicular al eje Z (caso de la figura), mientras que para las probetas cilíndricas $B(x, y, z) = r^2 - (x^2 + y^2)$ que define un cilindro con eje longitudinal en Z. Esto permite la unión de dos estructuras prismáticas a lo largo del eje Z (mayor longitud) y la unión de dos estructuras distribuidas radialmente en una estructura cilíndrica.

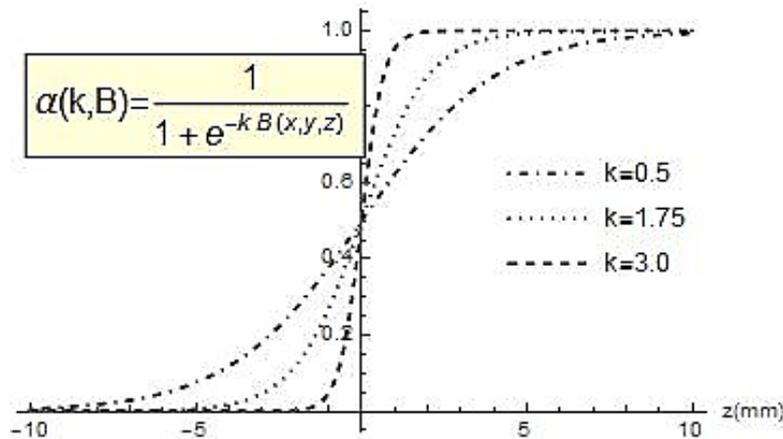


Figura 1. Función de enlace sigmoidea

Metodología

Esta es una investigación teórica que busca determinar la relación funcional entre los factores de diseño CP y CG con propiedades morfológicas de las estructuras como la porosidad y el tamaño de poros. En el siguiente epígrafe se describe el diseño de experimentos empleado en esta investigación y los procedimientos y métodos que se emplearon para la determinación de las propiedades morfológicas mencionadas.

Diseño de experimentos

En el diseño de las estructuras G y P se toma al parámetro C como factor en un esquema de 5 niveles para determinar las ecuaciones de porosidad y tamaño de poros. En el caso de las estructuras híbridas se propone un diseño factorial 3^2 tomando como factores la constante C de cada SMTP que se denominaron como CG y CP. Las variables de respuesta son la porosidad (Por) medida en porcentaje y el tamaño de poros (TP) en micrómetros. El diseño elegido responde a la hipótesis de que no existe interacción entre las variables independientes pues cada una de ellas está relacionada con una SMTP diferente. Los niveles de análisis de las variables se presentan en la Tabla 2 para cada estructura por separado y en la Tabla 3 para las estructuras híbridas. El procesamiento estadístico para determinar la relación entre porosidad y tamaño de poros con los factores CP y CG se realizó con Statgraphics 18-X64 y utilizando las funciones de procesamiento estadístico de Mathematica.

Tabla 2.

Niveles de factores para P y G por separado.

Nro	CP	CG
1	-0.5	-0.7
2	-0.225	-0.575
3	0.05	-0.45
4	0.325	-0.325
5	0.6	-0.2

Tabla 3.
Niveles de factores para estructuras híbridas GP prismáticas y cilíndricas.

Nro Exp	CP	CG
1	-0.5	-0.7
2	0.05	-0.7
3	0.6	-0.7
4	-0.5	-0.45
5	0.05	-0.45
6	0.6	-0.45
7	-0.5	-0.2
8	0.05	-0.2
9	0.6	-0.2

Normas del diseño computacional

Las probetas fueron diseñadas utilizando el software CAS Wolfram Mathematica v11.2 a partir de un código propio y sus dimensiones son de $12.7 \times 12.7 \times 25.4$ mm de acuerdo con la norma ASTM D695_15 (ASTM-International, 2015) para las probetas prismáticas, mientras que las probetas cilíndricas se diseñaron de 15mm de radio y 10mm de altura. El objeto 3D generado en el software es luego exportado a formato STL y abierto en AutoDesk Meshmixer v3.4.474 (Autodesk, Inc 2017) para ser analizado y corregido debido a posibles errores de mallado. El STL final es obtenido una vez que pasa la prueba de corrección en Meshmixer.

Para lograr un tamaño de poros adecuado en el rango del hueso trabecular (100-900 μm) la celda unitaria debe medir entre 2 y 3 mm. Además, el diseño debe tener en cuenta la periodicidad espacial de estas estructuras ya que una cantidad de celdas par o impar puede afectar la calidad de la impresión, por lo que elegimos una cantidad de celdas de $6 \times 6 \times 12$ para las probetas prismáticas lo que nos da un tamaño de celda unitaria de aproximadamente 2.12 mm de acuerdo con:

$$\text{Tamaño CU} = \frac{\text{Dimensiones de probeta}}{\text{Cantidad de celdas}}$$

En el caso de las probetas cilíndricas se utilizó un tamaño de celdas de 2.3 mm. La calidad del STL generado a partir del diseño se controla en el software con la opción *PlotPoints* \rightarrow 120 de la función *RegionPlot3D* que es la que genera la superficie implícita, aunque no es la única función en Mathematica capaz de generar las estructuras en 3D.

Caracterización microestructural

La caracterización microestructural comprende la determinación de la porosidad y el tamaño de poros en la fase de diseño. La porosidad se determina analizando el STL de la probeta con la herramienta *Analysis* \rightarrow *Stability* de Meshmixer que permite determinar el volumen de sólido y el área superficial. El volumen total teórico será *largo* \times *ancho* \times *altura* para las probetas prismáticas y $\pi r^2 h$ para las probetas cilíndricas, por lo que la porosidad teórica será:

$$\phi_{Teo} = \left(1 - \frac{V_{Sólido}}{V_{Teo}}\right) \times 100 \%$$

Para determinar el tamaño de poros, se realiza una foto mediante captura de pantalla del STL abierto en Meshmixer y la imagen en JPG es pre-procesada en Microsoft Paint para obtener la región de interés. Esta imagen es luego procesada por un código propio creado en Mathematica que utiliza un algoritmo de segmentación por inundación (*Watershed*) para seleccionar las áreas de poros y separarlas del fondo de la imagen. Mediante la función *ComponentMeasurements* de Mathematica es posible realizar una serie de cálculos sobre los objetos segmentados que permiten determinar los estimados del tamaño de poros.

Resultados

En la Tabla 4 aparecen los resultados de porosidad y tamaño de poros para cada una de las estructuras P y G para los 5 niveles. Con estos datos, los resultados de regresión para la porosidad y el tamaño de poros son los de la Tabla 5.

Tabla 4.

Resultados del experimento para las estructuras P y G por separado.

Nro	CP	ϕ_P [%]	TP _P [μm]	CG	ϕ_G [%]	TP _G [μm]
1	-0.5	64.41	1253.39	-0.7	73.07	782.04
2	-0.225	56.48	1088.94	-0.575	68.87	715.593
3	0.05	48.56	916.198	-0.45	64.72	652.146
4	0.325	40.64	741.232	-0.325	60.61	594.606
5	0.6	32.69	534.964	-0.2	56.52	530.834

Tabla 5.

Resultados de regresión para porosidad y tamaño de poros para P y G.

ESTRUCTURA P						
	POROSIDAD			TAMAÑO DE POROS		
	Estimado	Error Estand	Valor-p	Estimado	Error Estand	Valor-p
Constante	49.9981	0.0041786	1.287 × 10 ⁻¹²	939.391	6.3615	6.848 × 10 ⁻⁷
CP	-28.8285	0.0106567	1.114 × 10 ⁻¹⁰	-648.931	16.2236	3.438 × 10 ⁻⁵
	$R^2 = 1.00$			$R^2 = 0.998128$		
	$R^2_{ajust} = 0.999999$			$R^2_{ajust} = 0.997505$		
	Ecuación: $\phi_P = 49.9981 - 28.8285 * CP$			Ecuación: $TP_P = 939.391 - 648.931 * CP$		
ESTRUCTURA G						
	Estimado	Error Estand	Valor-p	Estimado	Error Estand	Valor-p
Constante	49.8722	0.0457117	1.698 × 10 ⁻⁹	430.62	3.22125	9.229 × 10 ⁻⁷
CG	-33.0813	0.0945477	5.148 × 10 ⁻⁸	-498.719	6.66268	5.255 × 10 ⁻⁶
	$R^2 = 0.999975$			$R^2 = 0.999465$		
	$R^2_{ajust} = 0.999967$			$R^2_{ajust} = 0.999286$		
	Ecuación: $\phi_G = 49.8722 - 33.0813 * CG$			Ecuación: $TP_G = 430.62 - 498.719 * CG$		

En la Tabla 6 se exponen los resultados de los experimentos de las estructuras híbridas GP prismáticas y cilíndricas. El diseño factorial utilizado permite disponer de mayor cantidad de datos para estimar los efectos de interacción entre los factores y de esta forma establecer el mejor modelo que correlaciona las variables de respuesta de porosidad y tamaño de poros con los factores CP y CG, dado que en esta fase de diseño no se realizan réplicas experimentales.

Tabla 6.
Resultados del experimento para las estructuras GP prismáticas y cilíndricas.

Nro Exp	CP	CG	$\phi_{Pris} [\%]$	$TP_{Pris} [\mu m]$	$\phi_{Cil} [\%]$	$TP_{Cil} [\mu m]$
1	-0.5	-0.7	73.14	1373.63	64.47	1065.57
2	0.05	-0.7	65.45	1238.4	51.98	863.957
3	0.6	-0.7	57.20	1029.03	39.74	613.023
4	-0.5	-0.45	68.21	1206.61	62.67	1015.05
5	0.05	-0.45	60.41	1071.58	50.16	808.153
6	0.6	-0.45	51.88	911.436	37.92	561.275
7	-0.5	-0.2	63.26	1041.06	60.85	977.061
8	0.05	-0.2	55.18	900.075	48.34	745.64
9	0.6	-0.2	46.66	802.982	36.09	494.389

Por otra parte, en la Tabla 7 se observan los resultados más importantes de la regresión multilínea para la porosidad y el tamaño de poros en las probetas prismáticas y cilíndricas sin tener en cuenta los efectos de interacción.

Tabla 7.
Resultados de regresión para las estructuras híbridas prismáticas y cilíndricas.

PROBETAS PRISMÁTICAS	
POROSIDAD	TAMAÑO DE POROS
Ecuación: $\phi_{Pris} = 51.6896 - 14.8068 * CP - 20.4535 * CG$	Ecuación: $TP_{Pris} = 808.085 - 266.016 * CP - 597.962 * CG$
$R^2 = 0.999486$	$R^2 = 0.984305$
$R^2_{ajust} = 0.999315$	$R^2_{ajust} = 0.979074$
PROBETAS CILÍNDRICAS	
Ecuación: $\phi_{Cil} = 48.0986 - 22.498 * CP - 7.2726 * CG$	Ecuación: $TP_{Cil} = 717.22 - 420.907 * CP - 216.937 * CG$
$R^2 = 0.999965$	$R^2 = 0.996962$
$R^2_{ajust} = 0.999954$	$R^2_{ajust} = 0.99595$

Discusión de resultados

Resultados de la segmentación con Mathematica

El software Mathematica nos permite diseñar las estructuras mediante la función *RegionPlot3D* y realizar el análisis de segmentación de las fotos mediante un algoritmo de inundación (*Watershed*) para determinar el tamaño de poros. En la Figura 2 (a y b) se muestran una probeta prismática diseñada en Mathematica junto a la foto frontal procesada por el algoritmo de segmentación que señala en color rojo los poros de la estructura. En la Figura 2 (c y d) se muestra el mismo procesamiento para las probetas cilíndricas.

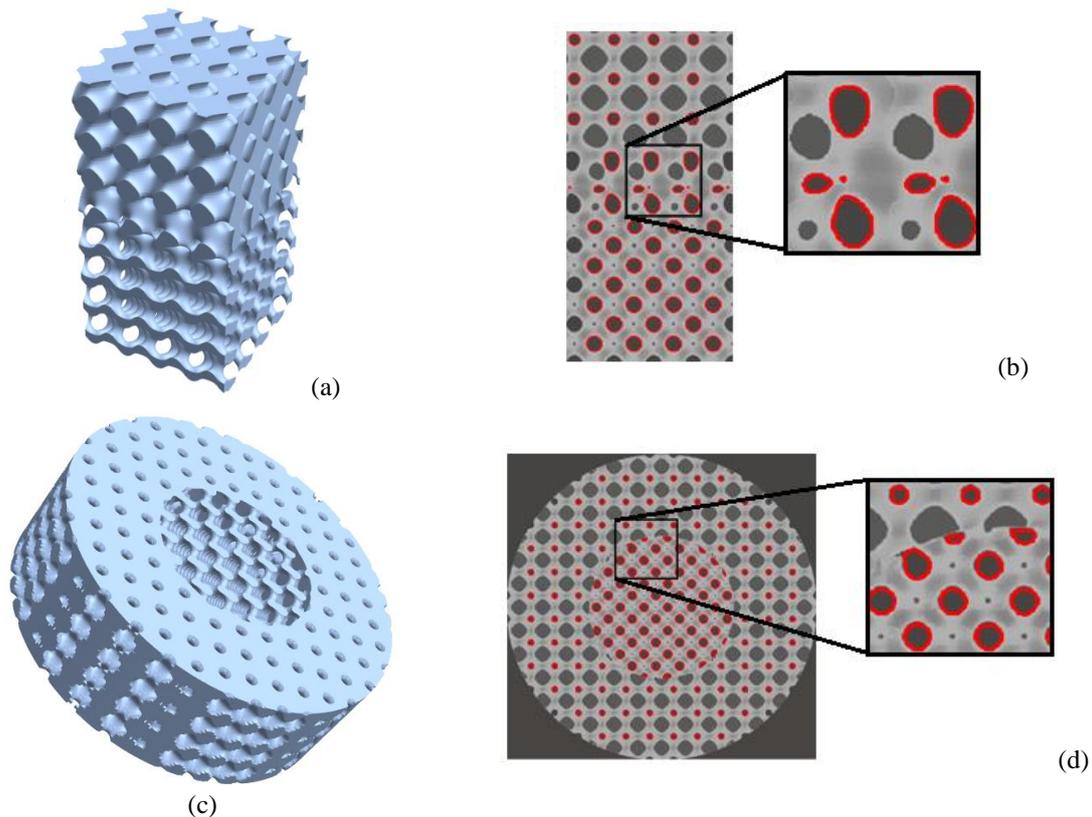


Figura 2. (a) y (b): Probeta prismática del experimento 3 ($CP=0.6$ y $CG=-0.7$) con su correspondiente foto procesada para tamaño de poros. (c) y (d) Idem para la probeta cilíndrica del experimento 3.

Como puede notarse del detalle en la Figura 2, el algoritmo desecha aquellas partes abiertas que están en contacto con el borde. Aunque la foto aparece en colores grises, en realidad la segmentación se lleva a cabo sobre una versión binaria (negro y blanco) de cada foto para lograr el contraste adecuado para el análisis, tomando el fondo más oscuro de la figura como poros abiertos. En realidad lo que se obtiene mediante este método es un estimado de la porosidad o podríamos decir que es una porosidad superficial. No obstante como estas estructuras son totalmente conectadas, no existe porosidad oculta ni oclusiones. Además, aunque los poros en la parte frontal no tienen las mismas dimensiones que en la profundidad de la probeta, esto puede tenerse en cuenta al evaluar esta porosidad superficial en otras caras de la probeta. Un análisis más detallado necesitaría de cortes en la estructura 3D, lo cual puede ser tema de trabajos futuros.

Análisis de regresión de las estructuras P y G

En la Tabla 5 puede observarse que para cada una de las estructuras, en cada variable de respuesta, los p-valores de los coeficientes de regresión son mucho menores que el nivel de significación del 5 %, lo que indica que en todos los casos estos valores son significativamente diferentes de cero para el nivel de confianza de 95 % y no pueden ser eliminados del modelo. Los valores de R^2 indican que el modelo lineal escogido explica más del 99 % de la variabilidad en la porosidad y el tamaño de poros lo que se confirma además por los valores de R_{ajust}^2 que son muy próximos al 99 % e indican una buena confiabilidad en el modelo lineal dando una concordancia casi perfecta entre los valores observados o medidos con los predichos por las ecuaciones de regresión lineal.

Otros resultados de test estadísticos realizados sobre estos datos permiten concluir que el modelo de regresión lineal escogido es apropiado para la descripción de la dependencia funcional entre porosidad y tamaño de poros con el parámetro de diseño C. Para la estructura P, el test de Durbin-Watson (González, Liste, & Felpeto, 2013a) da valores de 2.31737 y 1.69889 para la porosidad y tamaño de poros,

respectivamente. En la estructura G los resultados son de 1.44619 y 2.07531 para porosidad y tamaño de poros, respectivamente. Estos valores permiten concluir que no existe autocorrelación entre los residuos de regresión para cada variable de respuesta al nivel de significación del 95%. Por otro lado, los test de Breusch-Pagan (González, Liste, & Felpeto, 2013b) realizados en cada variable y para cada estructura revelan que existe homocedasticidad en los residuos de regresión (varianza constante).

Para comprobar la distribución normal de los residuos de regresión se realizaron varias pruebas estadísticas como las de Kolmogorov-Smirnov (Corder & Foreman, 2009), Anderson-Darling (T. W. Anderson & Darling, 1952; D'Agostino & Stephens, 1986; Stephens, 1974) y Shapiro-Wilk (Shapiro, Wilk, & Chen, 1968) que realizan comparaciones entre distribuciones de probabilidad tomando como referencia la distribución normal. La prueba de Kolmogorov-Smirnov tiene mayor sensibilidad para valores próximos a la mediana de la distribución, mientras que la prueba de Anderson-Darling es más sensible a valores extremos cercanos a las colas de las distribuciones y la prueba de Shapiro-Wilk es muy definitiva para muestras pequeñas ($n < 50$). En todos los casos, los p-valores de cada uno de estos estimadores son mayores que el nivel de significación del 5 % indicando que los residuos de regresión tienen distribución normal, lo cual es un indicativo de la pertinencia del modelo lineal en cada caso.

Análisis de regresión de las estructuras híbridas GP

En la Figura 3 podemos observar los Gráficos de Pareto Estandarizados para la porosidad y el tamaño de poros de las estructuras híbridas prismáticas y cilíndricas. En las probetas cilíndricas los p-valores del efecto de interacción (AB) entre los factores son de 0.8422 y 0.2890 para la porosidad y el tamaño de poros respectivamente, por lo que al ser mayores que 0.05 indican que estos efectos pueden despreciarse y el modelo puede simplificarse al eliminar el término de interacción. En el caso de las probetas prismáticas esto también puede realizarse para la porosidad ($p=0.137204$) pero en el caso del tamaño de poros $p=0.02288 < 0.05$ por lo no debería ser eliminado del modelo. Sin embargo este valor es bastante cercano a 0.05 lo que implica que el efecto de interacción es muy débil y podría eliminarse.

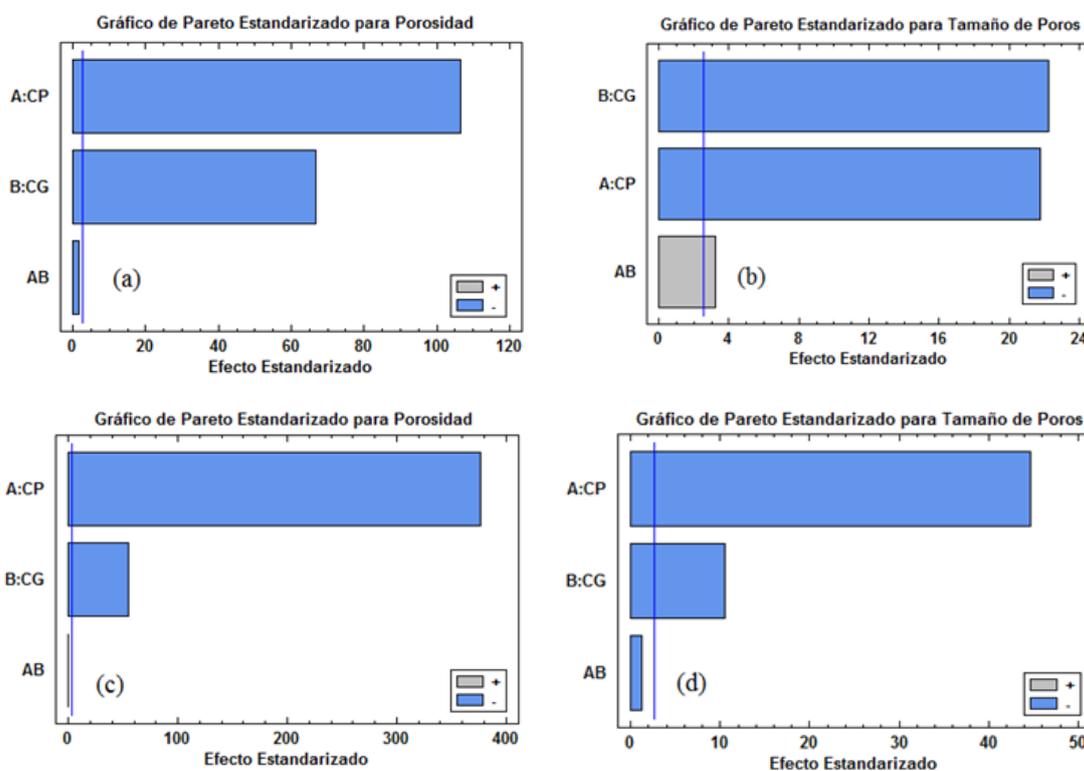


Figura 3. Gráficos de Pareto Estandarizados: (a) y (b) para la porosidad y tamaño de poros de las probetas prismáticas, (c) y (d) para las probetas cilíndricas.

Podemos apreciar que aún cuando se eliminan los efectos de interacción en el modelo del tamaño de poros para las probetas prismáticas (caso b de la Figura 3) se tiene que $R^2 = 0.984305$ lo cual es aún muy buen indicador de linealidad en el modelo simplificado. En todos los casos, el estadístico de Durbin-Watson se obtiene con p-valores muy superiores a 0.05 lo que indica que no existe autocorrelación serial entre los residuos de regresión al 95 % del nivel de confianza, lo que a su vez indica la pertinencia del modelo elegido.

Conclusiones

En el diseño de estructuras híbridas de SMTP mediante software CAS a partir de sus ecuaciones implícitas es necesario tener en cuenta la periodicidad de las SMTP por separado y controlar el tamaño de la celda unitaria de acuerdo a la precisión permitida por la impresora 3D. El software Mathematica es una opción viable para realizar este tipo de diseños dada la precisión y calidad del STL obtenido y la disponibilidad de un arsenal de funciones matemáticas para lograr los resultados.

El análisis de los datos de regresión muestra que los efectos de interacción entre los factores CG y CP, en cada modelo para las variables de respuesta de Porosidad y Tamaño de Poros, pueden ser despreciados y que en ambos casos se obtiene un modelo lineal generalizado que permite establecer una relación funcional entre los factores de diseño de cada estructura SMTP por separado y las variables de respuesta. Esto implica que los factores CG y CP que controlan la porosidad de manera lineal en cada SMTP por separado (G y P) también controlan la porosidad de forma lineal en el modelo híbrido. El tamaño de poros se controla también por los factores C y por el tamaño de la celda unitaria que en este experimento se ha mantenido igual para ambas SMTP y de esta forma se obtiene también un control lineal del tamaño de poros a partir de los factores CG y CP. Los modelos obtenidos son estadísticamente significativos hasta un 95 % de nivel de confianza.

Referencias bibliográficas

- Ahmadi, S. M., Yavari, S. A., Wauthle, R., Pouran, B., Schrooten, J., Weinans, H., & Zadpoor, A. A. (2015). Additively Manufactured Open-Cell Porous Biomaterials Made from Six Different Space-Filling Unit Cells: The Mechanical and Morphological Properties. *Materials*, 8, 1871-1896. doi:10.3390/ma8041871
- Amirkhani, S., Bagheri, R., & Zehtab Yazdi, A. (2012). Effect of pore geometry and loading direction on deformation mechanism of rapid prototyped scaffolds. *Acta Materialia*, 60(6), 2778-2789. doi:https://doi.org/10.1016/j.actamat.2012.01.044
- Anderson, D., Davis, H., Nitsche, J., & Scriven, L. (1990). Periodic surfaces of prescribed mean curvature. In *Physics of amphiphilic layers* (pp. 130-130): Springer.
- Anderson, T. W., & Darling, D. A. (1952). Asymptotic Theory of Certain "Goodness of Fit" Criteria Based on Stochastic Processes. *The Annals of Mathematical Statistics* (2), 193-212, 120.
- Bidan, C. M., Wang, F. M., & Dunlop, J. W. C. (2013). A three-dimensional model for tissue deposition on complex surfaces. *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*, 16(10), 1056-1070. doi:10.1080/10255842.2013.774384
- Blanquer, S. B., Werner, M., Hannula, M., Sharifi, S., Lajoinie, G. P., Eglin, D., Grijpma, D. W. (2017). Surface curvature in triply-periodic minimal surface architectures as a distinct design parameter in preparing advanced tissue engineering scaffolds. *BioFa*, 9(2), 025001.
- Bobbert, F., Lietaert, K., Eftekhari, A. A., Pouran, B., Ahmadi, S., Weinans, H., & Zadpoor, A. (2017). Additively manufactured metallic porous biomaterials based on minimal surfaces: A unique combination of topological, mechanical, and mass transport properties. *Acta Biomaterialia*, 53, 572-584.
- Corder, G. W., & Foreman, D. I. (2009). Chapter 2. Testing data for normality. In *Nonparametric statistics for non-statisticians: a step-by-step approach*. United States: John Wiley & Sons, Inc.
- Cuan-Urquizo, E., Barocio, E., Tejada-Ortigoza, V., Pipes, R. B., Rodriguez, C. A., & Roman-Flores, A. (2019). Characterization of the mechanical properties of FFF structures and materials: A review on the experimental, computational and theoretical approaches. *Materials*, 12(6), 895.

- Cuan-Urquizo, E., Yang, S., & Bhaskar, A. (2015). Mechanical characterisation of additively manufactured material having lattice microstructure. Paper presented at the IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering.
- D'Agostino, R. B., & Stephens, M. A. (Eds.). (1986). Goodness-of-fit techniques. United States: Marcel Dekker, Inc.
- Farah, S., Anderson, D. G., & Langer, R. (2016). Physical and mechanical properties of PLA, and their functions in widespread applications — A comprehensive review. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 107, 367-392. doi:<https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.06.012>
- Gandy, P. J. F., Bardhan, S., Mackay, A. L., & Klinowski, J. (2001). Nodal surface approximations to the P,G,D and I-WP triply periodic minimal surfaces. *Chemical Physics Letters*, 336(3), 187-195. doi:[https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(00\)01418-4](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(00)01418-4)
- Giannitelli, S. M., Accoto, D., Trombetta, M., & Rainer, A. (2014). Current trends in the design of scaffolds for computer-aided tissue engineering. *Acta Biomaterialia*, 10(2), 580-594. doi:<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.10.024>
- González, C. G., Liste, A. V., & Felpeto, A. B. (2013a). Apéndice I. Tablas Estadísticas: Tabla de Durbin-Watson. In *Tratamiento de datos con R, STATISTICA y SPSS* (pp. 875). España: Editorial Díaz de Santos.
- González, C. G., Liste, A. V., & Felpeto, A. B. (2013b). Capítulo XI. Regresiones. In *Tratamiento de datos con R, STATISTICA y SPSS* (pp. 460). España: Editorial Díaz de Santos.
- Han, L., & Che, S. (2018). An Overview of Materials with Triply Periodic Minimal Surfaces and Related Geometry: From Biological Structures to Self-Assembled Systems. *Advanced Materials*, 30(17), 1705708. doi:10.1002/adma.201705708
- Hollister, S. J. (2005). Porous scaffold design for tissue engineering. *Nature Materials*, 4(7), 518-524. doi:10.1038/nmat1421
- Jung, Y., & Torquato, S. (2005). Fluid permeabilities of triply periodic minimal surfaces. *Physical Review E*, 72(5), 056319.
- Kanczler, J. M., Wells, J. A., Gibbs, D. M. R., Marshall, K. M., Tang, D. K. O., & Oreffo, R. O. C. (2020). Bone tissue engineering and bone regeneration. In R. Lanza, R. Langer, J. P. Vacanti, & A. Atala (Eds.), *Principles of Tissue Engineering* (5th ed.). United States of America: Elsevier Inc.
- Knychala, J., Bouropoulos, N., Catt, C., Katsamenis, O., Please, C., & Sengers, B. (2013). Pore geometry regulates early stage human bone marrow cell tissue formation and organisation. *Annals of Biomedical Engineering*, 41(5), 917-930.
- Lee, J. S., Cha, H. D., Shim, J. H., Jung, J. W., Kim, J. Y., & Cho, D. W. (2012). Effect of pore architecture and stacking direction on mechanical properties of solid freeform fabrication-based scaffold for bone tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 100(7), 1846-1853.
- Malinauskas, M., Skliutas, E., Jonušauskas, L., Mizeras, D., Šešok, A., & Piskarskas, A. (2015). Tailoring bulk mechanical properties of 3D printed objects of polylactic acid varying internal micro-architecture (Vol. 9505), SPIE.
- Maskery, I., Sturm, L., Aremu, A. O., Panesar, A., Williams, C. B., Tuck, C. J., . . . Hague, R. J. M. (2017). Insights into the mechanical properties of several triply periodic minimal surface lattice structures made by polymer additive manufacturing. *Polymer*. doi: 10.1016/j.polymer.2017.11.049.
- Meeks III, W. H. (1990). The theory of triply periodic minimal surfaces. *Indiana University Mathematics Journal*, 39, 877-936.
- Melchels, F. P. W., Bertoldi, K., Gabbriellini, R., H., V. A., Feijen, J., & Grijpma, D. W. (2010). Mathematically defined tissue engineering scaffold architectures prepared by stereolithography. *Biomaterials*, 31(27), 6909-6916. doi:<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.06.012>
- Montazerian, H., Davoodi, E., Asadi-Eydivand, M., Kadkhodapour, J., & Solati-Hashjin, M. (2017). Porous scaffold internal architecture design based on minimal surfaces: A compromise between permeability and elastic properties. *Materials & Design*, 126, doi: 10.1016/j.matdes.2017.04.009
- Moroni, L., de Wijn, J. R., & van Blitterswijk, C. A. (2006). 3D fiber-deposited scaffolds for tissue engineering: Influence of pores geometry and architecture on dynamic mechanical properties. *Biomaterials*, 27(7), 974-985. doi:<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.07.023>
- Naing, M. W., Chua, C. K., Leong, K. F., & Wang, Y. (2005). Fabrication of customised scaffolds using computer-aided design and rapid prototyping techniques. *Rapid Prototyping Journal*, 11(4), 249-259. doi:10.1108/13552540510612938

- Nikolova, M. P., & Chavali, M. S. (2019). Recent advances in biomaterials for 3D scaffolds: A review. *Bioactive Materials*, 4, 271-292. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2019.10.005>
- Norato, J. A., & Johnson, A. J. W. (2011). A Computational and Cellular Solids Approach to the Stiffness-Based Design of Bone Scaffolds. *Journal of Biomechanical Engineering*, 133, 091003-091001:8091003-8091001. doi:10.1115/1.4004994
- Restrepo, S., Ocampo, S., Ramírez, J. A., Paucar, C., & García, C. (2017). Mechanical properties of ceramic structures based on Triply Periodic Minimal Surface (TPMS) processed by 3D printing. *Journal of Physics: Conference Series*, 935(012036). doi:10.1088/1742-6596/935/1/012036
- Saito, E., Kang, H., Taboas, J. M., Diggs, A., Flanagan, C. L., & Hollister, S. J. (2010). Experimental and computational characterization of designed and fabricated 50:50 PLGA porous scaffolds for human trabecular bone applications. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 21(8), 2371-2383. doi:10.1007/s10856-010-4091-8
- Shapiro, S. S., Wilk, M. B., & Chen, H. J. (1968). A Comparative Study of Various Tests for Normality. *Journal of the American Statistical Association*, 63(324), 1343-1372. doi:10.2307/2285889
- Stephens, M. A. (1974). EDF Statistics for Goodness of Fit and Some Comparisons. *Journal of the American Statistical Association*, 69(347), 730-737. doi:10.2307/2286009
- Wu, D., Spanou, A., Diez-Escudero, A., & Persson, C. (2019). 3D-printed PLA/HA composite structures as synthetic trabecular bone: A feasibility study using Fused Deposition Modelling. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 103, doi:<https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2019.103608>
- Yang, N., Quan, Z., Zhang, D., & Tian, Y. (2014). Multi-morphology transition hybridization CAD design of minimal surface porous structures for use in tissue engineering. *Computer-Aided Design*, 56, 11-21. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cad.2014.06.006>
- Yang, N., & Zhou, K. (2014). Effective method for multi-scale gradient porous scaffold design and fabrication. *Materials Science and Engineering: C*, 43, 502-505. doi:<https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.07.052>
- Zadpoor, A. A. (2014). Bone tissue regeneration: the role of scaffold geometry. *Biomaterials Science*, 1-34.

DOI: <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2021.5.05>

Carralero-Paredes, A., Suárez-León, A.A., Sónora-Mengana, A., García-Naranjo, J.C. (2021). Detección de arritmias a partir de la determinación de la frecuencia cardiaca con fotopleletismografía. *Orange Journal*, 3(5), 42-52. <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2021.5.05>

Detección de arritmias a partir de la determinación de la frecuencia cardiaca con fotopleletismografía

Arrhythmia detection based on heart rate from photoplethysmography

Recibido: 23 de junio de 2021 Aceptado: 1 de agosto de 2021

Escrito por:

Arianna Carralero-Paredes¹⁵

<https://orcid.org/0000-0003-1169-2375>

Alexander A. Suárez-León¹⁶

<https://orcid.org/0000-0002-9393-4552>

Alexander Sónora-Mengana¹⁷

<https://orcid.org/0000-0003-1649-3383>

Juan C. García-Naranjo¹⁸

<https://orcid.org/0000-0001-7872-6758>

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) cobran la vida de cerca de 18 millones de personas cada año, constituyendo la principal causa de muerte e incapacidad en el mundo. Entre las enfermedades cardiovasculares, las arritmias cardiacas son las más comunes. Desde hace varios años, nuevos estudios han destacado las potencialidades de la onda fotopleletismográfica para detectar arritmias, superando en sencillez y reducción de costos a la electrocardiografía (ECG). En este estudio se propone un método de detección de picos sistólicos de la onda fotopleletismográfica para determinar la frecuencia cardiaca y con ello establecer la presencia de taquicardia, bradicardia o asístole. El método de detección de picos sistólicos calcula la primera derivada de la señal previamente filtrada. A continuación aplica un proceso de umbralización. Finalmente, en una etapa de agrupamiento se emplea el algoritmo DBSCAN. El algoritmo de detección de picos fue evaluado en 42 señales de una base de datos internacional multiparamétrica para la estimación del RR. La evaluación del método mostró alta exactitud y precisión (0 ± 2 ms) y una sensibilidad y valor predictivo positivo del 99 %. Estos resultados permiten determinar la frecuencia cardiaca con una exactitud y precisión de 0 ± 1 latido por minuto. Además, este algoritmo es evaluado en clasificación de arritmias utilizando 155 señales de la base de datos del PhysioNet/Computing in Cardiology Challenge del 2015. Para esta evaluación el algoritmo mostró resultados aceptables en la detección de asístole, bradicardia y taquicardia. La sensibilidad y el valor predictivo positivo fue del 79% y 88% para asístole, 74% y 64% para bradicardia y, 80% y 99% para taquicardia respectivamente. La efectividad del método puede afectarse en registros de señales con grandes variaciones de amplitud y/o con relaciones señal-ruido (SNR) bajas. No obstante, los resultados en estas condiciones son aceptables y son muy buenos en señales de alto SNR.

Palabras claves: arritmias, clasificación, detección de picos sistólicos, frecuencia cardiaca, onda fotopleletismográfica.

¹⁵ Ingeniera Biomédica. Centro Provincial de Electromedicina. Santiago de Cuba. Cuba.

¹⁶ Dr. C Profesor Titular. Universidad de Oriente. Santiago de Cuba. Cuba.

¹⁷ Dr. C. Investigador Agregado. Centro de biofísica Médica. Santiago de Cuba. Cuba.

¹⁸ Dr. C Profesor Titular. Centro de biofísica Médica. Santiago de Cuba. Cuba.

Abstract

Cardiovascular diseases (CVD) kill about 18 million people each year which constitute the leading cause of death and disability worldwide. Among cardiovascular diseases, cardiac arrhythmias are the most common. For several years, new studies have highlighted the potential of the photoplethysmographic wave to detect arrhythmias, surpassing in simplicity and cost reduction to electrocardiography (ECG). This study proposes a method of detecting systolic peaks of the photoplethysmographic wave to determine the heart rate and establish the presence of tachycardia, bradycardia, or asystole. The systolic peak detection method calculates the first derivative of the previously filtered signal. It then applies a thresholding process. Finally, in a clustering stage, the DBSCAN algorithm is used. The peak detection algorithm was evaluated on 42 signals from an international multiparametric database for RR estimation. The evaluation of the method showed high accuracy and precision (0 ± 2 ms). The sensitivity and positive predictive value were 99%. These results allow determining the heart rate with accuracy and precision of 0 ± 1 beats per minute. The algorithm was evaluated in arrhythmia classification using 155 signals from the PhysioNet/Computing in Cardiology Challenge 2015 database. For this evaluation, the algorithm showed acceptable results for detecting asystole, bradycardia, and tachycardia. The sensitivity and positive predictive values were 79% and 88% for asystole, 74% and 64% for bradycardia, and 80% and 99% for tachycardia, respectively. The method's effectiveness may be affected in signals with significant variations in amplitude or low signal-to-noise ratios (SNR). However, the results under these conditions are still acceptable and are very good at high SNR signals.

Key words: arrhythmias, classification, systolic peak detection, heart rate, photoplethysmographic wave.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte a nivel mundial cobrando cerca de 17,9 millones de vidas cada año, lo cual representa un estimado del 32% de todas las muertes registradas en el mundo. Más de tres cuartas partes de las defunciones por ECV se producen en los países de ingresos bajos y medios (Coviello, 2020). En Cuba en el año 2020, las enfermedades cardíacas cobraron la vida de cerca de 30 mil personas, constituyendo la principal causa de muerte en el país. Entre las enfermedades cardíacas, las arritmias cardíacas son muy comunes. Las arritmias fueron responsables de 921 muertes en ese año (Constantén et al, 2020).

En la actualidad el método principal para diagnosticar arritmias es mediante la utilización del electrocardiograma (ECG). El ECG es la representación gráfica de la actividad eléctrica del corazón. Esta técnica es utilizada para valorar la condición del corazón en forma no invasiva. Pese a que el ECG es el estándar para la detección de arritmias, requiere de electrodos adheridos a la piel. Estos electrodos pueden causar irritación cutánea y necesitan ser reemplazados en intervalos regulares cuando se emplean en monitorización ambulatoria.

Desde hace varios años las señales fotoplethysmográficas se han convertido en un nuevo método para monitorizar el ritmo cardíaco. La técnica fotoplethysmográfica permite emplear dispositivos menos complejos y con menor número de electrodos que el ECG. La fotoplethysmografía (FPG) es una técnica de medición óptica simple y de bajo costo que puede emplearse para detectar los cambios de volumen sanguíneo en el lecho microvascular de un tejido (Castaneda et al, 2018) Las variaciones del volumen de sangre están en correspondencia con cada eyección del corazón, por lo que es posible determinar la frecuencia cardíaca midiendo las variaciones de la intensidad de la luz captada. La frecuencia cardíaca (FC) es numéricamente igual al inverso del intervalo entre despolarizaciones auriculares contiguas (Vázquez Seisdedos, 2001). La estimación de este parámetro permite detectar y analizar algunas arritmias cardíacas. Se denomina arritmia cardíaca a aquellos trastornos en la formación y/o conducción de los impulsos cardíacos que implican además una alteración del ritmo cardíaco (García et al, 2015). El rango normal de FC en la mayoría de los adultos es de 60-100 latidos por minuto (lpm) y varía en dependencia de la condición física de la persona. Una FC más elevada de lo normal se considera que la persona sufre de taquicardia; por el contrario, si la FC es más baja se considera bradicardia, mientras que la ausencia del ritmo cardíaco por más de 4 segundos se considera asístole (Saqib et al, 2015).

Considerando lo anteriormente expuesto el objetivo de este trabajo es presentar un nuevo método de detección de picos sistólicos de la onda fotopleletismográfica que permita determinar la frecuencia cardiaca y con ello detectar la presencia de taquicardia, bradicardia o asístole. Para ello se realizó primeramente un preprocesamiento a la señal y se detectaron los picos sistólicos empleando la fusión de dos métodos: derivada de la señal y un método de agrupamiento. Con los picos detectados se estimó la frecuencia cardiaca para finalmente discriminar entre cuatro grupos: normal, asístole, bradicardia y taquicardia.

Marco Teórico

La onda fotopleletismográfica está formada por una componente pulsátil atribuida a los cambios cardiacos sincrónicos en el volumen de sangre con cada latido del corazón. Esta componente pulsátil está superpuesta en una línea base de variación lenta atribuidas a la respiración, la actividad del sistema nervioso simpático y la termorregulación (Allen, 2007). La sencillez de esta técnica hace que la FPG sea práctica para el monitoreo en el hogar y una buena alternativa para el diagnóstico de ECV. Esto ha motivado el interés en las investigaciones que utilizan las potencialidades de la FPG para detectar aquellas arritmias caracterizadas por alterar el ritmo cardiaco (Asensi et al, 2021).

Existen varios estudios para la detección y/o clasificación de arritmias. La mayoría de los estudios que utilizan solamente la onda fotopleletismográfica están orientados a la identificación de fibrilación auricular (Bonomi et al, 2018), (Poh et al, 2018), (Rezaei Yousefi, 2018), (Shashikumar et al, 2017), (Stankevičius et al, 2016). Para otros tipos de arritmias además de la utilización tradicional del ECG se incorpora la onda fotopleletismográfica (Eerikäinen et al, 2015), (Fallet et al, 2015), (Kalidas & Tamil, 2015), (Clifford et al, 2015), (Sadr et al, 2015). No obstante, el uso de la FPG en la mayoría de los casos ha sido para mejorar el rendimiento de los algoritmos propuestos y no como método de detección o clasificación independiente. En (Paradkar & Chowdhury, 2017) se propone un método que potencia el valor predictivo positivo en la detección de 4 tipos de ritmos irregulares: taquicardia, bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular. En (Polanía et al, 2015) se propone un método que utiliza Máquinas de Vectores de Soporte para clasificar usando fotopleletismografía contracciones ventriculares prematuras (CVP) y taquicardia ventricular (TV) dentro de un grupo de señales que contienen además ritmo sinusal normal (RSN) y contracciones supraventriculares prematuras (CPSV). El presente estudio propone un algoritmo para detectar asístole, bradicardia y taquicardia, basado en la determinación de la FC a partir de la señal de FPG.

El artículo está estructurado como sigue: la sección Materiales y Métodos describe el algoritmo y la metodología de evaluación y en las secciones de Resultados y Discusión se muestran y discuten los resultados obtenidos. Finalmente se enuncian las conclusiones fundamentales.

Materiales y Métodos

Para la determinación de la frecuencia cardiaca a partir de la señal fotopleletismográfica es necesario primeramente detectar los picos sistólicos. El método de detección de picos propuesto está compuesto por tres etapas de procesamiento: filtrado, búsqueda de candidatos y detección del pico sistólico, ver figura 1.

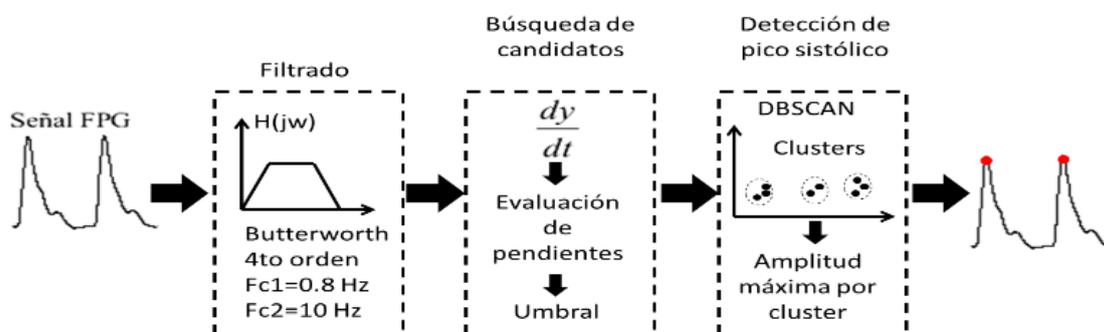


Figura 1. Diagrama en bloques del método de detección automática del pico sistólico. Elaboración propia.

La FPG suele estar contaminada por ruidos y artefactos producto de: movimiento, variaciones de la luz ambiental, ubicación del sensor, respiración del paciente, características de la piel (humedad, color, grosor), entre otros (Jung et al., 2007). Para reducir la influencia de estos factores, el algoritmo incluye un filtro Butterworth pasa-banda de cuarto orden con $fc1=0.8$ Hz y $fc2=10$ Hz y fase cero (se trabajará con señales ya previamente adquiridas y anotadas).

El algoritmo opera en una ventana deslizante de 10 s con solapamiento del 25%. En la ventana de análisis se determinan los máximos mediante la primera derivada haciendo una búsqueda de los cambios de signo de positivo a negativo. Para cada máximo se almacena el valor de la posición. Posteriormente se calculan dos umbrales, uno equivalente al 10% de la mediana de la señal y el otro equivalente al 30% de la amplitud máxima de la señal en la ventana de análisis. El primer umbral se toma para eliminar las pequeñas oscilaciones que pueden surgir alrededor de la línea base producto a la desconexión de los electrodos o a la ocurrencia de una asístole. El segundo umbral se utiliza para limitar la búsqueda de los candidatos, evitando la detección de varios picos diastólicos. Para cada ventana de análisis los valores de la FPG correspondientes a los máximos detectados en la derivada son comparados con los umbrales. Se almacena un 1 en la posición de cada pico que supera ambos umbrales y 0 en otro caso. El vector binario generado contiene las posiciones de los candidatos a picos sistólicos.

A continuación, el algoritmo DBSCAN (Density-Based Spatial Clustering of Applications with Noise) realiza un proceso de corrección de los picos detectados. DBSCAN es un algoritmo de agrupamiento basado en densidades diseñado para encontrar grupos de forma arbitraria (Ester et al, 1996). Este algoritmo se fundamenta en la idea de que los objetos que conforman una región densa (determinada por un umbral) deben agruparse juntos en un mismo grupo. El algoritmo busca regiones de alta densidad en el espacio de características que se encuentran separadas por regiones de menor densidad. DBSCAN agrupa los puntos que se encuentran a una distancia límite, que en este caso se ha tomado igual a la mitad del periodo refractario del corazón en muestras, 0.25 segundos (Guyton, 2006). En los parámetros de configuración de DBSCAN se emplea la función distancia 'cityblock'. Una vez realizado el agrupamiento se detecta la amplitud máxima de la señal correspondiente a cada uno de los grupos formados y se almacena la posición temporal de la misma.

El algoritmo de detección de picos se evaluó con la base de datos multiparamétrica CapnoBase.org para la estimación del RR (Karlen et al, 2013). Esta base de datos cuenta con 42 señales de electrocardiografía, fotopleitismografía y capnografía muestreadas a 300 Hz. Para la evaluación del algoritmo de detección de los picos sistólicos propuesto se determinó para cada registro la exactitud (μ) y la precisión (σ) según,

$$\mu = \frac{1}{N} \sum_{i=0}^N P_{ref} - P_{alg} \quad \sigma = \sqrt{\frac{1}{N-1} ((P_{ref} - P_{alg}) - \mu)^2}$$

donde N es el total de picos anotados en la base de datos.

Para evaluar la capacidad de detección del algoritmo se calculó para cada señal la sensibilidad (Se), valor predictivo positivo ($P+$) y especificidad (Sp) mediante,

$$Se = \frac{VP}{VP + FN} \quad P+ = \frac{VP}{VP + FP} \quad Sp = \frac{VN}{VN + FP}$$

Donde: VP -Verdadero Positivo, FN -Falso Negativo, FP -Falso Positivo

Como índice de rendimiento global se calcularon los valores medios de la exactitud y de la precisión en base a todos los registros. Una vez detectados los picos sistólicos se determinó la frecuencia cardiaca para cada señal utilizando la siguiente fórmula:

$$FC = (\text{No. Picos} \cdot fs \cdot 60) / n ,$$

siendo n la muestra del último pico detectado y fs la frecuencia de muestreo.

La clasificación de arritmias se realiza usando un subconjunto de la base de datos del PhysioNet/Computing in Cardiology Challenge 2015 (Clifford et al, 2015), (Eerikäinen et al, 2015). Esta base de datos incluye 750 registros de 5 min con eventos verdaderos y falsos de arritmias (asístole, bradicardia, taquicardia, fibrilación ventricular y taquicardia ventricular). Cada registro contiene dos derivaciones de ECG y una o más señales pulsátiles (fotopleletismografía, presión de sangre arterial, respiración). Las señales han sido muestreadas a 250 Hz y recogen la anotación, ya sea verdadera o falsa, del tipo de arritmia detectada, en los últimos 10 segundos del registro.

Del total de registros de la base de datos se seleccionaron 155 que corresponden a eventos positivos de asístole, bradicardia y taquicardia que a su vez incluyen la FPG. Los 155 registros se distribuyen según: 19 de asístole, 38 de bradicardia y 98 de taquicardia. El algoritmo se realizó en Python 3.4 usando NumPy y SciPy.

Resultados

La evaluación del algoritmo de detección de picos se muestra en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1.
Índices de rendimiento del algoritmo para los registros del 1 al 21. Elaboración propia.

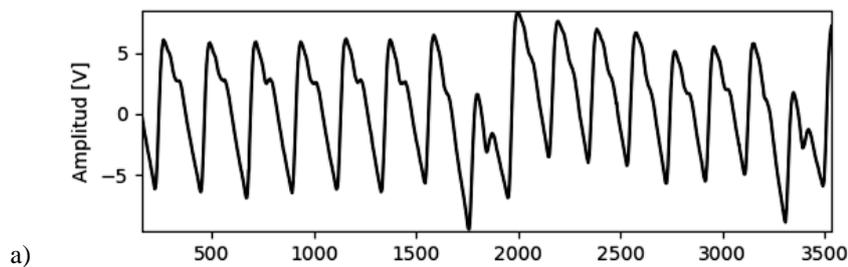
No.	Señales	μ (ms)	σ (ms)	FP	FN	VP	Se (%)	+P (%)	FC (lpm)	FC _{ref} (lpm)
1	0009_8min	0	2	0	0	816	100	100	102	102
2	0015_8min	1	2	0	0	960	100	100	120	120
3	0016_8min	2	2	9	0	1002	100	98	125	126
4	0018_8min	2	2	3	0	1126	100	99	140	141
5	0023_8min	1	2	0	0	817	100	100	102	102
6	0028_8min	1	2	0	0	588	100	100	73	73
7	0029_8min	3	3	0	0	545	100	100	68	68
8	0030_8min	-2	4	2	3	927	99	99	115	117
9	0031_8min	0	2	0	65	546	86	100	67	67
10	0032_8min	1	5	28	2	683	99	95	87	85
11	0035_8min	2	3	18	0	899	100	97	112	112
12	0038_8min	2	4	0	0	956	100	100	119	120
13	0103_8min	-1	1	0	0	827	100	100	103	103
14	0104_8min	0	2	0	0	911	100	100	114	114
15	0105_8min	0	2	4	3	527	99	99	65	66
16	0115_8min	1	2	22	0	750	100	96	94	96
17	0121_8min	1	2	0	0	580	100	100	72	72
18	0122_8min	0	2	0	0	588	100	100	72	73
19	0123_8min	-1	2	6	0	715	100	99	89	90
20	0125_8min	0	2	0	0	626	100	100	78	78
21	0127_8min	0	2	4	0	616	100	99	77	77

Tabla 2.
Índices de rendimiento del algoritmo para los registros del 22 al 42. Elaboración propia.

No.	Señales	μ (ms)	σ (ms)	FP	FN	VP	Se (%)	+P (%)	FC (lpm)	FC _{ref} (lpm)
22	0128_8min	1	2	0	0	540	100	100	67	67
23	0133_8min	-3	2	0	1	569	99	100	71	71
24	0134_8min	0	2	0	1	578	99	100	72	72
25	0142_8min	0	2	1	0	739	100	99	92	92
26	0147_8min	0	2	8	1	519	100	98	65	66
27	0148_8min	-4	2	0	0	623	100	100	78	78
28	0149_8min	1	2	2	0	458	99	100	57	57
29	0150_8min	1	2	12	0	511	100	97	64	64
30	0309_8min	1	1	3	0	510	100	99	63	64
31	0311_8min	-4	1	0	0	555	100	100	69	69
32	0312_8min	0	1	23	0	422	100	94	53	54
33	0313_8min	1	1	0	0	587	100	100	73	73
34	0322_8min	-6	2	0	0	589	100	100	73	73
35	0325_8min	0	1	0	0	585	100	100	73	73
36	0328_8min	0	1	8	0	636	100	98	79	79
37	0329_8min	1	1	0	0	701	100	100	87	89
38	0330_8min	0	1	0	0	600	100	100	75	75
39	0331_8min	0	1	0	0	538	100	100	67	68
40	0332_8min	1	1	0	0	590	100	100	73	74
41	0333_8min	0	1	8	0	560	100	98	70	72
42	0370_8min	1	1	26	0	577	100	95	71	73
		0 ± 2 ms		187	276	27992	99	99	0 ± 1 lpm	

La figura 2 muestra el proceso de detección paso a paso. Un pico se considera detectado (verdadero positivo) si la salida del algoritmo se encuentra en una ventana de ± 50 ms alrededor de la anotación.

A continuación, se clasifican 155 registros de la base de datos del PhysioNet/Computing in Cardiology Challenge del 2015. Estos registros contienen eventos de arritmias clasificadas en: Asístole, Bradicardia y Taquicardia. El criterio de clasificación es el siguiente: se define como asístole a la ausencia de ritmo cardiaco por al menos 4 segundos, taquicardia se asocia a una FC por encima de 100 l/m y la bradicardia a una FC por debajo de 60 lpm. En el caso de que el valor de la FC calculada por el algoritmo resulte en el intervalo 60-100 lpm se considera una clase adicional: *Normal*. No obstante, todos los registros empleados pertenecen a alguna de las tres clases señaladas anteriormente. Cuando la salida del algoritmo resulte Normal, esta se tomará como un FN en el cálculo de la sensibilidad y el valor predictivo positivo. En la Tabla 3 se muestra un resumen de los resultados del algoritmo.



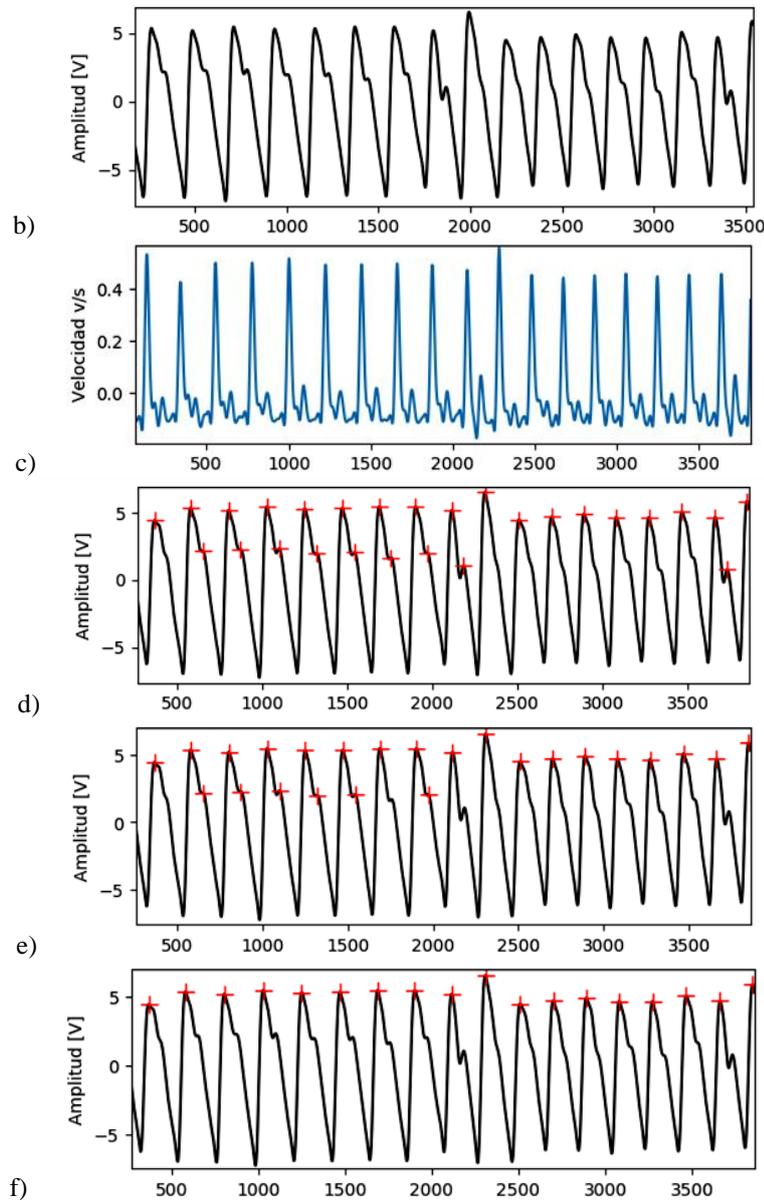


Figura 2. Pasos del algoritmo: a) señal sin filtrar, b) señal filtrada, c) primera derivada, d) selección de candidatos a picos sistólicos según la derivada, e) primera depuración de los candidatos con el umbral adaptativo, f) salida del algoritmo DBSCAN. Elaboración propia.

Tabla 3.

Resultados de la salida del algoritmo en la clasificación de arritmias. Elaboración propia.

Clases	Cantidad de registros	Salida de clasificación				Se %	P+ %	Sp %
		Asístole	Bradicardia	Taquicardia	Normal			
Asístole	19	15	3	0	1	79	83	96
Bradicardia	38	1	27	6	4	71	69	89
Taquicardia	98	2	9	85	2	87	93	84
Total	155	18	39	91	15			

Discusión

Los picos no detectados (FN) se deben al umbral seleccionado en el algoritmo (30% de la amplitud máxima de la señal en la ventana de análisis). Este umbral afecta en mayor medida a las señales que poseen grandes diferencias de amplitud de picos contiguos.

Los falsos positivos (FP) en su mayoría se deben a detecciones donde la morfología de la señal se ve afectada por artefactos. En estas zonas los expertos no realizaron anotaciones en los latidos a ambos lados de la región afectada por no considerarlos latidos completos. En la figura 3 se muestra la detección de dos falsos positivos por este motivo. En el registro número 10 además de presentarse esta situación, los falsos positivos detectados están dados porque el algoritmo detectó 13 picos diastólicos.

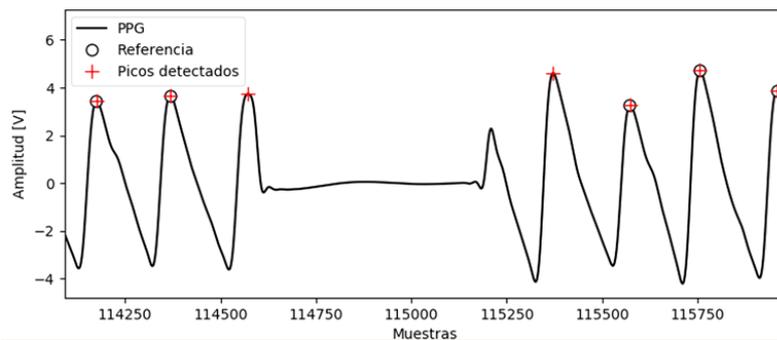


Figura 3. Falsos Positivos detectados por el algoritmo. Elaboración propia.

El algoritmo para la detección de los picos sistólicos de la FPG mostró una exactitud y precisión altas (0 ± 2 ms) al igual que la estimación de la frecuencia cardiaca (0 ± 1 lpm).

En la detección de arritmias el algoritmo mostró una Se y P+ aceptables, fundamentalmente en la clasificación de taquicardia. Para 5 registros (b311, b124s, b4551, b456s, b5116s), el algoritmo detecta picos diastólicos, lo cual afecta la estimación de la frecuencia cardiaca, dando lugar a una clasificación normal o taquicardia en lugar de bradicardia, ver figura 4a. En 6 registros (t506s, t6791, t7471, t4771, t3431, t7471) con apreciables variaciones de amplitud en el segmento de análisis, el algoritmo no detecta todos los picos existentes, esto trae consigo que la FC estimada disminuya y se detecte como bradicardia o normal un registro con anotación de taquicardia, figura 4b.

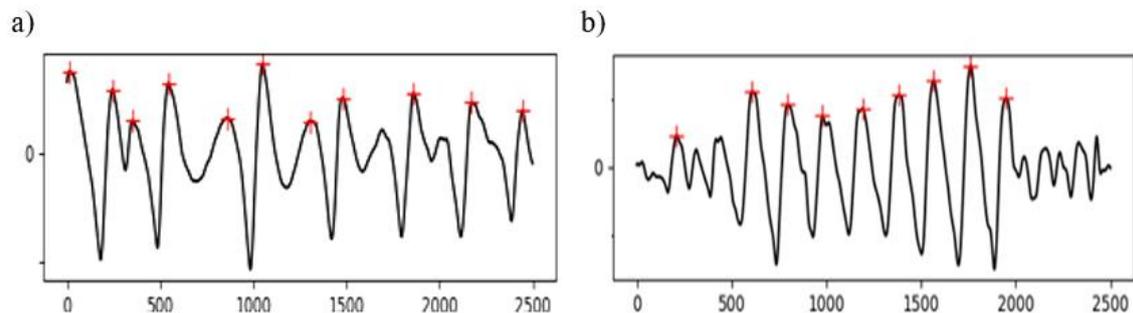


Figura 4. a) Registro b124s con anotación “bradicardia” y salida del algoritmo “normal” debido a la detección de picos diastólicos, b) registro t7471 con anotación “taquicardia” y salida del algoritmo “bradicardia”. Elaboración propia.

A esto se suman 18 registros con baja relación señal-ruido que afectan los resultados del algoritmo, por ejemplo el registro a1611, ver figura 5.

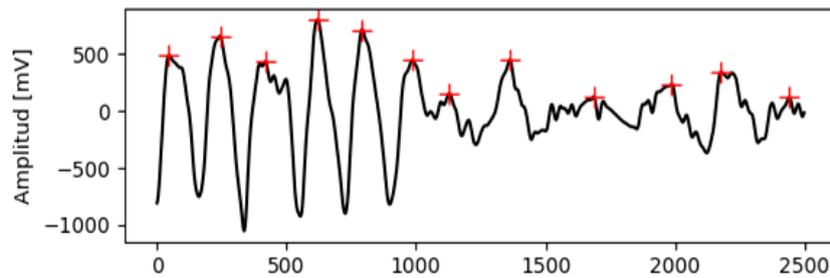


Figura 5. Registro a1611, señal ruidosa con anotación “asístole” y salida del algoritmo “bradicardia”. Elaboración propia.

Estos errores son consecuencia de que el umbral calculado se basa en la amplitud máxima de la señal en la ventana de análisis. Esto implica que ante grandes variaciones de amplitud el umbral estimado adquiere un valor elevado provocando la pérdida de picos en la ventana. Además, el método propuesto detecta los picos diastólicos más pronunciados que superan el umbral. Para la primera base de datos la estimación de la FC no se ve afectada por estos fallos del algoritmo ya que la FC estimada se realiza sobre todo el registro. La cantidad de picos existentes en estos registros tienen una media de 666 anotaciones, por lo que pocos FP o FN tienen un menor impacto. Sin embargo, estos fallos tienden a afectar significativamente la estimación de la frecuencia cardiaca para cortos espacios de tiempo. Esto se hace notar más en la segunda base de datos porque el análisis se realiza en 10 segundos de la señal. En esas condiciones un FP o un FN afecta el cálculo de la FC considerablemente.

Para evaluar el rendimiento general del algoritmo se calculó la exactitud (*Acc*) y el error (*Err*) global definidos según,

$$Acc = \frac{\sum_{i=1}^3 VP_i}{\sum_{i=1}^3 VP_i + VN_i + FP_i + FN_i} \quad Err = \frac{\sum_{i=1}^3 FP_i + FN_i}{\sum_{i=1}^3 VP_i + VN_i + FP_i + FN_i}$$

Donde: *VP*-Verdadero Positivo, *VN*-Verdadero Negativo, *FN*-Falso Negativo, *FP*-Falso Positivo

El algoritmo tiene una exactitud global de un 82% y un error del 18%. Aunque el algoritmo clasifica correctamente las señales menos ruidosas, la frecuencia cardiaca en intervalos cortos de tiempo en señales con baja relación señal-ruido o contaminadas con artefactos es un indicador poco robusto. En consecuencia, la detección de arritmias por este método se ve comprometida sustancialmente.

En (Paradkar & Chowdhury, 2017) se propone un método para detectar la presencia de 5 clases de arritmias utilizando la señal de FPG:: taquicardia, bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular. Este estudio utiliza también la base de datos del PhysioNet/Computing in Cardiology Challenge del 2015. Los autores utilizan un total de 569 señales ya que su objetivo principal es disminuir falsas alarmas en la detección de arritmias por lo que utilizan registros con presencia o no de una de las 5 clases. En la Tabla 4 se muestran los valores de *Se* y *Sp* para ambos estudios.

Tabla 4.

Tabla comparativa entre dos métodos de detección de arritmias por FPG. Elaboración propia.

Estudios	Tipos de arritmia					
	Asístole		Bradicardia		Taquicardia	
	Se (%)	Sp (%)	Se (%)	Sp (%)	Se (%)	Sp (%)
(Paradkar & Chowdhury, 2017)	85	95	88	73	97	77
Este estudio	79	96	71	89	87	84

El presente estudio muestra una Se más baja, sin embargo, posee una Sp más elevada. Aunque en (Paradkar & Chowdhury, 2017) no se brindan los valores de P+ y Acc, observando el comportamiento de la Se y Sp se puede deducir que el método que se propone en este estudio tiende a detectar menos FP. Además se debe agregar que en (Paradkar & Chowdhury, 2017) se realiza una evaluación de la calidad de la señal. Los registros utilizados son aquellos que cumplen al menos con el 60% del índice de calidad de la señal calculado.

Conclusiones

El algoritmo de detección de picos sistólicos propuesto muestra una alta exactitud y precisión con la primera base de datos, no obstante falla ante señales con grandes diferencias de amplitud entre picos relativamente cercanos. La clasificación de arritmias basadas en la utilización de la frecuencia cardiaca extraída de la señal de fotopletiografía es posible en señales relativamente limpias y con pocos artefactos. Aunque la efectividad del método propuesto puede afectarse en registros de señales con grandes variaciones de amplitud o con relaciones señal-ruido bajas, los resultados en estas condiciones son aceptables y muy buenos en señales de calidad. En circunstancias de bajo SNR se pueden evaluar métodos avanzados de pre-procesamiento u otros enfoques como: inteligencia artificial, modelos gaussianos, máquinas de vectores soporte, entre otros. Estos métodos no solo se basan en la estimación de la frecuencia cardiaca para la clasificación de arritmias, sino que explotan información de otras características de la señal.

Referencias Bibliográficas

- Allen, J. (2007). Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiological measurement*, 28(3), R1.
- Asensi, J. O., de Francisco, M. T. I., Pérez, Ó. C., de Carranza, M. J. S. T., Rubio, J. A., Palop, C. P., ... & Dolz, L. M. (2021). Estudio RITHMI, capacidad diagnóstica de un monitor de ritmo cardiaco para la detección automática de fibrilación auricular. *Revista Española de Cardiología*, 74(7), 602-607.
- Bonomi, A. G., Schipper, F., Eerikäinen, L. M., Margarito, J., Van Dinther, R., Muesch, G., ... & Dekker, L. R. (2018). Atrial fibrillation detection using a novel cardiac ambulatory monitor based on photo-plethysmography at the wrist. *Journal of the American Heart Association*, 7(15), e009351.
- Castaneda, D., Esparza, A., Ghamari, M., Soltanpur, C., & Nazeran, H. (2018). A review on wearable photoplethysmography sensors and their potential future applications in health care. *International Journal of Biosensors & Bioelectronics*, 4, 195-202. doi: DOI: 10.15406/ijbsbe.2018.04.00125
- Clifford, G. D., Silva, I., Moody, B., Li, Q., Kella, D., Shahin, A., ... & Mark, R. G. (2015). The PhysioNet/computing in cardiology challenge 2015: reducing false arrhythmia alarms in the ICU. Paper presented at the 2015 Computing in Cardiology Conference (CinC).
- Constantén, S.B., Pepe, D.S and Mona, P. (2020). Anuario Estadístico de Salud 2020. Ministerio de Salud Pública de Cuba.
- Coviello, J. S. (2020). ECG interpretation made incredibly easy!: Lippincott Williams & Wilkins.
- Eerikäinen, L. M., Vanschoren, J., Rooijackers, M. J., Vullings, R., & Aarts, R. M. (2015, September). Decreasing the false alarm rate of arrhythmias in intensive care using a machine learning approach. In 2015 Computing in Cardiology Conference (CinC) (pp. 293-296). IEEE.
- Ester, M., Kriegel, H. P., Sander, J., & Xu, X. (1996, August). A density-based algorithm for discovering clusters in large spatial databases with noise. In *kdd* (Vol. 96, No. 34, pp. 226-231).
- Fallet, S., Yazdani, S., & Vesin, J. M. (2015, September). A multimodal approach to reduce false arrhythmia alarms in the intensive care unit. In 2015 Computing in Cardiology Conference (CinC) (pp. 277-280). IEEE.
- García, E. G., Gómez, F. G., Pion, M. G., & Alonso-Colmenares, M. G. (2015). Arritmias cardíacas en urgencias. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(87), 5175-5184.
- Guyton, A.C. (2006). *Tratado de fisiología medica*. Brasil: Elsevier
- Jung, D. K., Kim, G. R., Kim, K. N., Choi, B. C., Suh, D. J., Jeon, G. R., & Ye, S. Y. (2007). Changes of pulse wave velocity in arm according to characteristic points of pulse wave. Paper presented at the 2007 International Conference on Convergence Information Technology (ICCIT 2007).

- Kalidas, V. and Tamil, L. S. (2015). Enhancing accuracy of arrhythmia classification by combining logical and machine learning techniques. Paper presented at the 2015 Computing in Cardiology Conference (CinC).
- Karlen, W., Raman, S., Ansermino, J. M., & Dumont, G. A. (2013). Multiparameter respiratory rate estimation from the photoplethysmogram. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 60(7), 1946-1953.
- Paradkar, N., & Chowdhury, S. R. (2017). Cardiac arrhythmia detection using photoplethysmography. Paper presented at the 2017 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC).
- Poh, M. Z., Poh, Y. C., Chan, P. H., Wong, C. K., Pun, L., Leung, W. W. C., ... & Siu, C. W. (2018). Diagnostic assessment of a deep learning system for detecting atrial fibrillation in pulse waveforms. *Heart*, 104(23), 1921-1928.
- Polanía, L. F., Mestha, L. K., Huang, D. T., & Couderc, J. P. (2015). Method for classifying cardiac arrhythmias using photoplethysmography. Paper presented at the 2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC).
- Rezaei Yousefi, Z. (2018). Atrial Fibrillation Detection from Photoplethysmography Data Using Artificial Neural Networks. (Master), Tampere University of Technology.
- Sadr, N., Huvanandana, J., Nguyen, D. T., Kalra, C., McEwan, A., & de Chazal, P. (2015, September). Reducing false arrhythmia alarms in the ICU by Hilbert QRS detection. In 2015 Computing in Cardiology Conference (CinC) (pp. 1173-1176). IEEE.
- Saqib, N., Papon, M. T. I., Ahmad, I., & Rahman, A. (2015). Measurement of heart rate using photoplethysmography. In 2015 International Conference on Networking Systems and Security (NSysS) (pp. 1-6). IEEE.
- Shashikumar, S. P., Shah, A. J., Li, Q., Clifford, G. D., & Nemati, S. (2017, February). A deep learning approach to monitoring and detecting atrial fibrillation using wearable technology. In 2017 IEEE EMBS International Conference on Biomedical & Health Informatics (BHI) (pp. 141-144). IEEE.
- Stankevičius, D., Petrėnas, A., Sološenko, A., Grigutis, M., Januškevičius, T., Rimševičius, L., & Marozas, V. (2016). Photoplethysmography-based system for atrial fibrillation detection during hemodialysis. In XIV Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing 2016 (pp. 79-82). Springer, Cham.
- Vázquez Seisdedos, C.R. (2001). Análisis del ECG en monitorización ambulatoria para el diagnóstico cardíaco y la predicción de muerte cardíaca súbita. Universitat Politècnica de Catalunya.

DOI: <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2021.5.06>

Alonso Jané, C.M., Escobedo Nicot, M., Orúe Sánchez, G., & Galano Compte, A. (2021). Comparativa de métodos de segmentación para el análisis automático de cromosomas humanos. *Orange Journal*, 3(5), 53-62.
<https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2021.5.06>

Comparativa de métodos de segmentación para el análisis automático de cromosomas humanos

Comparison of segmentation methods for the automatic analysis of human chromosomes

Recibido: 24 de agosto de 2021

Aceptado: 1 de noviembre de 2021

Escrito por:

Carla Maria Alonso Jané¹⁹

<https://orcid.org/0000-0002-0618-6833>

Miriela Escobedo Nicot²⁰

<https://orcid.org/0000-0003-1103-3169>

Goar Orúe Sánchez²¹

<https://orcid.org/0000-0002-1651-3789>

Alexeis Galano Compte²²

<https://orcid.org/0000-0003-3683-1917>

Resumen

Las anomalías cromosómicas son una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en la población humana. El análisis de los cromosomas es empleado en la citogenética para evaluar la presencia de defectos genéticos y otras enfermedades por la visualización de la estructura de los mismos. Este procedimiento se realiza mediante la observación de muestras usando un microscopio óptico, lo cual resulta ser largo y repetitivo y deviene gran esfuerzo para los especialistas que deben permanecer, a veces durante horas, observando en el microscopio los campos visuales para emitir un criterio. En este caso, un análisis automático eficaz ayudaría al trabajo rutinario del citogenetista. La clasificación cromosómica automática incluye tres partes principales: el preprocesamiento y la segmentación de las imágenes, la extracción de características y la posterior clasificación. La etapa de segmentación viene a ser una de las más importantes, pues a partir de ella es que se detectan y aíslan cromosomas simples o agrupamientos de cromosomas para realizar el posterior procesamiento. El presente trabajo tiene como objetivo realizar una revisión de diversos métodos utilizados para la segmentación de imágenes de cromosomas humanos. Se resumen algunas de las principales técnicas y métodos empleados recientemente en esta área de investigación y se discuten las principales ventajas y limitaciones de los métodos de segmentación estudiados.

Palabras clave: análisis automático de cromosomas humanos, cariotipo, cromosomas, métodos de segmentación, segmentación de imágenes.

Abstract

Chromosomal abnormalities are a common cause of morbidity and mortality in the human population. Chromosome analysis is used in cytogenetics to evaluate the presence of genetic defects and other diseases by visualizing their structure. This procedure is carried out by observing samples using an optical microscope, which turns out to be long and repetitive and becomes a great effort for specialists who must remain, sometimes for hours, observing the visual fields in the microscope to emit a criterion. In this case, an efficient automatic analysis would aid the routine work of the cytogeneticist. Automatic chromosome

¹⁹ Ms.C. Profesor Auxiliar. Universidad de Guantánamo. Profesor. Procesamiento digital de imágenes médicas. Cuba.

²⁰ Dr.C. Profesor Titular. Universidad de Oriente. Profesor. Procesamiento de imágenes y visión por computador. Santiago de Cuba, Cuba.

²¹ Ms.C. Profesor Asistente. Universidad de Guantánamo. Cuba.

²² Lic. Profesor Instructor. Universidad de Guantánamo. Procesamiento digital de imágenes médicas. Cuba.

classification includes three main parts: image preprocessing and segmentation, feature extraction, and subsequent classification. The segmentation stage becomes one of the most important, since it is from this stage that single chromosomes or clusters of chromosomes are detected and isolated for further processing. The present work aims to carry out a review of various methods used for the segmentation of images of human chromosomes. Some of the main techniques and methods recently used in this research area are summarized and the main advantages and limitations of the segmentation methods studied are discussed.

Key Words: automatic analysis of human chromosomes, chromosomes, image segmentation, karyotype, segmentation methods.

Introducción

Los cromosomas son estructuras complejas ubicadas en el núcleo de las células. Compuestos por ADN, histonas, otras proteínas, ARN y polisacáridos, en ellos se encuentra codificada la información genética transmitida por los progenitores; su denominación viene de *chromo*, que significa color y *soma* que significa cuerpo (Trejo Bahena & Sánchez González, 2012). El núcleo de cada célula humana contiene 23 pares de cromosomas, excepto en algunas células como, por ejemplo, los espermatozoides, los óvulos o los eritrocitos (Joe Hin Tjio & Levan, 1956). Estos 23 pares se organizan en 22 pares, denominados autosomas y un par de cromosomas sexuales (X e Y) que diferencia ambos sexos (hombre XY y mujer XX). El análisis de las anomalías cromosómicas (ya sean de tipo numéricas y estructurales) se realiza a través del cariotipo, el cual es obtenido a partir de muestras de sangre periférica, muestras de médula ósea (Qiu et al., 2014) y en las embarazadas, del líquido amniótico (Qiu et al., 2013); a estas muestras se le aplica una tinción con un colorante fluorescente y se cultivan para estimular la división celular, después de un tiempo óptimo en cultivo, las células se encuentran en metafase y mediante el microscopio es posible visualizar y obtener imágenes de los cromosomas, ver Figura 1.

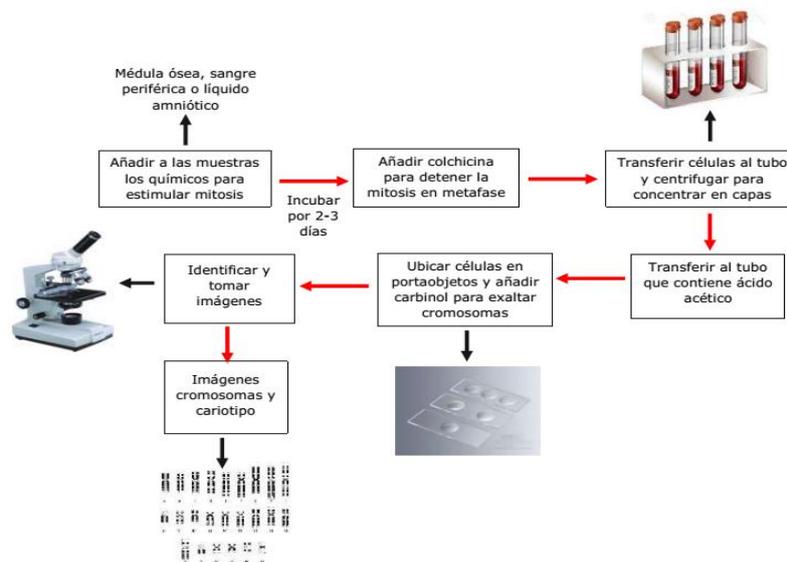


Figura 1. Proceso de extracción de las muestras cromosomas en etapa de metafase. Fuente: Elaboración propia.

A partir de este análisis se determina el tamaño y forma de los cromosomas de acuerdo a 24 clases que han sido definidas por el Sistema Internacional de Nomenclatura para los cromosomas humanos (ISCN, por sus siglas inglés). La organización por tamaño y por tipo en un diagrama se le conoce como cariógrama. Este procedimiento resulta ser largo y repetitivo y deviene gran esfuerzo para los especialistas que deben permanecer, a veces durante horas, observando en el microscopio los campos visuales para emitir un criterio. En este sentido la clasificación cromosómica automática permite reducir la intervención del especialista y con ello el tiempo de construcción del cariógrama. Esta clasificación incluye cuatro partes

principales: el preprocesamiento de las imágenes, la segmentación de los cromosomas, la extracción de características y la clasificación.

La etapa de segmentación viene a ser una de las más importantes, pues a partir de ella es que se detectan y aíslan cromosomas simples o agrupamientos de cromosomas para realizar el posterior procesamiento. Debido que los cromosomas son objetos no rígidos, pueden estar doblados, tocándose o superpuestos, la separación exitosa entre ellos, es vital para una clasificación correcta. En los últimos años, se han desarrollado diversas herramientas automáticas para segmentar los cromosomas (Agam & Dinstein, 1997), (Carothers & Piper, 1994), (Tanvi & Dhir, 2014), (Somasundaram & Nirmala, 2010). Pero el gran desafío para todas estas, es que los cromosomas no siempre se presentan rectos, sino que pueden encontrarse en diferentes orientaciones, pueden estar doblados, pueden tocarse entre sí o superponerse formando así agrupaciones (Jahani, Setarehdan, & Fatemzadeh, 2011). Para tratar de solucionar este problema, se han dado varias soluciones aproximadas (Li, Knoll, Wilkins, Flegal, & Rogan, 2016), (Nair, Remya, & Sabeena, 2015), (Somasundaram & Kumar, 2014), (Madian, Devaraj, Suganthi, & Brightlin, 2020); pero resulta que estos métodos aun no dan resultados 100% precisos.

Considerando todo lo expuesto, el presente trabajo tiene como objetivo realizar una revisión de seis métodos utilizados para la segmentación de imágenes de cromosomas humanos. En las secciones sucesivas del documento, se resumen las principales características de cada método, así como las ventajas y limitaciones de los mismos.

Marco Teórico

Para el desarrollo de la investigación se considera el período comprendido entre el año 2018 y el 2021. Los términos de búsqueda definidos para esta investigación son: cromosomas humanos, análisis de imágenes cromosomas humano, image processing y segmentación automática de cromosomas humanos. Luego de realizar una búsqueda breve, se encontraron algunos artículos de los que se extrajeron nuevas palabras clave. Estas palabras clave son: cariotipo humano, cromosomas en etapa de metafase, segmentación de cromosomas en metafase, extracción de características, pre-procesamiento de imágenes. Combinando las palabras claves encontradas con los primeros términos de búsqueda, formamos la cadena de consulta final de la siguiente manera: segmentación, extracción de características de imágenes de cromosomas humanos o análisis de imágenes cromosomas en etapa de metafase o segmentación y extracción de características de imágenes cromosomas humanos.

Para esta revisión, se escogieron artículos y referencias publicadas a partir de 2018, considerando los que tienen los siguientes criterios: artículos con objetivos de investigación bien definidos, con detalles sobre el proceso de segmentación, la extracción y presentación de los datos, todos ellos en relación a la obtención del cariotipo humano en etapa de metafase. Y que se hayan publicado en revistas o conferencias escritas en español o inglés.

Los siguientes tipos de documentos fueron excluidos: artículos bajo el proceso de discusión o que fueron remitidos a otros tipos de componentes de la sangre y no incluye los cromosomas humanos. Encuestas informales de literatura (sin preguntas de investigación definidas, sin proceso de búsqueda, sin proceso definido de extracción o análisis de datos). Artículos que se refieren a patologías relacionadas con cromosomas humanos que no afectan como tal la forma de los mismos (por ejemplo: el cáncer).

Metodología

En esta sección se describe brevemente los métodos de segmentación que se han tenido en cuenta para la realización de esta investigación. En total se valoraron seis métodos y se realizó el análisis considerando la cantidad de imágenes que se usan, si se realiza o no el pre- procesamiento de la imagen, la velocidad del método, las métricas consideradas, la tasa de error, la precisión, las herramientas empleadas, si se analizan o no los solapamientos de cromosomas y por último si se realiza la comparación con otros métodos.

Método de Altinsoy y colaboradores

Altinsoy y colaboradores (Altinsoy et al., 2019), proponen la segmentación de la imagen de banda G23 usando el método de segmentación U-net basado en una red neuronal convolucional. El modelo original U-net es una red neuronal simétrica totalmente convolucional que consta de dos partes: muestreo descendente (lado izquierdo) y muestreo ascendente (lado derecho). La idea fundamental que persigue este método es la de transferir la información espacial desde el codificador al decodificador (el codificador se encargará de extraer las características de la imagen, mientras que el decodificador se encargará de recuperar los detalles de los objetos proyectando las características extraídas en el espacio de píxeles, para obtener una clasificación de los mismos). Este tipo de conexiones, en las que se copian o se suman las salidas de unas capas a otras que no son inmediatamente posteriores, saltándose a capas intermedias, se denominan *skip connections*. Con la introducción de las *skip connections* en las redes lo que se busca es tratar de mejorar el detalle de la segmentación, y conseguir formas y bordes mucho más precisos.

En este estudio, se utiliza la arquitectura U-net pero realizando cambios relativos al número de mapas de características, el tamaño de las imágenes de entrada y salida, así como la inclusión de una capa de abandono después de los bloques convolucionales 4to (antes de la capa de agrupación máxima) y 5to para la evaluación del modelo.

Método de Sun y colaboradores

En (Sun et al., 2021), Sun y colaboradores investigan la aplicabilidad de las redes neuronales convolucionales dilatadas para la segmentación automática de cromatografía superpuesta. La tarea se logra incorporando circunvoluciones dilatadas mejoradas en la estructura de una red U-Net. Primero, la existencia de una convolución suavizada y dilatada, con una convolución separable y compartida (SS) y una convolución suavizada y dilatada con una operación de interacción de grupo (GI), son usadas dentro de la U-Net. Posteriormente, se proponen tres convoluciones dilatadas mejoradas, es decir las convoluciones dilatadas con el grupo compartido (GS), con la información completa (FI) y con la operación de interacción de grupo (FIGI) son aplicadas al modelo de segmentación de cromosomas superpuestos.

El rendimiento del modelo de segmentación U-Net se comparó con y sin la convolución dilatada mejorada. Todos los modelos propuestos con las convoluciones dilatadas mejoradas lograron mejores resultados de segmentación que el modelo básico U-net. Los resultados experimentales muestran que la convolución dilatada proporciona un rendimiento excelente para la segmentación cromosómica superpuesta.

Método de Menaka y Vaidyanathan

Menaka y Vaidyanathan (Menaka & Vaidyanathan, 2019), utilizan para la segmentación el algoritmo de maximización de expectativas (EM por sus siglas en inglés), sobre 30 conjuntos de imágenes obtenidas con la técnica de tinción multiespectral M-FISH, tomadas de la base de datos ADIR. Este algoritmo encuentra agrupaciones naturales dentro de los datos en función de los parámetros de entrada. Varias características de las imágenes como la intensidad de los píxeles, el color, la textura, la ubicación o la combinación de estas, se utilizan para la formación de clústeres.

El ciclo EM comienza con un paso de Expectativa (E) que es caracterizado por la siguiente ecuación:

$$E[Z_{ij}] = \frac{p(x = x_i | \mu = \mu_j)}{\sum_{n=1}^k p(x = x_i | \mu = \mu_n)} = \frac{e^{-\frac{1}{2\sigma^2} (x_i - \mu_j)^2}}{\sum_{n=1}^k e^{-\frac{1}{2\sigma^2} (x_i - \mu_n)^2}} \quad (1)$$

Esta ecuación representa que las expectativas (E) para el píxel z con respecto a la separación j, es igual a la probabilidad (p) de que x sea un píxel con brillo x_i , dado que μ es igual a μ_i dividido por la suma sobre todas las particiones k. El cuadrado de sigma representa la covarianza de los datos de los píxeles.

²³ Técnica de bandedo para mejorar la visualización de los cromosomas en metafase.

Una vez que se ha logrado el paso E y cada píxel tiene un peso o media para cada separación, comienza el paso M o paso de maximización. Este paso se explica mediante la siguiente ecuación:

$$\mu_j \leftarrow \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m E[Z_{ij}]x_i \quad (2)$$

Esta ecuación representa que el valor de separación j se cambia a la media ponderada de los valores de brillo del píxel, en donde las ponderaciones se obtienen a partir de la etapa de Expectación.

Método Arora

Arora en (Arora, 2019), presenta un enfoque de segmentación imágenes de cromosomas en metafase usando la técnica de contornos activos basados en regiones. Los que se basan en la evolución de contornos, y que se conocen en la literatura como contornos activos o modelos deformables, los cuales fueron propuestos con efectividad por primera vez por Kass y Terzopoulos (Kass, Witkin, & Terzopoulos, 1988). Estos métodos en algunas de sus variantes son capaces de obtener buenos resultados y converger a los contornos de interés, aunque las imágenes cuenten con un cierto nivel de ruido. Esta técnica utiliza los valores de intensidad local de las regiones cercanas de los objetos y encuentra los valores de intensidad aproximados a ambos lados del contorno. Los cromosomas que se tocan y están superpuestos son separados para encontrar los puntos de corte, usando puntos cóncavos y convexos a lo largo del límite de los grupos de cromosomas. El mejor corte será realizado utilizando los valores del gradiente de los puntos de corte.

Método de Shen y colaboradores

En (Shen et al., 2019), los autores proponen un algoritmo de segmentación de procesamiento conjunto que combina un algoritmo de agrupamiento con el método Watershed. El algoritmo de agrupamiento de K-Means se utiliza principalmente para implementar la agrupación automática, siendo un algoritmo de aprendizaje automático no supervisado y usado considerablemente. En este artículo se utilizan los algoritmos K-Means ++ y Watershed para la segmentación de cromosomas. En el primer paso, el algoritmo de agrupamiento elimina las impurezas de la imagen original y realiza la segmentación inicial. Después de que se completa el primer paso del agrupamiento, se genera una gran cantidad de grupos de cromosomas y se genera una pequeña cantidad de cromosomas individuales. Luego, los grupos de cromosomas seleccionados se vuelven a segmentar. Una vez finalizado este paso, las partes centrales de los cromosomas están teñidas de forma oscura en los bordes opuestos, este algoritmo de agrupamiento hace que los cromosomas sean más delgados, haciendo así que los cromosomas superpuestos a gran escala se logren separar. Para asegurar la consistencia de la morfología cromosómica, se utiliza el algoritmo Watershed. Este algoritmo segmenta aún más los cromosomas ligeramente contiguos, de manera, que los cromosomas individuales en el grupo de cromosomas puedan ser segmentados completamente. En este momento, los diferentes cromosomas se etiquetan con el punto de semilla como punto de referencia, y cada cromosoma puede ser separado de acuerdo con la etiqueta.

Método de Yilmaz y colaboradores

En (Yilmaz, Yang, Altinsoy, & Zhou, 2018), Yilmaz y colaboradores presentan un nuevo algoritmo de extremo a extremo para la segmentación de imágenes cromosómicas. Se comienza eliminando el fondo y las partes de la célula no deseadas. Debido a que el fondo cubre una gran parte de la imagen, su histograma alcanza su punto máximo en el nivel de gris del fondo. Luego, se eliminan los píxeles con un valor en una vecindad del nivel de gris del fondo. Después de esta eliminación, la imagen todavía tiene algunas partes de fondo oscuro entre los cromosomas y esto disminuye la precisión de la segmentación. Para deshacerse de ellos, se implementa el método de umbral adaptativo ponderado de Gauss que está inspirado en el umbral adaptativo local de Grisan (Grisan, Poletti, & Ruggeri, 2009). Dado que detectar y separar objetos que se tocan con un algoritmo recursivo es un trabajo que requiere mucho tiempo, se aplica una segmentación de cuenca binaria suave, en la máscara binaria de la imagen para separar los grupos de cromosomas que tienen un pequeño vínculo. Después de eso, todos los objetos conectados se examinan para saber, si se trata de un solo cromosoma o un grupo, utilizando sus características geométricas y esqueléticas. Para el resto de objetos en contacto, se encuentran puntos de corte apropiados usando cambios de curvatura y ángulo del límite, luego se calcula la transformación de distancia geodésica en escala de grises para separarlos.

Finalmente, se detectan regiones superpuestas de grupos y su centro, y así se divide la imagen del grupo, en regiones para que cada una de ellas contenga un verdadero punto de corte. Usando esos centros superpuestos, puntos de corte verdaderos e información del esqueleto de grupos superpuestos, se crean las diferentes combinaciones de posibles cromosomas.

Resultados y discusión

Para la validación de los resultados obtenidos en cada estudio se emplearon imágenes que fueron adquiridas por los propios investigadores o forman parte de bases de datos públicas, las cuales contienen información que se considera “ground truth”, para el proceso de segmentación. Los estudios presentados en (Arora, 2019) y (Menaka & Vaidyanathan, 2019), fueron evaluados en el conjunto de datos proporcionado por ADIR (Advanced Digital Imaging Research), base de datos integral, conformada por un conjunto de 200 imágenes basados en cariotipo humano, que se dividen en directorios y diapositivas. En (Sun et al., 2021), se entrenaron y validaron los datos, utilizando dos bases de datos públicas: Overlaps-13434, conformada por 13434 pares de cromosomas superpuestos y Overlaps-90667 conformada por 90667 pares de cromosomas superpuestos. En (Yilmaz et al., 2018), se utilizaron un conjunto de datos proporcionados por especialistas de manera manual, mientras que en (Shen et al., 2019), se obtuvieron las imágenes mediante un algoritmo en tres partes desarrollado en Visual Studio 2013, y el software fue implementado en C++.

En lo relativo a las etapas del procesamiento de imágenes, haciendo énfasis en el pre-procesamiento considerando la importancia de la misma para el resultado final de la segmentación, los artículos valorados emplean diferentes métodos. El pre-procesamiento, contribuye a la eliminación de ruido y restos en las imágenes de cromosomas. En (Altinsoy et al., 2019), (Arora, 2019) y (Shen et al., 2019), no consideran la realización de pre-procesamiento en las imágenes. En (Menaka & Vaidyanathan, 2019) para reducir el ruido y el ruido blanco, se emplea el filtro de mediana ponderada; los restos y núcleos presentes en la imagen se eliminan en función del tamaño y la circularidad. En (Yilmaz et al., 2018), las imágenes tienen un tono ruidoso y sombrío, y por tanto se propone un modelo en dos partes, la primera parte es para limpiar el fondo y la segunda parte es para el umbral aplicando el método de umbral adaptativo ponderado gaussiano.

En cuanto a la velocidad de los métodos desarrollados en (Sun et al., 2021), (Arora, 2019), (Shen et al., 2019) y (Yilmaz et al., 2018), no se especifica la velocidad obtenida al realizar la segmentación de las imágenes. En (Altinsoy et al., 2019), el modelo entrenado se prueba en varias imágenes y se necesitan alrededor de 0,25 s para segmentar una imagen. En (Menaka & Vaidyanathan, 2019), se considera que el método es rápido en comparación con los métodos de cariotipo estándar basados en píxeles.

Para la evaluaciones de los modelos propuestos se usan diferentes métricas, entre estas está la precisión utilizada en (Menaka & Vaidyanathan, 2019), (Arora, 2019) y (Shen et al., 2019); como una medida cuantitativa para estimar la salida, se calcula como sigue: la suma de los verdaderos positivos (TP) y los verdaderos negativos (TN), divididos por la suma de los verdaderos positivos (TP), los verdaderos negativos (TN), falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN). En (Altinsoy et al., 2019), se utilizó la distancia de Jaccard junto al coeficiente de similitud dice (DSC) como métricas de evaluación. La primera mide la disimilitud entre dos conjuntos de muestras (ground truth y resultado de la segmentación) y se define como el complemento del coeficiente de Jaccard; la segunda calcula el solapamiento espacial entre el resultado de la segmentación y el ground truth. En (Sun et al., 2021) se utilizan la función de pérdida de distancia de Jaccard para estimar cada parte de la segmentación y la precisión se utilizó como medida cuantitativa para estimar la salida. En (Yilmaz et al., 2018), no se especifica la métrica utilizada. La precisión de los métodos de segmentación estudiados se comportó de la siguiente manera: los más altos se obtuvieron en Yilmaz et al. (2018) con un 97,8%, Altinsoy et al. (2019) con un 96,97% y el método propuesto por Arora (2019) con un 96,7%. Con el método propuesto por Menaka & Vaidyanathan (2019), se obtuvo un 90,60%, mientras que la obtenida por Shen et al. (2019), fue la más baja con un 75,6%. En Sun et al. (2021), no se especifica.

En cuanto al análisis del error en la segmentación obtenida, con una tasa de error mínima se obtuvieron los resultados en (Altinsoy et al., 2019) y (Shen et al., 2019), mientras que en (Sun et al., 2021), (Menaka & Vaidyanathan, 2019) y (Yilmaz et al., 2018), no se especifica este dato. En los trabajos seleccionados se emplearon diferentes herramientas para realizar la segmentación. En (Shen et al., 2019), se utilizó Visual

Studio 2013 como herramienta para obtener las imágenes segmentadas; en (Sun et al., 2021), se utilizaron Python 3.6.7, Tensorflow1.3.0 y Pycharm 2017.2.4, para la segmentación. En (Altinsoy et al., 2019) el modelo fue implementado con Keras. En el caso de los trabajos presentados en (Menaka & Vaidyanathan, 2019), (Arora, 2019) y (Yilmaz et al., 2018), no refieren el uso de herramientas.

La segmentación de cromosomas superpuestos o cromosomas que se tocan, es la tarea más difícil en el procesamiento de imágenes cromosómicas porque depende completamente del procesamiento manual que se realice sobre la muestra, ello implica que la segmentación automática de cromosomas y la separación exitosa de esto, es un problema a resolver de vital importancia. Los resultados para este apartado en (Sun et al., 2021) son los más efectivos en la separación de cromosomas superpuestos por el método propuesto obteniendo un 99% de efectividad. En (Arora, 2019) el método propuesto obtuvo un 81% de éxito, mientras que en (Shen et al., 2019), se obtuvo un 75.6% y en (Yilmaz et al., 2018) en total, 6532 de 6678 cromosomas fueron separados correctamente para un 97.8%. En todos los casos los métodos propuestos obtuvieron los mejores resultados en la separación de cromosomas superpuestos, haciéndola su propósito principal. Las investigaciones que se presentan en (Altinsoy et al., 2019) y (Menaka & Vaidyanathan, 2019), no realizan análisis de solapamientos.

En todos los artículos revisados se realizan comparaciones con otros métodos. En (Altinsoy et al., 2019) el método propuesto U-Net + CNN, logró segmentar los cromosomas con errores muy pequeños, comparado con el método del umbral adaptativo local, arrojando que, en imágenes muy ruidosas el método U-Net + CNN, realiza la segmentación con pequeños errores, y cuando la imagen del cromosoma no es muy ruidosa, ambos métodos U-Net + CNN y umbral adaptativo local, tienen resultados satisfactorios. En (Altinsoy et al., 2019) fueron comparados además, los métodos de segmentación U-Net-SS, U-Net-GI, U-Net-GS, U-Net-FI y U-Net-FIGI con U-Net básico, resultando que todos los métodos propuestos tuvieron los mejores resultados en la segmentación de cromosomas superpuestos. El rendimiento del modelo de segmentación U-Net se comparó con y sin la convolución dilatada mejorada. Todos los modelos propuestos con las convoluciones dilatadas mejoradas lograron mejores resultados de segmentación que el modelo básico U-net. En (Menaka & Vaidyanathan, 2019) el algoritmo de segmentación de maximización de expectativas (EM), es utilizado para segmentar los cromosomas del fondo de la imagen y resultó ser más preciso que el algoritmo de Watershed, con el que fue comparado.

En (Arora, 2019) se compararon los resultados de la segmentación para los cromosomas que se tocan con los métodos Schwartzkopf's (Schwartzkopf, Bovik, & Evans, 2005), que propone una técnica de máxima verosimilitud para la clasificación-segmentación conjunta, Ji's (Ji, 1989) que presenta una división inteligente en el dominio de los cromosomas y Karveli's (Karvelis, Likas, & Fotiadis, 2010) que utiliza los métodos de la transformación de la cuenca hidrográfica (watershed transform) y la ruta de gradiente (gradient paths), donde el método propuesto, tuvo el mejor resultado. Y para los cromosomas superpuestos el método propuesto obtuvo también el mejor resultado comparado con Schwartzkopf's (Schwartzkopf et al., 2005) y Karveli's (Karvelis et al., 2010). Los resultados experimentales han mostrado un rendimiento bastante bueno. El método pudo determinar 1178 cromosomas que se tocan y 189 que están superpuestos. Los resultados de la segmentación para los cromosomas que se tocan son bastante alentadores en comparación con los métodos Schwartzkopf's 77%, Ji's 84.2%, Karveli's 90.6%, el método propuesto 96.7%. Pero los resultados para los cromosomas superpuestos no son tan satisfactorios Schwartzkopf's 34%, Karveli's 80.4%, método propuesto 81%. La segunda contribución significativa es que, es aplicable a cualquier tipo de imágenes cromosómicas como con bandas G o Imágenes con bandas Q.

En (Shen et al., 2019) se comparó K-Means ++ y Watershed con el algoritmo del umbral, obteniendo el algoritmo propuesto, los mejores resultados. En (Yilmaz et al., 2018) se comparó con los métodos de Ji, Liang (Ji, 1994) que propone una segmentación cromosómica completamente automática, Karveli's (Karvelis, Fotiadis, Syrrou, & Georgiou, s. f.) que presentan un método de transformación de cuencas recursiva (recursive Watershed Transform) y Grisan's (Grisan et al., 2009), que realizan una segmentación y desenlazado automático de cromosomas, en este caso el método propuesto obtuvo el mejor resultado. En (Yilmaz et al., 2018) se probó el método propuesto en 145 imágenes cromosómicas que contienen 6678 cromosomas, las mismas fueron obtenidas de forma manual por un experto con el objetivo de realizar la comparación con los resultados obtenidos. De total de cromosomas fueron extraídos correctamente 6532 (97,8%).

En la Tabla I, se hace un resumen de las principales características analizadas en los artículos valorados.

Tabla 1.
Análisis comparativo de métodos de segmentación en imágenes de cromosomas en metafase.

Características	U-Net + CNN (Altinsoy et al., 2019)	Convoluciones dilatadas + U-net (Sun et al., 2021)	EM (Menaka & Vaidyanathan, 2019)	Contornos activos basados en regiones (Arora, 2019)	K-Means ++ y Watershed (Shen et al., 2019)	Extremo a extremo (Yilmaz et al., 2018)
Número de imágenes	40	No especificada (BD pública)	30 conjuntos	Conjunto 200	15000	145
Pre-procesamiento de la imagen	no	no	si	no	no	si
Velocidad	0.25s para una imagen	No especificada	rápido	No especificada	No especificada	No especificada
Métricas consideradas	Distancia de Jaccard / coeficiente de similitud (DSC)	Distancia de Jaccard/ Accuracy	Accuracy	Accuracy	Accuracy	No especifica
Tasa de error	mínima	No especificada	No especificada	No especificada	mínima	No especificada
Precisión	96.97%	No especificada	90.60%	96.7%	75.6%	97.8%
Herramientas	Keras	Pycharm	no	no	Visual Studio 2013	no
Análisis de los solapamientos	no	si	no	si	si	si
Comparación con otros métodos	si	si	si	si	si	si

Considerando todo lo descrito anteriormente se pueden arribar a las siguientes limitaciones en segmentación automática de cromosomas con respecto a los seis artículos valorados:

- De los seis estudios seleccionados, tres utilizan imágenes adquiridas por los investigadores, el otro 50% emplea bases de datos públicas. Esto significa que los estudios analizados han probado y validado los enfoques propuestos en conjuntos de datos diferentes, por tanto, los resultados no son directamente comparables, pues depende de las características de las imágenes.
- En la mayor parte de los estudios analizados, no se tiene en cuenta el pre-procesamiento de las imágenes. Este paso resulta necesario principalmente para la eliminación de ruido y restos en las imágenes de cromosomas, pudiendo influir en una segmentación más eficiente.
- Solo en un 1 estudio se especifica la velocidad y en otro se dice que es rápida comparada con otros métodos, aunque no precisan cuán rápido. En 4 de los estudios, no se especifica la velocidad de los métodos propuestos. Por lo que, se considera que se deben tener en cuenta este parámetro, que permita una segmentación precisa de los cromosomas, sin comprometer el costo computacional.

- No en todos los casos se analizan el solapamiento de los cromosomas y en los que son analizados y tratados, no se obtienen en su totalidad todos los cromosomas superpuestos o que se tocan. Por lo que no se logra el 100% de la segmentación de manera automática.

Conclusiones

En este trabajo se examinan seis métodos desarrollados para la segmentación de cromosomas, área de investigación que aún representa un tema abierto. De acuerdo con los estudios revisados, no se puede garantizar el 100% de la segmentación y extracción precisa de manera totalmente automatizada de los cromosomas, debido a la naturaleza no rígida de estos. La mayor parte de los estudios informados ha probado y validado los enfoques propuestos en conjuntos de datos no estándar. Por tanto, los resultados no son directamente comparables, debido a los diferentes conjuntos de datos e imágenes cromosómicas que se han utilizado en cada estudio. Los mejores resultados en cuanto a precisión con más del 95%, los obtuvieron los enfoques utilizados en (Altinsoy et al., 2019), (Arora, 2019) y (Yilmaz et al., 2018), que pueden ser utilizados en la segmentación de imágenes de cromosomas y puede ayudar a reducir la complejidad de la tarea haciéndola más sencilla y eficiente. La revisión realizada contribuye a tener una visión general de los métodos de segmentación de imágenes de cromosomas en metafase, tarea que todavía requiere mucho tiempo y esfuerzo, con el fin de mejorar los sistemas para la detección eficiente de anomalías genéticas y diagnóstico de enfermedades.

Referencias Bibliográficas

- Agam, G., & Dinstein, I. (1997). Geometric Separation of Partially Overlapping Nonrigid Objects Applied to Automatic Chromosome Classification. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* <https://doi.org/10.1109/34.632981>
- Altinsoy, E., Yilmaz, C., Wen, J., Wu, L., Yang, J., & Zhu, Y. (2019). Raw G-Band Chromosome Image Segmentation Using U-Net Based Neural Network. *Artificial Intelligence and Soft Computing*, 117-126. Cham: Springer, https://doi.org/10.1007/978-3-030-20915-5_11
- Arora, T. (2019). A Novel Approach for Segmentation of Human Metaphase Chromosome Images Using Region Based Active Contours. *Int. Arab J. Inf. Technol.*, 16(1), 132-137
- Carothers, A., & Piper, J. (1994). Computer-aided classification of human chromosomes: a review. *Statistics and Computing*, 4(3), 161-171. <https://doi.org/10.1007/BF00142568>
- Grisan, E., Poletti, E., & Ruggeri, A. (2009, febrero 3). Automatic segmentation and disentangling of chromosomes in Q-band prometaphase images. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*. Recuperado 30 de agosto de 2021, de <https://dl.acm.org/doi/10.1109/TITB.2009.2014464>
- Jahani, S., Setarehdan, K., & Fatemizadeh, E. (2011). Automatic Identification of Overlapping/Touching Chromosomes in Microscopic Images Using Morphological Operators. 2011 7th Iranian Conference on Machine Vision and Image Processing, MVIP 2011 - Proceedings. <https://doi.org/10.1109/IranianMVIP.2011.6121574>
- Ji, L. (1989). Intelligent splitting in the chromosome domain. *Pattern Recognition*, 22(5), 519-532. [https://doi.org/10.1016/0031-3203\(89\)90021-6](https://doi.org/10.1016/0031-3203(89)90021-6)
- Ji, L. (1994). Fully automatic chromosome segmentation. *Cytometry*, 17(3), 196-208. <https://doi.org/10.1002/cyto.990170303>
- Joe Hin Tjio, & Levan, A. (1956). The chromosome number of man. *Hereditas: Genetiskt Arkiv*, (Band 42), 80-85.
- Karvelis, P., Fotiadis, D. I., Syrrou, M. V., & Georgiou, I. (s. f.). Segmentation of chromosome images based on a recursive watershed transform. In *IFMBE Proc.* Recuperado 2 de septiembre de 2021, de https://www.researchgate.net/publication/228367656_Segmentation_of_chromosome_images_based_on_a_recursive_watershed_transform
- Karvelis, P., Likas, A., & Fotiadis, D. I. (2010). Identifying touching and overlapping chromosomes using the watershed transform and gradient paths. *Pattern Recognition Letters*, 31(16), 2474-2488. <https://doi.org/10.1016/j.patrec.2010.08.002>
- Kass, M., Witkin, A., & Terzopoulos, D. (1988). Snakes: Active contour models. *International Journal of Computer Vision*, 1(4), 321-331. <https://doi.org/10.1007/BF00133570>

- Li, Y., Knoll, J. H., Wilkins, R. C., Flegal, F. N., & Rogan, P. K. (2016). Automated discrimination of dicentric and monocentric chromosomes by machine learning-based image processing. *Microscopy Research and Technique*, 79(5), 393-402. <https://doi.org/10.1002/jemt.22642>
- Madian, N., Devaraj, S., Suganthi, S. T., & Brightlin, B. C. (2020). Graph Partitioning approach for Segmentation of Banding Pattern of G-band Metaphase Human Chromosomes. 2020 International Conference on Computer Communication and Informatics (ICCCI), 1-5. Coimbatore, India: IEEE. <https://doi.org/10.1109/ICCCI48352.2020.9104123>
- Menaka, D., & Vaidyanathan, S. G. (2019). Expectation Maximization Segmentation Algorithm for Classification of Human Genome Image. 2019 3rd International Conference on Computing Methodologies and Communication (ICCMC), 1055-1059. <https://doi.org/10.1109/ICCMC.2019.8819686>
- Nair, R. M., Remya, R., & Sabeena, K. (2015). Karyotyping Techniques of Chromosomes: A Survey. *International Journal of Computer Trends and Technology*, 22(1), 30-34. <https://doi.org/10.14445/22312803/IJCTT-V22P107>
- Qiu, Y., Chen, X., Li, Y., Chen, W. R., Zheng, B., Li, S., & Liu, H. (2013). Evaluations of auto-focusing methods under a microscopic imaging modality for metaphase chromosome image analysis. *Analytical Cellular Pathology (Amsterdam)*, 36(0), 37. <https://doi.org/10.3233/ACP-130077>
- Qiu, Y., Song, J., Lu, X., Li, Y., Zheng, B., Li, S., & Liu, H. (2014). Feature selection for the automated detection of metaphase chromosomes: performance comparison using a receiver operating characteristic method. *Analytical Cellular Pathology (Amsterdam)*, 565392. <https://doi.org/10.1155/2014/565392>
- Schwartzkopf, W. C., Bovik, A. C., & Evans, B. L. (2005). Maximum-likelihood techniques for joint segmentation-classification of multispectral chromosome images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 24(12), 1593-1610. <https://doi.org/10.1109/TMI.2005.859207>
- Shen, X., Qi, Y., Ma, T., & Zhou, Z. (2019). A dicentric chromosome identification method based on clustering and watershed algorithm. *Scientific Reports*. Recuperado 2 de septiembre de 2021, de <https://www.nature.com/articles/s41598-019-38614-7>
- Somasundaram, D., & Kumar, V. V. (2014). Separation of overlapped chromosomes and pairing of similar chromosomes for karyotyping analysis. *Measurement*, 48, pp. 274-281, <https://doi.org/10.1016/J.MEASUREMENT.2013.11.024>
- Somasundaram, D., & Nirmala, M. (2010). Automatic segmentation and karyotyping of chromosomes using bio-metrics. *INTERACT-2010*. <https://doi.org/10.1109/INTERACT.2010.5706191>
- Sun, X., Li, J., Ma, J., Xu, H., Chen, B., Zhang, Y., & Feng, T. (2021, marzo 2). Segmentation of overlapping chromosome images using U-Net with improved dilated convolutions - IOS Press. Recuperado 2 de septiembre de 2021, de <https://content.iospress.com/articles/journal-of-intelligent-and-fuzzy-systems/ifs201466>
- Tanvi, T., & Dhir, R. (2014). An Efficient Segmentation Method for Overlapping Chromosome Images. *International Journal of Computer Applications*, 95, 29-32. <https://doi.org/10.5120/16560-4861>
- Trejo Bahena, N. I., & Sánchez González, D. J. (2012). *Biología Celular y Molecular*. México: Editorial Alfil, S.A. de C.V. Recuperado de <https://library.biblioboard.com/content/9c403008-9442-477a-9a93-acef21651096>
- Yilmaz, I. C., Yang, J., Altinsoy, E., & Zhou, L. (2018). An Improved Segmentation for Raw G-Band Chromosome Images. 2018 5th International Conference on Systems and Informatics (ICSAI), 944-950. <https://doi.org/10.1109/ICSAI.2018.8599328>



ORANGE JOURNAL