

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author

NUEVAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS DE LAS ENFERMEDADES RESPIRATORIAS. ANÁLISIS DE IMAGEN

March 17, 2016

José Antonio Fiz Fernández
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
Servicio de Neumología
Badalona. Spain

Tutores:

Profesor Enrique Monte Moreno. TALP Research Center, UPC Barcelona,
Spain

Profesor Marcos Faundez Zanuy. Escola Universitària Politècnica de Mataró,
Tecnocampus Mataró, Spain.

INDICE

1. Índice 2-3
2. Motivación personal y agradecimientos 4-7
3. Introducción 8-13
4. Estudio 1. Análisis de las imágenes de ganglios mediastinos recogidas mediante ultrasonografía intrabronquial. Dimensión fractal.
Abstract 16
Introducción 17-18
Hipótesis de trabajo y objetivos 19
Material y Métodos 20-24
Resultados 25
Discusión 26-30
Conclusiones 31
Anexo. Introducción al análisis de imagen mediante el cálculo de la dimensión fractal.
Anexo 1: Introducción a la dimensión fractal 38-42
Anexo 2: Aplicaciones médicas de la fractalidad 43-47
Anexo 3: Ultrasonidos e imagen. 48-57
5. Estudio 2. Test de la Tuberculina medido mediante termografía por infrarrojos.
Abstract 66-67
Introducción 68-69
Hipótesis de trabajo y objetivos 70-71
Material y Métodos 72-78
Resultados 79-80
Discusión 81-86
Conclusiones 86

Anexo. Introducción al análisis de la reacción tuberculínica mediante la imagen por infrarrojos. 98

Anexo 1: Principios físicos 99-109

Anexo 2: Análisis de infrarrojos en medicina 110-115

Anexo 3: Análisis de imagen 115-118

6. Estudio 3. Efecto a corto plazo de la oxigenoterapia medido mediante el análisis del trazado del dibujo en pacientes afectados de Hipoxemia crónica.

Abstract 121

Introducción 123-124

Hipótesis de trabajo y objetivos 125

Material y Métodos 126-129

Resultados 130-131

Discusión 132-136

Conclusiones 137

Anexo. Introducción al análisis del trazado de dibujo en pacientes afectados de Hipoxemia crónica. Conceptos neurológicos y funcionales respiratorios.

Anexo 1: Organización cerebral. El acto de escribir y dibujar 147-161

Anexo 2: Transporte de sangre. Flujo sanguíneo y metabolismo Cerebral 162-173

Anexo 3: Hipoxia e isquemia cerebral 174-176

Anexo 4: Efectos de la oxigenoterapia en la función cognitiva de los pacientes con una EPOC 177-178

7. Resumen y Conclusiones de la presente tesis 182-185

8. Summary and conclusions of the present thesis 186-189

9. Bibliografía 190-192

MOTIVACION PERSONAL Y AGRADECIMIENTOS

Durante esta última fase de mi vida profesional surgió la necesidad de dar respuesta a preguntas que durante años no había podido responder. Una de ellas era muy simple y a la vez comprometida. ¿Es posible para un profesional de la medicina realizar un estudio pormenorizado donde se integren en buena armonía los conocimientos médicos junto con los derivados del conocimiento de los diversos métodos aplicados en la rama de ingeniería?. La presente tesis creo que da una respuesta parcial a la cuestión. Y hago hincapié en el adjetivo de parcial debido a que ha sido imprescindible la colaboración de mis compañeros ingenieros para poder desarrollar los nuevos procedimientos diagnósticos que se presentan en esta tesis. Después de la experiencia vivida durante la realización del presente proyecto, he llegado a la conclusión de que es posible que un profesional de la medicina se integre en un equipo multidisciplinario aportando sus conocimientos y colaborando en la consecución de las metas propuestas. Pero para ello, el médico debe situarse en una posición intermedia entre los dos mundos y ser consciente de sus limitaciones. Con humildad y paciencia puede llegar a comunicar los dos mundos constituyéndose en puente o bisagra y siendo por tanto una de las piezas esenciales. Todo ello exige de la plena dedicación al proyecto, puesto que debe integrar muy diversos conocimientos y como todo en la vida, necesita de tiempo. Las ideas expuestas han surgido a lo largo de varios años y son consecuencia del quehacer profesional cotidiano, pero a su vez son fruto de la relación mantenida desde el año 1992 con mis compañeros ingenieros de la UPC. En general las hipótesis de trabajo surgen tras la necesidad de tener que dar solución a un problema asistencial. Pongo por ejemplo el caso de que al observar como los técnicos que miden la reacción cutánea alérgica a la PPD tenían en bastantes ocasiones verdaderas dificultades para definir mediante la ex-

ploración su positividad, había que mejorar de alguna manera el procedimiento. La respuesta biológica a la cuestión rutinaria fue simple. La inflamación y la vasodilatación producida por la reacción alérgica generan calor y este calor desprendido a través de la piel se puede medir mediante una cámara de infrarrojos. El siguiente paso a seguir fue el de automatizar el procedimiento y para ello era del todo necesaria la colaboración de un ingeniero, habiéndose argumentado ya la hipótesis de trabajo y aclarados los objetivos a seguir. El resto de hipótesis de trabajo del presente proyecto tienen el mismo origen, dar una respuesta a un problema asistencial. En este largo y difícil camino de más de 4 años son muchas las personas que hemos peregrinado juntas. Desde los integrantes del servicio de Neumología del hospital, hasta los compañeros ingenieros, todos ellos, han sabido allanar las dificultades que se han ido presentando desarrollando soluciones ingeniosas gracias a las cuales se han podido finalizar los diferentes estudios de esta tesis. Especial mención debo hacer de los profesores Enrique Monte que creyó en este proyecto desde el primer día y del profesor Marcos Faundez. Ellos han sido no solo mis tutores y guías científicos, sino además ofrecieron su amistad imprescindible para poder dar un paso detrás de otro. El ingeniero Manuel Lozano que elaboró parte del programa de lectura de la PPD fue el compañero fiel en este y otros proyectos durante su estancia en nuestro hospital. El ingeniero Raimon Jané mi compañero desde 1993, fue mi profesor y mentor en el intrincado mundo de la Bioingeniería. Dos de los estudios se realizaron en colaboración con la unidad de broncoscopia del hospital. Su director el profesor Felipe Andreo ofreció sin reparos todos los recursos a su alcance sin los cuales no se hubieran podido realizar dichos estudios. A los profesores José Morera Prat y Juan Ruiz Manzano como jefes de servicio de Neumología del hospital que han sido piezas fundamentales en este y otros proyectos que hemos realizado durante más de 20 años de mandato. Han creído siempre en

la necesidad de aplicar los conocimientos de bioingeniería a la Neumología. Las enfermeras del servicio de neumología Rosa Gomez, Aurora Torres y Adela Gonzalez que realizan su cometido en el laboratorio han hecho una labor asistencial básica. Nunca podremos reconocer lo suficiente la labor que en general realiza la enfermería en el sistema asistencial. Finalmente agradezco a todos aquellos compañeros y compañeras del hospital y del Tecnocampus de Mataró su apoyo en este proyecto.

A mi mujer Inma, mis hijos David y Eva y mi hermano José Ignacio con amor y en recuerdo de Maria José y de mis padres.

INTRODUCCION

La medicina moderna tal como la conocemos hoy comienza a gestarse alrededor del siglo XX en que se produce un incremento del conocimiento científico y de las nuevas tecnologías cuya finalidad fundamental era la del desarrollo de los sistemas nacionales de salud que descansaban sobre un eje común constituido por el hospital, mantenido por médicos y enfermeras de diversas especialidades [1]. Es el momento en que los nuevos conocimientos sobre química, fisiología, anatomía patológica, y patología clínica contribuyeron a formar la red esencial del desarrollo del estudio multidisciplinario. Prueba de ello son los descubrimientos tales como el electrocardiograma, los rayos X aplicados al diagnóstico de los procesos patológicos y la introducción de nuevos medicamentos en especial la penicilina y las sulfamidas para el tratamiento de la infección, principal causa de mortalidad de la época. Entre los años 20 a los 40 del pasado siglo, aparecen nuevos sistemas complejos necesarios en la aplicación de procedimientos quirúrgicos, como es el caso del respirador o en la visualización celular como es el microscopio electrónico. Posteriormente la telemetría y el desarrollo de nuevos sistemas de diagnóstico por la imagen como la Tomografía computarizada y la resonancia magnética, así como el desarrollo de la genómica, completan el nuevo cuadro general de posibilidades diagnósticas de la medicina actual. Estamos sumidos actualmente en una red de comunicación universal que permite la transferencia de información de forma instantánea y que ha hecho variar de forma ostensible la relación médico-enfermo. Nos encontramos, por tanto, en la actualidad en un universo multidisciplinario en el que todo estudio realizado por diferentes especialistas da en buena lógica resultados más brillantes que si el mismo estudio se hiciera por separado y que por otra parte es imposible actualmente. Creemos que el presente proyecto es un ejemplo de ello. En él han participado matemáticos, ingenieros, médicos y enfermeras con la finalidad de

ofrecer nuevos procedimientos diagnósticos que complementen o mejoren los ya existentes. En la presente tesis he querido dar respuesta a varios aspectos de la práctica clínica diaria, tales como el diagnóstico de neoplasias pulmonares mediante métodos indirectos de análisis como es la eco-broncos-copia (ECOBUS), los efectos beneficiosos de la oxigenoterapia a corto plazo, en pacientes afectados de procesos que cursan con Hipoxemia crónica y la medición de la reacción a la tuberculina mediante un nuevo método más objetivo que la simple exploración clínica, aplicando el concepto de transferencia de calor por infrarrojos que produce la reacción alérgica-inflamatoria al bacilo tuberculoso. Aunque sean temas distintos, en esencia responden a un mismo principio y es el de la aplicación del análisis de imágenes en el diagnóstico de los procesos patológicos. En medicina la fuente de imágenes es muy amplia y procede de la fotografía, la ionización, la luminiscencia o la propagación de ondas acústicas. Su análisis permite realizar un conteo objetivo de las características patológicas de las imágenes a estudio. El tratamiento de la imagen consta de varias fases tales como: el procesado donde se extrae la imagen, se realizan los ajustes de brillo, contraste y color, se da realce, se filtra la imagen, se transforma y se comprime [2]. En el análisis se aplican conocimientos esenciales de estadística, operaciones binarias y búsqueda de regiones de interés. Posteriormente se procede a extraer hallazgos significativos del análisis realizado clasificando e identificando los diferentes tipos de imágenes. Una de las fases esenciales en el procesado de imagen es eliminar el ruido añadido que acompaña siempre a la señal a estudio. Este ruido proviene de la amplificación, de la temperatura, de la misma producción de fotones, la conversión analógico digital, el margen dinámico del transductor, del tiempo de exposición y de ecos espúreos de la señal de ecografía. En el presente proyecto y sirva de ejemplo, nos enfrentamos al hecho de que la señal de eco-broncografía está muy distorsionada por la existencia de ruido proveniente de los movimientos

del sistema emisor-receptor, lo que hace muy difícil su interpretación durante el acto médico. En el mismo estudio se hace uso del concepto de fractalidad geométrica que nos servirá para definir diferencias entre las imágenes de ganglios mediastínicos invadidos por procesos neoplásicos y ganglios no neoplásicos [3].

Un tema candente a nivel universal es el incremento en el grado de propagación que la infección por el bacilo tuberculoso está teniendo en la actualidad. La World Health Assembly (WHO) estimó en el año 2007 que se produjeron 9.27 millones de nuevos casos de tuberculosis en todo el mundo (139/100.000 habitantes), siendo los países del tercer mundo los más afectados (India, China, Indonesia, Nigeria y Sudáfrica)[4]. Para contrarrestar este hecho, las estrategias actuales pasan por alcanzar globalmente el acceso a sistemas diagnósticos de alta calidad y tratamientos apropiados para cada paciente. Su objetivo es la reducción del sufrimiento humano y la pobreza socioeconómica asociada a la tuberculosis protegiendo a las poblaciones vulnerables ante el bacilo tuberculoso y apoyando el desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico[5]. Por tanto, es un objetivo fundamental disminuir su propagación, mediante métodos de screening, teniendo en cuenta que se ha incrementado el porcentaje de resistencias a los tuberculostáticos lo que ocasiona un aumento de la mortalidad y morbilidad, así como un encarecimiento sustancial del tratamiento. Hasta ahora el método diagnóstico de la infección tuberculosa más utilizado es la prueba alérgica cutánea con proteína de bacilo tuberculoso. La prueba depende de la lectura que realiza un técnico experimentado, pero que puede por su subjetividad dar lugar a falsos negativos puesto que, se cuantifica por palpación la intensidad de la reacción. En esta tesis se hace uso del concepto biológico de que la inflamación tisular está ligada a una mayor emisión de calor que puede ser medida por cámaras de infrarrojos. El hecho de poder mejorar la sensibilidad del procedimiento repercutiría en la consecución de algunos de los principios arriba citados. Queremos

por tanto elaborar un sistema de screening no invasivo de la infección tuberculosa, simple, sencillo, que pueda ser utilizado ambulatoriamente y con un mayor grado de precisión que los test exploratorios convencionales. Para ello aplicamos el análisis de imagen a las imágenes termográficas tomadas mediante una cámara de infrarrojos de uso industrial sobre el punto de inyección de la tuberculina en el brazo. Estas imágenes serán segmentadas y delimitadas de forma automática, para obtener diferentes parámetros geométricos como son los diámetros y áreas de la zona de reacción alérgica, que permitan su valoración.

Finalmente, es conocido el hecho de que la función cognitiva está deteriorada en los pacientes que cursan con Hipoxemia crónica y en concreto los pacientes diagnosticados de enfermedad pulmonar crónica obstructiva (EPOC)[6]. Por efecto del tabaco, el estado de inflamación crónica que acompaña a la enfermedad, la arteriosclerosis y la hipoxia cuyo resultado es el daño y disfunción de la actividad neuronal. Estos pacientes tienen problemas en las funciones básicas cognitivas como son la percepción, la memoria y las funciones motoras afectando al 62% de aquellos que cursan con Hipoxemia severa y al 27% de los que cursan con Hipoxemia ligera [7]. Se ha comprobado que el tratamiento con oxigenoterapia continua a largo plazo produce una mejora evidente de estas funciones y en consecuencia de la calidad de vida de estos pacientes[8]. Sin embargo, la oxigenoterapia a corto plazo no ha mostrado evidencias ciertas de tales efectos beneficiosos[9]. Pero por otra parte la práctica clínica nos indica que además del tratamiento farmacológico, en las fases de reagudización de la enfermedad, la administración de O₂ es efectiva y mejora la relación del paciente con su entorno, así como su actividad motora. Por ello, creemos que los test psicológicos aplicados para valorar dicho efecto no son lo suficientemente sensibles como para dar resultados significativos. Los test neuropsicológicos requieren tiempo y la asistencia de un especialista entrenado para desarrollarlos e interpretarlos.

Se trata de encontrar un procedimiento simple y de breve duración que permita de forma objetiva comprobar los efectos que diversos tratamientos tienen sobre el estado psicomotor de estos pacientes y en concreto los efectos de la oxigenoterapia a corto plazo.

El análisis de imagen de los trazados de dibujos sencillos realizados por los pacientes, es un test simple que indica el estado de las funciones psicomotrices de los pacientes y su respuesta al tratamiento. En concreto el estudio cine-mático (velocidad, aceleración, tiempo e información) del trazado de dibujos y de la escritura podría reunir las condiciones necesarias que hagan en estos casos de su uso un test rutinario [10]. Por tales razones queremos comprobar mediante el análisis del trazado de dibujos los efectos de la oxigenoterapia durante un breve periodo en pacientes afectados de Hipoxemia crónica aplicando conocimientos físicos y matemáticos simples partiendo de los nuevos sistemas balísticos de escritura.

A lo largo de la presente tesis se describen los tres estudios arriba citados realizados todos ellos en el laboratorio de pruebas funcionales y bioingeniería respiratoria del Servicio de Neumología del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Badalona. Los estudios se han realizado en colaboración con la Universidad Politécnica de Barcelona (Center for Language and Speech Technologies and Applications (TALP), Technical University of Catalunya (UPC)) y La Escuela Superior Politécnica Tecnocampus de Mataró. Por parte del hospital han participado además las unidades de Broncoscopia y el servicio de anatomía – patológica.

La presente tesis se organiza en tres apartados correspondientes a tres estudios distintos. Cada apartado viene precedido por el título del estudio realizado, la referencia a la publicación registrada y un abstract o resumen de las aportaciones del estudio. La hipótesis y objetivos del estudio asentarán las bases esen-

ciales para su desarrollo. La descripción de cada estudio viene precedida por una introducción donde se relata el state of art del tema a tratar. Posteriormente se describen los materiales y métodos utilizados así como los resultados con su valoración estadística. Finalmente se hace una discusión pormenorizada de cada uno de los resultados relacionada en cada nivel con la bibliografía ptrecedente. La conclusión final de cada estudio permite dar una breve idea de la hipótesis alcanzada. He creido conveniente insertar un anexo para cada estudio dividido en varios sub-anexos que facilitan al lector la comprensión del tema de que se trata tanto a nivel técnico como biológico. Los anexos son muy útiles pues nos conducen a los fundamentos biológicos y físicos de los métodos y técnicas diagósticas empleadas en cada estudio.

ESTUDIO 1

ANALISIS DE LA DIMENSIÓN FRACTAL MEDIANTE LA ADQUISICIÓN DE IMÁGENES DE GANGLIOS ME- DIÁSTINICOS POR ULTRASONIDOS ENDOBRONQUIALES. Distinción entre ganglios benignos y malignos.

Publicación derivada de este estudio:

Fractal dimension analysis of malignant and benign endobronchial ultrasound nodes.

Fiz JA, Monte-Moreno E, Andreo F, Auteri S.J, Sanz-Santos J, Serra P, Bonet G1, Castellà E, Ruiz Manzano J.

BMC Medical Imaging 2014 14:22. <http://www.biomedicalcentral.com/1471-2342/14/22>.

ABSTRACT

Introducción:

La técnica de ultrasonidos (US) aplica ondas de sonido de entre 1 MHz a 100 MHz de frecuencia que chocan con los tejidos lo que provoca la emisión de energía que es recogida en forma de imagen. La US ha tenido un gran impacto en la medicina debido a su bajo costo y por qué tiene la capacidad de ofrecer imágenes de alta resolución.

Métodos:

Fueron evaluadas las imágenes de 12 ganglios malignos y 11 benignos. Se aplicó un procesamiento previo para mejorar la calidad de las imágenes y aumentar sus detalles. Se analizaron parámetros de textura y morfológicos: La textura de las ecografías y la dimensión fractal que expresa la relación entre el área y el perímetro de las estructuras que aparecen en la imagen, así como las características de la estructura interna convolucionada de los ganglios hiliares y mediastínicos. Resultados: Las imágenes procesadas muestran que la relación entre el logaritmo del perímetro y el logaritmo del área de los ganglios hiliares es lineal (es decir, la relación perímetro- área sigue una ley potencial). La dimensión fractal fue más baja en los ganglios malignos comparados con los no malignos (1.47(0.09), 1.53(0.10) media (SD), Mann-Whitney U test $p < 0.005$)).

Conclusiones:

La dimensión fractal de las imágenes por ultrasonido de los ganglios del mediastino obtenidas mediante los ultrasonidos endobronquiales difieren dependiendo de si son los ganglios benignos o malignos. Este parámetro permite diferenciar entre ganglios mediastínicos benignos y malignos.

INTRODUCCION

El fundamento físico de la técnica de ultrasonidos (US) es aplicar ondas de sonidos (1MHz hasta 100 MHz) que son parcialmente reflejados por los tejidos, siendo la energía de la reflexión proporcional a la diferencia de impedancia entre las estructuras que componen el tejido que se quiere estudiar (Anexo 3: 48-57). Los US han sido ampliamente utilizados en medicina debido a su bajo coste y al ofrecer imágenes de alta resolución. A su vez, la ultrasonografía endobronquial (EBUS) se utiliza como técnica rutinaria en el diagnóstico y monitorización de los procesos patológicos[11] (Anexo 3: 53:54). Existen tres tipos de EBUS: EBUS radial ultra-miniatura, radial y el convexo o curvilíneo (CP EBUS). El EBUS radial permite la evaluación de los nódulos pulmonares de pequeño tamaño[12]. El CP EBUS es la técnica más común pues visualiza los ganglios mediastínicos permitiendo su biopsia (TBNA) [13, 14]. Recientemente varios estudios han demostrado que hay una relación entre la apariencia ultrasonográfica macroscópica, los diversos patrones de vascularización[15] y la probabilidad de malignidad[16, 17]. Aunque esos estudios han mostrado que algunos hallazgos son asociados con malignidad, la evaluación de los hallazgos US depende en gran medida de la subjetividad del observador. Un estudio de publicación reciente demostró que no había una buena concordancia inter-observador e intra-observador[18]. Debido a que las imágenes contienen mucho ruido por la reflexión entre superficies adyacentes, es necesario procesar la imagen para poder separar las imágenes reales del ruido (Anexo 3: 48-49). El presente estudio describe un método que mejora la calidad de la imagen, y en consecuencia la efectividad de la TBNA. El método propuesto se compone de dos secciones: en la primera sección se procesa la imagen para adaptarla a las especificidades de la ultrasonografía obtenida por medio del EBUS eliminando de esta forma todo lo que es ruido específico de la aplicación y el segundo procedimiento busca las

características morfológicas de las imágenes con la finalidad de distinguir entre ganglios normales y patológicos.

HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

- Las imágenes obtenidas mediante la utilización de la ultrasonografía endobronquial (EBUS) incluyen ruido añadido que dificulta su visualización, análisis e interpretación. Los procedimientos de tratamiento de imagen pueden disminuir el ruido inherente a la EBUS.

- Las estructuras ganglionares mediastínicas recogidas mediante la EBUS tienen una morfología fractal. El análisis de su dimensión fractal puede ayudar a dimensionar sus características morfológicas.

- El estudio de la dimensión fractal puede diferenciar entre ganglios mediastínicos benignos y malignos sin necesidad de aplicar procedimientos quirúrgicos.

2. OBJETIVOS

- Procesar las imágenes de los ganglios mediastínicos recogidas mediante la técnica EBUS con la finalidad de disminuir el ruido sobreañadido y mejorar su visualización e interpretación.

- Aplicar técnicas de análisis no lineal, en concreto la estimación de la dimensión fractal que caracterizara las imágenes de los ganglios mediastínicos recogidas mediante la técnica EBUS.

- Comparar una muestra de imágenes de ganglios neoplásicos y no neoplásicos diagnosticados mediante biopsia transbronquial y posterior análisis anatómico patológico mediante la aplicación del cálculo de la dimensión fractal.

- Comparación de prestaciones entre la técnica del análisis de textura y la técnica de dimensión fractal.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio ha sido desarrollado en el Departamento de Broncoscopia del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol y fue aprobado por el Comité Ético y de investigación en Humanos. El EBUS-TBNA fue desarrollado mediante un broncoscopio flexible (BF-UC180F-OL8, Olympus Optical Co Ltd, Tokyo, Japan) compuesto de un elemento distal capaz de producir escáneres lineales y en paralelo del mediastino y del tejido peri-bronquial y un canal de trabajo ideado para poder realizar la TBNA bajo guía directa por ultrasonidos. La anestesia y la sedación consciente fue alcanzada mediante la aplicación de lidocaína tópica en spray y midazolam intravenoso, respectivamente [BTS guidelines]. Los ganglios lobares y mediastínicos de ≥ 5 mm identificados durante el procedimiento fueron puncionados bajo visualización directa por US con una aguja de biopsia de 22-gauge especialmente diseñada para el EBUS-TBNA (NA-201SX-4022, Olympus Optical Co Ltd). El material aspirado fue recogido y colocado sobre porta objetos, fijándolo a su vez mediante un 95% de etanol y hematoxilina como colorante para una rápida evaluación in situ por un cito patólogo, con ello se consiguió dar una opinión inmediata ante cada biopsia. Los ganglios fueron clasificados como “tejido normal negativo para malignidad” cuando la muestra contenía 40 linfocitos por campo en área celulares o clusters de macrófagos pigmentados y muestras con células neoplásicas o metastásicas cuando se reconocían grupos de células neoplásicas. Los aspirados que contenían solo células displásicas, bronquiales o células sanguíneas fueron considerados inadecuados para su valoración. En estos casos el ganglio se biopsiaba las veces que fuera necesario hasta obtener material adecuado. La confirmación de que el ganglio era no neoplásico se hizo mediante procedimiento quirúrgico (pacientes que son intervenidos de mediastinos-copia o toracotomía con extirpación extendida ganglionar) o por seguimiento clínico y radiológico

de cómo mínimo 18 meses. En el caso de que los ganglios fueran malignos, no se realizó ninguna confirmación debido a que la probabilidad de obtener falsos negativos EBUS-TBNA es muy baja [18].

Procesado de la Imagen

Para mejorar la calidad de la imagen, se procesaron las imágenes por medio de las siguientes fases. El primer paso consistió en procedimientos de procesado de imagen estándar que mejoran la calidad de la imagen [19]. La imagen fue primeramente segmentada manualmente para seleccionar el área de interés. Se aplicó un filtro de mediana para eliminar el ruido impulsional. Después se redujo el ruido de la imagen mediante un filtro paso bajo lineal promedio de dimensiones 3x3. Seguidamente se realizó una ecualización local del histograma en áreas de 15x15. La ecualización local se justifica, por el hecho de que una parte de la imagen, el fondo, es de nivel cero, por lo que una ecualización global proporciona un resultado sesgado. La imagen resultante la denominamos I1 (Anexo 3:49-53). A continuación I1 se filtra mediante dos filtros ortogonales de Sobel, que tienen una respuesta impulsiva (H) del tipo:

$$H = [1, 2, 1 ; 0, 0, 0 ; -1, -2, -1]$$

Estos dos filtros dan lugar a las imágenes I2 y I3 así como la transpuesta $H^T = H^T$. El término correspondiente a los artefactos de propagación se descuenta mediante una resta. Las imágenes se combinaron linealmente y los valores de los pesos se determinaron de forma subjetiva, El filtro de Sobel fue usado para realzar las estructuras internas del ganglio (Anexo 3: 49-52). Esto se justifica, porque el filtro de sobel y su ortogonal, están especializados en detectar estructuras horizontales y verticales, lo que resalta la forma de los ganglios y los artefactos producidos por la propagación de las ondas sonoras. Estas dos imágenes (I2,I3) en las que se han resaltado las estructuras internas de los ganglios (I2) y los artefactos de propagación de los ultrasonidos (I3), se combinan

linealmente con la imagen I_1 , afin de resaltar las estructura siguiendo la fórmula, $IT=I_1+0.5*I_2-0.25*I_3$, seguido de una normalización de IT a fin de que los pixeles de la imagen estén en el margen adecuado.

Análisis de imagen

El análisis de imágenes fue realizado mediante dos tipos de métodos: el análisis de textura y el análisis de la dimensión fractal (Anexo 3: 49-53). El análisis de textura ofrece información de la variabilidad de la intensidad de los píxeles. En las áreas donde la calidad de la textura es blanda o uniforme, el rango de los valores alrededor del píxel es pequeño, y cuando la textura es rugosa el rango es mucho mayor. Este tipo de análisis se justifica porque existen precedentes de su uso para el diagnóstico [21]. Los parámetros de textura analizados son los siguientes:

a- Contraste, variancia o inercia da una medida de la intensidad entre un píxel y su entorno. Para una imagen donde la intensidad se mantiene constante, este valor es 0.

b- Correlación es la relación de un píxel con su entorno. Una imagen constante tiene una correlación alrededor de 1.

c- Homogeneidad indica el grado de vecindad de los elementos así como la intensidad de grises. El mayor valor de la homogeneidad es de 1.

Por otra parte, en esta tesis aportamos la dimensión fractal como herramienta para caracterizar el estado de los nódulos. El uso de esta característica se justifica porque es un único número que indica la complejidad de la morfología. Esto contrasta con las medidas de textura que son locales, y no miden la morfología. Para calcular la dimensión fractal de la imagen se consideró la imagen como un objeto en tres dimensiones, es decir, las coordenadas de los píxeles, junto con el valor del píxel, $z=I(x,y)$, lo que permite hacer el análisis tomando secciones horizontales a diferentes niveles de intensidad (Anexo 1: 38-42). Así, para cada nivel de intensidad fue creada una imagen b como herramienta para caracterizar el estado de los nódulos. La aplicación de esta característica inaria, donde se asignó el valor de blanco a la intersección de la superficie con la sección

y con los píxeles internos. Este análisis por nivel, permite determinar las relaciones área/perímetro a cada nivel. Es decir, para cada nivel de gris nosotros asignamos el valor blanco al conjunto de píxeles con ese nivel de gris y a los píxeles dentro de las regiones. El valor del negro fue asignado a los otros píxeles. El resultado fue que para valores bajos de nivel de gris la mayor parte de la figura fue blanca, y al incrementarse el nivel de gris, las imágenes comenzaron a presentar formas semejantes a fiordos, al seguir aumentando el nivel de gris, aparecieron las formas de islas y finalmente, toda la imagen se tornó negra. El algoritmo calcula el área interna (espacio en blanco) y su perímetro. Se asume que el modelo del perímetro de la estructura interna del ganglio es lineal en escala logarítmica : $\text{Log}(\text{Perímetro}[n]) = k + \alpha \text{Log}(\text{Área}[n])$. Los parámetros de pendiente y corte k y α fueron calculados después de aplicar una regresión lineal. La dimensión fractal es el valor de α que modela la relación entre el incremento del perímetro al aumentar el área de la figura (Anexo 1: 38-40). Una posible caracterización de las estructuras de las imágenes podría realizarse mediante el cálculo de la dimensión fractal por medio del conteo de cajas (box counting) [3]. Decidimos no utilizar este método debido a las siguientes razones.

a) El método del cálculo de la dimensión fractal asume que la imagen es binaria compuesta de dos zonas diferentes. El método calcula la dimensión fractal al contar las cajas que se superponen al borde existente entre regiones de diferentes escalas (tamaños) de las cajas. Para ello, se asume que hay un umbral específico que caracteriza las diferentes áreas de interés, lo que implica que se pierda la información en la escala de grises de la imagen. En nuestro caso, como las diferentes estructuras del tejido se reflejan en la intensidad (o nivel de gris) de la imagen, nosotros calculamos la regresión del log del perímetro versus log del área, no a través de las diferentes escalas de las cajas, sino mediante la variación de la relación log área/log perímetro a diferentes niveles de escala de

grises.

b) La segunda dificultad es que el tamaño de las áreas de interés en la ultrasonografía fue pequeño (del orden de menos de 100x100, dependiendo del área seleccionada) y de esta forma la estima de la dimensión fractal por medio del box counting hubiera sido irrealizable, debido simplemente a la falta de puntos.

El análisis estadístico de los diferentes parámetros de las imágenes entre grupos independientes fue desarrollado mediante el test Mann_Whitney U test. Además, fue calculada una curva receptor-operador (ROC) con el fin de medir la capacidad del método para discriminar entre ganglios neoplásicos y no neoplásicos.

El procesamiento de las imágenes fue realizado mediante el lenguaje de programación Matlab. Los parámetros de textura fueron calculados por medio de subrutinas que llevan el mismo nombre (i.e. Contraste, variancia o inercia) en el toolbox de procesamiento de imagen del programa Matlab (Image processing Toolbox). La dimensión fractal también fue programada en Matlab por el autor.

El análisis estadístico fue desarrollado mediante el programa Statistica v.12 (StatSoft, Inc 2013. Tulsa. USA).

RESULTADOS

La tabla 1 muestra los resultados histológicos de 23 biopsias de ganglios mediastínicos. Doce ganglios fueron malignos. Las diferentes neoplasias diagnosticadas fueron las siguientes: 2 metástasis de carcinoma de mama, 4 carcinoma escamoso de pulmón, 5 adenocarcinoma de pulmón y un carcinoma de células pequeñas de pulmón. El resto de los 11 casos correspondieron a ganglios que no presentaban ninguna característica neoplásica.

Las imágenes EBUS fueron procesadas con la finalidad de mejorar su calidad y aumentar los detalles, tal como podemos contemplar en la Figura 1 (1-A imagen no procesada, 1-B imagen procesada).

La Tabla 2 muestra los parámetros morfológicos y la dimensión fractal de 23 ganglios linfáticos biopsiados. Las imágenes procesadas mostraron que la dimensión fractal fue más baja en los ganglios neoplásicos con respecto a los no neoplásicos. No hubo diferencias entre ambos grupos respecto a los parámetros morfológicos.

La figura 2 muestra la relación entre el logaritmo del área y el logaritmo del perímetro. La pendiente de la relación lineal nos indica la forma en que el logaritmo del perímetro crece linealmente con el logaritmo del área. En este ejemplo la relación log-log representa un modelo lineal de crecimiento. Excepto para la dimensión fractal, no hubo diferencias en los parámetros morfológicos entre las imágenes (Tabla 2). Por otro lado, la dimensión fractal fue más pequeña en los ganglios linfáticos malignos (Mann-Whitney U test para grupos independientes, $p < 0.05$).

La figura 3 muestra la curva ROC de la dimensión fractal. El área bajo la curva cuantifica la capacidad global de la dimensión fractal para discriminar entre ganglios neoplásicos y no neoplásicos. El área bajo la curva fue de 0.76 con un error estándar de 0.11 ($p < 0.003$).

DISCUSION

En este trabajo se estudia la relación entre los parámetros que describen la textura y la dimensión fractal de las imágenes endobronquiales tomadas mediante ultrasonografía de los ganglios mediastínicos y la probabilidad de malignidad de los mismos. Hemos observado que existen diferencias estadísticas en la dimensión fractal entre ganglios malignos y no malignos.

La introducción de la técnica EBUS-TBNA ha significado un gran avance en la catalogación del estadio y el diagnóstico del cáncer de pulmón y otras enfermedades malignas, procedimiento seguro y mínimamente invasivo[20] (Anexo 3: 53-55). El análisis de la morfología de los ganglios a servido para predecir su posible malignidad. Fujiwara et al, estudiaron las características morfológicas de los ganglios linfáticos por medio de un análisis multivariante que incluía el grado de forma redondeada, la distinción de márgenes, la ecogenicidad heterogénea y la presencia de coagulación y necrosis[16]. Los autores encontraron que dichas características morfológicas eran factores independientes predictivos en la predicción de malignidad. La ecogenicidad (capacidad de un tejido para reflejar ondas de ultrasonido) era el parámetro que presentaba una mejor puntuación. Los autores no utilizaron procesos de estudio automatizados, contando solo con una evaluación cualitativa subjetiva. Nguyen et al aplicaron por primera vez el análisis de textura de segundo orden en la escala de grises de la imagen EBUS [21]. Analizaron 52 ganglios malignos y 48 benignos. Sus resultados indican que los parámetros de textura de primer y segundo orden de los ganglios malignos son diferentes a los de los ganglios benignos. En este estudio las imágenes no fueron pre-procesadas para mantener la calidad constante de la imagen. En nuestro estudio, cuando la imagen fue procesada las diferencias en textura no fueron significativas. Este hecho puede ser debido a que al procesar la imagen se produce un alisamiento de la imagen al eliminarse los picos espu-

rios y aumentar las estructuras internas de los ganglios, resaltando la morfología y eliminando los artefactos de medida. El procesado que mejora la apariencia visual de los detalles de los ganglios, cambia la textura de la imagen.

Un aspecto interesante del presente estudio es que se introduce el índice fractal α , complementario de los parámetros de textura. La complementariedad se debe al hecho de que el índice fractal se adapta a la forma de las estructuras internas del ganglio, y de esta forma, podemos apreciar su significado al mejorar la imagen. Además, la imagen real tiene demasiado ruido, lo que da lugar a artefactos cuando se calcula el índice fractal. La dimensión fractal es un número real que generaliza el concepto de dimensión ordinaria para los objetos geométricos (Anexo 1: 38-42, Anexo 2: 43-47). Este proceso también da información respecto a fenómenos tales como la deformación, el remodelado, la ruptura o la reparación de los tejidos. El cáncer se asocia en general con la disrupción (ruptura o interrupción brusca) de la arquitectura del tejido debido a la interacción entre las células y el estroma [22], y los parámetros que estudian la forma fractal deberían ser a su vez prescriptores de la relación célula-estroma del sistema. Por otro lado, existe una relación fractal entre el grado de heterogeneidad del tejido local y la resolución de la medida, cuando la heterogeneidad indica la no uniformidad de las células orgánicas examinadas.

La dimensión fractal ha sido aplicada en las señales ecográficas para detectar tumores [23, 24] (Anexo 2: 43-47). Así, mediante los parámetros de textura y la dimensión fractal de Higuchi de series de imágenes de ultrasonidos se detectó el cáncer de próstata en regiones tisulares pequeñas con una seguridad del 91% [24]. Zheng et al [25] aplicó los conceptos de movimiento Browniano fractal y el análisis de clusters k means para detectar cáncer de mama con un grado de sensibilidad del 94.5% para tumores malignos. Los estudios citados usaron medidas basadas en el “box counting” que trabaja con la señal de imagen binarizada. En

esta tesis se calcula la dimensión fractal, explorando todos los niveles de gris de la imagen.

En el presente estudio, se analizaron 23 ganglios (12 de los cuales eran malignos), y se aplicó un algoritmo para calcular el área interna (espacio blanco) y su perímetro. Asumimos un modelo potencial entre el perímetro de la estructura interna del ganglio y el área. La diferencia en la dimensión fractal entre los ganglios malignos y no malignos fue significativa y fue menor en los ganglios malignos. Una posible razón para la reducción ligera de la dimensión fractal de los ganglios malignos es que las membranas celulares se extienden de tal manera que toman la forma de estructuras de baja energía como es el círculo, de esta forma disminuye la dimensión fractal de un ganglio neoplásico [22]. Así, Kikuchi et al [26] mostraron que la sonografía de los componentes sólidos de los cánceres de ovario quístico-epiteliales tenían una estructura fractal, y la dimensión fractal media disminuyó de 1.26 para los componentes quísticos serosos a 1.18 para las células claras del adenocarcinoma. En nuestro estudio, la dimensión fractal media fue mayor de 1 y la caída en la dimensión fractal de 1.53 para ganglios benignos a 1.47 para ganglios malignos, estuvo en la misma proporción que la del estudio de Kikuchi.

La principal limitación de nuestro estudio fue el número relativamente pequeño de ganglios analizados, pero el objetivo fue describir la naturaleza de las imágenes de ultrasonidos de los ganglios mediastínicos. Una futura aplicación de este tipo de técnicas podría distinguir entre ganglios malignos y otras patologías no malignas que afectan a los ganglios mediastínicos tales como la tuberculosis o enfermedades inflamatorias como la sarcoidosis. A su vez, el análisis de imagen podría asistir al broncoscopista en el sentido de descartar la posibilidad de que los ganglios mediastínicos sean malignos, así como la estimación de la parte del ganglio más sospechosa de malignidad. En consecuencia, la dimensión

fractal puede representar un nuevo parámetro EBUS a tener en cuenta. En nuestro conocimiento, este es el primer estudio que aplica el análisis de dimensión fractal a las imágenes EBUS.

CONCLUSIÓN

La dimensión fractal de las imágenes de ultrasonidos de los ganglios mediastínicos malignos obtenidas mediante la ultrasonografía endobronquial difieren de la de los benignos. Este parámetro puede ayudar al broncoscopista en la diferenciación entre ganglios hiliares mediastínicos malignos y no malignos en el mismo acto de la broncoscopia.

ID	Tipo	Diagnóstico Citológico	Tipo	Localizació	Tamaño (mm)
1	Maligno	Carcinoma	C.Mama	7	23.8
2	Maligno	Carcinoma	C.Mama	7	28.9
3	Maligno	Escamoso		4L	8.9
4	Maligno	Escamoso		11L	19.1
5	Maligno	Adenocarcinoma	NSCLC	7	13.2
6	Maligno	Escamoso	NSCLC	4L	6.7
7	Maligno	Adenocarcinoma	NSCLC	4R	9.1
8	Maligno	Escamoso	NSCLC	4L	17.1
9	Maligno	SCLC		4R	11.2
10	Maligno	Adenocarcinoma	NSCLC	4R	13.4
11	Maligno	Adenocarcinoma	NSCLC	7	23.0
12	Maligno	Adenocarcinoma	NSCLC	4L	9.2
13	Benigno	Normal		4R	8.2
14	Benigno	Normal		4L	4.1
15	Benigno	Normal		7	11.8
16	Benigno	Normal		7	14.2
17	Benigno	Normal		4R	5.9
18	Benigno	Normal		4R	8.3
19	Benigno	Normal		4R	8.6
20	Benigno	Normal		11L	10.6
21	Benigno	Normal		7	10.4
22	Benigno	Normal		4L	9.8
23	Benigno	Normal		4R	9.1

Tabla 1 – Características de los ganglios linfáticos: ID, Tipo, Diagnóstico citológico, localización, tamaño (cm). Características histológicas de 23 ganglios mediastínicos biopsiados NSCLC: Cáncer de pulmón no de célula pequeña. C Mama: Cáncer de mama

Imagen Procesada	Neoplasia	Non Neoplasia	Todos
Fractal Dimensión	1.47(0.09)	1.53(0.10) *	1.50(0.10)
Contraste	0.35(0.09)	0.40(0.14)	0.37(0.12)
Correlación	0.95(0.01)	0.95(0.02)	0.96(0.01)
Homogeneidad	0.87(0.03)	0.86(0.04)	0.65(0.03)

Test de Mann-Whitney U para grupos independientes. *P<0.05. Diferencia significativa entre ganglios neoplásicos y no neoplásicos. Todos los valores en media (SD)

Tabla 2 -Se expresan los parámetros de textura y la dimension fractal de 23 ganglios biopsiados. La tabla muestra que la dimensión fractal es más baja en los ganglios neoplásicos con respecto a los no neoplásicos. No hay diferencias en los parámetros morfológicos entre las imágenes neoplásicas y no neoplásicas.

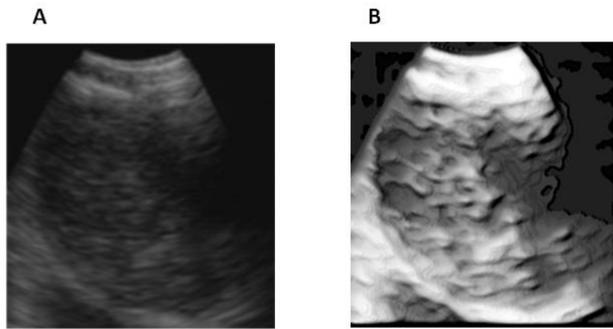


Figura 1
Imagen no procesada (1-A) y procesada (1-B). Se observa como al procesar la imagen los detalles quedan más enfatizados en la imagen B.

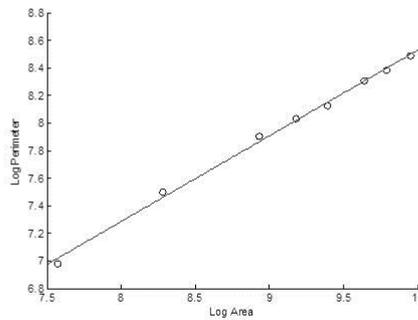


Figura 2
 Relación entre el logaritmo del Área y el logaritmo del Perímetro de un ganglio linfático.
 La inclinación de la línea recta nos da la forma en que el logaritmo del perímetro crece linealmente con el logaritmo del área.
 En este ejemplo la relación traza un modelo lineal del tipo:
 $\text{Log (Perímetro}(n)) = k + a \cdot \text{log (Área}(n))$. Coeficientes $\alpha=0.62$, $k=2.31$

ANEXO

ANEXO 1: INTRODUCCIÓN AL ANÁLISIS DE IMAGEN MEDIANTE EL CALCULO DE LA DIMENSIÓN FRACTAL

Una medida es un escalar asociado con un objeto geométrico en el espacio, según la dimensión euclídea puede ser una línea, una superficie o un volumen. La medición de los objetos constituye junto con el análisis de los objetos, una parte fundamental de la geometría que estudia las formas y patrones. La ambigüedad de la medida parte del detalle a estudio y depende de la escala que se mida el objeto en cuestión. Objetos simples son aquellos cuya longitud, área o volumen están bien definidos en todas las escalas. Los objetos llamados fractales generan mediciones que no dependen de la escala elegida. Los objetos fractales muy a

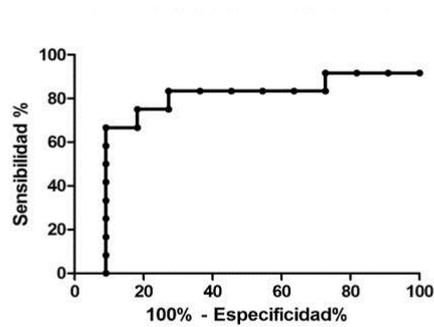


Figura 3
 Curva ROC de la dimensión fractal. El área bajo la curva fue de 0.76
 ($p < 0.003$)

menudo no son diferenciables y pueden ser continuos, discontinuos en parte o en el todo [3]

Un fractal es un fenómeno natural o un conjunto matemático que exhibe un patrón repetido en cualquiera que sea la escala en que se mida. Al patrón se le denomina “self-similar” (similar a sí mismo), lo que significa que la apariencia global del objeto tiene la misma forma que una o más de sus partes. Además de la geometría Euclídea existe otra geometría, la fractal. La geometría fractal, se inspira [3] en formas geométricas que no se podían caracterizar mediante la geometría clásica y que sufrían de efectos que los matemáticos consideran patológicos, como puede ser el hecho de ser formas continuas sin derivada en ningún sitio, por ejemplo el conjunto de Hilbert o de Peano que se caracterizan por ser curvas continuas en todo punto y en las que sin embargo las derivadas

no existen [3, 27]. La dimensión fractal indica el grado de irregularidad o rugosidad de un objeto. Intuitivamente se puede ver que a mayor rugosidad de una curva, el perímetro aumenta, por lo que una medida de fractalidad podría ser la evolución del ratio perímetro/área en función de la escala. Es un cociente que ofrece un índice estadístico de complejidad que indica la capacidad de llenar un espacio de un patrón en este caso de un patrón fractal y da una medida cuantitativa de la propiedad “self-similarity” (autosimilar). Hay varias definiciones de dimensión fractal que intentan caracterizar aspectos particulares de la curva, la justificación del origen y uso de las medidas[3, 28]. Fundamentalmente se habla de dimensión fractal morfológica, entrópica y espectral. Fue primeramente acuñada por Benoit Mandelbrot en 1975 y utilizada para caracterizar formas geométricas complicadas en las que los detalles son más importantes que la forma global del objeto. Cuando las formas geométricas del objeto son simples, la dimensión fractal se iguala a la dimensión topológica Euclidea. Así, el punto tiene el valor del 0, el 1 describe una línea, el 2 una superficie y el 3 un volumen. Dado que la dimensión fractal no tiene porqué ser un número entero si no que puede tener decimales, cuando la dimensión fractal es mayor que la dimensión euclidiana se considera que el objeto tiene geometría fractal.

Estadísticamente la auto similaridad (self-similarity) significa que la propiedad medida de un objeto a una elevada resolución es proporcional a la misma propiedad medida sobre todo el objeto a una resolución más pequeña. Así, se compara el valor de una propiedad, medida mediante un indicador que denominaremos $L(\cdot)$, que es homogéneo e independientemente de la escala, es decir si a una resolución r el indicador tiene el valor $L(r)$, el valor de esa misma propiedad será $L(ar)$ cuando se mide a una resolución más fina ar , donde $a < 1$, siendo a el factor escala (proporción de aumento o disminución que existe entre las dimensiones reales y las dimensiones representadas de un objeto). La autosimilaridad

(self-similarity) significa que $L(r)$ es proporcional a $L(ar)$ (1):

$$L(ar) = a^k L(r) \quad (1)$$

Donde a y k son constantes para cualquier objeto fractal o proceso. Si tomamos logaritmos en ambos lados obtenemos la ecuación (2):

$$\log L(ar) = k \log L(r) + B \quad (2)$$

Donde $B = \log(a)$. De esta forma la ley potencial escalar se muestra como una línea recta donde el logaritmo de la medida se relaciona con el logaritmo de la escala de la medida.

La relación anterior se puede expresar como:

$$L(ar) = L(r) a^\alpha \text{ y a la vez definir: } \alpha = 1 - D$$

Siendo D la dimensión fractal. Para longitudes el valor de D es: $D = 1 - \alpha$. Para áreas $D = 2 - \alpha$. La dimensión fractal se relaciona con la dimensión Euclidea (E) mediante la relación siguiente (3):

$$D = E - \alpha \quad (3)$$

Las leyes potenciales que son rectas en la relación log-log son una de las características más importantes de los espacios fractales. La ley fundamental potencial : $L = c r^\alpha$ (figura 2. Estudio), que es la relación entre la longitud medida y el tamaño de la regla utilizada al tomar logaritmos nos queda (4):

$$\log L = \log c + \alpha \log r \quad (4)$$

. Según hemos visto L es proporcional a la potencia α (figura 2. Estudio). Para ver mejor el efecto de la pendiente p podemos expresar la inversa de r en el eje de abscisas (5):

$$\log L = \log c + \alpha \log 1/r \quad (5)$$

En la figura 2 podemos ahora ver claramente el efecto que tiene lugar sobre la longitud medida al disminuir el valor de r . La figura geométrica de un círculo

da una asíntota paralela al eje por que la longitud medida no varía con r . Pero en el caso de la medición de una costa se ve ahora claramente como al disminuir r se incrementa la longitud medida α que es la pendiente es precisamente un indicador de la complejidad del objeto (figura 6). Cuanto mayor es α mas complejo es el objeto medido.

Finalmente diremos que el ratio $[\log L/\log(1/r)]$ nos indica la complejidad de los objetos. α por tanto está relacionada con la dimensión del objeto y el cociente $1/r$ se interpreta como la precisión de la medida.

Relación perímetro-área

Para círculos, cuadrados y triángulos equiláteros y otros polígonos la razón entre el perímetro y la raíz cuadrada del área de la figura viene dada por (6):

$$p = (\text{perímetro})/(\text{Área})^{\frac{1}{2}} \quad (6)$$

Esta razón es independiente del tamaño del polígono y es la misma para todas las curvas cerradas de la misma forma. Así $\rho=2\sqrt{\pi}$, 4 y $6/3^{1/4}$, para los círculos, cuadrados y triángulos equiláteros respectivamente.

Cuando se calcula la relación perímetro/área a figuras más complicadas, con mas pliegues i curvaturas locales, como es el caso del cálculo de la longitud de una costa, donde hay promontorios, bahías, penínsulas, a diversas escalas, y incorporadas unas dentro de las otras, la razón entre la longitud de la costa no fractal de la isla y la raíz cuadrada de su área es independiente del tamaño de la isla. Sin embargo para las costas de tipo fractal, la longitud $L(\delta)$ de la costa depende de la regla/unidad de medida utilizada (δ) y la longitud $L(\delta)$ tiende a infinito cuando δ tiende a cero. Además, el área $A(\delta)$ medida mediante el recubrimiento de cuadrados de lado δ , converge y es finita cuando δ tiende a cero. En general según Mandelbrot la relación perímetro-área tiene una relación dada por la ecuación (7):

$$L(\delta) = C^{\delta(1-D)} \sqrt{A(\delta)^D} \quad (7)$$

Donde C es una constante de proporcionalidad que depende de un parámetro o factor arbitrario λ de pequeño valor del orden de 0.0001. D es la dimensión fractal de las costas de la isla. La ventaja de aplicar el cálculo de D es que esta no depende de la escala de medida o de magnificación usada [29]. Otro ejemplo ilustrativo de lo arriba mencionado lo constituyen las nubes. Los valores medidos de la dimensión fractal D están alrededor de 1.35-1.41 para las nubes [30, 31]. Las nubes tienen la capacidad de cambiar su forma con el tiempo y a la vez conservar su estructura fractal, es decir, la relación perímetro área se conserva a pesar del hecho de que las formas están en continuo cambio. Estos cambios son generados por el desarrollo en el tiempo de turbulencias homogéneas lo que incrementa su dimensión fractal [32]. Todo ello indica, que hay estructuras que pueden cambiar su morfología con el tiempo y con ello su dimensión fractal.

ANEXO 2: APLICACIONES MÉDICAS DE LA FRAC- TALIDAD

En medicina, la dimensión fractal ha sido utilizada para describir las morfologías de diversos órganos como los bronquios, la retina o el árbol renal[33, 34, 35]. El árbol traqueo-bronquial forma una complicada red en que las vías aéreas se van dividiendo en dos comenzando en la tráquea, continuando con el árbol bronquial en que la escala se hace más pequeña hasta que se llega a dar forma a tubos extremadamente delgados llamados bronquiolos[36]. La razón por la que el crecimiento de las ramas genera ratios de área proporcionales a un exponente se debe al hecho de que es la topología que maximiza la difusión de líquido o gas [37]. El árbol bronquial tiene dos características fundamentales: La gran variabilidad de las longitudes y diámetros de los bronquios y el elevado nivel de organización. La variabilidad de longitudes y diámetros se debe a que la división de una vía aérea dada no es uniforme, es decir, los dos tubos que emergen del punto de bifurcación no son de igual longitud. La variabilidad en longitud y tamaño se hace extensiva a todas las generaciones bronquiales. Paradójicamente, el árbol bronquial está construido sobre un principio ordenado que puede ser modelado como un sistema fractal. El modelo clásico exponencial de reducción de los diámetros bronquiales diverge de los datos anatómicos observados a partir de la décima generación [38]. Este modelo indica que existe una escala simple responsable de la disminución del diámetro a través de las generaciones bronquiales. Sin embargo de los datos aportados reales se deduce que por el contrario, tiene que haber una distribución de escalas que contribuya a la variabilidad del diámetro de cada generación según una inversa potencial y no exponencial [39]. Es así como mediante la función de Weirestrass[40], se puede describir la variación en el diámetro bronquial [3]. Esta función está definida en la recta real y toma valores reales. . Es continua en todo punto pero no es derivable o diferenciable en ninguno. El grafo es una curva no rectificable

de dimensión fractal superior a 1. Viene dada por la expresión (1):

$$F(z) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{a^n} \cos [b^n \omega_0 z] \text{ con } a, b > 1 \quad (1)$$

De esta ecuación se obtiene una relación funcional escalar $F_S(z)$ que es la parte dominante de la función arriba citada (2):

$$F_s(z) = \frac{1}{a} F_s(bz) \quad (2)$$

Esta función tiene su base sobre la escala bz que es la misma función sobre z pero escalada por b . Se trata de una propiedad la autosimilaridad (self-similarity). Esta función tienen una solución como función potencial. La solución a la ecuación viene dada por una función potencial (renormalización) dada por (3):

$$F_s(z) = A(z) z^\alpha \quad (3)$$

El índice α expresa la ley potencial y tiene dos parámetros a y b , siendo b justo el factor escala: $A(z) = A(bz)$.

Si realizamos para $A(z)$ la expansión de Fourier (4):

$$A(z) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} e^{in2\pi \frac{\ln z}{\ln b}} \quad (4)$$

En el caso de la vía aérea la función de Weierstrass, $F(z)$ representa el diámetro del árbol bronquial [40, 41]. La serie tiene dos contribuciones distintas. Una es la conducta singular de la ley potencial inversa que depende del diámetro bronquial medio del número generacional y la otra es una variación analítica a pequeña escala de la medida del diámetro que se superpone al proceso promedio. El parámetro b es una medida del intervalo entre escalas que

contribuyen a la variación del diámetro y el parámetro a denota la importancia de esa escala en relación a las escalas adyacentes. En el caso del pulmón además de la escala única de los modelos tradicionales, el modelo fractal asume que no hay una única escala dominante por el contrario hay un número infinito de escalas dadas por un factor b progresivamente mas pequeño desde su origen que contribuyen a la estructura global. Cada factor b^n es pesado por un coeficiente $1/a^n$ que es análogo al peso de las diferentes frecuencias de la función de Weierstrass.

Un reciente trabajo de Gupta et al [42], nos da idea de la importancia que la medición de la dimensión fractal del árbol bronquial puede tener en el diagnóstico del asma bronquial. Mediante el cálculo de la dimensión fractal D por TAC torácico se observó que la D media del árbol bronquial era menor en pacientes asmáticos comparados con los controles durante la inspiración, lo que indica un pérdida de la complejidad y una disminución del espacio útil de las vía aéreas.

Los capilares bronquiales también tienen estructura fractal alrededor de las grandes vías aéreas[43]. El análisis de Anderson et al, fue limitado a capilares bronquiales de $<10\mu\text{m}$ de diámetro que residen dentro de la red de la vía aérea. El carácter fractal de la distribución capilar intra-bronquial estaría en relación con una mayor eficiencia de funciones tales como la termorregulación del aire respirado y el transporte o eliminación de nutrientes desde el tejido de la vía aérea.

La dimensión fractal ha llegado a otros campos de la neumología como es el estudio de las características de los nódulos solitarios pulmonares. Así, en un reciente estudio de Imai et al [44]. calcularon el volumen virtual y la distancia fractal sobre imágenes de radiografía de tórax. La relación entre volumen y radio viene dada por una ley potencial $V(r)=\mu r^a$. Esta relación al igual que la distancia fractal puede distinguir entre un nódulo pulmonar solitario y una

imagen nodular de ruido de superposición.

En el año 2001 West et al [45] describieron un modelo general de crecimiento de los tejidos basado en que la tendencia natural es la del ahorro de energía y para ello su distribución se sitúa en una red fractal. El modelo indica que cuando el tamaño corporal aumenta por encima de un límite, el crecimiento se enlentece. Guiot et al posteriormente aplican este modelo al crecimiento tumoral [46] definiendo una ley universal para el crecimiento tumoral y sus implicaciones en la metástasis tumoral, la recurrencia de los tumores, el grado de “turnover”, la angiogénesis y la invasión regional. En general el metabolismo del cáncer se dirige en su crecimiento hacia un menor perfil disipativo[47]. Este patrón influye en la forma tisular y a nivel bioquímico se manifiesta en una disminución de la actividad de la vía glicolítica. La forma de las células y las estructuras que forman son consecuencia de las fuerzas físicas generadas en el cito-esqueleto así como en la matriz extracelular. A su vez la forma es reflejo de la organización del cito-esqueleto que está íntimamente relacionado con el metabolismo celular ordenando las vías de catálisis enzimáticas específicas. El perfil de forma menos disipativo es el círculo[47], por ello, las neoplasias en su crecimiento pueden tender a presentar formas externas con bajos índices energéticos como es el círculo. De hecho en los estudios de Guiot et al [46] al aplicar la ley de crecimiento de West sobre los tumores neoplásicos se observa que el crecimiento del cáncer recurrente es mucho más lento que el del tumor primitivo, llegando en esta relación a un claro comportamiento asintótico debido a factores tales como el estrés mecánico producido por el crecimiento dinámico del tumor o la falta de neo-vascularización necesaria para aportar más nutrientes (figura 1).

Un método muy empleado en medicina para calcular la dimensión fractal es el “box-Counting dimensión” y se calcula cubriendo al objeto con cuadrados de

lado δ . Si N es el número de cuadrados que cubren completamente al objeto, la dimensión viene dada por la ecuación (5):

$$D_B = \lim_{\delta \rightarrow 0} \frac{d(\log(N))}{d(\log(\frac{1}{\delta}))} \quad (5)$$

Este método se ha utilizado para calcular la dimensión fractal de preparaciones histológicas procedentes de tejidos carcinomatosos. La idea es que el crecimiento de células tumorales sobre tejidos sanos conduce a incrementar la heterogeneidad del tejido, de tal manera que lo hace más irregular[47]. En el caso de preparaciones histológicas de tejido tumoral procedente de carcinoma laríngeo se observó que pacientes con una Dimensión fractal mayor de 1.69 tenían peor pronóstico que los que presentaban una D por debajo de esta cifra [48]. La mayoría de los ganglios linfáticos humanos tienen de 2 a 8 mm de diámetro aunque se pueden encontrar algunos casos de tamaños mayores[49]. Su forma no es enteramente circular o elíptica sino que tiende a ser arriñonada y aparece traveculada en la ultrasonografía (figura 6,7,8). Se han encontrado en ganglios regionales del cáncer rectal analizados mediante Tomografía Computarizada (TC) valores relativamente más altos de la D en ganglios de tamaños entre 5 y 10 mm [50] (D : 1.1344 malignos, 1.0978 benignos), aunque las diferencias fueron del orden de 0.04 centésimas.

ANEXO 3: ULTRASONIDOS E IMAGEN. CONCEPTOS GENERALES

Por definición un ultrasonido es un sonido de frecuencia superior a la frecuencia máxima audible por un humano, que es de 20kHz. Las ondas sonoras viajan por un medio al producir un desplazamiento local de las partículas del mismo. No pueden viajar en el vacío puesto que necesitan un medio de soporte. El ultrasonido es una onda longitudinal, ya que el desplazamiento de las partículas en el medio se produce en la misma dirección en la que viaja la onda. Durante su desplazamiento se producen ascensos y descensos de la presión generada. Los ecógrafos médicos suelen usar ondas de entre 2 y 15 MHz., mientras que las ondas sonoras están entre 20 y 20.000 Hz. El sonido viaja por diferentes medios. La ecuación general de la velocidad sonora está dada por la relación(1):

$$c = \lambda f \quad (1)$$

Siendo c la velocidad en m/s, λ la longitud de onda y f la frecuencia en ciclos/s o Hz.

La velocidad del sonido en un material depende de la densidad y de la compresibilidad del material. Cuanto más denso y más comprensible es el material, más lentamente se desplaza la onda en el material. Aunque la velocidad del sonido varía con el tejido, el sistema Doppler de pulsos estima dicha velocidad en 1.540 m/s.

Los pulsos se consiguen mediante transductores piezoeléctricos que vibran mecánicamente con la aplicación de un voltaje variable. Al variar la frecuencia de voltaje aplicado varía la frecuencia de vibración del material. El grosor del componente piezoeléctrico determina la frecuencia del elemento vibrador o frecuencia resonante del transductor. Los transductores modernos son de banda ancha que incluyen un amplio rango de frecuencias. En general los pulsos

son muy cortos y solo contienen 1 a 3 ciclos, transmitiéndose un intervalo de frecuencias.

La creación de una imagen esta en relación a la interacción entre la energía desprendida de los ultrasonidos y el tejido. Ante una interface lisa parte de la energía es reflejada y parte se transmite. El ratio entre ambas energías depende del cambio de impedancia acústica entre los dos materiales. Incrementándose el componente reflejado al aumentar la impedancia. La trayectoria del ultrasonido también interviene en la amplitud de la señal reflejada. Si el haz es perpendicular a la interface, el componente reflejado tiene la misma dirección al volver al transductor. Si el haz incide en la interface a un ángulo menor a 90° , entonces el haz se reflejara por un camino distinto. Al alejarse el haz reflejado del transductor la imagen obtenida será peor. La mejor imagen es aquella que se crea con un haz perpendicular a la superficie del tejido.

La refracción se produce como consecuencia del cambio de velocidad del sonido en un lado de la interface cuando el haz no es perpendicular al tejido. Produce artefactos de tal modo que el haz cambia de dirección y el punto donde se origina la imagen y lo visualizado no coinciden. Cuando el haz interacciona con una superficie rugosa o una estructura pequeña, se dispersa en todas direcciones en vez de volver a reflejarse sobre un recorrido. Esta dispersión tiene lugar cuando las estructuras pequeñas tienen un tamaño similar o menor que la longitud de onda. El efecto final es una pérdida de energía de vuelta siendo proporcional esta pérdida a la cuarta potencia de la frecuencia para estructuras menores a la longitud de onda del haz.

La amplitud del pulso de retorno se representa como un punto brillante. Los ecógrafos utilizan 128 o más elementos piezoeléctricos que producen muchos haces de líneas de barrido. La calidad de las imágenes depende de la distancia entre las trayectorias de haces adyacentes o densidad de líneas. El ecógrafo suele

utilizar un mapa de escala de grises asignando un nivel de gris dependiendo de la amplitud de la señal amplificada. Se pueden elegir diferentes mapas de escala de grises. La resolución de un sistema se define como su capacidad para distinguir entre dos objetos adyacentes.

Se denomina ecogenicidad a la capacidad de los tejidos de reflejar (hacer eco de) ondas de ultrasonido. Esta calidad de reflexión se utiliza para el ultrasonido de diagnóstico. Este concepto tuvo su origen en la década de 1940 con los doctores George Ludwig y John Wild. El Dr. Ludwig fue el primero en utilizar la aplicación médica del ultrasonido en una persona. En 1949, John Wild utilizó el ultrasonido para medir tejido intestinal y verificar así su grosor. La cantidad de ecogenicidad de una estructura o tejido depende de su composición. El término hipoeicoico se refiere a una reflexión muy pequeña del ultrasonido por parte de los fluidos. Al otro extremo del espectro encontramos la reflexión hiperecoica, en la que huesos y gases reflejan una gran parte de las ondas de ultrasonido.

La presencia de ruido en los estudios de ultrasonografía es consustancial con la técnica. Se tiende a perder el contacto entre el transductor y el cuerpo generándose espículas. La espícula es un tipo de ruido que degrada los detalles finos y la definición de los bordes dificultando la detección de lesiones de bajo contraste[51]. Se han utilizado diferentes métodos para eliminar este tipo de ruido[52, 53, 54] con buenos resultados. En el presente estudio se aplicaron varios filtros para eliminar los picos, tales como filtros de mediana, paso bajo y filtros ortogonales de Sobel[19]. Los filtros en el tratamiento de la imagen se utilizan para suprimir frecuencias altas (suavizado) o frecuencias más bajas que incrementan y detectan los bordes[55]. Una imagen se puede filtrar en el dominio de frecuencia o en el dominio espacial. Se trata de reemplazar algunos píxeles con píxeles aproximados que mejoran la visualización de la imagen. En

el dominio espacial se aplica el filtro directamente sobre la imagen sin realizar transformaciones. Los filtros en frecuencia transforman la imagen en el dominio frecuencia realizando una transformada rápida de Fourier (FFT) y después se aplica el filtro. En el dominio espacial se aplican una serie de operaciones como son la convolución, la multiplicación pixel a pixel y la suma. En la convolución se aproxima la función filtro con un Kernel finito y discreto según (2):

$$g(m, n) = f(m, n) \otimes h(m, n) \quad (2)$$

Donde \otimes es la operación de convolución.

La función Kernel recorre la imagen y multiplica su valor con el correspondiente valor del pixel. Después se realiza la suma de las multiplicaciones.

En los filtros de media o mediana, se reduce la cantidad de variación de intensidad entre un pixel y el siguiente. Se usa para reducir el ruido que produce cambios abruptos en la imagen. Se reemplaza el valor de cada pixel por la media o mediana de sus vecinos eliminando valores de pixel no representativos. Los Kernels más frecuentes son los de 3x3 o 5x5, que producen una eliminación de los valores excesivamente altos o excesivamente bajos respecto a los elementos dentro del área de tratamiento. El efecto es parecido al aplicar un filtro paso bajo. En el filtro no lineal de mediana se reemplaza el valor de los pixeles vecinos por la mediana, es decir el valor correspondiente al percentil 50. Tiene la ventaja de que no altera los bordes de la imagen y otros contenidos de alta frecuencia, reduciendo el ruido de la imagen. Tampoco afecta al resto de los pixeles. El filtro ordena una lista de vecinos según el nivel de gris, todo ello alrededor de los pixeles centrales, eliminándose aquellos pixeles que son muy diferentes a los vecinos. Al ser un filtro no lineal que ordena los pixeles, evita el borrado que producen los filtros lineales. Cuando el número de pixeles que llevan ruido es mayor que la mitad del número total de pixeles, el filtro de mediana no actúa

pues está muy dominado por los valores de los píxeles con ruido. Tampoco actúa cuando el ruido es Gaussiano. En Matlab se utiliza el comando “medfilt2” para aplicar un filtro 2D de mediana.

La segmentación es la división de una imagen en regiones que satisfacen unas determinadas condiciones[19]. Los algoritmos de segmentación se basan en dos propiedades de intensidad: la discontinuidad y la similaridad. La discontinuidad significa la partición de una imagen basada en cambios abruptos de intensidad como son los bordes. La similaridad es la partición de la imagen en regiones que son similares según varios criterios predefinidos. La detección de bordes es la forma más utilizada de segmentación. Se denominan ortogonales porque el borde en un punto de la imagen es ortogonal al vector gradiente en ese punto[55]. El gradiente en un punto es un vector que tiene la propiedad geométrica de que su dirección apunta hacia la dirección donde se produce el mayor cambio de una función en el punto (x,y). El gradiente de una función viene dado por la expresión (3):

$$\nabla f = \text{grad}(f) = \begin{bmatrix} g_x \\ g_y \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} \\ \frac{\partial f}{\partial y} \end{bmatrix} \quad (3)$$

La magnitud del vector ∇f viene dada por (4):

$$M(x, y) = \text{mag}(\nabla f) = \sqrt{g_x^2 + g_y^2} \quad (4)$$

La magnitud del vector ∇f $M(x,y)$ es el valor del grado de cambio en la dirección del vector gradiente.

g_x, g_y , y $M(x,y)$ son imágenes que tienen el mismo tamaño que la imagen original.

La dirección del vector ∇f viene dada por la expresión (5):

$$\alpha(x, y) = \tan^{-1} \left[\frac{g_y}{g_x} \right] \quad (5)$$

Medida respecto al eje x.

$\alpha(x,y)$: Es una imagen del mismo tamaño que la original, creada por el array división de la imagen g_x por la imagen g_y . La dirección es ortogonal a la del vector gradiente. Es decir la dirección del borde en un punto es ortogonal a la dirección del gradiente en ese punto. Si en un segmento de costa todos los puntos tienen el mismo gradiente, el segmento de la costa a estudiar tendrá la misma dirección.

Para obtener el gradiente de una imagen se han de calcular las derivadas parciales g_x y g_y en cada pixel de la imagen. Las derivadas parciales nos informan de la fuerza del borde y de su dirección. La aproximación de las derivadas parciales por diferencias finitas vienen dadas por (6.7):

$$g_x = \frac{\partial f(x,y)}{\partial x} = f(x+1, y) - f(x, y) \quad (6)$$

$$g_y = \frac{\partial f(x,y)}{\partial y} = f(x, y+1) - f(x, y) \quad (7)$$

Las derivadas parciales vienen dadas en imagen por máscaras 1D que implementan las dos ecuaciones para g_x y g_y y son del tipo: $\begin{pmatrix} -1 \\ 1 \end{pmatrix}$ y $\begin{pmatrix} -1 & 1 \end{pmatrix}$. Para valorar los bordes en diagonal necesitamos máscaras 2D. Estas máscaras se denominan operadores. Los más conocidos son los Prewitt y Sobel [55]. Se parte de una matriz 3x3:

$$\begin{bmatrix} z1 & z2 & z3 \\ z4 & z5 & z6 \\ z7 & z8 & z9 \end{bmatrix}$$

En el operador Sobel las derivadas parciales vienen dadas por las ecuaciones (8,9):

$$g_x = \frac{\partial f}{\partial x} = (z7 + 2z8 + z9) - (z1 + 2z2 + z3) \quad (8)$$

$$g_y = \frac{\partial f}{\partial y} = (z3 + 2z6 + z9) - (z1 + 2z4 + z3) \quad (9)$$

Las diferencias entre la 3ª y la 1ª fila aproxima la derivada en la dirección x. Las diferencias entre la 3ª y la 1ª columna aproxima la derivada en la dirección y. Se utiliza el 2 en el centro para dar un alisado de la imagen. Al realizar el alisado la supresión del ruido es mejor que las máscaras Prewitt. La máscara 3x3 magnifica la diferencia entre puntos de lados opuestos de un contorno y elimina los cambios lisos del nivel gris en el pixel localizado sobre el mismo lado del borde. Se trata de que los niveles de gris para los pixeles del borde sean mayores en comparación con los niveles más bajos de los pixeles alejados del borde. En resumen detecta la imagen ofreciendo mas luminosidad al borde entre las dos regiones y reemplaza los puntos de las regiones de dentro sobre un lado del borde con ceros.

Las 3 máscaras finales Sobel son del tipo:

$$S_1 = \begin{bmatrix} 1 & -2 & 1 \\ 0 & 0 & 0 \\ 1 & 2 & 1 \end{bmatrix}, S_2 = \begin{bmatrix} -1 & 0 & 1 \\ -2 & 0 & 2 \\ -1 & 0 & 1 \end{bmatrix}, S_3 = \begin{bmatrix} -1 & 0 & 1 \\ -2 & 0 & 2 \\ -1 & 0 & 1 \end{bmatrix}, S_4 = \begin{bmatrix} -2 & -1 & 0 \\ -1 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 2 \end{bmatrix}$$

Las dos últimas dan respuesta a las direcciones diagonales. Se suele poner un umbral al valor del pixel. Así si el pixel tiene >33% del valor máximo del gradiente se da un valor en “blanco” y si es <33% se da un valor en “negro”. En Matlab la función de detección de bordes es “edge”. En esta función se especifica el método, en este caso sería “sobel” (ejemplo: j=arista (I, ‘sobel’)), siendo I la imagen a estudiar. También la función “imfilter” se puede utilizar programando en este caso la máscara. El operador Prewitte es como el Sobel pero no es tan isotrópico (invariante con la rotación).

(Ejemplo de Imfilter: W=[-1 0 1;-2 0 2; 1 0 1]; g=abs(imfilter(tofloat(I), W)); T= max((g); g>=T; imshow g. T es el umbral.

Otros detectores de bordes utilizan la segunda derivada (2D) que será 0 en áreas de intensidad constante y distinta de cero al inicio y final de un escalón o rampa. Se utiliza para determinar si un borde es una transición de la luz a la oscuridad (-2D) o de la oscuridad a la luz (2D). Si se observa este signo nos estamos moviendo sobre un borde. Se combinan la 1D y 2D puesto que mientras la 1D produce bordes gruesos a lo largo de la rampa pues es distinta de cero, la 2D produce un doble borde en una rampa o escalón separados por ceros y por tanto responderá mas a los detalles finos. Además, el signo de la 2D determina si hay transición en un borde de la luz a la oscuridad y al contrario[55]. El detector de bordes de Marr-Hidreth aplica una función Laplaciana a una función Gaussiana. La función resultante tiene la forma de gorro mexicano y utiliza máscaras 5x5. La parte Gaussiana suaviza la imagen reduciendo la intensidad de las estructuras en el espacio y frecuencia, con lo que es menos probable de introducir artefactos no presentes en la imagen original. La ventaja de la Laplaciana es que es isotrópica (invariante con la rotación), respondiendo a cambios en cualquier dirección de la máscara. Finalmente, otro procedimiento muy popular utilizado en la detección de bordes es el método de Canny. La imagen es primero alisada mediante un filtro Gaussiano. Después se calcula la magnitud del gradiente y la orientación usando aproximaciones en diferencias finitas para las derivadas parciales. Se buscan después los pixeles que identifiquen los bordes y finalmente se aplica un algoritmo con doble umbral que detectara bordes significativos.

La segmentación basada en las variaciones de intensidad utilizan una función criterio que será maximizada o minimizada dependiendo del histograma de la imagen (función de la distribución de probabilidad discreta de una mezcla de puntos) [55]. El umbral optimo aplicado a la intensidad de gris es aquel en el que la función criterio es extrema (máxima o mínima). Una función criterio es una función discriminante que determina el umbral óptimo del histograma

con la finalidad de segmentar una imagen en regiones uniformes cercanas. El umbral optimo se puede calcular minimizando la variancia (variancia entre clase BCV). Otras funciones criterio como la de Kurita maximiza la probabilidad de distribución condicional de un modelo mezcla consistente en dos distribuciones normales con medios diferentes y una variancia común. En las imágenes médicas existen regiones de variancias iguales y desiguales.

En la ultrasonografía endobronquial (EBUS) se usan broncoscopios tipo CP-EBUS (entre otras marcas destacamos la Olympus que se utilizó en este estudio. Tokio. Japon) para el examen de los ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos. Este broncoscopio es el que se ha usado en la presente tesis. El CP-EBUS está integrado a un transductor ecográfico que genera 7.5 MHz de frecuencia de pulsos (figura 4). Este transductor escanea en dirección paralela a la inserción del broncoscopio [11]. Las imágenes son convertidas a escala de grises cuyo rango de intensidad está entre 0 (negro) y 255 (blanco). El ojo humano puede discernir un margen dinámico que corresponde aproximadamente a 80 niveles de escala de grises [56]. Se han empleado varios procedimientos para analizar las imágenes en escala de grises. Así Nguyen P et al [21] estudia las características de textura de la imagen segmentada sin procesar. Los parámetros analizados fueron de primer orden tales como valores máximos, mínimos, desviación estándar, valores medios y diferenciales del valor del pixel y parámetros de segundo orden tales como: la entropía, el contraste, medidas de correlación, energía y homogeneidad. Las diferencias fueron significativas para los valores estadísticos máximo, mínimo, desviación estándar, entropía, correlación y energía entre 50 ganglios malignos y 48 benignos. Con anterioridad Fujiwara et al [16], encontraron que los hallazgos morfológicos tales como el grado de ecogeneidad, la forma, el tamaño, los márgenes y signos tales como la presencia o ausencia de necrosis de coagulación podían distinguir entre ganglio neoplásico y no neo-

plásico. Recientemente Izumo et al [57], utilizan la técnica de la elastografía que describe la rigidez de un tejido. Se basa en que la compresión de las estructuras vecinas produce una deformidad o efecto tensional que esta inversamente relacionado con la dureza del tejido patológico. Los tejidos mas duros tales como las neoplasias, son menos deformables que los tejidos blandos. Este efecto se clasifica según una paleta de color asociada que permite distinguir entre tejido neoplásico y no neoplásico.

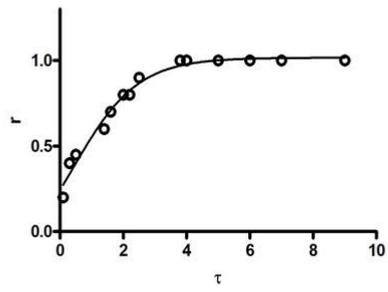


FIGURA 1 Curvas de crecimiento de tumores de mama y próstata. Los puntos experimentales se obtienen por interpolación de los datos de Norton 1988 y Yorke 1993.

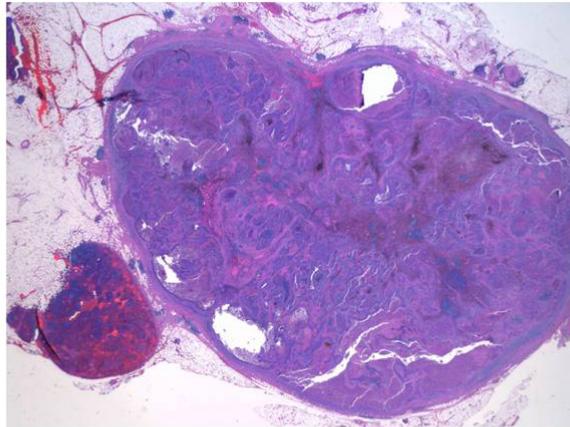


FIGURA 2
Ganglio mediástinico. Corte histológico. Se puede observar la forma arriñonada del mismo, la capsula y los nódulos proliferativos

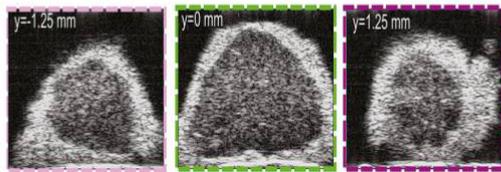


FIGURA 3 Imágenes un ganglio obtenidas a diferentes localizaciones. (Y=0 sección central) mediante ultrasonografía de alta frecuencia (HFU) usando un transductor de 25.6 MHz. Preparación in vitro. Se observa el aspecto trabecular que ofrece la HFU del interior del ganglio. Mamou J. *Ultrasound in Med & Biol* 2010 36:361-375.

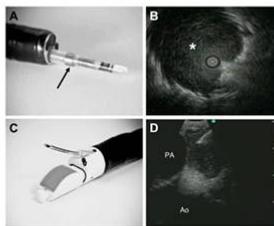


Figura 4

Dos formas de Ebus. A y B). Ultraminiatura (UM)-EBUS que contiene un cristal circular que proporciona un radio de 360º lo que permite la visualización completa de todas las estructuras que rodean a la luz bronquial. C) Un transductor convexo con canal de video . Escanea a 90º perpendicular al eje longitudinal. Se acompaña de un canal de servicio de 2 mm que permite la inserción de una aguja de biopsia. En la imagen D se observa un ganglio paratraqueal.

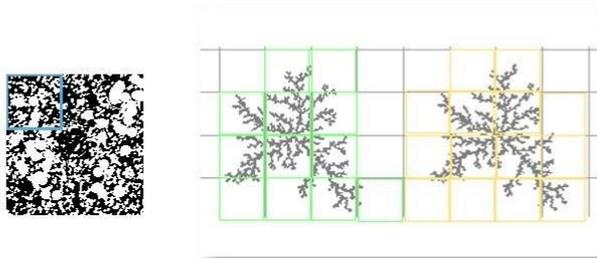


Figura 5

Dos imágenes de una representación de objetos Fractales y la realización del box counting



FIGURA 6
Diferentes mediciones de la extensión de la costa Irlandesa. Se aprecia como al variar el factor escala varia la longitud de la costa medida.

ESTUDIO 2 TEST DE LA TUBERCULINA MEDIDO MEDIANTE TERMOGRAFA POR INFRARROJOS

Publicación: Tuberculine reaction measured by infrared thermography. Fiz J.A, Lozano M, Monte-Moreno E, Gonzalez -Martínez A, Faundez_Zanuy M, Becker C, Pons-Rodriguez L, Ruiz-Manzano J.Fiz J.A, Lozano M, Monte-Moreno E, Gonzalez -Martínez A, Faundez_Zanuy M, Becker C, Pons-Rodriguez L, Ruiz-Manzano J. *Comput Methods Programs Biomed.* 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmpb.2015.08.009>

Patente de invención. Procedimiento para la lectura de la reacción de la tuberculina por toma de imágenes térmicas por infrarrojos. Titular José Antonio Fiz Fernández. Número de registro: P201530020. Fecha de registro: 09/01/2015. Oficina receptora: OEPR.Madrid.

ABSTRACT

Background Cerca de 2 mil millones de personas en el mundo están infectadas por el bacilo tuberculoso y se estima que cada año aparecen 8 millones de nuevos casos. Para su diagnóstico el método más usado consiste en la inyección de tuberculina que es una proteína purificada derivada del bacilo tuberculoso (PPD). La inyección produce una reacción inflamatoria en la piel del tejido subcutáneo en la zona de inyección que se lee por exploración a las 48 horas de la inyección. Este test puede dar lugar a interpretaciones erróneas pues depende de la impresión subjetiva del lector. Como consecuencia puede darse el caso de que aparezcan falsos negativos con el riesgo epidemiológico que ello comporta al tratarse de una enfermedad fácilmente transmisible. En el presente estudio se aplica una nueva técnica de medición de la reacción inflamatoria producida por la

inyección de tuberculina mediante la recogida de imágenes por una cámara infrarroja

Material y métodos Participaron 34 sujetos sospechosos de haber estado en contacto con personas infectadas (46.8 ± 16.9 años), (12/22, hombres/mujeres). La lectura de la tuberculina se realizó por el método clásico exploratorio y tras la toma de imagen de la zona de punción en el antebrazo, mediante una cámara de infrarrojos TIR32 Fluke Camara (320x240 de matriz focal, 0.01 C° de resolución) colocada a 40 cm del antebrazo. La imagen IR fue procesada mediante técnicas convencionales de procesado de imagen (detector de bordes de Canny, transformada de Hough). Se extrajeron los parámetros de interés: Temperatura máxima, media y mínima en C°, área de superficie y el diámetro de la reacción.

Resultados Se establecieron 3 áreas de segmentación. Área 1 llamada “papula”, área 2 “eritema” y área 3 “background”. Las diferencias de temperatura entre el área 1 y 2 en el grupo con reacción IR positiva fueron significativas con una diferencia en la temperatura media de 0.45C° (T Test, $p < 0.05$). La diferencia entre la temperatura media del área central de los dos grupos fue de 1.11 °C (T Test, $p < 0.05$). El coeficiente de regresión entre el diámetro del area 1 y el diámetro medido por exploración fue de $R = 0.65$, $R^2 = 0.42$, ($p < 0.001$), para todos los sujetos con una PPD positiva.

Conclusiones La inyección de tuberculina produce una reacción inflamatoria en la piel que refleja la existencia de alergia inmunológica ante las proteínas de la capsula del bacilo tuberculoso. La inflamación caracterizada por incremento del flujo sanguíneo, edema y extravasación celular en la zona, desprende calor por irradiación y cuya variación en temperatura puede ser medida mediante la aplicación de una cámara térmica por infrarrojos. El tratamiento de la imagen IR permite delimitar el área positiva de reacción

IR y calcular los parámetros de temperatura y geométricos producidos por la reacción en la piel. En los sujetos con reacción IR positiva se observa un incremento de la temperatura media de la zona de inyección que no se observa en los sujetos en que la reacción no ha tenido lugar. El método de medición presentado en este estudio, puede constituir una forma útil de precisar la existencia de tuberculosis en la población general no estando sujeto a la interpretación subjetiva del técnico que realiza el test. El proceso puede ser implementado con facilidad en un móvil con dispositivo IR. La información puede ser transmitida a un centro de asistencia médica, no importa la distancia al lugar de la prueba, siendo en consecuencia especialmente valioso en áreas donde los servicios sanitarios son escasos.

INTRODUCCION

Según la World Health Organization, dos mil millones de personas están infectadas por el bacilo tuberculoso [4]. Se estima que cada año aparecen 8 millones de nuevos casos. La La tuberculosis es una enfermedad contagiosa que no está totalmente bajo control y cuya incidencia presenta grandes diferencias entre los países ricos y pobres [58]. El diagnóstico de la tuberculosis se basa en la interpretación de una reacción inmunológica en la piel. La infección con *Mycobacterium tuberculosis* produce una respuesta inmune retardada, la cual se mide mediante la realización del test de la tuberculina en piel (TST)[59]. Consiste en la inyección intradérmica de un derivado proteico tuberculínico purificado (PPD) y la medida de la reacción resultante a su inyección. La reacción se compone de un área de induración pequeña, que aparece en el lugar de aplicación de la inyección en piel. El tamaño de la induración se mide en milímetros indicando si el test resulta ser negativo o positivo. Los métodos de palpación o de medida con pluma son los medios métricos más empleados, pero estas mediciones dependen de la interpretación subjetiva de la extensión de la zona de reacción [60, 61]. En la actualidad se están desarrollando nuevas técnicas que tratan de mejorar la sensibilidad y especificidad del diagnóstico de la TB consistentes en diversos test analíticos aplicados a los fluidos de los pacientes con sospecha de tuberculosis [62].

En este capítulo presentamos una nueva técnica de evaluación de la reacción tuberculínica basada en la emisión de infrarrojos (IR) producida por los efectos inflamatorios de la respuesta inmune (Anexo 1: 103-109). La termografía IR es una técnica no invasiva capaz de monitorizar cambios de temperatura que se ha aplicado extensamente en la medicina[63, 64]. Este técnica mide la radiación electromagnética en el rango de longitud de onda entre 3 y 12 μm . Un incremento de la radiación emitida IR se produce en su mayor parte por un

incremento del flujo sanguíneo, de la actividad metabólica y de las reacciones inflamatorias que tienen lugar[65]. De esta forma la termografía IR puede ser usada como medida del incremento de temperatura debido a un proceso inflamatorio en general, que causara un aumento del flujo sanguíneo acompañado de dilatación vascular, y extravasaciones celulares y proteicas desde la sangre al intersticio[66]. En general, la reacción PPD se caracteriza por edema, infiltración celular de leucocitos, linfocitos, células mononucleares y extravasación de eritrocitos[67].

Nuestra hipótesis en este estudio fue que el aumento de la temperatura asociado a las reacciones inflamatorias se puede medir mediante IR y en concreto la reacción PPD inflamatoria intradérmica, la cual, produce un incremento de la temperatura en la zona de inyección puede ser en consecuencia medida mediante el análisis de imagen de la termografía IR.

HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

HIPOTESIS DE TRABAJO

1- El aumento local de la temperatura debido a la respuesta inflamatoria producida por la reacción a la tuberculina puede ser evidenciada mediante una cámara infrarroja.

2- En los sujetos en que la lectura por exploración de la respuesta a la tuberculina es positiva, se evidencia un incremento local de la temperatura medida por IR, en la zona de inyección del compuesto.

3- Los sujetos que no presentan una respuesta positiva medida por infrarrojos, tampoco presentan una respuesta positiva medida por simple exploración.

4- Algunos casos en que la respuesta a la tuberculina medida por exploración es negativa pueden presentar una respuesta positiva por IR .

OBJETIVOS

1. Implementar un dispositivo de captación de imágenes por infrarrojos. Hipótesis 1
2. Elaborar un algoritmo de identificación y lectura de la imagen ofrecida por la cámara de infrarrojos en la zona de inyección en el antebrazo del preparado tuberculínico. Hipótesis 1
3. Calcular parámetros geométricos y de temperatura de la zona de inyección de la tuberculina. Hipótesis 1
4. Comparar los resultados con la lectura realizada por simple exploración física. Hipótesis 2, 3 y 4
5. Automatización de la lectura y cuantificación de la reacción tuberculínica mediante un dispositivo IR

MATERIAL Y MÉTODOS

Consideraciones éticas

El presente estudio se realizó en el Laboratorio de Función Respiratoria, durante el periodo febrero 2014 a septiembre 2014 y fue aprobado por el comité ético y de investigación en humanos del hospital . Todos los participantes provienen de la consulta del departamento de Neumología para descartar la existencia de infección tuberculosa y dieron su consentimiento escrito, siguiendo la Declaración de la Asociación Médica Mundial de Helsinki y los principios éticos para la investigación médica en humanos (Ref 10/00214-28/03/2014).

Test de tuberculina en piel. Mantoux.

El test de tuberculina Mantoux en piel (TST) se realizó en todos los sujetos mediante la inyección intradérmica de 0.1 ml de una proteína derivada de la tuberculina purificada (PPD) (Tuberculina PPD Evans 2 UT/0.1 ml, UCB Pharma S.A, Madrid, Spain) en la región anterior del antebrazo. Primero, la lectura del Mantoux TST fue manualmente realizada 48 horas después de la inyección (3) por inspección, palpación y medida de la induración. Una induración de más de 0.5 cm se consideró positiva, indicando la presencia de infección con M. Tuberculosis. Un técnico de más de 20 años de experiencia en TST realizó todas las lecturas [61].

Realización de la termografía por IR

El tamaño de la induración fue medida mediante la recogida de imágenes de termografía por infrarrojos. Los sujetos permanecieron en la sala del laboratorio al menos 15 minutos para alcanzar un equilibrio térmico. La temperatura, humedad y circulación de aire fueron controladas. La temperatura del laboratorio permaneció entre 23 ± 1 °C, y la humedad se mantuvo alrededor del 50%. Los sujetos fueron instruidos para no consumir bebidas calientes o alimen-

tos al menos una hora antes de la sesión, y para que no usaran preparaciones para la piel tales como cremas o polvo de talco. La emisividad de la piel fue asumida a un valor de 0.98 ± 0.01 . No hubo filtraciones de aire a través del techo que pudieran variar las condiciones ambientales. La luz del laboratorio fue mantenida a longitudes de onda mayores de 1 micrón.

Las imágenes térmicas IR fueron obtenidas de la superficie anterior del antebrazo test y del contralateral en cada sujeto, usando una cámara Fluke TiR32 (2009 Fluke Corporation USA; 320x240 Focal plane array; $0.01\text{ }^{\circ}\text{C}$ equivalente diferencial de temperatura; 8-14 μm de rango espectral). La cámara IR termica fue instalada en un trípode mediante una cabecera compacta fluke (Manfrotto 390 Series, Bassano, Italy). La distancia entre el foco de la cámara y el antebrazo fue de 40 cm. El antebrazo fue colocado sobre un cojín negro, en una mesa de madera, con la superficie interior del antebrazo mirando a la cámara. Para tener una medida de referencia, colocamos una moneda de 24 milímetros de diámetro por debajo de la zona a medir. La detección del objeto de referencia nos permitió convertir pixeles en milímetros. La imagen fue adquirida y almacenada mediante el software SmartView®. Las temperaturas medidas fueron almacenadas en formato texto.

Procesado de la imagen IR

El procesado de la imagen IR fue programado en lenguaje Matlab, en la versión Mat2014b de la UPC siguiendo el esquema algorítmico de la figura 2 (Anexo 3: 115-118). Cada archivo de texto contiene los datos de temperatura de una imagen IR importada en una matriz 2D que denominaremos 'temp'. Se trata de segmentar la imagen mediante un procesado escalonado representado por el algoritmo de la figura 2.

Partimos inicialmente de la detección de un objeto de referencia, en este caso una moneda, que nos permitirá realizar mediciones comparativas en milímetros

de la zona de interés sobre la piel. La finalidad es detectar la posición y los bordes de la moneda con lo que se consigue calcular el factor de conversión para expresar las mediciones en milímetros. Una vez conocida la posición del objeto de referencia se pasa propiamente a detectar la zona de reacción y a delimitar sus bordes y áreas significativas. Se ha procurado seguir un modelo real de la zona de reacción. Es decir, dado que mediante la palpación se delimita la zona de elevación o pápula que es la que se mide por inspección, el detector IR se ha construido para detectar precisamente esa zona. La segunda zona a delimitar está constituida por todo lo que bordea a la zona central o pápula y se la llama zona de eritema por su color rojo llamativo. Finalmente, el resto del área detectada constituirá el background. Una vez segmentadas estas zonas se calculan diferentes parámetros geométricos, así como los estadísticos de temperatura de las diferentes áreas segmentadas.

Fase 1

Como las imágenes IR tienen diferentes rangos de temperatura, cada imagen “*temp*” fue escalada según la expresión (1), con la finalidad de presentar valores entre 0 y 1, obteniendo de esta forma la escala en grises de la imagen que denominaremos “*temp_n*” (figura 3-a). Esta operación se justifica porque el sistema se basa en una medida diferencial, es decir, la temperatura local en la zona de inflamación es mayor que en el resto de la imagen. Una ventaja de trabajar con una medida diferencial es que no depende de la temperatura basal del paciente, y por tanto, no es necesario calibrar el sistema de medida cada vez que se aplica a un paciente nuevo.

$$temp_n = \frac{temp - T_{min}}{T_{max} - T_{min}} \quad (1)$$

Fase 2

La siguiente fase consistió en la segmentación de la imagen “*temp_e*” en diferentes regiones. El algoritmo de segmentación se aplicó a dos regiones diferentes: región 1 (área de reacción de la PPD) y la región 2 (área de eritema). Una binarización fue aplicada a la imagen “*temp_e*”. Los pixels de la superficie del antebrazo fueron retenidos (set a 1) y los pixels fuera del antebrazo (aire) fueron rechazados (set a 0), obteniendo la imagen binaria que denominaremos “*temp_b*”. Se aplicó un método de crecimiento de la región es decir incrementando su radio desde el centro a la periferia, para la segmentación de la imagen. El método de crecimiento de regiones toma un conjunto de semillas como entrada junto con la imagen. Las semillas marcan los objetos a segmentar que hacen crecer las regiones de forma iterativa al compararse con los pixels vecinos que aun no han sido asignados. Estos pixels seran asignados a posteriori. Por tanto, el método requiere de la selección de los pixels iniciales, donde las regiones 1 y 2 comienzan. Asumiendo que el área de reacción de la PPD estaba situada cerca del centro de la imagen o zona de punción sobre la piel, el primer pixel fue el pixel con la temperatura máxima (PTmax) situado dentro de un área rectangular centrada. Para marcar el área de análisis del algoritmo de crecimiento de la región, se creó una máscara. Primero se aplicó una binarización a la base “*temp_e*”. Los pixels de la superficie del antebrazo fueron extraídos (set a 1) y los pixels de fuera del antebrazo (aire) fueron rechazados (set a 0), obteniéndose la imagen binaria “*temp_b*” (Figura 3-e). A partir de aquí, un cuadrado de 5x5 cm de lado fue centrado sobre el punto PTmax el cual se consideró como la máscara del área de análisis.

Habiendo encontrado el punto inicial o semilla y definida el área de análisis, el algoritmo de crecimiento fue aplicado a la base “*temp_e*” mediante el siguiente procedimiento iterativo hasta producirse la convergencia a un punto fijo, alcanzado después de las iteraciones. En cada iteración del algoritmo. fueron

creciendo nuevas sub-regiones 1 y 2 desde un nuevo punto semilla, al añadir pixels vecinos de acuerdo con un criterio de búsqueda de miembros en la sub-región. Primero, la subregión 1 fue creciendo al añadir pixels vecinos que cumplen el criterio en (2). Es necesaria la aplicación de umbrales para comparar la intensidad del pixel e ir añadiendo pixels a la región.:

$$A \times Th_1 < \min S_1(i, j) < Th_1 \quad S_1(i, j) = reg_{mean1} - temp_{e(i,j)} \quad (2)$$

A y Th1 se usan para definir los umbrales de la función de pertenencia (S_1) durante el crecimiento de la región. Th1 se puede elegir entre 3 valores: 0.49, 0.6 y 0.71 (mediante un interface se puede elegir uno de los valores del Interface Umbral zona 1)). Para el parámetro A se pueden elegir tres valores 1,2 y 3 (Selección en el interface Max Umbral zona 1). El parámetro “**reg_mean1**” es el valor medio de todos los pixeles incluidos en la región, y “**temp_e(i,j)**” indica el valor de intensidad de un pixel vecino. “**S1(i,j)**”. Cuando no quedaban pixeles vecinos que cumplían el criterio definido en (2), se aplico un nuevo criterio definido en la expresión (3), con el fin de añadir pixels vecinos a la subregión 2.

$$\min([S_2(i, j)]) < Th_2 \quad S_2(i, j) = reg_{mean2} - temp_{e(i,j)} \quad (3)$$

El parámetro “**reg_mean2**” es el valor medio de todos los pixels incluidos en la región 2. El parámetro “**temp_e(i,j)**” es el valor de la intensidad de un pixel vecino. “**S2(i,j)**” es el criterio miembro para un pixel vecino y “**Th2**” el umbral usado para incluir o no a un pixel vecino en la subregión 2. Este parámetro se fija a 1.18 empíricamente. Estos umbrales delimitan el crecimiento de las regiones 1 y 2. Cuando no existían pixels que cumplieran el criterio definido en (3), se seleccionó un nuevo punto semilla y comenzó una nueva iteración.

El nuevo pixel semilla tiene que seguir el criterio de la expresión (2) y debe de estar a una distancia máxima de 15 mm de la sub-región 1 obtenida durante la primera iteración. Después de que el proceso de crecimiento de regiones haya terminado, cuando no existan nuevos puntos semilla, las regiones 1 y 2 fueron formadas por un conjunto de subregiones 1 y 2 respectivamente (Figura 3-f). La longitud máxima de ambas regiones 1 y 2 fueron calculadas como la suma de las longitudes máximas de sus correspondientes subregiones (Figuras 3-g y 3-h). El área background fue calculada quitando los pixels que pertenecen a las regiones 1 y 2 de la máscara del área de análisis. Se calcularon los siguientes parámetros de las regiones 1 y 2 y de la zona background: el diámetro mayor en mm, el área (mm²) y las temperaturas mínima, máxima, media así como sus desviaciones estándar (^oC).

Finalmente, la región 2 fue fusionada a la región background si se cumplía mediante un criterio basado en las estadísticas globales de cada región. Son dos reglas que comparan la temperatura media y la desviación estándar de cada región. Entre regiones similares habrá poca diferencia y entre regiones distintas será mayor. Los umbrales fueron determinados por el autor en función de criterios clínicos.

Además del criterio algorítmico descrito, un experto interpretó todas las lecturas de las imágenes IR de los pacientes. La no existencia de formas geométricas con realce de color en la zona de la inyección de la tuberculina hizo que la imagen se clasificara como negativa. Es decir no existió un área de reacción en la zona de la inyección de la tuberculina y el test se clasificó como negativo.

Los resultados estadísticos fueron implementados mediante el paquete SPSS. Se aplicaron test paramétricos y no paramétricos para observar las diferencias entre grupos.

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran las características antropométricas de 34 sujetos (12/22 Hombres/Mujeres) con sospecha de contacto con persona infectada por tuberculosis. La edad media fue de 46.79 (± 16.12 sd) años. Veinte tuvieron una lectura PPD positiva (más de 5 mm de pápula). En 14 sujetos el análisis IR fue negativo para el test de tuberculina.

En el examen simple visual de la imagen IR se identificó como reacción positiva una o más imágenes centrales geométricas con forma circular, elíptica o con bordes mas irregulares, que se podían diferenciar fácilmente del resto de la imagen IR (Figura 1). En este área la temperatura fue más elevada apareciendo con un color más intenso respecto del territorio circundante (escala de color azul al rojo). En los sujetos en que la reacción PPD fue negativa, las características mencionadas no fueron evidentes.

La Tabla 2 muestra los parámetros del análisis IR para los dos grupos de sujetos: Grupo 1 con imagen IR positiva (20 sujetos) y grupo 2 con IR lectura negativa (14 sujetos). Las temperaturas media, mínima y máxima fueron mas altas en el grupo 1 que en el grupo2 (T-test for unpaired groups, $p < 0.04$ en las regiones 1 y 2). Las diferencias de la temperatura media entre los dos grupos fueron de alrededor de 1 a 1.3 °C para esos parámetros de temperatura en las regiones 1 y 2.

En la Tabla 3 se expresan las diferencias de la temperatura media para las áreas 1, 2 y 3 entre ambos grupos. Las diferencias entre ambos grupos para las regiones 1 y 3, así como 2 y 3 fueron significativas.

Para los sujetos con un TST(+), el diámetro TST fue de 14.35 (7.39) mm, (rango 5-40 mm) y el diámetro medido mediante el análisis IR del área 1 fue de 16.52 (6.52) mm. Esta diferencia no fué significativa (T-test para grupos no pareados, $p < 0.01$).

El coeficiente de regresión entre el diámetro del área 1 medido por exploración y por análisis IR fue de $R=0.65$ ($R^2=0.42$, constante=2.25, coeficiente beta=0.65, $p<0.001$ para todos los sujetos con PPD positiva (20 sujetos)).

En 6 sujetos con reacción positiva se demostró una enfermedad tuberculosa. No existieron diferencias en las medidas IR de la región 1 entre estos 6 sujetos y el resto de sujetos positivos en los que no se demostró enfermedad tuberculosa (Tmedia 36.22(0.27) en 6 sujetos con enfermedad tuberculosa; Tmedia 36.20(1.38) en los 14 sujetos sin enfermedad tuberculosa).

DISCUSION

Hemos medido la reacción del test de tuberculina en piel (Mantoux) en 21 contactos de pacientes afectos de tuberculosis mediante el análisis de las imágenes resultado de la emisión de infrarrojos recogidas mediante una cámara IR, comparándolos con la valoración mediante examen físico habitual de la reacción a la PPD. De los 21 contactos, 14 dieron una respuesta de más de 5 milímetros y 7 ofrecieron una respuesta negativa. Los 14 sujetos con respuesta positiva mostraron una respuesta positiva al análisis IR observándose un incremento de la temperatura de alrededor de un grado en la zona de punción respecto a la zona colindante a la punción. El resto no mostró ningún incremento de temperatura significativo en la zona de punción, ni ningún tipo de reacción geométrica medible tras el análisis IR. Uno de los sujetos con PPD negativa que no tenía criterios de enfermedad tuberculosa mostró una respuesta positiva al análisis IR.

El principio de funcionamiento del método que proponemos se basa en que la reacción inflamatoria se refleja en cambios locales de temperatura, y estos cambios de temperatura son suficientes como para la captación mediante una cámara de infrarrojos. Seguidamente presentamos antecedentes al método y luego el principio en que actúa la reacción inflamatoria.

Desde los años 1960 las imágenes realizadas mediante cámaras de infrarrojos han sido ampliamente utilizadas en medicina (Anexo 2: 110-115). Son ejemplos de sus grandes posibilidades las realizadas en pacientes con enfermedades vasculares periféricas o cáncer de mama[63, 68, 69, 70]. De la importancia que se le da en la actualidad en medicina a la técnica de medición de infrarrojos es fiel reflejo el hecho de que han sido estandarizados los procedimientos de recogida de la señal[71] .

En las zonas afectas por procesos inflamatorios caracterizados por dilatación

capilar y venular con infiltración celular inflamatoria, hay un incremento del calor generado[66]. En esas zonas, la imagen IR es capaz de detectar diferencias de temperatura en piel de 0.1 C° [72, 73]. El incremento de la temperatura en la superficie de la piel puede ser explicado por una elevada actividad metabólica y por el aumento de la perfusión [73]. Tales propiedades, han hecho que el análisis IR pueda ser de utilidad en el diagnóstico de una amplia gama de afecciones médicas dermatológicas. Así, se ha aplicado el IR en el control de la infección de las heridas quirúrgicas[73], reemplazo de articulación de rodilla[74] y en el control del efecto de los tratamientos del acné [75].

El procedimiento habitual para medir el grado de reacción a la tuberculina es la palpación de la induración producida por la inflamación que tiene lugar en el punto de aplicación en la piel. No obstante, la lectura de la induración puede ser un origen potencial de errores [64]. Por ejemplo, los márgenes de la induración son difíciles de encontrar independientemente de la técnica utilizada sea la palpación o el paso de un bolígrafo por encima de la induración[60]. Por otra parte, podría haber inflamación del tejido subcutáneo provocado por la reacción a la tuberculina y sin embargo no ser evidente a la palpación cursando por tanto como falso negativo o el resultado de una reacción de lectura dudosa por lo que el método IR podría capturar estos falsos negativos, pues responde a un incremento de la temperatura irradiada producida por la reacción inflamatoria respuesta a la tuberculina[60].

Los patrones histológicos de la reacción tuberculínica intracutánea en humanos fueron descritos por Kuramoto en 1989 [76] y más recientemente por Haholu [67]. Las reacciones inflamatorias tienen lugar entre 2 y 21 días después de la inyección del reactivo y se caracterizan por un infiltrado celular variado de neutrofilos, eosinófilos, eritrocitos extravasados y vasculitis linfocítica, infiltración de células mononucleares con formación de células epitelioides y células

gigantes de Langhans después de 14 a 21 días de la inyección. Tales reacciones tienen lugar en la epidermis y en la dermis. Los infiltrados celulares con un gran componente vascular (vasodilatación y exudación de edema) son responsables del aumento de la generación de calor en el lugar de la inyección que puede ser medido mediante una cámara de IR [66]. Cambios entre 0.2 y 2 °C han sido descritos en los procesos inflamatorios dermatológicos [75, 77, 78].

Hemos observado una diferencia significativa en la temperatura media entre el área central segmentada y la zona externa a la ventana de alrededor de 0.5 C°. Esta temperatura está por encima de la diferencia en la temperatura de la piel entre ambos brazos en sujetos sanos, que es de alrededor de 0.2C° [64]. Una producción elevada de calor indica acontecimientos inflamatorios que coinciden en parte con la induración que se puede observar por simple inspección y que son distintos a los acaecidos en la zona de eritema. La infección por M Tuberculosis produce una respuesta inmune mediada por células conducentes a sensibilizar a los linfocitos T [79]. En consecuencia la inyección intradérmica de PPD produce una respuesta compatible con una hipersensibilidad celular retardada mediada por células T sensibilizadas que es responsable de la induración en piel[80]. Se han descrito varias afecciones histopatológicas producidas por la reacción a la tuberculina tales como la dermatitis peri-vascular, la dermatitis espongiótica basal y el eritema multiforme. El eritema multiforme y la dermatitis espongiótica están más relacionados con la aparición de la zona de induración. La dermatitis espongiótica es la forma más frecuente y se caracteriza por presentar cambios edematosos en la epidermis y exocitosis mononuclear. Además, el eritema multiforme también presenta un alto contenido en edema acompañado de extravasación de eritrocitos. En consecuencia, nosotros creemos que el edema marcado como consecuencia de una prolongada vasodilatación con extravasación de células son responsables del aumento de la temperatura en el área central.

Ello, se traduce en un aumento del calor irradiado, como ya se ha observado en otras enfermedades inflamatorias [66].

Un hallazgo importante del estudio es que uno de los sujetos con una PPD negativa tuvo una reacción positiva al análisis IR. La posibilidad de que la PPD presente falsos casos negativos ha sido previamente demostrada[80]. Así, en los estados físicos que cursan con inmunosupresión (infección por HIV) o el propio fenómeno booster pueden dar lugar a falsos negativos tras la prueba de la PPD [80]. También problemas en la realización de la técnica como puncionar en una zona sub-dérmica o la inyección superficial con una ruptura fácil de la vesícula, así como, una interpretación subjetiva causada por la variabilidad inter-operacional pueden producir falsos negativos (5). En los hospitalizados se ha encontrado hasta un 10% de falsos negativos aumentando este porcentaje hasta el 50% en los casos que cursan con una tuberculosis diseminada [61]. El paciente falso negativo tuvo contacto con pacientes con tuberculosis activa. Aunque en esta ocasión solo pudimos encontrar un falso negativo, podemos deducir que el análisis IR puede ser muy útil si se contempla la posibilidad de aparición de falsos negativos un problema intrínseco a la reacción tuberculínica[79]. IR solo ofrece información acerca de reacciones locales inflamatorias sin tener en cuenta la clase de inflamación o la enfermedad inflamatoria o el germen causante. Las nuevas técnicas inmunológicas tales como el test de lanzamiento de mediadores como el interferón o la tecnología POC podrían aumentar la sensibilidad y especificidad del diagnóstico de la tuberculosis [62]. Pero el análisis IR nos puede dar una información de primera mano ante la sospecha de infección por *M Tuberculosis*, con la ventaja adicional de que se trata de un procedimiento no invasivo y el resultado se obtiene de forma inmediata.

Varias cuestiones del presente trabajo deben ser comentadas en relación a la metodología empleada. En primer lugar, Debido al número reducido de pa-

cientes no nos permite generalizar las conclusiones, pero en este estudio se observó una reacción positiva por IR en todos los registros TST realizados por lectura manual excepto en un solo caso y la ausencia de reacción IR fue observada también en todos los casos en que la TST fue negativa. Sin embargo se ha de destacar que en este estudio no se realizó ninguna selección de pacientes, por lo que se pueden considerar representativos de los pacientes que pueden solicitar atención médica del tipo proporcionado por el método propuesto (es decir, sospecha de infección tuberculosa). Por lo tanto, la muestra con la que se ha trabajado, no tiene sesgos de selección. En conclusión, aunque se necesita una muestra mayor para extraer definitivas conclusiones, pensamos que esos resultados inducen a realizar en el futuro un estudio multicéntrico que permitirá una generalización definitiva del nuevo procedimiento que se presenta en esta memoria. Por otro lado, la lectura IR fue realizada siguiendo las guías de estandarización de la Sociedad de Termografía Médica [64], pero no dudamos de que este procedimiento puede ser aplicado en condiciones menos restrictivas que permitirían su uso con elementos más simples tales como un dispositivo móvil.

En conclusión, el análisis IR puede representar una mejora en la estima de la infección tuberculosa, dado que la lectura de la imagen que ofrece la IR no depende de la variabilidad inherente a la lectura realizada por el personal experto y solamente las mediciones son consecuencia del incremento de la irradiación de calor producido por la respuesta alérgica tuberculínica, que es su principio físico. Este nuevo sistema de medición de la reacción tuberculínica puede ser implementado en dispositivos de bajo coste, en particular dispositivos de telefonía móvil. Dada su facilidad de realización podría ser de utilidad en todas aquellas áreas donde el personal y los medios sanitarios son escasos, ya que las imágenes IR recogidas por un móvil pueden ser enviadas a la red internet y a su vez a un centro médico situado a distancia que podrá interpretar fácilmente

el resultado del test y poder así aplicar las medidas epidemiológicas oportunas de acuerdo con la casuística de cada región.

	Hombres (12)	Mujeres (22)	
(H/M)	Edad(años)	Altura(cm)	Peso(Kg)
Todos	43.91(15.22)	174.93(7.80)	75.04(17.80)
Positivo (9/11)	47.89(15.08)	172.22(6.04)	69.94(12.38)
Negativo (3/11)	32.00(9.00)	180.70(10.41)	90.33(28.59)

Tabla 1. Valores antropométricos de 34 sujetos con sospecha de contacto tuberculoso. El resultado del test de la tuberculina se midió mediante análisis por infrarrojos (IR) con una cámara termográfica IR. Todos los valores están expresados en media (sd).

Grupo 1 (+) (20)	Región 1	Región 2	Región 3
Área cm2	1.04 (0.71)	6.62 (7.29)	17.23 (7.05)
T min °C	36.10(1.17)*	35.52(1.32)*	33.51 (1.32)
T max °C	36.54(1.12)*	36.49(1.16)*	36.09(1.30)
T media °C	36.21(1.15)*	35.76(1.25)*	34,90(1.22)
Diametro mm	16.52(6.52)	37.69(18.65)	
Grupo 2 (-) (14)	Región 1	Región 2	Región 3
Área cm2	12.20 (4.82)	5.85 (3.78)	5.77 (3.66)
T min °C	34.86(1.66)	34.41 (1.72)	32.40(1.42)
T max °C	35.46(1.56)	35.08(1.62)	35.92(1.56)
T media °C	35.10(1.61)	34.67(1.66)	35.02(1.41)

Tabla 2. Lectura por infrarrojos del test de tuberculina subcutaneo en pacientes con sospecha de tuberculosis.

* Nivel de significación $p < 0.05$. T Test

Grupo 1: Lectura IR positiva de la Tuberculina

Group 2: Lectura IR negativa de la Tuberculina

Todos los valores están expresados en media(sd)

	Grupo 1 TST(+) 20	Grupo 1 TST(-) 14
Tmed_1-Tmed_2	0.45(0.20)	0.42(0.16)
Tmed_1-Tmed_3	1.30(0.50)	0.08(0.66)
Tmed_2-Tmed_3	0.85(0.55)	0.34(0.71)*
Tmed_1-Tmed_2+3	1.16(0.39)	0.24(0.40)*

Tabla 3. Diferencias medias entre regiones en sujetos con un test TST positivo y negativo.

Todos los valores están expresados en media (SD)

Mann_Whitney U Test para grupos independientes TST(+) y TST(-). *Nivel de significación $p < 0.005$.

Tmed_1-Tmed_2 :Diferencia de la Temperatura media entre región 1 y región 2

Tmed_2-Tmed_3 :Diferencia de la Temperatura media entre región 2 y región 3

Tmed_1-Tmed_3 :Diferencia de la Temperatura media entre región 1 y región 3

Tmed_1-Tmed_2+3: Diferencia de Temperatura media entre region 1 y región 2 mas región 3

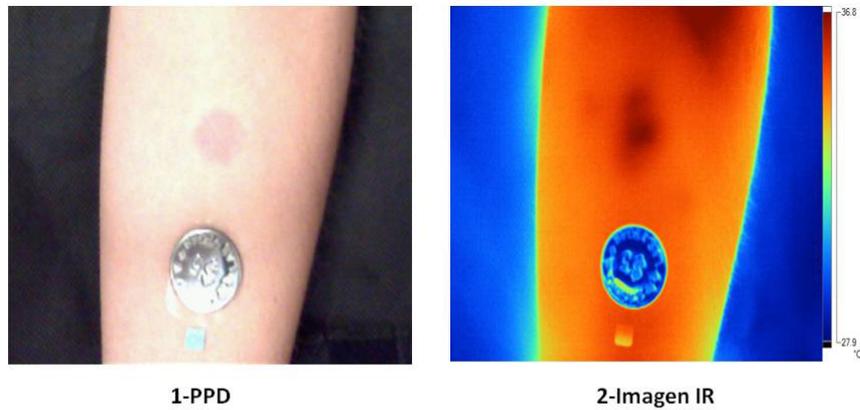


Figura 1

Figura 1-1 representa la fotografía del lugar de inyección de la tuberculina y la reacción positiva en forma de pápula y eritema alrededor del punto de la inyección. Figura 1-2. Representa la imagen IR del área de inyección. Se puede observar con claridad el resultado del efecto reactivo de la tuberculina a las 48 horas de inyección. El incremento de la temperatura de la zona de inyección (viraje hacia el rojo en la escala de color) respecto al entorno, indica que el test es positivo a la inyección de tuberculina. Con el fin de obtener una distancia de referencia se colocó una moneda de 24 mm

de diámetro por debajo del área a medir.

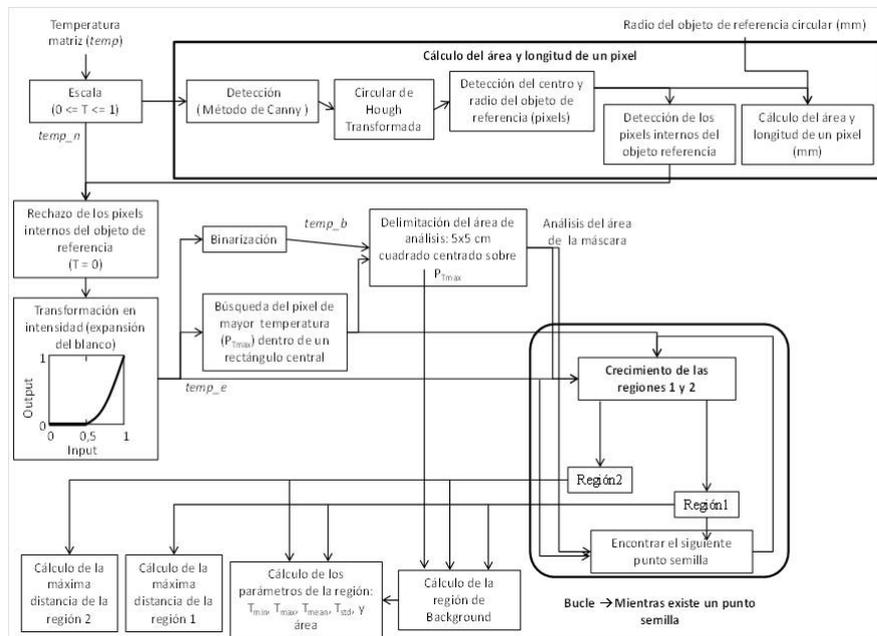


Figura 2

Algoritmo del procesado de la imagen IR en forma de diagrama de bloques del algoritmo de flujo. En primer lugar la imagen que denominamos “temp” se escaló, obteniéndose la imagen “temp_n”. Se detectó el objeto de referencia y calculado su posición central y su radio que sirvió para calcular el factor de conversión de pixels a milímetros. A continuación, se aplicó una transformación en intensidad a la imagen “temp_n”, obteniéndose la imagen “temp_e”. Se aplicó un algoritmo de crecimiento de región por segmentación a la imagen “temp_e”, obteniéndose las regiones 1, 2 y el fondo. Finalmente, se calculan parámetros para cada región que servirán

para decidir que regiones se van a fusionar.

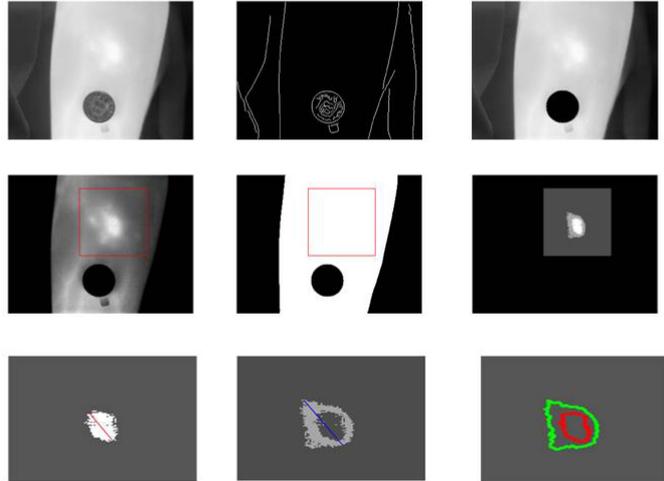


Figura 3

Diferentes aspectos del algoritmo de procesado de la imagen IR. (a) Imagen “temp_n”; (b) Detección de bordes por el método de Canny; (c) Imagen “temp_n” despues de rechazar los pixes internos del objeto de referencia; (d) Imagen “temp_e” (expansión en blanco) y análisis del área (cuadrado en rojo); (e) Análisis de la máscara; (f) PPD área de reacción (en blanco), “erythema” (gris claro), and “fondo” (gris oscuro); (g) PPD área de reacción y su distancia máxima; (h) Eritema y su distancia máxima; (i) Bordes de la reacción PPD y del “eritema”.

ANEXO
INTRODUCCION AL ANALISIS DE LA REACCIÓN
TUBERCULINICA MEDIANTE IMAGEN POR INFRAR-
ROJOS

A continuación se exponen a modo de anexo una serie de conocimientos físicos imprescindibles para poder entender lo que hemos tratado de expresar en este estudio, es decir poder medir de forma objetiva la transferencia de calor a través de la piel producida por la reacción alérgica a una proteína de la pared del bacilo tuberculoso, test que se emplea para diagnosticar en la población general los casos de exposición y contagio a dicho bacilo. Comenzamos con los principios físicos que rigen en general la transferencia de calor, continuando con las características de las ondas electromagnéticas así como algunos conceptos en radiometría. El lector enlaza con una breve exposición de los avances que se han producido en la aplicación de la detección de infrarrojos en el campo de la medicina, con especial mención de la oncología diagnóstica. Es importante resaltar el vacío existente en este campo en la especialidad de neumología con apenas avances desde el pasado siglo. En este sentido esperamos que este proyecto constituya un punto de inflexión que sirva para difundir en la comunidad científica los beneficios de la aplicación de esta técnica innovadora. Finalmente hacemos mención a algunas técnicas de imagen que se han ido aplicando en el análisis de infrarrojos y que han servido en parte para orientar el presente estudio.

ANEXO 1 -PRINCIPIOS FISICOS

TRANSFERENCIA DE CALOR

A continuación se exponen brevemente los principios físicos que rigen el fenómeno de transferencia de calor que es fundamento del presente estudio. Se explica la ley de transferencia de calor, el concepto de conductividad térmica, emisividad, así como las propiedades de la radiación infrarroja y la definición de radiometría.

La energía térmica se transmite en los organismos por varios mecanismos: conducción, convección, radiación y evaporación. La conducción se basa en el transporte de energía en función de las colisiones moleculares dentro de un material, sujeto a un gradiente de temperatura. La energía térmica se mueve a través del material por la colisión entre moléculas. Cuanto más caliente está la sustancia mayor es la energía cinética. Al poner en contacto dos sustancias con diferentes temperaturas se transfiere la temperatura de la más caliente a la más fría, que dependerá de las características moleculares del material. La ecuación que describe la transferencia de calor, se puede expresar de la forma siguiente:

$$q_x = -K \left(\frac{dT}{dx} \right) \quad (1)$$

q_x : Flujo de calor (Kcal/m² min) en dirección x

K: Conductividad térmica Kcal/m min °C

dT: Diferencial de temperatura en °C

dx: Diferencial de grosor.

El signo (-) indica que el flujo de calor será positivo en la dirección de x cuando hay un gradiente negativo de temperatura.

Esta ley es análoga a la Ley de Ohm. La conductancia térmica es la conductividad por unidad de longitud o conductancia eléctrica (K/Δx). El flujo de calor (q) es la intensidad de la corriente.

En el ejemplo más sencillo para dos secciones de un material de grosor L y área A con temperaturas distintas T1 y T2 siendo T1>T2. (T1-T2)/L es el gradiente de temperatura, es decir la relación de cambio de temperatura con la distancia. Suponiendo un medio homogéneo, el calor transferido de la cara 1 a la 2 en un tiempo Δt es proporcional al Δt, al área A y al gradiente de temperatura (2), (3).

$$\Delta Q = K (\Delta t) A \frac{t_1 - t_2}{L} \quad \frac{\Delta Q}{\Delta t} = K A \frac{t_1 - t_2}{L} \quad (2), (3)$$

K: Constante de proporcionalidad que depende de la naturaleza de la sustancia.

La **conductividad térmica** es K. Para una sustancia dada K es la cantidad de calor por conducción, por unidad de tiempo, por unidad de área unitaria perpendicular al gradiente de temperatura. K cal/s* cm * Cº. o bien W/m K. Un watio (W)= 1 julio/s.

La **convección** es el transporte de energía como función del movimiento hidrodinámico de un medio fluido (líquido o gas) responsable del flujo de calor. Intervienen las fuerzas de convección que producen un movimiento secundario del fluido al que se le impone un gradiente de presión. Y en segundo lugar la denominada convección libre o movimiento causado por densidades diferentes dentro del fluido. Un material caliente desplazara a un material más frío.

El flujo de calor desde una superficie hacia un medio fluido se calcula por la **Ley de Fourier del flujo de calor** (4):

$$q_x = \left(\frac{K}{\delta}\right) (T_s - T_a) \quad (4)$$

Ts: T. de La superficie en ºC

T_a : T. ambiente del fluido al rededor en $^{\circ}\text{C}$

δ : Grosor del film. No se suele conocer el grosor del film, siendo difícil de estimar por lo que se utiliza una aproximación, dada por (5) :

$$q_x = h(T_s - T_a) \quad (5)$$

h : Coeficiente de transferencia de calor convectivo. Es función de las propiedades del fluido y del perfil del fluido.

Un material a una temperatura elevada produce radiación electromagnética que conlleva la creación de energía térmica que será transferida a las superficies del entorno de temperatura más baja.

La energía es el resultado de la excitación de moléculas de un material que se encuentra a una temperatura alta y que retorna a estados más bajos de energía. La energía generada se representa por fotones que son partículas que transmiten energía térmica y no tienen masa ni carga. La energía que va a contactar con una superficie sólida puede ser reflejada o absorbida por la superficie. La absorbencia de la superficie se define como la fracción de energía que será absorbida. La absorbencia monocromática se define a su vez como la fracción del contenido de energía absorbida para una frecuencia dada.

Un cuerpo negro (“black body”) es un cuerpo perfecto que absorbe todas las frecuencias en el que no se refleja a su vez ninguna energía. Un cuerpo Gray (“gray body”) presenta una absorción a todas las frecuencias en el que se observa a la vez algo de reflexión uniforme.

La emisividad de una sustancia (e) es la fracción de energía emitida por una sustancia a una temperatura dada con respecto a la energía emitida por un cuerpo negro a la misma temperatura. La emisividad monocromática (e_λ) es la fracción de energía emitida por una sustancia para una frecuencia dada con respecto a la frecuencia de energía emitida por el cuerpo negro a la misma frecuencia. La emisión de calor por radiación sigue la ley de Stefan Boltzman que dice que la energía total radiada por segundo y por unidad de área de una

superficie es proporcional a la temperatura absoluta de la superficie elevada a la cuarta potencia (6).

$$q_e = e \sigma T^4 \quad (6)$$

Donde:

qe: Flujo de energía emitida desde el cuerpo en cal/min M2

σ : Constante de Stefan Boltzman = 4.88×10^{-8} Kcal/M2 K⁴

T: T. absoluta (K⁰)

E: Emisividad media real del material (para la piel 0.87 a 37C⁰. Para el hombre y la piel se generaliza según la ecuación (7):

$$q^e = e_s \sigma [T_s^4 - T_w^4] \quad (7)$$

Ts: T media de la piel.

Tw : T de la pared que rodea a la piel. (Philips)

Según la ecuación general de la transferencia de calor el flujo de calor en una determinada dirección x, viene dado por (8):

$$q_x = \frac{Q}{A} \quad (8)$$

Siendo qx el flujo de calor Kcal/m2 min en la dirección de x.

A: Area normal en m2 y Q el flujo de calor Kcal/min. Luego (9):

$$q^e = e_s \sigma [T_s^4 - T_w^4] = \frac{Q_{rad}}{A_r} \quad (9)$$

Q_{rad}: Flujo de calor por radiación (Kcal/hr)

A_r: Área efectiva o superficie de radiación. Se estima en 0.77 para alguna porción del área de superficie corporal.

Finalmente se calcula el flujo de calor por radiación según la ecuación (10):

$$Q_{rad} = h_r A_r [T_s - T_w] \quad (10)$$

h_r es el coeficiente de transferencia de radiación Para humanos desnudos se calcula en 4.5 Kcal/hr M² C^o. Depende de la postura y de si está desnudo o vestido.

Los valores de h_r utilizados para los humanos en Kcal/h M² C^o cuando estan desnudos son: De pie h_r: 4.7 Kcal/h M² C^o. Sentado 4.6 y cuando estan vestidos es de 2.0

El área de superficie de transferencia de calor efectiva es una fracción de la superficie total del cuerpo A_B. Viene dada por la expresión anterior. El coeficiente de transferencia de calor h_r se puede descomponer en dos términos. (h_{sc}): Coeficiente de transferencia de calor desde la piel a la ropa y el coeficiente de transferencia desde la ropa al exterior (h_{cR}). Se le asocia el (h_{cc}) o coeficiente de transferencia de calor por convección (11,12):

$$\frac{1}{h_r} = \frac{1}{h_{sc}} + \frac{1}{h_{cE}} \quad (11)$$

Siendo: $h_{cE} = h_{cc} + h_{cR}$ (12)

La pérdida de energía desde la piel por evaporación del vapor de agua es como la transferencia por convección. Se define el coeficiente de transferencia de calor (h) y se reemplaza la temperatura por la fuerza o la presión parcial de la fuerza. Este transporte de energía es proporcional a la cantidad de agua que se evapora. Es el único mecanismo por el cual la pérdida de calor se produce

cuando la temperatura ambiente es mayor que la temperatura central del cuerpo (“T. core”) (13).

$$q_x = h(P_s - P_a) \quad (13)$$

h: Coeficiente de transferencia de calor para la evaporación- Kcal/M2 hr mmHg.

Ps: Presión parcial de vapor agua a temperatura de la piel en mmHg.

Pa: Presión parcial de vapor de agua en el aire ambiente en mmHg.

RADIACIÓN INFRARROJA

La presente tesis se basa en el principio de la transferencia de calor por radiación infrarroja que es captada por una cámara con sensores sensibles a la luz infrarroja, que es precisamente la que hemos utilizado para desarrollar las diferentes hipótesis de trabajo. Brevemente haremos una introducción basándonos en la definición de ondas electromagnéticas con sus propiedades físicas y entre ellas las propias de las ondas cuyo espectro incluye la radiación infrarroja.

Ondas Electromagnéticas

El espacio es la longitud de onda . La periodicidad transitoria viene dada por el periodo de oscilación (T). La frecuencia es la inversa del periodo (γ) (14).

La ecuación de conexión es la velocidad de propagación de una onda c.
 $c = \gamma \lambda \quad (15)$

La velocidad de propagación depende del tipo de onda y del medio de propagación. Así, las ondas de sonido tienen velocidades de 340 m/s. En los líquidos la velocidad del sonido es 3 veces mayor que en los sólidos.

Las ondas electromagnéticas (EM) se propagan en el vacío a la velocidad

$c=300.000 \text{ km/s}$. Su propagación depende del índice de refracción (n) del medio.
 $v=c/n$ (16).

La dirección de las ondas depende del tipo de perturbación producido. En las ondas longitudinales, propias de los gases, la perturbación es paralela a la dirección de la propagación. En las ondas transversales como en la superficie del agua, el disturbio es perpendicular a la dirección del movimiento

Polarización: La polarización se produce en las ondas transversales. El plano de polarización se define por el disturbio y la dirección de la propagación. Las perturbaciones pueden oscilar en muchas direcciones diferentes. Los disturbios son eléctricos y magnéticos. La luz y los infrarrojos son eléctricos y magnéticos a la vez. Son perpendiculares entre si y también respecto a la dirección de la propagación. Las ondas EM son por tanto ondas transversas cuya amplitud es la de la máxima amplitud de la perturbación. La polarización está definida por el campo eléctrico y la dirección de la propagación. La onda es polariza en el plano x-z.

La luz del sol y de otros orígenes son ondas no polarizadas. Es decir el plano de polarización de las ondas de luz puede tener todas las direcciones posibles. La radiación no polarizada se puede polarizar mediante reflexiones sobre las superficies o bien haciendo pasar el haz a través de un polarizador. Cuando la radiación no polarizada pasa a través de la rejilla del polarizador solo se transmiten las ondas cuyos campos eléctricos oscilan de forma perpendicular a la posición de la rejilla. Este principio se aplica a la hora de elaborar filtros fotográficos. En particular, las señales con las que se trabaja en las medidas de la reacción alérgica a la PPD son no polarizadas.

La luz visible esta en un pequeño rango entre 380 y 780 nm y la radiación infrarroja (IR) se coloca entre 780 y 1 mm. La termografía por infrarrojos comprende una parte del espectro de infrarrojos que se compone fundamentalmente

de tres rangos: Onda larga (LW) entre 7 y 14 μm , onda media (MW) entre 3 y 5 μm y onda corta (SW) entre 0.9 y 1.7 μm . Se fundamenta en el hecho de que todo cuerpo a una temperatura mayor de 0°K (-273'15 °C) emite radiación EM. La cantidad de radiación y su distribución como una función de la longitud de onda depende de la temperatura y de las propiedades del material. Los procesos termológicos naturales descansan sobre esta región de infrarrojos.

La radiación infrarroja es muy similar a la luz visible. La luz visible se propaga más o menos en línea recta. Esta propagación es válida para longitudes de onda más pequeñas que el tamaño de los objetos o estructuras sobre las que incide la luz.

En los materiales homogéneos la IR se propaga en línea recta por ello se describe como ondas cuya propagación sigue las leyes geométricas. En el límite de dos materiales parte del rayo incidente se refleja y parte es transmitido como radiación IR reflejada.

La reflexión se rige por la ley de reflexión en que el ángulo incidente es igual al ángulo de reflexión. El ángulo de incidencia es el ángulo formado por la onda incidente y la normal a la superficie (α_1). El ángulo de reflexión es el ángulo formado por la onda reflejada y la normal a la superficie (α_1'). La ley indica que el ángulo de incidencia es igual al ángulo de reflexión ($\alpha_1 = \alpha_1'$). Las lentes de las cámaras de IR tienen las propiedades ópticas de los materiales homogéneos y se describen por el índice de refracción (n). Es un número real mayor de 1 para materiales no absorbentes y complejo para materiales absorbentes. El ángulo de refracción es la orientación entre la radiación refractada transmitida y la superficie normal.

La refracción se rige por **la ley de Snell** que se define como:

$$n_1 \sin \alpha_1 = n_2 \sin \alpha_2$$

donde n_1 y n_2 son los índices de refracción. El índice de refracción de los

materiales depende de la longitud de onda (λ) de la luz visible. El índice de refracción disminuye al aumentar λ . Por ello la radiación con grandes longitudes de onda es menos refractada que la de λ más cortas. Podemos apreciar esta característica sometiendo a la luz blanca a pasar a través de un prisma de cuarzo cuyo efecto es descomponer la luz blanca en varios colores cada uno de ellos correspondiente a una λ distinta.

La porción de radiación transmitida y reflejada se rige por la **ecuación de Fresnel**. Las fórmulas de Fresnel dan una descripción completa y detallada del comportamiento de la onda, tanto en la onda que se refleja como en la onda que se transmite al segundo medio. Las ecuaciones de Fresnel rigen las propiedades de las lentes que se utilizan en la cámara de IR. La distancia entre la lente y el microbolómetro esta en relación con el tamaño del objeto a medir. La resolución espacial se define como la relación entre el tamaño del sensor y la distancia entre las lentes y el sensor. Cuanto más baja sea la resolución espacial a más distancia se podrá utilizar la cámara, es decir para la misma distancia se podran visualizar objetos mas pequeños. No es objeto de la presente tesis entrar en la descripción de tallada del funcionamiento de las cámaras IR.

RADIOMETRÍA Y RADIACIÓN TÉRMICA

Para cualquier medida que se realice mediante una cámara IR hay que considerar que un objeto emite radiación en dirección a la cámara de infrarrojos donde se encuentra el detector. Como hemos dicho con anterioridad la radiación es la transferencia de energía, como el calor, que se produce entre dos objetos a la velocidad de la luz mediante energía electromagnética. La radiación térmica por tanto es la transmisión de calor mediante ondas electromagnéticas que se caracterizan por su longitud de onda. La mayoría

Parámetros de radiometría. Emisividad. Potencia radiante. Excitancia e Irradiancia

Dado que la termografía se realiza en su mayoría para objetos sólidos que son opacos a la radiación IR, la emisión se refiere a las superficies de los objetos. con la excepción de las sustancias gaseosas. Por otro lado, la cantidad de calor irradiado por una superficie queda determinada por la eficiencia con la que la superficie emite energía. La mayoría de los materiales no metálicos, como superficies pintadas o la piel humana objeto de nuestro estudio, emiten energía eficientemente. Esto significa que al aumentar la temperatura, irradian mucha mas energía. Otros materiales como los metales sin pintar o que no estan bien oxidados, son menos eficientes a la hora de irradiar energía. Los metales desnudos suelen tener una baja emisividad (eficiencia de emisión baja). La emisividad se describe como un valor que varía entre 0,0 y 1,0. Una superficie con un valor de 0,10 como el cobre brillante, emite poca energía en comparación con la piel humana que tiene una emisividad de 0,98. La pupila del ojo humano es negra por que es una cavidad, por lo que absorbe la luz entrante. Cuando una superficie absorbe toda la luz decimos que es negra. La emisividad de una cavidad estara cercana a 0.98 cuando sea siete veces mas profunda que ancha. En las cámaras termográficas se pueden hacer correcciones tanto de la emisividad como de la temperatura reflejada de fondo. En el caso de la piel humana al tener una elevada eficiencia, la corrección aunque aplicada no afecta el resultado del análisis como podría ser el caso de otras superficies en que la eficiencia es baja. Para describir la emisividad se utiliza el concepto de excitancia.

Se considera un elemento de superficie dA del total de la superficie radiante de un objeto. El flujo de energía total $d\varphi$ por encima del elemento de superficie dA en una hemisfera se llama Potencia Radiante, potencia o flujo de energía. Unidades en watios (w). La **excitancia** se define como la potencia radiante relacionada con el área de superficie (M). Se suele denominar emitancia o potencia de emisión (17).

$$M = \frac{d\phi}{dA} \text{ Unidades w/m}^2 \text{ (17)}$$

Este flujo de energía (Φ) contiene las contribuciones de todas las ondas emitidas. Dado que la potencia radiante depende de los ángulos y las longitudes de onda λ , el cálculo se realiza mediante derivadas parciales.

ANEXO 2. ANALISIS DE INFRARROJOS EN MEDICINA

Un precedente histórico de la medida de la temperatura lo podemos encontrar en el siglo V antes de Cristo. Fue Hipócrates nacido en Tesalia en el 460 a.C quien uso el barro húmedo sobre la piel para observar como el barro se secaba rápidamente al colocarlo encima de una lesión tumoral, lo que indicaba que la temperatura había aumentado. La fiebre constituyo durante siglos un signo subjetivo de enfermedad, hasta que en el siglo 16 se comenzó a medir la temperatura. Galileo construyo el termoscopio hecho con un tubo de vidrio que funcionaba sin sellar la abertura, por lo que las mediciones estaban influidas por la presión atmosférica [81]. El termómetro clínico ha sido usado en medicina por más de 130 años y fue desarrollado por Carl Wunderling en 1868. Su utilidad está motivada por el hecho de que los humanos somos animales homeotermos que son capaces de mantener una temperatura constante diferente a la del entorno y los cambios en la temperatura interna de no más de unos pocos grados indican claramente disfunción corporal. Por ello el incremento de temperatura corporal avisa de que esta sucediéndose un proceso patológico. Posteriormente apareció el termo-grama inventado por J Herschel, que describe una imagen resultado de la radiación térmica[82]. En 1940 nace el primer sensor electrónico de radiación infrarroja. Eran sistemas rudimentarios de visión nocturna utilizados durante la segunda guerra mundial. Los electrones procedentes de cátodos situados cerca del infrarrojo eran dirigidos hacia el fosforo visible que convertía la radiación infrarroja en luz visible. La primera imagen médica, el Pyroscam, de la cual tengamos constancia fue realizada en Londres en 1959 en el Mifflesex Hospital. Durante los años 40s-60s aumentaron los centros en el mundo que se dedicaron a explorar las posibilidades de la imagen térmica. Hardy J mostro que la piel humana es un sistema capaz de irradiar energía altamente

eficiente con una emisividad del 0.98 que está muy cerca del cuerpo negro[163]. Sin embargo, la energía radiada es de baja intensidad debido a su longitud de onda que es del orden de $10\ \mu$ [83] y mantiene la temperatura normal de la piel entre los $20-30^{\circ}$ C. Este hecho ha constituido un hándicap tecnológico importante sobre todo si se quería aplicar la técnica en la detención del cáncer y en concreto en el cáncer de mama, objetivo prioritario. Mediante imágenes en blanco y negro se observaba la existencia de asimetrías en zonas con aumento de temperatura. Posteriormente se paso del blanco y negro a los termogramas en color, que mediante filtros de color eran superpuestos a una película fotográfica. La era informática con la aparición de los primeros ordenadores facilitó la adaptación de los sistemas gráficos ideados para la medicina nuclear a la imagen termográfica. En 1960 se formo la Asociación Europea de Termografía, que creó las normas necesarias para su aplicación en medicina y en 1974 Collins et al. [84] elaboran una serie de índices para cuantificar el grado de inflamación producido por la artritis reumatoide en las articulaciones de las extremidades.

La portabilidad de las cámaras termográficas actuales ha hecho de su uso, una rutina seguida por muchos servicios de salud alrededor del mundo. En la actualidad se dispone de cámaras de alta resolución compuestas de matrices múltiples que son capaces de recoger 16 o más fotogramas por segundo[64].

Son muchas las aplicaciones que se han referenciado durante los 20 últimos años (Tabla 1), pero por encima de todas ellas destaca el avance realizado en el diagnóstico del cáncer de mama mediante IR. La prevalencia del cancer de mama a nivel mundial es elevada y la posibilidad detectarlo precozmente ha hecho que muchos países esten invirtiendo en investigación en este sentido. Es un caso parecido a la hipótesis que se presenta en el presente estudio, con la diferencia de que en nuestro caso se trata de prevenir el contagio por tuberculosis de sujetos infectados y no detectados. En USA se diagnostican un total de 192.000 casos de

cancer de mama al año y se estiman que faltan por detectar 1 millón de mujeres. 45.000 mujeres fallecen al año. Es por ello que el Congreso USA decidió que los avances en el diagnóstico de esta enfermedad eran prioritarios [85, 86]. Son evidentes las ventajas que ofrece la IR en el diagnóstico del cáncer de mama. Es una técnica que permite detectar las lesiones en su inicio, de alta sensibilidad y especificidad, no invasiva, barata, fácil de manejar y que su uso puede hacer disminuir la mortalidad de la enfermedad [87]. Se ha atribuido al aumento de la temperatura IR al incremento de la vascularización en los focos neoplásicos[88, 89] relacionando la vasodilatación con el incremento de NO (óxido nítrico) producido por el tumor, así como con el proceso de angiogénesis generado por las células precancerosas y cancerosas. El NO es un producto del estrés oxidativo a nivel celular consecuencia de los procesos inflamatorios que tienen lugar en un tejido dañado y actúa disminuyendo la agregación plaquetar y produciendo vasodilatación en el territorio afectado. Todo ello incrementa el flujo de sangre produciendo un aumento del calor y de la asimetría vascular que se observa en las imágenes IR. La hipervascularidad y la hipertermia aparecen en el 86% de los cánceres de mama que no pueden ser diagnosticados por palpación y un 15% no son visibles en la mamografía [90]. Ambas reacciones son necesarias para mantener y aumentar el metabolismo del crecimiento celular maligno. En los estudios realizados la sensibilidad y especificidad media de la IR en diagnóstico del cáncer de mama llega a ser del 90% [87]. Incluso se ha observado una correlación positiva entre la extensión de la anomalía IR y la existencia de ganglios axilares afectados, signo de mal pronóstico [91].

Una lesión parecida a la que obtenemos con el análisis IR de la reacción tuberculínica es la que se observa en el sarcoma de Kaposi donde el análisis IR se ha mostrado de utilidad. El sarcoma de Kaposi (KS) es un tumor vascular asociado a la infección por el virus del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (AIDS).

Los pacientes con AIDS presentan frecuentemente lesiones en piel y boca y afectación de ganglios linfáticos así como infiltración visceral. En el KS se produce una angiogénesis, crecimiento de células endoteliales y edema e infiltración inflamatoria. Esta causada por un virus asociado al herpes virus (herpesvirus humano tipo 8 (HHV-8)). En las imágenes IR se observa un incremento de temperatura en las zonas ocupadas por el tumor debido al aumento de la angiogénesis comparada con las zonas limítrofes, al igual que obtenemos nosotros analizando mediante IR la reacción tuberculínica en piel [92]. En los pacientes tratados con quimioterapia se observa una disminución significativa de la temperatura y la velocidad de la sangre durante el periodo de tratamiento inicial de 18 semanas. Estos cambios son más sensibles que el examen por inspección consistente en la medición del tamaño del tumor por palpación[93], siendo un caso similar al del presente estudio. En el sarcoma de Kaposi la temperatura de la lesión tumoral es 2 °C más elevada que la zona de piel sana. En nuestro estudio, la zona de la pápula tenía una temperatura 1.5 °C mayor que la zona de la piel no inflamada. En cuanto a las enfermedades inflamatorias generalizadas cabe especial mención los avances realizados en el diagnóstico y control de la enfermedad de Raynaud. El fenómeno de Raynaud se caracteriza por que los pacientes presentan episodios de vasoconstricción periférica en respuesta al frío o al estrés emocional[94] de arterias pequeñas y arteriolas de los dedos, pies, punta de la nariz y pabellón auricular. Se ha clasificado como enfermedad primaria y secundaria en el caso de que este asociada a la Esclerodermia. La primera es completamente reversible, pero en la secundaria se producen daños tisulares y cambios estructurales severos en la organización vascular no reversibles. Se han utilizado técnicas dinámicas de respuesta al frío en los dedos de las manos midiendo las variaciones de temperatura y flujo sanguíneo que depende a su vez de la temperatura, producidas por la exposición al frío mediante infrarrojos.

En los casos donde existe este fenómeno la recuperación tras aplicar frío es más lenta que en condiciones normales[95].

Otras interesantes aplicaciones de la termografía por infrarrojos como la medición de la temperatura en los controles de aeropuertos y aduanas [96], o la medición del pulso arterial mediante imágenes térmicas [97], son algunas de las muchas posibilidades que en el campo médico ofrece la termografía por infrarrojos.

Desafortunadamente las aplicaciones en la medicina respiratoria son del todo escasas. Solo ha habido publicaciones aisladas como la detección del cáncer de pulmón tipo Pancoas[98], la aparición de neumotórax[99] que produce una disminución significativa de la temperatura superficial respecto a los controles, el movimiento del diafragma [100]. En pacientes asmáticos se ha observado cambios en la temperatura del aire exhalado debidos a la inflamación que presentan estos pacientes en la vía aérea [101]. En los pacientes asmáticos tiene lugar un incremento de la vascularización y del flujo sanguíneo bronquial que regulan en parte la temperatura y el tono muscular de la vía aérea. En los asmáticos la vía aérea se calienta más rápidamente que en los sujetos sanos después de la hiperventilación y el ejercicio. Ello sugiere la existencia de hiperemia de las paredes bronquiales que conlleva un mayor estrechamiento de la luz bronquial. Por otra parte el NO esta aumentado en el asma debido a activación de su síntesis producida por la liberación de citokinas consecuencia de la inflamación de la vía aérea. El NO es parcialmente responsable de la elevación de la temperatura en la vía aérea de los asmáticos pues es un potente vasodilatador e incrementa a su vez el flujo sanguíneo de la pared bronquial [102]. En la reacción tuberculínica se liberan mediadores inflamatorios propios de una reacción tipo 2 y tipo 3 donde las citokinas son esenciales en la modulización de la reacción inflamatoria producida por los linfocitos y las células macrófagos [79]. Las reacciones pro-

ducidas a nivel celular junto con la vasodilatación y la extravasación de plasma en la zona de la punción dérmica son las responsables de la zona de induración o pápula que se observa como una elevación de la piel cuando se palpa por encima y la zona de enrojecimiento o de eritema que se puede observar al rededor de la zona central o pápula. Estas reacciones evidentes a la exploración física son facilmente observables al visualizar las imágenes que ofrece la técnica IR y gracias al cálculo de los gradientes de temperatura de estas zonas podemos segmentar las áreas de interes y ofrecer a su vez medidas geométricas de las mismas.

ANEXO 3. ANALISIS DE IMÁGENES POR INFRARROJOS.

En este anexo hacemos referencia a las técnicas de análisis de imagen con especial enfatización en las técnicas de análisis de las imagenes obtenidas en la banda de infrarrojos.

La detección de bordes es una las operaciones de la segmentación que subdivide una imagen en regiones u objetos. En la detección de bordes la finalidad por un lado es encontrar lugares donde la primera derivada de la intensidad es mayor en magnitud que un umbral determinado y en segundo lugar encontrar puntos en que la segunda derivada de la intensidad pasa por cero. El detector de bordes de Canny (Canny 1986) es uno de los más empleados en las técnicas de segmentación. El detector calcula el gradiente de intensidad y la dirección del borde en cada punto. Los puntos recogidos del borde dan lugar a puentes de magnitud equivalente al gradiente de la imagen. El algoritmo pone a cero todos los pixels que no están sobre el puente lo que da como resultado final una línea delgada. Los puentes son umbralizados (Umbral de Histéresis) [2] con

valores fuertes y débiles. Finalmente el algoritmo une todo el borde incorporando los pixels débiles a los fuertes. En el presente estudio se hace referencia de forma pormenorizada al algoritmo empleado para la detección de las zonas de actividad inflamatoria que ofrecen las imágenes IR (ver Material y Métodos, páginas 69-75). Por otra parte era necesario ofrecer medidas geométricas de las zonas segmentadas de la imagen de la reacción de la tuberculina en piel. Para ello se utilizó un objeto patron para comparar las medidas. Se eligió un objeto circular en este caso una moneda cuyo diámetro y área eran conocidas. Con ello se obviaba las posibles variaciones interindividuales debidas a los cambios en la distancia del objeto, en este caso el antebrazo, al foco de la cámara. La transformada de Hough solucionaba el problema de la medición de la moneda, dado que detecta líneas rectas y otras curvas paramétricas tales como círculos y elipses. Una vez segmentada la moneda se puede aplicar el factor de conversión para calcular las medidas de diámetro y superficie de las zonas segmentadas sobre la imagen IR ($Y=mx+c$). La transformada de Hough se basa en que los diferentes puntos se identifican en consecuencia mediante dos parámetros m y c . En consecuencia una línea en el espacio de dos dimensiones tiene o forma un punto en el espacio paramétrico (m,c) . A su vez un punto en el espacio imagen forma una línea en el espacio paramétrico. El espacio paramétrico se conoce como “matriz de contaje”, en el que todas las líneas paralelas en el espacio imagen aparecen como puntos en el espacio paramétrico. Se busca en el acumulador el máximo o un número de localizaciones supra-umbrales que identifiquen una línea o líneas en la imagen. El concepto se generaliza para cualquier forma. Así, un círculo puede ser definido en el espacio paramétrico por 3 parámetros a,b,r . Corresponde a la relación (1):

$$(x - a)^2 + (x - b)^2 = r^2 \quad (1)$$

Donde a,b definen el punto central del círculo y r es el radio.

En termografía por infrarrojos se ha utilizado para detectar los bordes inferiores de las mamas asumiendo una representación parabólica de los bordes de las lesiones buscadas [103] .

Aplicaciones	Métodos Tratamiento imagen IR
Oncología (mama, piel..)	Estática (clásica)
Dolor (tratamiento/control)	Dinámica (DAT, substracción)
E. Vasculares (diabetes DVT)	Multiespectro/hiperespectro
Artritis/reumatismo	Multimodalidad
Neurología	Fusión sensores
Cirugía(Corazon, Transplante)	
Oftalmología (cataratas)	
Viabilidad tisular (quemados)	
E. Dermatológicas	
Monitoring (drogas y terapias)	
Tiroides	
Odontología	
Respiratorio (Alergias, SARS)	
Rehabilitación. M deportiva	

Tabla 4. Aplicaciones del análisis IR en Medicina. Diakides N.A.2008

ESTUDIO 3
EFFECTO A CORTO PLAZO DE LA OXIGENOTER-
APIA MEDIDO MEDIANTE EL ANÁLISIS DEL TRAZADO
DEL DIBUJO

Publicación derivada del estudio:

Short term oxygen therapy effects in hypoxemic patients measured by drawing analysis. Fiz J.A, Faundez_Zanuy M, Monte-Moreno E, Roure Alcobé J, Andreo F, Gomez R, Ruiz -Manzano J.

Computer methods and programs in biomedicine 2015 118:330-336.

ABSTRACT

Background:

La Hipoxemia crónica tiene efectos deletéreos en la función psicomotora que pueden afectar a la calidad de vida. Los estudios precedentes realizados no muestran resultados claros acerca de los efectos de la terapia con concentraciones bajas de O₂ durante periodos cortos de tiempo. En este estudio presentamos una nueva forma de medir el estado de la función psicomotora de estos pacientes, mediante el análisis del trazado del dibujo, tras inhalar O₂ a bajas concentraciones.

Métodos:

Ocho pacientes (7/1 H/M, edad media 69.5(9.9) años, (media (SD)) afectos de Hipoxemia (Pa O₂ 62.2(6.9) mmHg) participaron en el estudio, realizando dibujos que requieren cierta coordinación manual, en nuestro caso el dibujo de una casa y de un reloj. Los test fueron desarrollados antes y después de inhalar O₂ durante 30 minutos.

Resultados:

La velocidad del trazado aumentó después de inhalar O₂ durante la realización de la casa (velocidad 27.6(5.5) mm/s basal, 30.9(7.1) mm/s with O₂ ,mean(SD), p<0.025, Test de Wilcoxon). El tiempo del trazado hacia abajo o fracción del tiempo en que el lápiz toca el papel durante la realización del dibujo disminuyo (i.e. Para la casa: tiempo hacia abajo “ time down” 20.7(6.6) s basal , 17.4(6.3) s con O₂ , p<0.017, Test de Wilcoxon). La presión ejercida al realizar el trazado no varió para ambos dibujos.

Conclusiones:

Este estudio muestra que en pacientes con Hipoxemia crónica, la administración de O₂ a baja concentración durante un periodo corto de tiempo, produce cambios en la función psicomotora que pueden ser medidos mediante el análisis del trazado del dibujo. El procedimiento que es sencillo y de fácil realización puede ser implementado a la cabecera del paciente como medida de seguimiento de sus funciones psicomotoras.

Palabras Clave: Hipoxemia respiratoria, función psicomotora, análisis del dibujo.

INTRODUCCION

La Hipoxemia crónica tiene efectos deletéreos sobre la función neuropsicológica y la función muscular que se manifiestan en la capacidad de percepción, la realización de tareas motoras y en la ausencia de atención[7] (Anexo 3: 174-176). Sus consecuencias cognitivas y motoras pueden afectar a la vida diaria y a las relaciones con el entorno. Las causas que subyacen sobre los efectos motores y cognitivos debido a la hipoxia crónica son entre otras un estado de inflamación sistémica crónica acompañado por estrés oxidativo que afecta directamente a las neuronas que producen un incremento de neurotransmisores. Postulamos que la oxigenoterapia podría aumentar la concentración de O_2 cerebral, que a su vez, debería mejorar la función de las áreas relacionadas con la cognición y la función motora.

Los estudios realizados sobre el estado cognitivo después de administrar oxígeno a concentraciones bajas en pacientes hipoxémicos no han sido concluyentes (Anexo 4: 177-178). En algunos estudios no se observaron variaciones mientras que en otros si aparecen efectos positivos[7, 104, 105, 106, 107, 108]. Pretto et al. mostraron que la terapia aguda con oxígeno no mejora el estado cognitivo y la capacidad de conducción de los pacientes afectados de una enfermedad crónica obstructiva (EPOC) [108]. Contrariamente, el uso regular de suplementos de O_2 disminuye el riesgo de empeoramiento cognitivo en los pacientes con EPOC[7]. Es probable que la diferencia de resultados evidenciada por los diferentes estudios sea debida a que los test realizados no son sensibles a los cambios producidos por el O_2 o bien se trate de un problema dependiente de la severidad de la enfermedad [109]. Hay no obstante unanimidad en que tiene efecto sobre la esperanza de vida o sobre variables tales como el test de caminar 6 minutos, el número de células rojas o la presión en la arteria pulmonar [110, 111, 112]. Por otro lado, los pacientes EPOC hipoxémicos tienen

un perfil de empeoramiento cognitivo diferente a los sujetos normales o a los pacientes con demencia, que se caracteriza por una afectación fundamentalmente de la función de praxis y de la función ejecutiva como mostro Antonelli et al [109](Anexo 4: 177-178).

La finalidad de este estudio ha sido la de proponer un método que pueda ser realizado en el domicilio del paciente y que no requiera del personal técnico especializado para su realización, reflejando a su vez el control motor cerebral más fino[113].

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Dado que en los pacientes con Hipoxemia crónica, la hipoxia afecta a la coordinación psicomotora, el análisis de los parámetros cinemáticos del trazado del dibujo presentara cambios significativos tras la administración de oxígeno. Todo ello compatible con una mejora de la eficiencia en la realización del trazado.

OBJETIVOS

Analizar las características del trazado de un dibujo mediante el análisis de parámetros cinemáticos en una muestra de pacientes afectados de hipoxemia crónica antes y después de recibir un periodo de oxigenoterapia de 30 minutos.

MATERIAL Y METODOS

Participaron en el presente estudio 8 pacientes (7/1 hombres/mujeres), que habían presentado hipoxemia de más de 5 años de evolución. El número de pacientes es similar al de otros estudios tales como el de Martin et al. que expusieron a 10 pacientes EPOC a los efectos de la hipoxia[104] o el estudio de Pretto et al que sometieron a 13 EPOC a respirar con O₂ durante 20 minutos [108]. Todos los sujetos de nuestro estudio habían completado el nivel de educación primaria y estaban en un estado estable. Todas las pruebas fueron realizadas por el mismo técnico. El estudio se realizó en la Unidad de Función y Bioingeniería Respiratoria del Hospital Universitario Germans Trias I Pujol de Badalona (HUGTIP). A su vez el estudio fue aprobado por el comité ético y de derechos humanos del hospital. Todos los participantes dieron su consentimiento informado para la realización del estudio necesario según el “Institutional Review Board”, siguiendo la declaración de la organización mundial de la salud y la declaración de Helsinki de principios éticos para la investigación médica en humanos.

Los participantes no presentaban ningún tipo de patología relacionada con el diagnóstico del calambre del escribiente (“writer’s cramp”). Los criterios de exclusión fueron: fumador activo, consumo elevado de cafeína, temblor en manos, enfermedades neurológicas, reumáticas o endocrinas y historia de abuso de drogas o alcohol, así como enfermedades psiquiátricas. La existencia de enfermedades neurológicas o psiquiátricas fueron descartadas por los departamentos respectivos.

La función pulmonar fue medida en condiciones basales mediante un espirometro (Hyp’Air Compact, Medisoft). Las mediciones espirométricas fueron obtenidas de acuerdo con las guías establecidas comparando los resultados con los valores de la población normal [114, 115]. La gasometría en la arteria radial

fue medida mediante un analizador Gen Premier (MedWrench. Bedford Massachusetts. USA) en situación basal y después de 30 minutos de administración de O₂ a 3 l/min mediante gafas nasales.

El análisis del trazado del dibujo fue realizado mediante una tableta digitalizadora usando una pluma de tinta (Wacom Co, Intuos4,US). Todos los trazados fueron realizados sobre papel de tamaño A4 acoplado a la superficie de la tableta. Los trazados reflejan las funciones complejas de percepción y motoras así como los aspectos cognitivos que aparecen cuando se copia una nueva figura que no se había visto con anterioridad. Un total de dos ejercicios fueron realizados y repetidos tres veces cada uno de ellos antes y después de recibir el O₂ nasal a 3 l/min, continuando con la administración de O₂ durante la segunda parte del test. La sesión completa duró una media de dos horas y media y fue desarrollada entre las 09:00 y las 11:30 AM. El técnico indico a los sujetos que trazaran dos dibujos: una casa y un reloj. Entre cada dos realizaciones se dio un intervalo de descanso.

La frecuencia de muestreo de la tarjeta digitalizadora es de 200 muestras por Segundo e incluye las coordenadas espaciales (x,y), la presión, la altura y el azimuth[116]. El digitalizador ofrece una medida segura cuando el lápiz toca la tableta y cuando se eleva hasta 6 mm por encima del digitalizador [117].

Los parámetros analizados son los siguientes:

1. Presión,
2. Velocidad media,
3. Aceleración,
4. Tiempo hacia abajo (“time down”),
5. Tiempo hacia arriba (“time up”),
6. Entropía, primera y segunda derivadas de la entropía.

Descripción de las características usadas:

La velocidad media fue calculada como las derivadas de las coordenadas posicionales \mathbf{x} e \mathbf{y} . con respecto al tiempo de acuerdo con la expresión (1):

$$Media(velocidad) = \left(\sqrt{\left(\frac{dx}{dt}\right)^2 + \left(\frac{dy}{dt}\right)^2} \right) \quad (1)$$

Donde \mathbf{x} e \mathbf{y} son las coordenadas espaciales del trazado del objeto. Dado que la señal se digitaliza se aproximó la derivada mediante diferencias finitas en cada dirección. El tiempo hacia abajo (“time down”), es el tiempo en que el lápiz permanece sobre la tarjeta y la toca y el tiempo hacia arriba (“time up”) es el tiempo en que el lápiz no está apoyado sobre la tarjeta.

La presión media fue medida hacia la superficie de escritura en unidades continuas no escaladas y transformadas a un margen numérico adimensional con el rango desde 0-2047, que corresponden a una representación de 11 bits[118].

La entropía $H(\mathbf{X})$ fue calculada considerando que la variable aleatoria \mathbf{X} se compone de varios eventos, que suceden con una probabilidad $\mathbf{p}(\mathbf{x})$ y pueden ser calculados de acuerdo a la expresión[119] (2):

$$H(X) = - \sum_{x \in X} p(x) \log_2(p(x)) \quad (2)$$

En el presente estudio la entropía fue calculada respecto a la primera y segunda derivada de la presión. La Entropía mide la información contenida en una señal. La entropía de la presión es la información contenida en el perfil de presión ejecutado por el paciente y se mide en unidades bit, después de aplicar el logaritmo en base 2 (\log_2).

Análisis estadístico:

Para describir a las diferentes variables se utilizó la estadística descriptiva (media, desviación estándar, 95% del intervalo de confianza y el coeficiente de variación intra-sujeto). Se aplicaron además test no paramétricos para datos

pareados (“Wilcoxon matched pair test” y Friedman- ANOVA). Para las comparaciones, se consideró como significativa una probabilidad de menos de 0.05.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra las características antropométricas, demográficas y espirométricas de los pacientes hipoxémicos. La edad media era de 69.5(9.9) años, la altura media de 164.1 (8.11) cm, and el índice de masa corporal medio fue de (IMC) 24.9(4.1) kg/m². Todos los pacientes (excepto la mujer) fueron ex fumadores con una media de 30 paquetes/año. Todos los pacientes tenían una obstrucción al flujo aéreo en grado moderado a severo excepto la mujer que presentaba una fibrosis pulmonar idiopática y el tercer paciente diagnosticado de toracoplastia. El paciente octavo había sido intervenido de neumonectomía y mostraba una obstrucción al flujo aéreo característica de la enfermedad crónica obstructiva de vía aérea (EPOC). La EPOC, la fibrosis pulmonar idiopática y la toracoplastia son enfermedades respiratorias crónicas. Los pacientes desarrollaron controles periódicos en la consulta de neumología de forma habitual, practicándoseles test de espirometría y gasometría como medidas de control clínico.

Los valores de gases en sangre arterial están expuestos en la tabla 2. Después de 30 minutos de respirar O₂ mediante gafas nasales, se produjo un aumento medio de la Presión parcial de O₂ arterial (PaO₂) de 31.9 mmHg and 1.2 mmHg of de la presión parcial de CO₂ (Pa CO₂).

Las tablas 3 and 4 muestran los resultados de los parámetros cinemáticos resultado de la medición realizada sobre los dos tipos de trazado, la casa y el reloj. La velocidad del dibujo de la casa aumento con el O₂. No existieron diferencias significativas en esos parámetros para el dibujo del reloj. Las presiones realizadas en ambos dibujos no variaron con el O₂. La primera y segunda derivadas de la Entropía aumentaron con la terapia de O₂ en ambos dibujos, lo que indica una mayor variabilidad en el trazado. El tiempo hacia abajo disminuyo con O₂ en el trazado de la casa con respecto a los valores basales, mientras que ambos

tiempos abajo y arriba disminuyeron con O₂ en el trazado del reloj.

Se aplicó un test de Friedman- ANOVA no-paramétrico para determinar si existió factor aprendizaje entre los tres test del registro basal. Ninguno de los trazados mostró diferencias significativas para dichas variables excepto para el tiempo abajo del trazado del reloj ($p < 0.03$).

DISCUSION

En el presente proyecto hemos estudiado los efectos a corto plazo de la administración de O_2 sobre el estado psicomotor de un grupo de pacientes afectos de hipoxemia crónica mediante el análisis del trazado de dibujos, en concreto una casa y un reloj. Los parámetros cinemáticos tales como la velocidad y el tiempo del trazado mejoraron después de 30 minutos de terapia mediante O_2 , administrado por vía nasal, lo que indica una mejora de su estado psicomotor para la realización de tareas finas como es el dibujo. Este tipo de estudio no se había realizado hasta la fecha en este tipo de pacientes que cursan con hipoxemia crónica, que tiene la ventaja de tratarse de un test sencillo y fácil de realizar en la cabecera del enfermo o a nivel ambulatorio.

Como precedente a nuestro estudio podemos citar a HD Krop [106] que fué el primero que observó que la administración de O_2 durante 24 horas producía efectos en los pacientes afectos de una EPOC con Hipoxemia (Anexo 4: 177-178). Después de un mes de terapia, los pacientes mejoraron las funciones motoras y perceptivas así como las funciones propias de la memoria. La flexibilidad cognitiva, las operaciones motoras y el incremento de la fuerza de prensión fueron algunas de los cambios acaecidos tras el tratamiento [106, 120]. En otros estudios donde se aplicaron breves periodos de terapia con O_2 (20 minutos/6h), no se produjeron cambios significativos en los territorios cognitivo y motor (conducción) [121, 108]. Esos estudios indican que el efecto del O_2 ha sido demostrado o medio y largo plazo, pero no a corto plazo como es nuestro caso. En nuestro estudio el tiempo hacia abajo o el tiempo empleado en mantener el lápiz sobre la tabla y el tiempo hacia arriba o el tiempo en que el lápiz permanece fuera de la tabla, disminuyen durante el trazado del reloj y de la casa (Anexo 2: 162:173). Los dibujos son una prolongación de las tareas que requieren de una prolongada situación visu-espacial y que necesitan de más tiempo para realizarlas. La

disminución del tiempo de trazado es una medida indirecta de la disminución de la necesidad de planificación de los trazados a realizar y en consecuencia representa una mayor eficiencia al realizar los dibujos.

No observamos cambios en la presión del trazado después de inhalar O_2 con respecto a la situación basal, en las tareas complejas como es el caso de dibujar. Creemos que una disminución en el tiempo de trazado y la mejora en las variables cinemáticas sin cambios en la presión ejercida por la mano podría ser una manifestación indirecta de la mejora en la eficiencia del dibujo a mano como consecuencia de la inhalación de O_2 . Mientras que la presión ejercida por la mano sigue siendo la misma, la entropía que es una medida de la complejidad del trazado aumenta, lo que indica que los sujetos desarrollan tareas con más precisión usando la misma energía.

Se exponen a continuación las razones que explican las posibles causas de la mejora en la función psicomotora después de la administración durante un corto periodo de oxígeno en pacientes con hipoxia. La hipoxia crónica produce alteraciones de funciones tales como, la realización de tareas motoras, el aprendizaje y la resolución de problemas [6] (Anexo 3: 174-176). Estas funciones pueden mejorar, como sucede en los pacientes con apneas obstructivas del sueño (SAOS) que están sujetos a hipoxia nocturna que produce alteraciones cognitivas en el aprendizaje, en la mejoría y se acompaña de somnolencia diurna[122]. En esos pacientes, el tratamiento con presión positiva en vía aérea (CPAP) mejora las funciones cognitivas lo que sugiere una reversibilidad parcial de las alteraciones antes mencionadas [123, 124]. Por otro lado, la alteración de la escritura puede ser reversible, como es el caso de la micrografía que aparece después de haber sufrido un accidente vascular cerebral y que afecta al ganglio basal desapareciendo en varias semanas. El Parkinson es una enfermedad caracterizada por la aparición de bradykinesia, temblor, rigidez muscular y in-

estabilidad postural que cuando se trata con Levo-dopa produce una mejoría en la coordinación, en la velocidad y en la aceleración de la escritura [125]. En consecuencia, otras causas que podrían afectar a la escritura y al dibujo como la hipoxia neural celular, deberían ser parcialmente reversibles al administrar oxigenoterapia. Tales cambios se hacen aparentes cuando se examinan las variables cinemáticas del trazado como es en nuestro caso, donde la velocidad del trazado aumento con la administración de O_2 [126]. Por ejemplo, sustancias tales como la caféina mejora la fluencia de los movimientos de la escritura y también aumenta la velocidad máxima y la aceleración máxima positiva y negativa[127, 128, 105]. Otras sustancias como la nicotina pueden también mejorar la realización de tareas motoras de forma significativa [129].

Parece por tanto lógico concluir que la administración de oxigenoterapia durante un corto espacio de tiempo mejora la función de las diferentes áreas motoras corticales (Anexo 1: 136-137, Anexo 4: 177-178). Esas aéreas están constituidas por: el área primaria motora (área 4) que controla la presión de la escritura, el área suplementaria motora (SMA, área 5) responsable de planificar el movimiento al escribir, y el área pre-motora (área 6) que actúa como una guía visual, regulando el tiempo y la distancia. Además, el área pre-frontal se activa. Esta área es fundamental en la toma de decisiones a la hora de realizar diferentes tareas cuando el sujeto pone atención durante la realización de tareas complejas cognitivas emocionales y visuales[130]. Esta área está conectada con el cortex parietal inferior y temporal, especializado respectivamente en la información visual (forma, tamaño y color), así como en la localización espacial. El área parietal izquierda recuerda las imágenes gráficas de las letras[130]. Esta área se afecta en situación de hipoxia crónica y está relacionada con una reducción de la transferasa de acetil colina al igual que sucede en el hipocampo y el cerebelo que son las áreas más sensibles a la hipoxia[131, 132]. El ganglio basal es funda-

mental a su vez en el control cerebral de los movimientos finos. El daño directo o indirecto de las vías estriado-pálido conduce a la aparición de alteraciones en la escritura y el hipocampo que está relacionado a su vez con el estriado y que se afecta en la hipoxia crónica [132, 133]. La vía directa va del estriado al GPi que proyecta a la vez al tálamo y cortex. La vía indirecta va del estriado al núcleo subtalámico y después al GPe. Hay a su vez fibras que van del GPi al GPe y viceversa. Las vías directa e indirecta estriado-pálido son esenciales en el control de los movimientos finos. El daño de estas vías produce un movimiento desordenado al escribir. El cerebelo que también se afecta en la hipoxia crónica, indica la posición y el comienzo de la iniciación de los movimientos de la mano, siendo esencial para calcular el tiempo que se necesita para ejecutar el movimiento de la mano (Anexo 1: 147-161). Una función adicional que puede ser afectada por la hipoxia es la coordinación del movimiento de la mano, cuando se compara el movimiento presente con el movimiento deseado al escribir. Todas esas tareas intentan alcanzar un movimiento más eficiente al realizar tareas complejas como es el caso del trazado de dibujos.

Debemos comentar varias cuestiones relacionadas con la metodología del presente estudio. En primer lugar, el estudio se ha realizado con un reducido número de sujetos lo que impide obtener conclusiones más generales. Los pacientes estudiados presentan varias enfermedades respiratorias y están afectados de EPOC en la mayor parte de los casos. En segundo lugar, una elevada variabilidad inter sujeto en los parámetros cinemáticos debería de producir resultados estadísticos con errores de sesgo. Nuestro estudio compara los parámetros medidos en el mismo sujeto y en dos situaciones con y sin la administración de O₂ externo. Para disminuir el posible efecto de variabilidad intra-sujeto, los test fueron repetidos 3 veces antes y después de la administración de O₂, comparando la media de los tres test. Tampoco descartamos la existencia de factor

aprendizaje. La repetición del trazado de los dibujos debería mejorar la precisión y en consecuencia producir cambios en las variables cinemáticas, pero únicamente encontramos cambios basales significativos en el tiempo abajo del dibujo del reloj. Por ello, creemos que la mayoría de los cambios en las variables cinemáticas no fueron causados por el factor aprendizaje. Además, nosotros no llevamos a cabo un tercer test para estudiar el efecto de la eliminación del O₂ suplementario por dos razones: no sabemos cuánto duran los efectos del O₂ y en segundo lugar, el procedimiento se podría haber prolongado excesivamente convirtiéndose en un proceso difícil de tolerar.

En cuarto lugar, en algunos pacientes la administración de O₂ puede aumentar los niveles de Pa CO₂ (presión arterial de CO₂). Aunque podría ser causa de cambios en los resultados, principalmente en las presiones registradas del trazado, los cambios acaecidos con la administración de O₂ tuvieron lugar en todos los pacientes sin tener en cuenta la influencia del incremento de la Pa CO₂ (Anexo 2: 162-173, Anexo 4: 177-178). No incluimos un grupo control de sujetos sanos para compararlo con el de los pacientes hipoxémicos debido a que la realización de dos punciones arteriales constituye un hándicap para los sujetos sanos. Creemos que no es ético administrar una terapia a aquellos que no la necesitan. Es probable que un exceso de oxígeno en gente sana aumente la oxidación o el envejecimiento.

CONCLUSIÓN

En los pacientes afectos de hipoxemia crónica la administración de O₂ durante un corto periodo de tiempo produce cambios en el estado psicomotor que pueden ser medidos mediante el análisis del trazado de dibujos. Los cambios en los parámetros cinemáticos demostraron una mejora de la eficiencia para la realización de tareas complejas, como es el trazado de dibujos sencillos. El análisis del dibujo debería constituir un método de medida del estado psicomotor en pacientes afectos de insuficiencia respiratoria crónica tratados con diferentes terapias.

		Sexo	Edad (años)	Altura (cm)	Peso (kg)	F EV1 l. (%)	FVC l. (%)	F EV1 /FVC (%)
1	Fibrosis Pulmonar Idiopatica	F	82	157	71	0.56 (32)	0.85 (33)	68.5
2	EPOC	M	66	168	85	0.83 (26)	1.56 (36)	53.4
3	Toracoplastia	M	78	155	69	0.81 (35)	1.25 (38)	64.7
4	EPOC	M	77	170	72	0.93 (30)	1.79 (41)	51.7
5	EPOC	M	61	153	62	1.36 (54)	2.19 (64)	62.0
6	EPOC	M	52	170	50	1.56 (43)	3.78 (79)	41.0
7	EPOC	M	68	165	85	0.82 (26)	1.48 (36)	55.3
8	EPOC Neumonectomía	M	72	175	70	0.90 (25)	1.61 (34)	55.6

Tabla 1. Parámetros antropométricos y espirométricos correspondientes a 8 pacientes afectados de hipoxemia crónica.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

FEV1: Volumen Forzado Espirado en un segundo

FVC: Capacidad Vital Forzada

	Pa O ₂ (mmHg)	Pa CO ₂ (mmHg)	pH	Sat O ₂ (%)	Pa O ₂ (mmHg) *	Pa CO ₂ (mmHg)*	pH *	Sat O ₂ (%)*
Fibrosis Pulmonar Idiopática	53	46	7.46	89	110	47	7.45	99
EPOC	69	43	7.39	93	89	46	7.38	97
Toracoplastia	56	49	7.42	89	86	51	7.43	97
EPOC	65	43	7.42	93	107	41	7.45	98
EPOC	54	37	7.43	89	67	39	7.43	94
EPOC	67	39	7.47	94	100	43	7.45	99
EPOC	64	43	7.42	92	74	43	7.44	95
EPOC, Neumonectomía	70	52	7.41	94	110	52	7.41	99
Media (SD)	62.2 (6.9)	44.0 (4.9)	7.45 (0.02)	91.6 (2.3)	94.1 (18.1)	45.2 (4.6)	7.43 (0.02)	97.2 (1.9)

Tabla 2. Presiones parciales de gases arteriales en 8 pacientes afectados de hipoxemia crónica antes y después de recibir durante 30 minutos 3 l/min de O₂ nasal

(*)

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Pa O₂ : Presión Parcial de O₂ en Sangre Arterial

Los valores están expresados en media ± desviación estándar

Casa	Pre			Post			
	Media (SD)	95% IC	CV (%)	Media (SD)	95% IC	CV (%)	*p
Presión	1009.54 (224.96)	821.47-1197.62	7.9	947.90 (227.21)	757.94-1137.85	7.8	0.092
Velocidad mm/s	27.65 (5.55)	22.95-32.3	15.5	30.95 (7.15)	24.95-36.90	11.3	0.025
Aceleración mm/s ²	17.00 (4.65)	13.10-20.90	10.6	14.15 (4.15)	10.65-17.60	16.6	0.050
Tiempo up (s)	15.68 (6.66)	10.16-21.20	31.2	13.18 (6.11)	8.07-18.28	15.4	0.069
Tiempo down (s)	20.66 (6.60)	15.09-26.23	13.4	17.40 (6.31)	12.13-22.68	9.1	0.017
Entropía dpm	4.59 (0.31)	4.33-4.85	7.6	4.97 (0.20)	4.81-5.14	4.6	0.012
Entropía ddp	3.91 (0.36)	3.61-4.22	9.2	4.30 (0.36)	4.00-4.60	4.9	0.017

Tabla 3. Pre, Post: Parámetros cinemáticos recogidos del trazado de una casa por 8 pacientes afectados de hipoxemia crónica antes y después de la administración de O₂ (3l/min) durante 30 minutos. Presión: Presión media en unidades no normalizadas. En una escala numérica corresponde a 11 bits que van desde 0 a 2048. Velocidad y aceleración del trazado en mm/s and mm/s². Tiempo up: Tiempo medio de trazado fuera del papel en segundos. Tiempo down: Tiempo medio de trazado sobre el papel en segundos. Entropía dpm: Entropía media de la primera derivada de la presión en bits. Entropía ddp: Entropía media de la segunda derivada de la presión en bits.

CV(%): Coeficiente de variación intra-sujeto para los tres test en porcentajes. 95% (IC): 95% Intervalo de Confianza para la media. SD: Desviación estándar.

Test de Wilcoxon de datos pareados. *p: p-valor para el test pareado.

Reloj	Pre			Post			
	Media (SD)	95%IC	CV (%)	Media (SD)	95%IC	CV (%)	*p
Presión	951.26 (189.80)	792.56-1109.95	9.6	931.81 (207.14)	758.64-1104.98	9.0	0.326
Velocidad mm/s	38.15 (6.55)	28.65-47.65	11.2	42.7 (8.60)	33.85-51.60	11.38	0.886
Aceleración mm/s ²	18.75 (4.65)	13.25-24.20	15.0	18.65 (4.15)	11.45-25.90	14.9	0.050
Tiempo up (s)	14.90 (8.68)	7.65-22.15	19.4	10.88 (5.20)	6.53-15.22	13.8	0.017
Tiempo down (s)	12.95 (7.73)	6.49-19.41	13.4	10.76 (7.48)	4.50-17.02	7.5	0.012
Entropía dpm	5.29 (0.35)	5.01-5.58	4.3	5.55 (0.35)	5.26-5.84	3.1	0.012
Entropía ddpm	4.63 (0.32)	4.37-4.90	6.4	4.91 (0.364)	4.62-5.19	4.3	0.0172

Tabla 4. Pre, Post: Parámetros cinemáticos recogidos del trazado de un reloj por 8 pacientes afectados de hipoxemia crónica antes y después de la administración de O₂ (3l/min) durante 30 minutos. Presión: Presión media en unidades no normalizadas. En una escala numérica corresponde a 11 bits que van desde 0 a 2048. Velocidad y aceleración del trazado en mm/s and mm/s². Tiempo up: Tiempo medio de trazado fuera del papel en segundos. Tiempo down: Tiempo medio de trazado sobre el papel en segundos. Entropía dpm: Entropía media de la primera derivada de la presión en bits. Entropía ddpm: Entropía media de la segunda derivada de la presión en bits.

CV(%): Coeficiente de variación intra-sujeto para los tres test en porcentajes. 95% (IC): 95% Intervalo de Confianza para la media. SD: Desviación estándar.

Test de Wilcoxon de datos pareados. *p: p-valor para el test pareado.

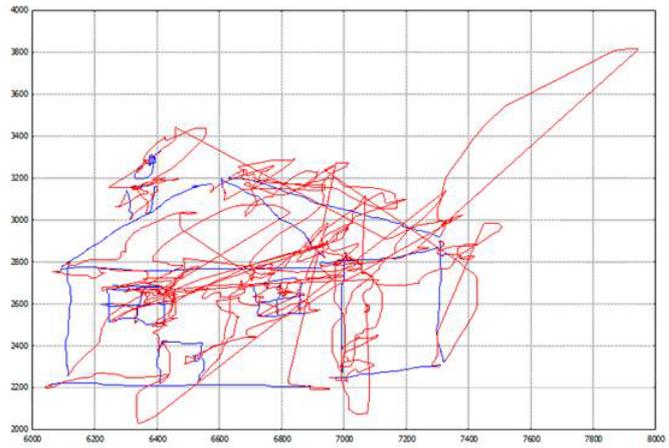


Figura 1
Dibujo de una casa. Las líneas gruesas en azul están trazadas con el lápiz sobre el papel. Las líneas finas en rojo se generan con el lápiz en el aire.

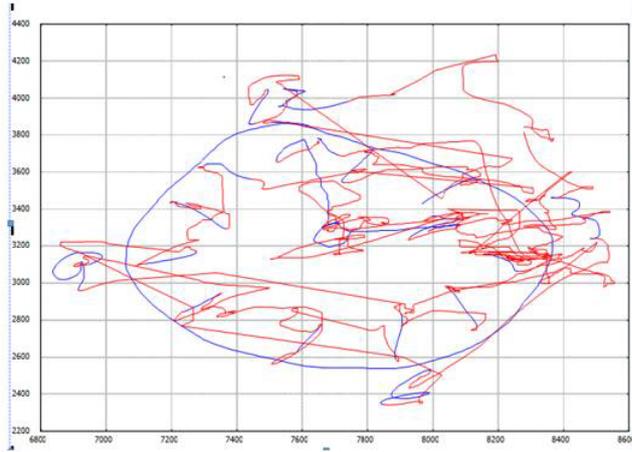


Figura 2
Dibujo de un reloj. Las líneas gruesas en azul están trazadas con el lápiz sobre el papel. Las líneas finas en rojo se generan con el lápiz en el aire.

ANEXO

En el presente anexo al tercer estudio, se dan los conceptos necesarios para entender los efectos de la oxigenoterapia a corto plazo en pacientes afectados de Hipoxemia crónica. De especial mención es la información que se introduce acerca de las funciones cerebrales psico-motoras y su relación con la organización cognitiva cerebral. El acto motor de la escritura y del dibujo esta descrito de forma que se pueda seguir la señal de acción desde los territorios de la corteza cerebral hasta el acto motor final que es la realización de un trazado. Por otra parte, se hace especial mención de las alteraciones fisiopatológicas que sufren los pacientes con Hipoxemia crónica y sus consecuencias funcionales a nivel cerebral con una exhaustiva introducción acerca del comportamiento del O₂ en territorio sanguíneo general y en concreto a nivel cerebral. Todo ello permite entender cuáles son los posibles beneficios de la administración de O₂ sobre el territorio vascular cerebral y sobre el metabolismo celular neuronal reflejado a distancia en los cambios cinemáticos del trazado del dibujo realizado por los pacientes.

ANEXO 1

ORGANIZACIÓN CEREBRAL

El presente anexo relaciona las áreas cerebrales que son alteradas por la hipoxemia y sus consecuencias sobre el trastorno psicomotor de los pacientes. Para ello se describe a continuación las diferentes funciones cerebrales y la organización cerebral relacionada con las áreas cognitivas y motoras.

El número de neuronas promedio que compone un cerebro está alrededor de 10^{12} . Estas neuronas se distribuyen en dos centros organizadores principales el neocortex y el cortex cerebral o capa exterior del cerebro. Participan además de esta disposición el cerebelo y diferentes áreas subcorticales. Al examinar los cortes transversales de la corteza vemos que cuando ciertas neuronas están activas en una distribución espacial se dibuja una línea que puede ser recta, curva, gruesa o fina dando un patrón diferente respecto al fondo constituido por las neuronas que están en reposo. La capa horizontal se apila entre capas de arriba y de abajo. Cada elemento principal de la capa forma parte también de una matriz vertical de elementos o columna que contiene cientos de neuronas. Las columnas proporcionan entradas a la corteza cerebral que pueden provenir de cualquier parte del cerebro y de los dispositivos periféricos sensoriales. De las columnas salen outputs que se dirigen a las mismas fuentes y realizan integraciones y modulaciones de las señales.

El neocortex se divide en cuatro grandes lóbulos: Occipital, parietal, frontal y temporal (figura 1). Estos lóbulos tienen una organización en capas que es común a todos ellos. El cortex es responsable de diferentes capacidades mentales.

El neocortex está compuesto de 6 capas y tiene una organización en columnas perpendicular a las capas. Posee áreas sensoriales primarias. Las neuronas de la capa IV reciben un gran número de aferencias a través de la sustancia blanca desde las áreas subcorticales y corticales. La capa V tiene células piramidales

cuyos axones se dirigen a la sustancia blanca. El área visual primaria recibe inputs procedentes de los ojos. Se sitúa en la zona caudal del lóbulo occipital (V1). La información se transmite desde aquí a otras áreas visuales del lóbulo occipital antes de llegar a dos vías de información principales. La vía dorsal que pasa a lo largo de los lóbulos frontal y parietal. Es la vía del ¿dónde? y se encarga de analizar la ubicación de los objetos y sus relaciones espaciales. La vía ventral es la vía del ¿qué? que pasa a lo largo del lóbulo temporal, que es la encargada de identificar los objetos.

Las áreas cognitivas tienen varias características que las definen. Así, diferentes áreas con tareas distintas no funcionan de forma aislada. Hay un orden jerárquico de activación de abajo a arriba y la información se transmite de forma bidireccional. Las vías cortico-talámicas son fiel ejemplo de estas propiedades. El tálamo que es una estructura subcortical es la mayor estación de paso de toda la información bidireccional sensorial que va al cortex y al contrario áreas corticales altas participan de la actividad de áreas sensoriales primarias visuales y no visuales.

La transmisión de datos se produce de forma rápida. El ser humano puede discriminar entre la presencia o ausencia de un objeto en 20 ms. El poder discriminativo mejora cuando se aumenta el tiempo de respuesta de tal forma que a partir de 150 ms la respuesta del cortex frontal es correcta. Ante estos datos debemos concluir que cada neurona debe ser capaz de procesar y pasar la información en intervalos de tiempo de 10 a 20 ms. La transmisión de datos no obedece a la actividad de una cadena simple secuencial puesto que la actividad de una neurona recibe y proporciona actividad de y a otras neuronas. Por ello es fundamental que exista una buena convergencia y divergencia en el flujo de información que recorre el cerebro. Esto se consigue por el hecho de que el sistema es insensible al ruido de fondo neuronal y por que la transmisión es factible

cuando el producto del número de neuronas que interactúan y el peso sináptico es mayor de uno. El rasgo diferenciador de un cerebro es su capacidad de crear mapas. El mapa es un patrón neural de actividad[134]. Esta información se puede utilizar de forma consciente o inconsciente para guiar la conducta motora de forma eficaz. Los mapas se construyen cuando interactuamos con los objetos. Esto se produce a menudo en un marco de acción. La generación de una acción, la creación de mapas y la realización de movimientos, así como la función mental que dirige el sistema forman un ciclo interminable que se repite una y otra vez. Los mapas se forman también cuando recordamos objetos del interior de los bancos de memoria de nuestro cerebro. La mente es la consecuencia de la elaboración de los mapas en el cerebro. Los patrones que serán objeto de la elaboración de mapas son las imágenes, lo que conocemos como vista, olfato, dolor, placer, posición etc.. Las imágenes que están en la mente son los mapas instantáneos que el cerebro levanta de todo y de cualquier cosa tanto dentro de nuestro cuerpo como alrededor de forma concreta, abstracta, real o previamente grabada en la memoria. Se basan en cambios producidos en el cuerpo y en el cerebro durante la interacción física de un objeto con el cuerpo. Las señales que son enviadas por los sensores del cuerpo constituyen pautas neurales que acotan en mapas la interacción del organismo con el objeto. Las pautas neurales se forman de forma transitoria en las diversas regiones sensoriales y motoras del encéfalo el cual recibe señales de regiones corporales concretas. El ensamblaje de los patrones neurales transitorios se hace a partir de la selección de los circuitos neurales que la interacción emplea. Los circuitos neurales serían de esta forma las unidades de construcción preexistentes del cerebro. La elaboración de un mapa permite detectar la presencia, la posición y la trayectoria de un objeto en el espacio. La precisión de su detección aumenta con el incremento del número de mapas provenientes de distintas variables sensoriales. Un au-

mento de la precisión hará que nuestra mente de una mejor respuesta frente a los objetos y acontecimientos del entorno. Finalmente los mapas quedaran confinados en la memoria y podrán ser revividos mediante el recuerdo y todo ello permitirá planificar y mejorar nuestras respuestas ante los acontecimientos internos y externos.

En un ordenador la información se almacena de tal manera que el fallo en la dirección de una memoria específica produce la pérdida completa de esa información con el agravante de que dicha información no puede ser recordada. Un error de un bit en la dirección de la memoria es fatal para el recuerdo de la memoria. Este esquema es del todo imposible de admitir en el hombre. El hombre es capaz de recordar acontecimientos visuales pasados con unos pocos detalles. Es la memoria llamada asociativa y el fenómeno de plasticidad es fundamental en su desarrollo. Existen dos formas de recuerdo uno breve, de corta duración y otro duradero. Al repetir una tarea de memorización durante sesiones espaciadas deja tiempo a que los registros de memoria se consoliden en nuestro cerebro. La memoria a corto plazo sería debida a la modificación de las conexiones sinápticas existiendo dos fenómenos contrapuestos, la habituación donde las sinapsis se debilitan y la sensibilización donde las sinapsis se potencian. El transmisor bioquímico responsable es el glutamato que es el principal neurotransmisor excitador del cerebro de los mamíferos. Cuando aumenta en la sinapsis se produce un incremento del paso del mensaje nervioso. Además intervienen otros neurotransmisores liberados de forma colateral tales como la serotonina, moléculas como el AMP-cíclico y la proteína quinasa A. Estos procesos duran poco tiempo y revierten al cabo de pocos minutos u horas. En la memoria a largo plazo se consolida la información pues se duplica el número de terminales activas. Con la sensibilización las conexiones quedan reforzadas de forma permanente y al contrario durante la habituación desaparecen parte

de las terminales [135]. Además, hay una nueva síntesis de ARN y por tanto la generación de nuevas proteínas que son enviadas a las sinapsis marcadas con serotonina es decir las que habían participado en la memoria a corto plazo en las primeras fases del aprendizaje. El resultado final son cambios estructurales y persistentes favorecidos por la construcción de nuevas terminales sinápticas. Por tanto las capacidades nuevas se generaran modificando levemente moléculas ya existentes y mejorando su interacción con otras moléculas.

El hipocampo es la estructura clave que registra la información de entrada y crea la memoria a corto plazo (segundos). Una parte de ella se consolida en nuevos recuerdos. Se encuentra en la cara interna de los lóbulos temporales, a la altura de las orejas y hay una a cada lado del cerebro. Recuerda a la figura del caballito de mar. La información se almacena durante algún tiempo en esta estructura. Dado que establece conexiones con distintas áreas de la corteza cerebral (cortex auditivo,, cortex visual etc.), se produce un tráfico neuronal denominado proceso de consolidación que refuerza los recuerdos, siendo finalmente transferidos desde el hipocampo y almacenados en el córtex. Estos recuerdos no los perdemos pero si nos faltara el hipocampo no podríamos entonces generar nuevos recuerdos.

Existe una memoria a largo plazo, la memoria implícita que registra información no consciente y la almacena. Permite recordar de modo no consciente destrezas motoras como tocar el piano, teclear un ordenador o montar en bicicleta. Depende de circuitos en los que intervienen estructuras profundas del cerebro como son los ganglios basales o el cerebelo. Cuando se afectan como en el Parkinson por escasez de dopamina el paciente tiene problemas para realizar rutinas motoras aprendidas como vestirse o abotonarse. La memoria explícita por contra es la consciencia de haber practicado una tarea.

El hipocampo interviene también en la orientación o navegación espacial. Se

necesita para ello retener información del entorno donde interviene la plasticidad neuronal que se mantiene en la vida adulta. Las redes neurales se caracterizan por constituir una colección de conexiones o pesos entre las neuronas. La generación de nuevas conexiones redefine la topología de la red. Es la denominada plasticidad estructural, al contrario de la plasticidad funcional que define los mecanismos de cambio de la fuerza entre conexiones ya existentes. En el cerebro la formación y el mantenimiento de las redes esta codificada genéticamente pero solo una pequeña porción de los genes son responsables del desarrollo de neuritas.

En cuanto a la modificación de la sinápsis, el mecanismo es de tipo correlación de la actividad de entrada y salida y se denomina aprendizaje Hebbiano rige la plasticidad sináptica y se basa en la correlación entre la actividad pre sináptica y post sináptica. La plasticidad es una actividad, por tanto, dependiente de la función pre y post sináptica. Es la base del aprendizaje. El cerebro utiliza asociaciones de diferentes estímulos (olor e imagen visual serian ejemplos). Estos estímulos pueden ser condicionantes y no condicionantes que se suman y potencian de esta forma la actividad sináptica, incrementando el valor del vector de pesos después de un tiempo (potenciación). Al mismo tiempo se producen fenómenos de depresión de dicha actividad. A nivel molecular la activación de las sinapsis conduce al lanzamiento de neurotransmisores. La frecuencia de estimulación pre y post sináptica es fundamental en el desarrollo de estímulos potenciadores o depresores y existe una ventana crítica de tiempo de unos 40 ms pasados los cuales no se detecta plasticidad sináptica. La plasticidad depende del nivel de calcio y dopamina existente en la sinapsis. Bajos niveles conducen a la depresión y altos niveles producen activación. Los modelos de aprendizaje Hebbiano tienen en cuenta las frecuencias de activación pre y post sináptica que estarían relacionadas con un umbral de frecuencia determinado.

En el mecanismo de aprendizaje no solo intervienen procesos tales como la memoria a corto y largo plazo, la plasticidad etc.. sino que además es fundamental el fenómeno de la anticipación a los acontecimientos. A esta propiedad se suele nombrar como cerebro anticipativo. El cerebro desarrolla un modelo del mundo que puede ser utilizado para anticiparse o predecir el entorno. El cerebro reconoce causas que evocan conceptos internos. Posee un mecanismo de representación jerárquica. Los conceptos internos a su vez se aprenden tras comprobar una hipótesis. En este contexto, los modelos Bayesianos del conocimiento intentan explicar como funciona la inteligencia en términos de inferencia probabilística racional [164] Se parte de un vector de características donde se representan los componentes de un estado sensorial que describe cualquier tipo de sensación. Los estados sensoriales son causados por procesos físicos del ambiente. Es decir un estado sensorial es una función g de un estado causal c del entorno $S=g(c)$. La función g describe el proceso físico de generación de una respuesta sensorial. El cerebro calcula la probabilidad condicional de que el estado S sensorial este evocado por un estado dado causal c ($p(s|c)$). Es decir pasamos de una condición ambiental a la probabilidad de que el estado sensorial sea debido a esa situación ambiental. El cerebro aprende lo que se denomina conceptos internos que servirán para predecir las causas. Así, en el ambiente hay un agente a (un color especial) evocador que representaría la probabilidad de los estados sensoriales ante acciones específicas producidas por un agente ($p(s|c, a)$). A continuación el cerebro intenta cotejar el input sensorial con estados internos ya generados en la memoria cortical (s'), $p(s'|s, c')$ (c' representaciones de orden cortical alto). Las representaciones de orden cortical elevado son los “conceptos”. El cerebro, por tanto, es un generador de distribuciones de probabilidad o conceptos a diferentes niveles que generan expectativas de estados sensoriales. $P(s', G)$ (G modelo generativo del mundo).

Los conceptos generados a diferentes niveles de representación cortical tienen que ser aprendidos mediante un mecanismo autosupervisado, interaccionando con el entorno y almacenando los resultados en un dispositivo o memoria. Es decir un input sensorial evocara conceptos almacenados con anterioridad que servirán para la anticipación de patrones específicos sensoriales. En resumen, el modelo del mundo puede alcanzarse mediante interacciones sucesivas con el medio ambiente que a su vez puede ser representado como una cantidad probabilista $p(c|a)$ (a vector agente externo). De esta forma el estado del agente externo influirá en la generación de conceptos y en el reconocimiento del vector de entrada externo. La inversa del modelo anticipativo es el modelo reconocitivo que se usa para reaccionar ante vectores externos del ambiente. Para representar la memoria predictiva se han empleado varios modelos entre los que destaca la red neural de Boltzmann (máquina de Boltzmann) constituida por nodos interconectados cuya fuerza de conexión es una función de los pesos de ambos nodos. La máquina puede aprender de forma anticipativa funciones densidad de probabilidad. En el modelo de Helmholtz se minimiza la energía libre en una red con conexiones simétricas. Helmholtz a comienzos de 1860 modeló con ello, la capacidad cerebral para extraer información perceptual a partir de datos sensoriales en términos de estimación probabilística[136].

EL ACTO DE ESCRIBIR Y DIBUJAR

Control motor

El sistema motor que interviene en el acto de la escritura está compuesto de las áreas cerebrales (fundamentalmente el cortex), que tienen las funciones de integración y ejecución y las áreas de función más fina representadas por los ganglios basales. También intervienen el cerebelo y la médula espinal.

Tres regiones corticales son básicas para el control de la mano: el área motora primaria de Broca (área 4), el área pre-motora (área 6) y el área motora

suplementaria (SMA o área de la línea media, área 5) que se extiende dentro de la fisura longitudinal (figura 2). El área 4 o motora principal es la responsable del movimiento fino de la mano (movimiento de los dedos). Controla la secuenciación de las contracciones musculares. Recibe para su función impulsos somato sensoriales esenciales para regular la presión y la posición de horquilla de presión de los dedos pulgar e índice. El área pre-motora hace las veces de guía visual del movimiento propuesto. Para ello coordina diferentes grupos musculares. Recibe inputs del cerebelo esencial para regular la duración de la activación muscular y la distancia a recorrer. El SMA hace el papel de filtro y es importante en el desarrollo y ejecución de programas motores. Recibe inputs de las áreas subcorticales y sensoriales cerebrales. La estimulación del SMA conduce a realizar movimientos más complejos que requieren umbrales de estimulación más elevados que las áreas 4 y 6. La respuesta del SMA es bilateral.

Justo debajo de la corteza se encuentran varias estructuras de la sustancia gris que forman el llamado Ganglio basal. Esta región forma el sistema extrapiramidal y la componen los núcleos estriado (str) formado por el putamen y el núcleo caudado, el globo pálido formado por dos segmentos el interno (GPi) y el externo (GPe) y otros núcleos cercanos importantes como son el núcleo subtalámico (STN), la sustancia negra compacta (SN) y el tálamo (tal). Estas unidades forman parte de las áreas de función motora que están fuera del canal córtico-piramidal descendente (figura 3 y 4). Con la excepción del STN la función primaria del ganglio basal es inhibir la neuro-trasmisión desde los centros corticales a los subcorticales. Estas estructuras son importantes en el mantenimiento y estabilización de los movimientos voluntarios, regulación del tono muscular, integración de la información y la llegada de la activación a la periferia donde se produce el movimiento. Recibe proyecciones de las áreas corticales, del tronco cerebral y áreas frontal y pre-motora.

El movimiento de un dedo se origina en el área pre-motora, camina después hacia el área motora primaria que selecciona los grupos musculares que intervendrán en el desarrollo de la fuerza muscular y la generación del movimiento. A su vez la orden es transferida a las vías descendentes paralelas. Una proyección de activación va al estriado y la otra a las motoneuronas inferiores que terminan en el tronco cerebral y en la médula espinal. El estriado mandara la información de activación al globo pálido. El núcleo estriado recibe inputs excitadores e inhibidores. El cortex, el tálamo, la amígdala y el hipocampo mandan proyecciones excitadoras al estriado mientras que el GPe manda proyecciones inhibitoras a otras regiones subcorticales y al tálamo. Se forma un bucle completo desde el cortex, estriado, pálido (GPe, GPi), tálamo y cortex. La vía directa va del estriado al GPi que proyecta a la vez al tálamo y cortex. La vía indirecta va del estriado al núcleo subtalámico y después al GPe. Hay a su vez fibras que van del GPi al GPe y viceversa. Las vías directa e indirecta estriado-pálido son esenciales en el control de los movimientos finos. El daño de estas vías produce un movimiento desordenado al escribir. La vía directa conduce a la excitación tálamo cortical pues suprime el estado de inhibición del estriado al pálido (condición de inhibición de la neuro-trasmisión). La vía indirecta es inhibitoria de la relación tálamo cortical, pues activa el eje pálido-talámico. En resumen la vía directa facilita el movimiento, mientras que la indirecta lo suprime. Si lo que se trata es de disminuir la fuerza muscular el globo pálido actuara de forma que aumenta la producción del neurotransmisor GABA (ácido gamma amino-butírico) con lo cual disminuye la excitación talámica.

El tálamo funciona como una estación de relevo que se comunica excitando a una gran variedad de áreas cerebrales y entre ellas la SMA (área motora suplementaria o área de la línea media). El SMA recibe la información procesada de alto nivel procedente del cortex pre-motor. Es modulada por el ganglio basal

antes de llegar al tálamo y después al cortex motor. El SMA actúa como un comparador entre el comando motor y el movimiento observado. Sus proyecciones hacia el área motora primaria son ajustadas constantemente.

Las funciones primarias del ganglio basal, STN (nucleo subtalámico), SN (sustancia negra) y tálamo son regular la excitabilidad neural y asegurar que los movimientos complejos son ejecutados con la fuerza, precisión y duración necesarias. Para ello se pone en marcha una red compleja de vías excitadoras e inhibitoras donde intervienen el globo pálido y el tálamo. La respuesta final del circuito es aumentar el grado de excitación del eje tálamo-cortical. Dos neurotransmisores intervienen en el circuito. Así, el GABA es un neurotransmisor que inhibe la transmisión de información que tiene lugar en el globo pálido y va dirigida al tálamo y el glutamato es neurotransmisor que aumenta la transmisión y por tanto excitador desde el tálamo al cortex. La dopamina actúa modulando las transmisiones glutami-nergica y gabami-nergica. Existen receptores excitadores dopami-nergicos D1 que se encuentran en las terminaciones nerviosas que forman parte de la vía estriado-pálido y receptores inhibidores D2 que se encuentran en las terminaciones de la vía indirecta. La función de ambos es facilitar el movimiento disminuyendo el estado de inhibición tálamo-cortical.

La alteración del eje pálido-talámico tiene consecuencias en el tiempo de reacción, corrección de errores y secuencias en el aprendizaje motor. El daño del GPi produce bradicinesia, hipometría y micrografía. Es una de las vías donde el daño producido por la hipoxia cronica tendría lugar. En este caso intervienen los músculos antagonistas que frenan el movimiento.

El cerebelo contribuye a la coordinación, precisión y duración del movimiento. Integra la información sensorial (en la forma propioceptiva, visual y táctil) con inputs provenientes de otras partes del cerebro tales como el tálamo, ganglio basal y cortex. Se compone de cientos de millones de fibras musgosas que se

proyectan en billones de células granulosas que a su vez convergen en más de 200 millones de células de Purkinge. Por tanto la principal salida del cerebelo son las fibras de Purkinge muy especializadas en información sensorial y motora hacia áreas del tronco cerebral, áreas corticales y subcorticales. En el aprendizaje motor coordina los parámetros cinemáticos de los movimientos al comparar el movimiento actual con el movimiento que se ha pensado realizar. De esta comparación el error lo envía al cortex para su refinamiento. También recibe una gran parte de la información sensorial procedente del propio músculo y de otros receptores periféricos. Finalmente es responsable del control balístico de los movimientos mientras que el ganglio basal dirige los movimientos que necesitan retro-alimentación. Cuando se lesiona el cerebelo no se puede controlar la distancia y los movimientos son dis-métricos. El cerebelo calcula la duración de la actividad del músculo agonista en los movimientos rápidos programados. El cerebelo aplicaría los parámetros calculados del movimiento en tiempo a los movimientos balísticos programados. También informa de la posición inicial del movimiento a realizar. La posición inicial difiere en cada movimiento balístico sea para escribir o visualizar un objeto. Sin la posición de comienzo no se puede calcular la duración del movimiento. Un ejemplo de su función lo podemos observar en la firma. Esta se realiza con la muñeca ligeramente flexionada y da una posición inicial diferente a si se realiza la firma con la mano ligeramente extendida. En todo ello interviene la información procedente de los músculos y articulaciones de las manos que alcanzara el cerebelo.

Como hemos dicho el ganglio basal proyecta la mayor parte de sus fibras al cortex cerebral. Desde allí la orden debe de pasar a los músculos periféricos para que realicen el movimiento requerido. La vía desde el cortex a la espinal (cortico-espinal) pasa a través del tronco cerebral. A su vez todas la proyecciones ascendentes desde los músculos y otros órganos sensoriales terminan en

los centros del tronco cerebral antes de alcanzar el cerebelo, tálamo y las áreas corticales. Las áreas que en el cortex representan la extremidad superior y la inferior (zonas medial y lateral) también están representadas en el tronco cerebral y en la médula espinal. El tronco a su vez conecta con el diencefalo que es la región por encima del tronco donde se sitúa el tálamo. El tronco cerebral se compone de tres regiones, el mesencéfalo (cerebro medio), el puente y la médula oblonga. El mesencéfalo forma la parte superior del tronco cerebral. Tienen como función el mantenimiento de los reflejos visual y auditivo y envía proyecciones a los centros cerebrales. La sustancia negra será la mayor fuente de dopamina del ganglio basal. Se originan los pares 3^o y 4^o que controlan los movimientos oculares. Existen 3 núcleos con funciones motoras. El núcleo rojo que envía fibras a las moto-neuronas inferiores, la sustancia negra en su parte compacta con proyecciones dopaminérgicas al núcleo estriado y la formación reticular que interviene en la conciencia, el despertar, los reflejos autónomos y la vía de desensibilización frente al dolor. El puente es una zona intermedia con conexiones ascendentes y descendentes espinales. El puente contribuye a la regulación de la respiración. La médula oblonga forma la porción inferior del tronco y emerge junto con la médula espinal por el foramen magnum. Aquí se localiza el centro autonómico reflejo que mantiene la homeostasis normal cardiovascular, respiratoria y vegetativa. Junto con el puente regula la conciencia y el ciclo del sueño. Está formada por las pirámides por donde descienden las fibras decusadas antes de ir a inervar a las neuronas espinales del lado contralateral del cuerpo y los cuerpos de las olivas inferiores que proporcionan inputs propioceptivos procedentes del musculo en dirección al cerebro. La decusación marca la frontera entre el tronco y la médula espinal.

Áreas de actividad cerebral durante la escritura

El acto de escribir produce un aumento de la actividad de ciertas áreas

cerebrales. Esta propiedad se ha podido hacer evidente mediante dos nuevas técnicas la fMRI y el PET [137]. La fMRI (Resonancia magnética funcional) mide el cambio de las propiedades electromagnéticas de la sangre oxigenada que fluye a través de los vasos a áreas que son activadas durante la realización de un acto motor. Las áreas que se activan necesitan un mayor aporte de sangre oxigenada que las áreas que no se han activado. Estas áreas durante unos segundos necesitan mantener un incremento del flujo sanguíneo. El resultado final es que la polaridad de las moléculas de hemoglobina cambia pudiéndose detectar mediante el scanner MRI. Se denominan áreas BOLD a las zonas de la corteza cerebral que se activan para una conducta determinada. Las áreas BOLD dependen en consecuencia del nivel de sangre oxigenada que les llega. En resumen, lo que observamos en la fMRI es un incremento del flujo sanguíneo de sangre oxigenada hacia áreas que se activan durante el acto de escribir.

Se han observado cuatro áreas asociadas a la escritura: 1- Lóbulo parietal superior (SPL, BA7), 2- lóbulo parietal inferior (BA40), 3- área motora suplementaria, área premotora (SMA, BA6), 4-cortex en el hemisferio izquierdo sensorio-motor (BA, 1,2,3,4). El SMA y el cortex del área motora del lado izquierdo intervienen en la programación motora y en la ejecución. El lóbulo parietal inferior (BA40) situado en el gyrus izquierdo supramáximo zona del limbo anterior y el lóbulo parietal superior (SPL), BA7) son fundamentales en el procesado central de los movimientos. La región prefrontal izquierda o área premotora (BA6) es donde se inicia el control motor de la escritura.

El PET es una técnica que muestra la actividad metabólica de una determinada zona cerebral. Mediante la inyección de un radio trazador que se une a moléculas como la glucosa o la dopamina se obtiene un mapa visual de actividad cerebral que en el caso de la glucosa da idea de la actividad metabólica regional. El PET indica en las zonas de mas actividad un aumento del consumo de glu-

cosa, que se une a los receptores nerviosos, respecto a las zonas que no están activas . Así, Siebner examina con esta técnica las diferencias de la actividad cerebral que se producen durante la escritura a bucle abierto (escritura rápida sin feedback o monitoreo) y escritura a bucle cerrado (escritura lenta que requiere monitoreo) [137]. El número de picos de velocidad está en relación directa al tipo de sistema empleado para escribir (cerrado, abierto) y en consecuencia a una mayor o menor monitorización de la escritura. Se observó un incremento de la actividad del SMA izquierdo y del SPL derecho durante la realización de escritura a bucle cerrado. El SMA como hemos dicho anteriormente participa en la integración sensorio-motora durante la realización de movimientos finos de la mano como es la escritura. En consecuencia, la mayor actividad a bucle cerrado indica una mayor activación del ganglio basal puesto que el SMA recibe proyecciones desde el ganglio basal y hace las funciones de comparador de la información en el circuito feedback que comienza en el SPL y pasa a través del ganglio basal que recoge la información que llega desde la periferia.

Las áreas del lenguaje también intervienen en la escritura. Residen en la zona frontal media e inferior. La afectación de esta zona de lenguaje se asocia a alteraciones en la escritura del tipo de agrafia apráxica que es la incapacidad de secuenciar letras. El paciente omite o añade letras que no deberían de estar. Se describe como la pérdida de programas motores que se denominan grafemas[138].

ANEXO 2. TRANSPORTE DE O₂ EN SANGRE

El siguiente anexo expone las propiedades de los gases respiratorios en sangre, describiendo las leyes que lo rigen y los mecanismos responsables de su transporte y distribución en los tejidos. Dado que la hipoxemia afecta a dichos procesos he creído conveniente describirlos en la presente tesis en forma de apartado.

Leyes físicas que rigen el transporte de O₂ en sangre

Presión parcial de los gases. Ley de Dalton.

La presión ejercida por un gas de forma individual o en una mezcla se denomina presión parcial de un gas y viene dada por la ley de Dalton. La presión parcial de un gas se mantienen sin cambios y es independiente de la presión parcial de otros gases de la misma mezcla. Es decir la presión que ejerce un gas es siempre la misma este solo o dentro de una mezcla.

El aire ambiente y seco es una mezcla que se compone de O₂ al 21%(20.93%), N₂ al 79%(78.09%) y CO₂ al 0% (0.03%). El N₂ es un gas metabólicamente inerte. El O₂ representa el 21% del aire y por tanto la presión parcial de O₂ (PpO₂). La PpO₂ al nivel del mar (Presión atmosférica o barométrica de 760 mmHg, PB) teniendo en cuenta que ejerce un 21% (concentración) (0.21 fracción de O₂) de la presión PB es:

Según: Presión parcial =PB x Concentración/100.

$$760 \text{ mmHg} \times (21/100) = 760 \times 0.21=159 \text{ mmHg}$$

La PB disminuye con la altitud y determina por tanto la PpO₂ del aire ambiente. La FIO₂ o fracción inspirada de O₂ es el porcentaje de O₂ que entra en la vía aérea. Normalmente respiramos con una FIO₂ de un 21%. Si aumentáramos la FIO₂ al 50% (0.5), la PpO₂ sería de PpO₂ =760 x 0.5=380 mmHg. Para mantener una saturación de hemoglobina (Hb%) mayor del 90% necesitamos una PpO₂ de al menos 60 mmHg, pero con una PpO₂ de 100 mmHg la Hb% es ya del

97.5%, por lo que con una PpO_2 por encima de este valor solo se incrementara el O_2 disuelto en sangre y no el contenido de O_2 en la Hemoglobina. En los pacientes con una EPOC (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica) en que su enfermedad esta muy avanzada se observa una disminución de la presión parcial de O_2 , en sangre periférica asi como en algunos casos incrementos de la presión parcial de CO_2 . Ello se debe a que la enfermedad afecta a la relación entre la ventilación de aire en los pulmones y la perfusión de sangre en las diferentes zonas pulmonares que cuando es extensa compromete el normal intercambio gaseoso a nivel alveolo-capilar.

Solubilidad de un gas en un líquido. Ley de Henry

Cuando se expone un líquido a la atmósfera, las moléculas del gas atmosférico penetran en el líquido y se mantienen en solución si no hay alguna combinación con los elementos del líquido. Las moléculas del gas entran y salen del líquido hasta que se alcanza un equilibrio. En este momento la presión de los gases disueltos en el líquido será igual a la presión de los gases en la atmósfera, es decir a sus presiones parciales. Según la ley de Henry, el número de moléculas del gas que se disuelven en el líquido con el que el gas no reacciona (solvente) es directamente proporcional a la presión parcial del gas en la superficie del líquido y la constante de proporcionalidad expresa la solubilidad del gas en el líquido. La sangre venosa tiene una $PCO_2=46$ mmHg, y una $PO_2=40$ mmHg. El aire ambiente tiene $PpO_2=159$ mmHg y una $PpCO_2=0$ mmHg.

Contenido en sangre de O_2

El contenido total de O_2 en la sangre (CaO_2) es la suma del contenido diluido en sangre de O_2 (dO_2) y el contenido de O_2 combinado con la hemoglobina (Hb) ($CHb O_2$). El O_2 disuelto como hemos dicho sigue la ley de Henry, que establece que, a temperatura constante, la cantidad de gas que se disuelve en un líquido es proporcional a la presión parcial del gas $CaO_2=dO_2 +CHb O_2$ El contenido

dO_2 se calcula según $dO_2 = PaO_2 \times 0.003$. Siendo PaO_2 la presión parcial de O_2 arterial. La captación de O_2 por 100 ml de sangre es de 0.003 ml por cada mmHg de. Así si la PaO_2 es de 62 mmHg el contenido dO_2 es $dO_2 = 0.003 \text{ ml/mmHg} \times 62 \text{ mmHg} = 0.19 \text{ ml } O_2$ (o bien 0.19 volumen%). A nivel del mar con una $PaO_2 = 100 \text{ mmHg}$, $dO_2 = 0.003 \text{ ml/mmHg} \times 100 \text{ mmHg} = 0.30 \text{ ml } O_2$ (o 0.30 volumen%). A una $PaO_2 = 95 \text{ mmHg}$, $dO_2 = 0.003 \text{ ml/mmHg} \times 95 \text{ mmHg} = 0.28 \text{ ml } O_2$ (o 0.28 volumen%) que sería el nivel en plasma habitual. Un gramo de Hb totalmente saturada ($SHbO_2 = 100\%$) transporta 1.34 ml de O_2 . Para calcular lo que transporta la Hb en su totalidad lo multiplicamos por 15 g Hb: $CHbO_2 = 15 \text{ g} \times 1.34 \text{ ml} \times (SHbO_2/100) = 15 \times 1.34 \times 1 = 20.1 \text{ ml } O_2$ (20.1 vol%). Al sumar todos los valores tendremos:

	Vol %
dO_2	0.28
$CHbO_2$	20.1
Total	20.38

El $CHbO_2$ representa el 98.7% del contenido total de O_2 en sangre. Las personas que viven a grandes alturas compensan su baja disminución de la PaO_2 con un incremento de la Concentración de hemoglobina circulante (poliglobulia) lo que hace aumentar el contenido total de O_2 en sangre.

El oxígeno en solución es el que ejerce la presión parcial PaO_2 y por consiguiente es el determinante del gradiente de presión entre el aire alveolar, la sangre y entre esta y los tejidos. Del gradiente de O_2 dependerá la velocidad con que el O_2 entra o sale de la sangre y de la PaO_2 dependerá el grado de utilización metabólica del O_2 por los tejidos. La distribución y liberación de O_2 a los tejidos dependerá además de la PaO_2 , del gasto cardiaco y del contenido total en sangre de O_2 . La Hb determinara que cantidad de O_2 podrá ser transportada por la sangre y la PaO_2 a su vez será el factor determinante de la cantidad de O_2 que podrá combinarse con la Hb ($SHbO_2$). Además la saturación de Hb dependerá también de la tensión que ejerce el O_2 disuelto en la sangre (PaO_2).

A su vez la P_{pO_2} dependerá de la concentración de O_2 inhalada (FIO_2 , Fracción de O_2 en el aire inspirado). Una FIO_2 de 0.21 consigue una PaO_2 de 95.5 mmHg. Como la Hb está totalmente saturada a PaO_2 de 150 mmHg, valores de PaO_2 de más de 150 mmHg son innecesarios. Incluso a partir de 70 mmHg de PaO_2 la saturación es ya del 93% que cumple las necesidades metabólicas del organismo.

Transporte vascular de O_2

Los cambios progresivos de las presiones parciales de O_2 y CO_2 dependen de la ventilación pulmonar. A medida que vamos descendiendo en la cascada de O_2 la PaO_2 va disminuyendo. La máxima caída se produce (paso 3) entre la arteria y la sangre venosa. Son cambios que acontecen en los capilares y que están determinados por el grado de intercambio del gas hacia el flujo sanguíneo en cada tejido. Al final el gradiente es casi cero (paso 4) que es el que tienen lugar entre el plasma, pared capilar, espacio del fluido intersticial y el cuerpo celular de la mitocondria. Debido a las características de la curva de disociación de la HbO_2 la salida de O_2 hacia los tejidos no es tan rápida como la acontecida durante el tránsito pulmonar. Al dejar el O_2 la sangre de los capilares tisulares, la PaO_2 cae rápidamente reduciendo el gradiente de conducción entre la sangre y el tejido. La salida de O_2 remanente hacia los tejidos esta enlentecida existiendo una diferencia de PO_2 de 2 mmHg entre la sangre, el final capilar y los tejidos. Se debe a que al ser el diferencial pequeño en relación al gradiente de presión en los pulmones la velocidad de salida de O_2 y la diferencia de PO_2 al capilar es despreciable así que la mayor parte del O_2 se intercambia en la parte alta de la curva de disociación. En el caso del CO_2 la disociación es casi lineal y en el tejido la velocidad disminuye en relación a los pulmones. Una parte importante de la disminución de O_2 a lo largo del sistema se produce por pérdidas a través de las paredes vasculares. Las paredes consumen O_2 . En los grandes vasos el

efecto de estas pérdidas es pequeño pero en los vasos pequeños que tienen un rato alto área/volumen el efecto es mucho mayor así como el tiempo de tránsito. Cuando la sangre se dirige a los capilares la caída de presión es elevada, del orden de 25 mmHg y hay difusión transmural de O_2 cuando la sangre se acerca a los capilares pulmonares. Finalmente y debido a todo lo anteriormente expuesto los almacenes de O_2 son pequeños. Se calcula que son del orden de 0.4 a 0.5 l en el aire pulmonar y de 0.6 a 0.8 l en la sangre, cantidades mínimas en solución física en los fluidos corporales y una pequeña cantidad unida químicamente a una proteína, la mioglobina del músculo esquelético. Como el consumo en reposo puede variar entre 0.2 y 0.25 l/min poco tiempo podremos aguantar si no llega nuevo oxígeno fresco. Después de 3 minutos de apnea la PaO_2 cae a unos 25 mmHg cuando la $SatO_2$ es del 50%.

Transporte tisular de O_2

El O_2 se distribuye en los tejidos por tres mecanismos: 1- Convección debido al movimiento de la sangre y movimientos pulsátiles de las paredes de los capilares así como el flujo convectivo del tejido y fluidos intracelulares. 2- Distribución por difusión en la sangre, fluido tisular y componentes celulares. 3- Difusión facilitada [139].

Una parte del O_2 que llega a la entrada del capilar permanece en la sangre y continúa hacia las vénulas. El resto pasa desde la célula roja a través de la pared capilar y una serie de membranas hasta los lugares donde la célula lo va a consumir. El estudio de este espacio es difícil debido a que las distancias son muy cortas (micrones).

En el músculo esquelético donde los capilares son tubos largos que descansan en paralelo entre las fibras musculares, la densidad capilar a su través varía de unos pocos cientos a muchos cientos de mm^2 . Estos tubos llenos de sangre pasan hacia abajo y representan un 10% del volumen del cilindro muscular (el tamaño

de un alfiler). El número de capilares en el músculo esquelético y cardiaco aumenta con el trabajo realizado y este incremento se produce en minutos a un nivel dado de hipoxemia. A las pocas semanas aumentan el número de capilares y la densidad mitocondrial. En el cortex cerebral los cambios rápidos del flujo capilar se relacionan con las actividades mentales. En el cerebro la densidad capilar es mayor en las sinapsis. Algunas células se rodean de restos capilares y otros capilares son invadidos. Los poros son diferentes siendo grandes en las vénulas post capilares. En el capilar son menos numerosos en la superficie endotelial. En general hay dos tipos de tejido, el cerebro que presenta células endoteliales rígidas con poco intercambio de fluido de movimiento de tejido, en este caso el O_2 se distribuye por difusión y el hígado que tiene capilares muy fenestrados donde el O_2 se distribuye por convección.[140].

El O_2 atraviesa las membranas de varias células y de mitocondrias e inclusiones intracelulares por difusión. Todas las membranas tienen la misma estructura general, una capa de proteínas con gran movilidad en una red de partículas fosfolípidos mas pequeña. Los fosfolípidos se colocan en dos capas rígidas con sus cabezas hidrofílicas hacia afuera y su cabeza hidrofóbica hacia el espacio entre capas. Como están cargadas, pequeños iones atrapan muchas moléculas de H_2O a su alrededor y como resultado no pueden penetrar el interior hidrofóbico. No obstante algunas de las moléculas proteicas forman túneles llenos de agua a través de los cuales los iones y el agua pueden difundir. El O_2 molecular en solución simple es una partícula pequeña no polar que puede pasar libremente a través de la membrana fosfolípida, así como a través de túneles proteicos. Este hecho es fundamental puesto que el O_2 es consumido enteramente dentro de las organelas cubiertas por membranas como puede ser las mitocondrias, peroxisomas, microperoxisomas y retículo endotelial. El flujo de O_2 a través de las membranas mitocondriales es elevado y es libre de pasar

toda la membrana. El Gradiente de presión de O₂ a través de la membrana es por ello muy elevado. Dado que su solubilidad en la membrana es 8 veces mayor que en el intersticio, los lípidos no saturados de la membrana son muy vulnerables al efecto tóxico de la auto-oxidación por iones superóxido.

En el tejido cerebral el O₂ difunde desde el capilar libremente y en todas direcciones y como la sangre circula muy deprisa, el bloque tisular tiene una PO₂ muy similar al final venoso del capilar. Las distribuciones cerebrales de la PO₂ ocupan un amplio rango con un pico situado a PO₂ de 20 mmHg hasta llegar a presiones de 40-60 mmHg. Esto explica los amplios gradientes de O₂ entre la membrana celular y la membrana interna mitocondrial.

Concepto de Hipoxemia

Se define la Hipoxemia como una PaO₂ anormalmente baja. Hay cinco causas que pueden llegar a producir Hipoxemia. 1- Una presión parcial en el aire inspirado baja FIO₂, 2- Una relación V/Q (ventilación /perfusión) anormal, 3- Disminución de la capacidad de difusión del O₂, 4- Hipoventilación alveolar, 5- Shunt derecho-izquierdo (paso de sangre del territorio venoso al territorio arterial sin ser oxigenada). Para mejorar la Hipoxemia en los casos 1, 2 y 3 se utiliza O₂ suplementario con la finalidad de incrementar su concentración en el aire inspirado o FIO₂. La oxigenoterapia constituye el tratamiento de elección de la hipoxemia. Los casos 4 y 5 no responden a la oxigenoterapia. La liberación de O₂ (DO₂) a los tejidos depende del contenido total de O₂ y del gasto cardiaco (Qt). $DO_2 = CaO_2 \times Qt$

Siendo la CaO₂ la concentración de O₂ en territorio capilar.

Viene dada por la expresión:

$$CaO_2 = (Hb \text{ gr} \times 1.34 \text{ ml} \times \text{Sat}\% / 100) + (0.003 \times PaO_2 \text{ mmHg}).$$

La hipoxia tisular se produce cuando la cantidad de O₂ no puede mantener las necesidades metabólicas habituales lo que conduce al metabolismo anaero-

bio. En el ejercicio intenso se produce este mecanismo en los pacientes afectados de enfermedades respiratorias. El transporte inadecuado de O_2 depende de cualquiera de las variables arriba citadas y es la causa médica más frecuente de hipoxia tisular. La disminución de la utilización periférica de O_2 también conduce a la hipoxia y se observa en la sepsis donde tienen lugar fenómenos de shunt capilar o afectación de las mitocondrias secundaria al envenenamiento por cianuro. Cuando la hipoxia aguda persiste se producen fenómenos irreversibles en los órganos vitales. Así hay una vasodilatación vascular que provoca taquicardia que aumentara el gasto cardiaco y el trabajo miocárdico. A su vez, en el territorio pulmonar se produce vasoconstricción que aumentara el trabajo del ventrículo derecho. Cuando la PaO_2 baja por debajo de 55 mmHg el control ventilatorio aumenta rápidamente aumentando a su vez la PaO_2 arterial y hipocapnia. La secreción de eritropoyetina incrementada dará lugar a la eritrocitosis intentando mejorar el transporte de O_2 . Sin embargo la hipoxia crónica evoluciona hacia la hipertensión pulmonar, Cor Pulmonale y en definitiva una disminución de la supervivencia[141]. La oxigenoterapia mejorara el transporte de O_2 y el coeficiente de liberación de O_2 que viene dado por la relación entre el O_2 liberado a los tejidos DO_2 y el consumo de O_2 . Cuanto mayor es el coeficiente de liberación mas oxigeno habrá disponible para los tejidos periféricos debido a una mejora de su transporte (1)[142].

$$\text{Coeficiente de liberación de } O_2 = \frac{DO_2}{VO_2} \quad (1)$$

En pacientes obstructivos en situación de Hipoxemia estable, la administración de O_2 produce un incremento de la liberación del mismo a los tejidos [143]. Según Morrison[144] (el coeficiente de liberación de O_2 aumenta solo en pacientes con el gasto cardiaco aumentado después de un mes de oxigenoterapia debido a que el transporte de O_2 como hemos dicho antes está íntimamente ligado al gasto cardiaco y a la función del ventrículo derecho. Sistemas tales

como la mascarilla con reservorio de aire aumentan la FIO_2 (%) y por tanto la liberación de O_2 a los tejidos. Incrementando el caudal podemos conseguir FIO_2 del 99% utilizando la mascarilla reservorio.

FLUJO SANGUINEO Y METABOLISMO CEREBRAL

La circulación sanguínea cerebral es fundamental para la supervivencia del individuo. El flujo sanguíneo cerebral normal es de 50 a 65 ml por cada 100 gr de tejido por minuto. Para todo el encéfalo el flujo es de 750 a 900 ml/min, es decir un 15% del gasto cardiaco en reposo. El flujo sanguíneo es regulado fundamentalmente por tres factores metabólicos como son la concentración de CO_2 [CO_2], la de hidrogeniones [H^+] y la concentración de O_2 [O_2]. La [CO_2] aumenta el flujo sanguíneo general. Un aumento del 70% de [CO_2] duplica el flujo sanguíneo cerebral. El CO_2 se combina primero con el agua de los líquidos corporales para formar ácido carbónico (H_2CO_3) seguida de su disociación para dar [H^+]: $H_2CO_3 \rightarrow HCO_3^- + H^+$. Los [H^+] producen vasodilatación de los vasos cerebrales que es proporcional al aumento de su concentración hasta llegar a un límite de flujo sanguíneo el doble del normal. Una concentración elevada de [H^+] reduce la actividad neuronal pero a la vez produce incrementos del flujo sanguíneo. La pérdida de CO_2 elimina ácido carbónico de los tejidos normalizándose la concentración de [H^+]. Por tanto el incremento del flujo sanguíneo mantiene una concentración constante de [H^+] en líquido cerebral lo que ayuda a conservar la actividad neural.

El cerebro normal [145] extrae de la sangre un 40% del O_2 y un 10% de glucosa, lo que produce una diferencia arterio-venosa de $3\mu\text{mol/ml}$ de O_2 (6 ml/dl) y $0.5\mu\text{mol/ml}$ de glucosa. La extracción varía de una región a otra pero más o menos estas cifras se mantienen constantes. Por ello para aumentar el grado de metabolismo cerebral se necesita aumentar el flujo sanguíneo. Es decir, la función más importante de la circulación cerebral es la de mantener el cerebro

con un régimen adecuado de O_2 y glucosa, que le permita seguir cumpliendo sus funciones a pesar de variar el nivel de actividad neural y los requerimientos de oxígeno y glucosa.

El cerebro tiene un elevado metabolismo oxidativo llegando hasta el 20% del consumo de O_2 . Mas del 90% de la glucosa soporta el metabolismo aerobio en el cerebro y menos de un 10% es a través de la glucólisis. El cociente respiratorio es de 1 lo que indica que los carbohidratos y particularmente la glucosa es el origen principal del carbono en el metabolismo oxidativo. El consumo metabólico normal (CMR O_2) de O_2 es de 3.5 ml/ O_2 /min por 200 gr de tejido cerebral. Mas del 90% es reducido a H_2O por el citocromo c. oxidasa durante la respiración de la mitocondria. Esta reacción es la última de la cadena del transporte de e^- que conduce a la producción de ATP por el proceso de fosforilación oxidativa. Se cree que la mitad del CMR O_2 se utiliza para mantener la transmisión sináptica, la cuarta parte en los potenciales de membrana neuronales y el resto en funciones celulares homeostáticos. El CMR O_2 se mantiene constante con excepción de los estados agudos de accidentes vasculares, hipercapnia e hipoxemia global que aumentan el CMR O_2 . Muchos anestésicos e inhibidores de la transmisión sináptica pueden disminuir el CMR O_2 . Para poder mantener el mismo grado de metabolismo oxidativo el cerebro puede o bien aumentar el flujo sanguíneo cerebral o bien extraer mas O_2 de la sangre arterial siendo esta segunda posibilidad de menor importancia si lo comparamos con la del músculo esquelético.

En resumen, la actividad neural consume energía que estimula la producción de ATP por glicólisis y fosforilación oxidativa. La respuesta vascular se produce mediante el lanzamiento de productos intermedios metabólicos como son los H^+ , el lactado y el CO_2 . El resultado de todo ello es que llega más oxígeno que será necesario para mantener las demandas de energía. La energía se utiliza

a su vez para oxidar completamente una molécula de glucosa a CO_2 y H_2O ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ (glucosa) + 6 $\text{O}_2 \rightarrow 6 \text{CO}_2 + 6 \text{H}_2\text{O}$). Este O_2 extra llegaría a extraerse dependiendo de las necesidades de consumo celular, y el incremento de utilización de la glucosa sería una de las señales de aumento a posteriori del flujo sanguíneo cerebral. Se ha implicado a la enzima ATPasa K^+/Na^+ como activadora del proceso de glucólisis en vez de la fosforilación oxidativa.

Dentro de las neuronas se producen fenómenos metabólicos que dan lugar al lanzamiento de mediadores tales como el glutamato [145]. El glutamato es un aminoácido activador que aparece con la activación neural y que entra en las neuronas después de la glucólisis conjuntamente con la salida de K^+ (bomba ATPasa K^+/Na^+) que es vasodilatador. Los astrocitos que rodean a las arteriolas y capilares lo consumen en segundos. Si la actividad principal neuronal es glicolítica el consumo de O_2 no es fundamental para incrementar el flujo sanguíneo puesto que el K^+ realizara esta labor tras producirse glutamato. Sin embargo en situaciones de hipoxia la función cerebral depende de la fosforilación oxidativa puesto que la glucólisis no es capaz de producir suficiente ATP como para mantener la función cerebral.

En la fosforilación oxidativa mitocondrial el transporte de electrones (e^-) es esencial pues se genera un gradiente de protones electroquímico que permite que se conserve la energía. Los e^- entran en el sistema a partir de las reacciones que tienen lugar en el ciclo del ácido cítrico, en la forma de Dinucleotido adenina (NADH) y el dinucleotido adenina flavina (FADH_2) mediante un par de deshidrogenasas llamadas también oxido-reductasas reguladas en parte por la concentración intracelular de Ca^{+2} . Las deshidrogenasas captan los e^- a partir de vías catabólicas canalizándolos hacia los aceptores. El NADH y el FADH_2 hacen de aceptores universales de electrones: Sustrato reducido + NAD^+ (forma oxidada) + 2 e^- + 2 $\text{H}^+ \rightarrow \text{NADH}$ (forma reducida) + H^+ . La energía trans-

ferida por los e⁻ se conserva de forma eficiente por el gradiente de H⁺ según la reacción: $\text{NADH} + \text{H}^+ + \frac{1}{2} \text{O}_2 \rightarrow \text{NAD}^+ + \text{H}_2\text{O}$ Los cambios producidos en el transporte electrónico se reflejan en el movimiento de protones hacia fuera de la membrana mitocondrial y este movimiento de H⁺ son necesarios para que la ATP sintasa inicie la fosforilación oxidativa de ADP a ATP[145].

ANEXO 3 HIPOXIA E ISQUEMIA CEREBRAL

A continuación se describen los mecanismos de respuesta que el cerebro dispone ante situaciones donde el nivel de O₂ disminuye de forma aguda o crónica.

De 100 w de energía consumida por el cuerpo humano, el cerebro consume 15 w, la mayor parte procedentes de la fosforilación oxidativa que depende de la glucosa y del O₂. Hay pocas posibilidades de almacenar ambos compuestos dentro del cerebro y ante un incremento de las necesidades, el primer mecanismo que se pone en marcha es el incremento del flujo sanguíneo hacia el cerebro que es lo que ocurre en situación de hipoxia con lo que se incrementa la disposición de O₂. En situación de hipoglucemia también se incrementa el flujo sanguíneo pero como normalmente se dispone del doble de glucosa que la utilizada en el metabolismo general, hay mas margen para que esta disminuya sin dar lugar a cambios en el flujo sanguíneo. Otras adaptaciones a la hipoxia se basan en cambios respiratorios como el incremento de la frecuencia respiratoria, del volumen corriente y del aumento del área de superficie para la transferencia del O₂ a través de la membrana alveolo-capilar. A su vez, se producen cambios en el transporte de O₂ en la sangre tales como un aumento del hematocrito, aumento de la afinidad de la hemoglobina (Hb) y el incremento de la difusión del O₂ a los tejidos consecuencia del incremento de la densidad capilar. A nivel tisular hay dos posibilidades o disminuir la demanda metabólica por disminución de actividad o un incremento de la eficiencia metabólica como ocurre cuando se reduce la temperatura corporal.

Respuesta cerebral en situación de hipoxia aguda

En situación de hipoxia aguda tienen lugar varios mecanismos que afectan al sistema nervioso central tales como la desoxigenación de la Hb capilar, disminución de la presión parcial de O₂ tisular (pO₂), aumento del volumen y del flujo

de sangre cerebral por vasodilatación y la disminución del tiempo de tránsito medio. La respuesta más estudiada a la hipoxia en el SNC es la vasodilatación y el incremento del flujo sanguíneo [146].

La mayor parte de la respuesta del flujo sanguíneo se produce en los centros del tronco cerebral. El tronco es muy sensible a la hipoxia incluso a la hipoxia ligera durante largos periodos [147]. Existen dos posibles vías de activación a través del nivel de O_2 . El cuerpo carotideo se activaría a partir del núcleo del tracto solitario (NTS) que interactúa sobre centros medulares y sobre todo con el diafragma incrementando la actividad del nervio frénico. En este caso la señal de hipoxia está relacionada con la pO_2 . La segunda vía está compuesta por neuronas sensibles al O_2 del tronco localizada en la médula rostral ventro-lateral (RVLM). Estas neuronas se proyectan al área cerebro-vasodilatadora medular (MCVA) que a su vez emiten prolongaciones corticales y a las neuronas centro mediales talámicas que actuarían incrementando el flujo cerebral. En general el 50% de la respuesta a la hipoxia se produce en esta vía. En situación final, tras 12 minutos de paro cardíaco, tiene lugar la apoptosis celular junto con necrosis, edema y muerte celular que afectara al tronco y regiones tales como el hipocampo.

Respuesta cerebral en situación de hipoxia crónica

Ante una situación prolongada de hipoxia crónica se ponen en marcha mecanismos compensadores, siendo el principal un aumento de la ventilación basal. A su vez, tiene lugar una disminución de la temperatura central (T.Core), la desviación a la derecha de la curva de saturación de la Hb, incremento de eliminación del ion bicarbonato, el aumento del volumen de células rojas y la pérdida de masa corporal. Estos mecanismos adaptativos se ponen en marcha durante las primeras semanas de exposición [148]. En el sistema nervioso central (SNC) hay un aumento transitorio del flujo sanguíneo, del hematocrito y de la densidad

capilar consecuencia de la angiogénesis y la respuesta ventilatoria parte del NTS. En las ratas expuestas a hipoxia sostenida de 1 a 4 horas se produce un aumento de la activación del gen c-fos dentro de las neuronas del NTS resultado de la expresión de proteínas inmuno-reactivas fos-like (FOS). El incremento del flujo sanguíneo cerebral persiste durante varios días, pero vuelve a niveles iniciales a pesar de continuar con la exposición a concentraciones bajas de O_2 . Esta re-normalización del flujo sanguíneo del tronco cerebral en paralelo a un aumento del Ht% sugiere que el estímulo que controla la respuesta del flujo sanguíneo esta mas probablemente asociado al contenido arterial de O_2 (CaO_2) que la baja presión parcial arterial de O_2 (PaO_2). En resumen la disminución de la PaO_2 aumentaría el grado de ventilación y la disminución del CaO_2 incrementaría la angiogénesis.

Al persistir el estímulo hipóxico al menos durante dos semanas se empieza a generar un nuevo brote de capilares. El incremento de la densidad capilar produce una disminución de la distancia inter-capilar disminuyendo por tanto la distancia de difusión. La pO_2 tisular permanece baja a pesar de que el CaO_2 se normalice (el paso de O_2 del capilar al tejido está gobernado por el principio de Fick que depende del gradiente de concentración de O_2)[149, 150]. En los pacientes con una EPOC después de 30 años de enfermedad presentan efectos deletéreos en el funcionamiento neurocognitivo y psicosocial [8].

ANEXO 4 ESTUDIOS PRECEDENTES EN CUANTO A LOS EFECTOS DE LA OXIGENOTERAPIA EN LA FUNCIÓN COGNITIVA EN PACIENTES CON UNA EPOC

Krop et al es el primero que estudio los cambios de la función cognitiva en la EPOC [106] en 22 pacientes, 10 de ellos tenían una $PaO_2 < 55$ mmHg y 12 > 55 mmHg. Después de un mes de oxigenoterapia de 24 horas/día se produce una mejora en los test motores simples, en las funciones mixtas perceptuales-motoras y en la memoria. Estos trastornos ya se daban en situación basal en el primer grupo con Hipoxemia más severa. En el grupo no tratado no hubo mejoras. Por tanto estamos ante una posible reversibilidad de los transtornos cognitivos en estos pacientes cuando se les trata con oxigenoterapia de forma continuada.

Dos estudios multicéntricos comprobaron que al aumentar el nivel de Hipoxemia se producía un empeoramiento del funcionamiento neuropsíquico en factores tales como la inteligencia verbal, el aprendizaje perceptual y la resolución de problemas, esquemas simples motores y en la velocidad de alerta psicomotora. El aprendizaje perceptual, el test mas sensible a estos transtornos, es el factor que diferencia los grupos que cursan con Hipoxemia de grado ligero, moderado y severo, mientras que la alerta y velocidad psicomotora se afectan solamente en el grupo que cursa con una Hipoxemia más severa[152, 153]

. En otros estudios anteriores ya se habían confirmado los efectos de la administración de O_2 sobre el estado cognitivo de los pacientes tratados con O_2 al 100% en el caso del estudio de Jacobs 1969[154] o de Kropuedep et al con O_2 continuo durante un mes[106]. Durante el ejercicio se ha comprobado que la administración de O_2 puede ser beneficiosa en el sentido de reducir la oxidación del glutatión y en consecuencia disminuir el nivel de estrés oxidativo[155]. Manteniendo la PaO_2 durante el ejercicio en un nivel por encima de 127.5 mmHg se

consigue disminuir la producción de la IL6 propia del esfuerzo así como el grado de disnea.

Ha habido algunos estudios donde la oxigenoterapia no se ha mostrado eficaz[156, 157, 158, 159], incluso en algunos de ellos se ha objetivado la existencia de estrés oxidativo [160, 161, 162]. En el estudio de Phillips realizado en sujetos sanos inhalaban O₂ al 28% a 2 L/min durante 30 min en reposo apareciendo un aumento de productos metilados en el aire espirado. Lo mismo ocurre con el estudio de Bearden donde la inhalación tiene lugar durante 1 h al 28% aumentando las concentraciones de IL-6 y 8 isoprostano en sujetos sanos y EPOCs. Un reciente estudio de Pretto[108] realizado en EPOC que cursaban con hipoxemia a los que se les sometía a un test de simulación de la conducción no ofreció diferencias en la conducción entre el aire ambiente y O₂. En resumen aunque la oxigenoterapia a largo plazo mejora algo algunas de las propiedades cognitivas alteradas de los pacientes con una EPOC, la utilización de la misma en periodos cortos de tiempo se ha mostrado ineficaz hasta ahora, aunque, los estudios realizados han sido escasos[6].

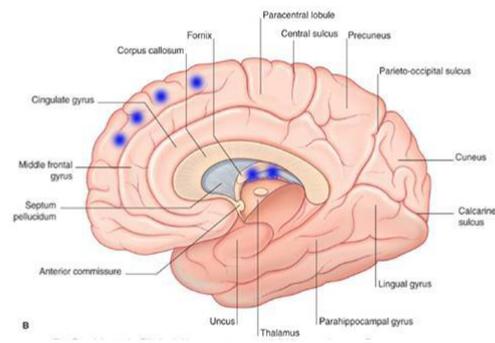


FIGURA 1

El neocórtex presenta cuatro grandes lóbulos: Occipital, parietal, frontal y temporal.

Fitz Gerald et al: Clinical Neuroanatomy and Neuroscience, 6e. Copyright 2012 Saunders

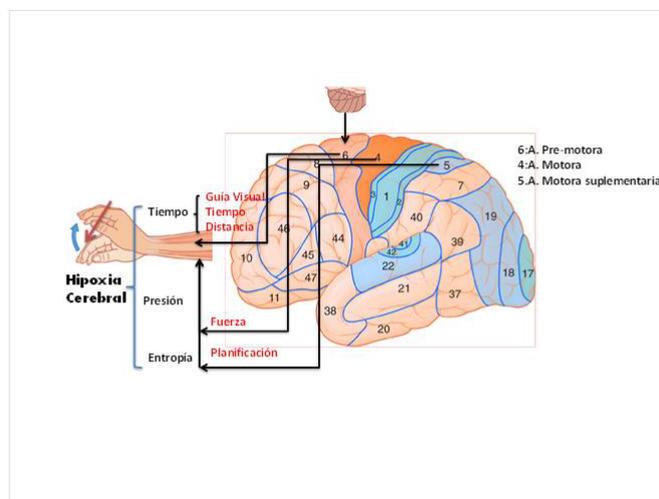


FIGURA 2 Regiones corticales básicas para el control de la mano . Área 4 de Broca, área 6 pre-motor y área 5 SMA o área de la línea media que pueden verse afectadas por el nivel de O_2 en sangre. Las variables cinemáticas velocidad, tiempo y presión ejercida durante la realización del trazado se verán afectadas por la hipoxia.

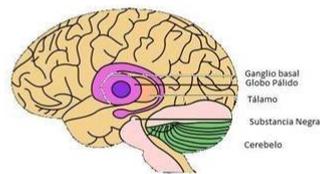


Figura 3
Estructuras del ganglio basal y sus relaciones espaciales con otras estructuras cerebrales.
[Wikipedia.org/wiki/Memoria_procedimental](https://es.wikipedia.org/wiki/Memoria_procedimental)

RESUMEN Y CONCLUSIONES DE LA PRESENTE TESIS

En la presente tesis se han realizado 3 estudios pormenorizados que han tenido su origen en tres técnicas diagnósticas distintas como son la broncoscopia, el diagnóstico de la infección por el bacilo tuberculoso y el control del efecto de la oxigenoterapia en pacientes crónicos. Los tres estudios se han realizado basándose en el análisis de las imágenes procedentes de la ultrasonografía intrabronquial, las imágenes recogidas mediante una cámara de infrarrojos sobre la reacción tuberculínica en la piel y las imágenes del trazado de dibujos efectuados por pacientes afectados de hipoxemia crónica. En cada una de las realizaciones se han aplicado técnicas generales de procesado de imagen y específicas para cada situación.

A continuación resumimos las aportaciones de cada uno de los estudios llevados a cabo:

En el primer estudio se aplicó la técnica de ultrasonidos mediante la broncofibroscopia (EBUS) y fueron evaluadas las imágenes de 12 ganglios malignos y 11 benignos mediastínicos de pacientes con sospecha de enfermedad neoplásica pulmonar. Se aplicó un procesado previo para mejorar la calidad de las imágenes y aumentar sus detalles. Se analizaron parámetros de textura y morfológicos tales como la textura de las ecografías y la dimensión fractal que expresa la relación entre el área y el perímetro de las estructuras que aparecen en la imagen, así como las características de la estructura interna convolucionada de los ganglios hiliares y mediastínicos. Los resultados indican que las imágenes procesadas muestran que la relación entre el logaritmo del perímetro y el logaritmo del área de los ganglios hiliares es lineal (es decir, la relación perímetro-área sigue una ley potencial). La dimensión fractal fue más baja en los ganglios malignos comparados con los no malignos (1.47(0.09), 1.53(0.10) media (SD), respectivamente, Mann-Whitney U test $p < 0.005$). En conclusión la

dimensión fractal de las imágenes por ultrasonido de los ganglios del mediastino obtenidas mediante los ultrasonidos endobronquiales difieren dependiendo de si son los ganglios benignos o malignos. El procesado de imagen de la EBUS mejora la calidad de la misma y el análisis de la dimensión fractal puede ayudar a diferenciar entre procesos benignos y malignos de forma complementaria al examen anatómico-patológico realizado durante la intervención broncoscópica de pacientes con sospecha de enfermedad neoplásica.

En el segundo estudio se ha implementado un nuevo método de valoración de la reacción tuberculínica en la piel mediante la toma de imágenes de la zona de punción con una cámara de infrarrojos. La inyección con tuberculina produce una reacción inflamatoria en la piel del tejido subcutáneo en la zona de inyección que se lee por exploración visual y manual a las 48 horas. La finalidad del test es descartar la presencia de infección por el bacilo tuberculoso. En el estudio participaron 34 sujetos que habían estado en contacto con personas infectadas por el bacilo (46.8 ± 16.9 años), (12/22, hombres/mujeres). La lectura de la tuberculina se realizó por el método clásico exploratorio y tras la toma de imagen de la zona de punción en el antebrazo, mediante una cámara de infrarrojos TIR32 Fluke Camara (320x240 de matriz focal, 0.01 Cº de resolución) colocada a 40 cm del antebrazo. La imagen IR fue procesada mediante técnicas convencionales de procesado de imagen (detector de bordes de Canny, transformada de Hough) las cuales son útiles para segmentar las zonas de interés de la imagen IR. De las zonas segmentadas previamente se extrajeron los parámetros siguientes: : Temperatura máxima, media y mínima en Cº, área de superficie y el diámetro de la zona de reacción segmentada. Resultados :Se establecieron 3 áreas de segmentación guiadas por la apariencia de la reacción dérmica. Área 1 llamada “papula”, área 2 “eritema” y área 3 “fondo”. Las diferencias de temperatura entre el área 1 y 2 en el grupo con reacción IR positiva fueron significativas

con una diferencia en la temperatura media de 0.45°C (Test de T, $p<0.05$). La diferencia entre la temperatura media del área central de los dos grupos fue de 1.11°C (T Test, $p<0.05$). El coeficiente de regresión entre el diámetro del área 1 y el diámetro medido por exploración fue de $R=0.65$, $R^2=0.42$, ($p<0.001$), para todos los sujetos con una PPD positiva. Podemos concluir que la inyección de tuberculina produce una reacción inflamatoria en la piel que refleja la existencia de alergia inmunológica ante las proteínas de la capsula del bacilo tuberculoso. La inflamación generada se caracteriza por un incremento del flujo sanguíneo, edema y extravasación celular en la zona de la punción, desprendiéndose calor por irradiación y cuya variación en temperatura puede ser medida mediante la aplicación de una cámara térmica por infrarrojos. El tratamiento de la imagen IR permite por tanto, delimitar el área positiva de reacción IR así como el cálculo de los parámetros de temperatura y geométricos consecuencia de la reacción en la piel. En los sujetos con reacción IR positiva se observa un incremento de la temperatura media de la zona de inyección que no se observa en los sujetos en que la reacción no ha tenido lugar. El método de medición presentado en este estudio, puede constituir una forma útil de screening de la existencia de infección por tuberculosis en la población general no estando sujeto a la interpretación subjetiva del técnico que realiza el test. El proceso puede ser implementado con facilidad en un móvil con dispositivo IR. La información puede ser transmitida a un centro de asistencia médica, no importa la distancia al lugar de la prueba, siendo en consecuencia especialmente valioso en áreas donde los servicios sanitarios son escasos.

En el tercer estudio se han obtenido datos acerca de los efectos que la oxigenoterapia aplicada durante un corto periodo de tiempo tiene sobre el estado del sistema psicomotor de los pacientes afectados de una hipoxemia crónica. La Hipoxemia crónica tiene efectos deletéreos en la función psicomotora que pueden

afectar a la calidad de vida. Los estudios precedentes realizados no muestran resultados claros acerca de los efectos de la terapia con concentraciones bajas de O_2 durante periodos cortos de tiempo. En este estudio presentamos una nueva forma de medir el estado de la función psicomotora de estos pacientes, mediante el análisis del trazado del dibujo, tras inhalar O_2 a bajas concentraciones. Ocho pacientes (7/1 H/M, edad media 69.5(9.9) años, (media (SD)) afectos de Hipoxemia (Pa O_2 62.2(6.9) mmHg) participaron en el estudio, realizando dibujos que requieren cierta coordinación manual, en nuestro caso el dibujo de una casa y de un reloj. Los test fueron desarrollados antes y después de inhalar O_2 durante 30 minutos. Resultados: La velocidad del trazado aumentó después de inhalar O_2 durante la realización del dibujo la casa (velocidad 27.6(5.5) mm/s basal, 30.9(7.1) mm/s with O_2 ,mean(SD), $p < 0.025$, Test de Wilcoxon). El tiempo del trazado hacia abajo o fracción del tiempo en que el lápiz toca el papel durante la realización del dibujo disminuyó (i.e. Para la casa: tiempo hacia abajo “ time down” 20.7(6.6) s basal , 17.4(6.3) s con O_2 , $p < 0.017$, Test de Wilcoxon). La presión ejercida al realizar el trazado no varió para ambos dibujos. En conclusión, este estudio muestra que en pacientes con Hipoxemia crónica, la administración de O_2 a baja concentración durante un periodo corto de tiempo, produce cambios en la función psicomotora que pueden ser medidos mediante el análisis del trazado del dibujo. El procedimiento que es sencillo y de fácil realización puede ser implementado a la cabecera del paciente como medida de seguimiento de sus funciones psicomotoras.

SUMMARY AND CONCLUSIONS OF THE PRESENT THESIS

In the present thesis three studies were carried out that had as their origin three different diagnostic techniques: bronchoscopy, tuberculin skin test and control of the effect of oxygen therapy in chronic patients. All three studies were performed based on the analysis of ultrasound intrabronchial image, images collected with an Infrared camera of the tuberculin reaction on skin and the sketches drawn by patients affected with chronic hypoxia. General image processing techniques specified for each situation were employed. The following summarizes what each study provided.

In the first study ultrasound technique was used through bronchofibroscopy (EBUS) and 12 malignant and 11 benign mediastinal nodes were evaluated in patients with suspicion of pulmonary neoplastic disease. A previous process was performed to improve the quality of the images and enhance details. Parameters were analyzed of texture and morphology, such as the texture and fractal dimension that express the relation between the area and the perimeter of the structures that appear in the image, as well as the characteristics of internal structure of the hilar and mediastinal nodes. The results indicate that processed images show that the relation between the log perimeter and log area is linear (that is, the perimeter relation – area according to a potential law). The fractal dimension was lower in malignant nodes compared to non malignant. (1.47 (0.09), 1.53 (0.10) media (SD), respectively, Mann Whitney U test $p < 0.005$). In conclusion, the fractal dimension of the images by ultrasound of the mediastinal nodes obtained by endobronchial differ depending if they are benign or malignant. The EBUS image process improves and enhances image quality, and fractal dimension analysis can help to differentiate between benign and malignant processes in a complementary manner to bronchoscopic procedures in patients with suspicion of neoplastic disease.

In the second study a new method of evaluating the tuberculin infection was implemented through the taking of images at the puncture site with an infrared camera (IR) The injection of tuberculin produces an inflammatory skin reaction of the subcutaneous tissue at the site that is visually and manually read at 48 hours. The aim of the test is to discard the presence of infection by the tuberculin bacillus. In the study subjects participated 34 subjects that had been in contact with bacillus infected people (46.8 ± 16.9 years) (12/22 men/women). The tuberculin reading was carried out by the classical exploratory method and after the taking of an image of the puncture site on the forearm, using an infrared TIR 32 Fluke camera (320x 240 of focal matrix, 0.01 C of resolution) situated 40 cm from the forearm. The IR Image was processed using conventional image detection techniques (Canny border detector and Hough's transformation) which are useful to segment the areas of interest of the IR image. From the previously segmented regions the following parameters were extracted: Max, average and minimum Temp, in °C, surface area and the diameter of the segmented reaction site. Results: Three areas of segmentation guided by the appearance of a skin reaction were established . Area 1 called "papule", area 2 "eritema", and area 3 "background" The differences in temp. between areas 1 and th3 in the group with IR positive reaction were significant, with an average temp. difference of 0.45C (T Test, $p < 0.05$) The differences between the mean temp of the central area of both groups was 1.11 °C (T test, $p < 0.05$). One of the subjects without confirmed tuberculosis and with a negative PPD response was in fact positive for the reaction as confirmed by IR . The regression coefficient between the diameter of area 1 and the diameter measured by exploration was $R = 0.65$ ($R^2 = 0.42$, $p < 0.001$), for all subjects with a positive PPD. We can conclude that the tuberculin infection produces an inflammatory reaction on the skin that reflects the existence of immunological allergy against

the proteins of the tuberculin bacillus capsule. The inflammation produced is characterized by an increase of blood flow, edema and cellular extravasation at the puncture site, releasing heat by irradiation and whose values can be measured by using infrared cameras. The IR image treatment allows therefore to delimit the positive reaction area and calculate the parameters of temp. and geometric, consequences of the reaction on the skin. In those subjects with a positive IR, an increase was observed in the mean temp. of the injection site, which was not seen in subjects where the reaction had not taken place. The method of measurement presented in this study could constitute a useful screening for the existence of tuberculin infection in a general population and constitute an alternative to the subjective interpretation by the technician who carries out the test. The process could be easily implemented with a mobile phone with an IR device. The information can be transmitted to a medical assistance center, regardless of the distance from the testing site, and proving particularly valuable in areas of scarce sanitary services.

In the third study data was obtained regarding the effects of oxygen administration during a short period of time on the state of the psychomotor system in patients with chronic hypoxemia. Chronic hypoxemia has harmful effects on psychomotor function that can affect quality of life. Previous studies undertaken did not show clear results regarding the effects of the therapy with low concentration of O₂ during short periods of time. In this study we present a new way of measuring the state of psychomotor function of these patients through the analysis of lines drawn following the inhalation of O₂ at low concentrations. Eight patients (7 Males 1 Female average age 69.5(9.9) years (average (SD)), with Hypoxemia (Pa O₂ 62.2 (6.9) mm Hg) participated in the study, making drawings that required certain manual coordination, in this case drawing a house and a clock. The test was carried out before and after inhal-

ing O₂ during 30 minutes. Results: The speed of sketching increased after O₂ inhalation during the house drawing (speed 27.6(5.5) mm /s basal 30.9(7.1) mm/s, p<0.025 Wilcoxon test). The sketching time downward or fraction of the time that the pencil is touching the paper during drawing time decreased (i.e for the house, “time down” 20.7 (6.6) sec basal, 17.4 (6.3) sec with O₂ p<0.017 Wilcoxon Test). The pressure applied in making the drawings did not differ between both drawings. In summary, this study shows that in patients with chronic hypoxemia , the administration of O₂ at low concentration during a short period of time produces changes in psychomotor function that can be measured by means of the analysis of drawings of lines. The procedure is simple to carry out can be implemented by the patient’s family doctor as a means of follow up of psychomotor functions.

References

- [1] Bronzino J. Biomedical engineering: A historical perspective. Introduction to Biomedical engineering (2 ed). Enderle J, Blanchard S, Bronzino J editors. Academic press series in biomedical engineering. Elsevier. Burlington.USA. 2005: 1-29
- [2] Gonzalez R.C, Woods R.E, Eddins S.L. Digital Image Processing using Matlab (2^o ed). McGrawHill, Gatesmark, USA. 2006.
- [3] Mandelbrot BB. The fractal geometry of nature. San Francisco: Macmillan. 1982.
- [4] WHO, editor. Global tuberculosis control 2009:surveillance, planning,financing. Geneva: World Health Organization 2009:1-303
- [5] Glaciou Ph, Floyd K, Raviglione M. Global burden and epidemiology of tuberculosis. Clinic Chest Med 2009 30:621-636.
- [6] Dodd JW, Getou SV, Jons PW. Cognitive function in COPD. European Respiratory Journal 2010 35:913-922.
- [7] Thakur N, Blanc PD, Julian LJ, Yelin EH, Katz PP, Sidney S, Iribarren C, Eisner MD. COPD and cognitive impairment: the role of hypoxemia and oxygen therapy. Internationakl journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2010 5:263-269.
- [8] Grant I, Prigatano GP, Heaton RK et al. Progressive neuropsychologic impairment and hypoxemia. Relationship in chronic obstructive pulmonary disease. Arch Gen Psychiatry 1987 44:999-1006.
- [9] Vos PJ, Folgering HT, Van Herwarden CL. Visual attention in patients with chronic obstructive pylmonary disease. Biol Psychol 1995 41:295-305.
- [10] Sesa-Nogueras E, Faundez_Zanuy M. Biometric recognition using online uppercase handwritten texto. Pattern Recognition 2012 45:128-144
- [11] Haas A.R, Vachani A, Sterman D.H. Advances in diagnostic bronchoscopy. Am J Respir Crit Care Med 2010 182:589-597.
- [12] Kurimoto N, Murayama M, Yoshioka S, Nishisaka T. Analysis of the internal structure of peripheral pulmonary lesions using endobronchial ultrasonography. Chest 2002 122.1887-1894.
- [13] Herth FJ, Annema JT, Eberhardt R, Yasufuku K, Ernst A, Krasnik M, Rintoul RC. Endobronchial ultrasound with transbronchial needle aspiration for restaging the mediastinum in lung cancer. J Clin Oncol 2008 26:3346-3350.

- [14] Wong M, Yasufuku K, Nakajima T, Herth FJ, Sekine Y, Shibuya K, Iizasa T, Hiroshima K, Lam WK, Fujisawa T. Endobronchial ultrasound: new insight for the diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2007 29:1182-1186.
- [15] Nakajima T, Anayama T, Shingyoji M, Kimura H, Yoshino I, Yasufuku K. Vascular image patterns of lymph nodes for the prediction of metastatic disease during EBUS-TBNA for mediastinal staging of lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012 Jun;7(6):1009-14.
- [16] Fujiwara T, Yasufuku K, Nakajima T, Chiyo M, Yoshida Sh, Suzuki M, Shibuya K, Hiroshima K, Nakatani Y, Yoshiro I. The utility of sonographic features during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for lymph node staging in patients with lung cancer: A standard endobronchial ultrasound image classification system. *Chest* 2010 138:641-647.
- [17] Tagaya R, Kurimoto N, Osada H, Kobayashi A. Automatic objective of lymph nodal disease by B-mode images from convex-type echobronchoscopy. *Chest* 2008 133:137-142.
- [18] Garcia-Olivé I, Radua J, Serra P, Andreo F, Sanz-Santos J, Monsó E, Rosell A, Cases-Viedma E, Fernández-Villar A, Nuñez-Delgado M, García-Luján R, Morera J, Ruiz-Manzano. Intra- and interobserver agreement among bronchial endosonographers for the description of intrathoracic lymph nodes. *Ultrasound in Med & Biol* 2012 38:1163-1168.
- [19] Gonzalez RC, Woods RE: *Digital Image Processing*. New Jersey: Prentice Hall; 2002.
- [20] Yasufuku K, Chiyo M, Sekina Y, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest* 2004 126:122-128.
- [21] Nguyen P, Bashirzadeh F, Hundloe J, Salvado O, Dowson N, Ware R, Brant I, Bhatt M, Ravi A, Fielding D. Optical differentiation between malignant and benign lymphadenopathy by grayscale texture analysis of endobronchial ultrasound convex probe images. *Chest* 2012 141:709-15.
- [22] Bizarri M, Giuliani A, Cucina A, Anselmi F.D, Soto A.M, Sonnenschein C. Fractal analysis in a systems biology approach to cancer. *Semin Cancer Biol* 2011 21:175-182.
- [23] Moradi M, Abolmaesumi P, Isotalo Ph.A, Siemens D.R, Sauerbrei E.E, Mousavi P. Detection of prostate cancer from RF ultrasound echo signals using fractal analysis. *Proceedings of the 28th Annual International Conference of the IEEE EMBS* 2006:2400-2403.
- [24] Moradi M, Mousavi P, Siemens D.R, Sauerbrei E.E, Isotalo P, Boag A, Abolmaesumi P. Discrete fourier analysis of ultrasound RF time series for

detection of prostate cancer. . Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE EMBS 2007:1339-1342.

- [25] Zheng K, Wang T, Lin J.L, Li D. Recognition of breast ultrasound images using a hybrid method. IEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering 2007:640-643.
- [26] Kikuchi A, Kozuma S, Kakamaki K, Saito M, Marumo G, Yasugi T, Take-tani Y. Fractal tumor growth of ovarian cancer: sono graphic evaluation. Gynecol Oncol 2002 87:295-302.
- [27] Bassingthwaighte J.B, Liebovitch L.S, West B.J. Properties of fractal phenomena in space and time. In Fractal physiology. Oxford. New York . American Physiology Society. Oxfor University Press 1994 11:44.
- [28] Schroeder, M. "Fractal." Chaos, Power Laws. Freeman: New York (1991).
- [29] Feder J. The perimeter-area relation, en Fractals. Plenum Press, New York. 1988 200:211.
- [30] Mandelbrot BB. How long is the coast of Britain?. Statistical self-similarity and fractional dimension. Science 1967 156:636-638.
- [31] Lovejoy S. Area-perimeter relation for rain and cloud areas. Science 1982 216:185-187.
- [32] Hentschel H.G.E, Procaccia I. Relative diffusion in turbulent media: The fractal dimension of clouds. Phys Rev A 1984 29 1461:1470.
- [33] Hentschel H.G.E, Procaccia I. Fractal natura of turbulence as manifested in turbulent diffusion. Phys Rev 1983 27:1266-1269.
- [34] Nelson TR, West BJ, Goldberger AL. The fractal lung: universal and species-related scaling patterns: Experientia 1990 46:251-254.
- [35] Mainster MA. The fractal proprieties of retinal vessels: embryological and clinical implications. Eye 1990 4:235-241.
- [36] Cross SS, Start RD, Silcocks PB, Pull AD, Cotton DW, Underwood JC. Quantification of the renal arterial tree by fractal analysis. J Pathol 1993 170:479-484.
- [37] West B.J. Fractal physiology and chaos in medicine (2nd edition). World Scientific. New Jersey. USA. 2013: 27-91
- [38] Thompson, D. Wentworth. "On growth and form: the complete revised edition."Dover, New York. (1992):.
- [39] Wiebel E.R, Gomez D.M. Architecture of human lung. Science 1962 137:577-585.

- [40] West B.J, Bhargava V, Goldberger A.L. Beyond the principle of similitude: renormalization in the bronchial tree. *J Appl Physiol* 1986;60:189-197.
- [41] Hairer, Ernst, and Gerhard Wanner. *Analysis by its History*. Springer Science & Business, 2008
- [42] Gupta S, Hartley R, Khan U.T, Singapuri A, Hargadon B, Monteiro W, Pavord ID, Sousa AR, Marshall RP, Subramanian D, Parr D, Entwisle JJ, Siddiqui S, Raj V, Brightling CE. *J Allergy Clin Immunol* 2014 133:729-38.
- [43] Anderson J.C, Babb A.L, Hlastala M.P. A fractal analysis of the radial distribution of bronchial capillaries. *J Appl Physiol* 2005 98:850-855.
- [44] Imai K, Ikeda M, Enchi Y, Niimi T. Quantitative assessment of the influence of anatomic noise on the detection of subtle lung nodule in digital chest radiography using fractal-feature distance. *European Journal of Radiology* 2008 68:353-357.
- [45] West GB, Brown JH, Enquist BJ. A general model for ontogenetic growth. *Nature* 2001 413: 628-631.
- [46] Guiot C, Degiorgis PG, Delsanto PP, Gabriele P, Deisboeck TS. Does tumor growth follow a universal law?. *J Theor Biol* 2003 225: 47-151.
- [47] Bizarri M, Giuliani A, Cucina A, Anselmi .D, Soto A.M, Sonnenschein C. Fractal analysis in a systems biology approach to cancer. *Semin Cancer Biol* 2011 21:175-182.
- [48] Delides A, Panayiotides I, Alegakis A, Kyroudi A, Banis C, Paulaki A, Helidonis E, Kittas CH. Fractal dimension as a prognostic factor for laryngeal carcinoma. *Anticancer Research* 2005 25: 2141-2144.
- [49] Mamou J, Coron A, Hata M, Macho J, Yanagihara E, Laugier P, Feleppa E.J. Three-dimensional high-frequency characterization of cancerous lymph nodes. *Ultrasound in Med & Biol* 2010 36:361-375.
- [50] Cui Ch, Cai H, Liu L, Li L, Tian H, Li L. Quantitative analysis and prediction of regional lymph node status in rectal cancer based on computed tomography imaging. *Eur Radiol* 2011 21:2318-2325.
- [51] Abbott J.G, Thurstone F.L. Acoustic speckle: Theory and experimental analysis. *Ultrasonic imaging*. 1979 1:303-324.
- [52] Garg A, Goal J, Malik S, Choudhary K, Deepika: Despeckling of Medical Ultrasound Images using Wiener Filter and Wavelet Transform *IJECT* 2011.
- [53] Tomasi C, Manduchi R. Bilateral filtering for gray and color images. *ICCV* 1998.

- [54] Chan T, Osher S, Shen J. The digital TV filter and nonlinear denoising. *IEEE Trans Image Proc.* 2001 10:231-241.
- [55] Gonzalez R.C, Woods R.E, Eddins S.L. *Digital image processing using MATLAB (second edition)*, McGrawHill, Gastermark, USA. 2013:489-550.
- [56] Okkalides D. Perception of detail and greyscale range in X-ray fluoroscopy images captured with a personal computer and frame grabber. *Eur J Radiol* 1996 23:149-58.
- [57] Izumo T, Sasada Sh, Chavez Ch, Tatsumoto Y, Tsuchida T. Endobronchial ultrasound elastography in the diagnosis of mediastinal and hilar lymph nodes. *Jpn J Clin Oncol* 2014 44:956-962.
- [58] Gallardo J, Ramos A, Jara B, Ancochea J. Tuberculosis. In *Manual de Neumología Clínica (2^o edition)*. Diez JM, Alvarez-Sala R editors (ER-GON). 2009 193:213
- [59] American Thoracic Society and Centers for Disease Control And Prevention: Diagnostic standars and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 161:1376.
- [60] Bouros D, Zeros G, Panaretos C, Vassilatos C, Siafakas N. Palpation vs pen method for the measurement of skin tuberculin reaction (Mantoux test). *Chest.* 1991 99:416-9.
- [61] Pouchot J, Grosland A, Collet C. Coste J, Esdaile JM, Vinceneux P. Reliability of tuberculin skin test measurement. *Ann Intern Med* 1997 126:210-4.
- [62] Pai M, Minion J, Sohn H, Zwerling A, Perkins M.D. New technologies for tuberculosis diagnosis. *Clin Chest Med* 2009 30:701-716.
- [63] Bagavathiappan S, Sarananan T, Philip J, Jayakumar T Ph J, Baldev R, Karunanithi R, Panicker T.M.R, Korath M.P, Jagadeesan K. Infrared thermal imaging for detection of peripheral vascular disorders. *J Med Phys* 2009 34:43-47.
- [64] Ring EFJ, Ammer K. The technique of infrared imaging in medicine. *Thermology International* 2000 1:7-14.
- [65] Schaefer A.L, Cool N, Tessaro S.V, Deregt D, Desroches G, Dubeski P.L, Tong A.K.W, Godson D.L. Early detection and prediction of infection using infrared thermography. *Can J Anim Sci* 2004 84:73-80.
- [66] Ring F.E, Ammer K, Thermal imaging in diseases of the skeletal and neuromuscular systems. In *Medical infrared imaging*. Edited by N.A. Dinkides, J.D. Bronzino CRC, US. 2008:17-1.

- [67] Haholu A, Ciftci F, Karabudak O, Kutlu A, Bozkurt B, Baloglu H. The significance of histopathologic patterns in positive tuberculin skin test. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2008 35:462-465.
- [68] Wang J, Chang KJ, Chen CY, Chien KL, Tsai YS, Wu YM, Teng YC, Shiht T. Evaluation of the diagnostic performance of infrared imaging of the breast: a preliminary study. *BioMedical Engineering Online* 2010 9:3.
- [69] Ring EFJ. Standardization of Thermal Imaging in Medicine: Physical and Environmental factors in Thermal Assessment of Breast Health. Ed Gautherie M, Albert E, Keith L, 29-36. MTP Press Ltd. Lancaster/Boston/The Hague. 1983.
- [70] Engel JM, Cosh JA, Ring EFJ, Page DP, Van Waes P, Shoenfeld D. Thermography in Locomotor Diseases- Recommended Procedure. *Eur J Rheum Inflamm* 1979 2:299-306.
- [71] Clark RP, de Calcina-Goff M. Guidelines for Standardization in Medical Thermography Draft International Standard Proposals. *Thermologie Österreich* 1997 7:47-58.
- [72] Cetingül M, Herman C. Identification of subsurface structures from the transient thermal response and surface temperature measurements, in: Proceedings of the 5th European Thermal-Sciences Conference 18-22 May, Eindhoven 2008: 1219-1222.
- [73] Fujita K, Noguchi M, Yuzurika Sh, Yanagisama D, Matsuo K. Usefulness of infrared thermal imaging camera for screening of postoperative surgical site infection after the nose procedure. *Case Rep Surg* 2013:946156.
- [74] Romariò CL, Logoluso N, Dell'Oro F, Elia A, Drago L. Telethermographic findings after uncomplicated and septic total knee replacement. *Knee* 2012 19:193-7.
- [75] Padilla-Medina JA, León-Ordoñez F, Prado-Olivarez J, Vela-Aguirre N, Ramirez-Agundis A, Diaz-Carmona J. Assessment technique for acne treatments based on statistical parameters of skin thermal images. *Comput Biol Med* 2004 47:36-43.
- [76] Kuramoto Y, Tagani H. Histopathologic pattern analysis of human intracutaneous tuberculin reaction. *The American Journal of Dermatopathology* 1989 11:329-337.
- [77] Van Netten JJ, Van Baal JG, Liu C, Cn der Jeijden F, Bus SA. Infrared thermal imaging for automated detection of diabetic foot complications. *J Diabetes Sci Technol* 2013 1:1122-9.
- [78] Han SS, Jung CH, Lee SC, Jung HJ, Kim YH. Does skin temperature difference as measured by infrared thermography within 6 months of acute herpes zoster infection correlate with pain level?.

- [79] Brodie D, Schluger N.W. The diagnosis of tuberculosis. *Clinics in chest medicine* 2005 26:247-271.
- [80] Huebner RE, Schein MF, Bass Jr JB. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis* 1993 17:968-75.
- [81] Ring F.E. Jones B.F. The historical development of thermometry and thermal imaging in medicine. *Medical Infrared imaging*. Edited by Diakides, Bronzino J.D. CRC Press 2008: 2-1:2-5.
- [82] Ring E.E.J, The discovery of infrared radiation in 1800. *Imaging science journal* 2000 48:1-8
- [83] Jones B.F. A reappraisal of Infrared Thermal Image Analysis in Medicine. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 1998 17:1019-1027.
- [84] Collins A.J, Ring E.J.E, Cash J.A., Brown P.A. Quantification of thermography in arthritis using multi-isothermal analysis. The thermographic index. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1974 33:113-115.
- [85] Diakides N.A, Diakides M, Lupo J.C, Paul J.L, Balcerak R. Advances in medical infrared imaging. *Medical infrared imaging*. Edited by Diakides N.A, Bronzino J.D. CRC Press. USA. 2008 1-1:1-13.
- [86] Diakides N.A. (Guest editor). Special issue of *Medical Infrared Imaging, IEEE/Engineering in Medicine and Biology* 2002: 2.
- [87] Amalu W.C, Hobbins W.B, Head J.F, Elliot R.L. Infrared imaging of the breast: A review. *Advances in medical infrared imaging, Medical infrared imaging*. Edited by Diakides N.A, Bronzino J.D. CRC Press. USA. 2008 9-1:9-22.
- [88] Anbar M. *Quantitative Dynamic Telethermometry in Medical Diagnosis and Management*. CRC Press, Boca Raton, FL 1994:84-94.
- [89] Rodenberg D.A, Chaet M.S, Bass R.C, Nitric oxide: an overview. *Am J Surg* 1995 170:292 Gamagani P. Indirect signs of Breast cancer: Angiogenesis study. *Atlas of Mammography*. Blackwell Science, Cambridge , MA 1996:231-26. 11.
- [90] Silverstein MJ, Poller DN, Barth A, Waisman JR, Jensen JA, Masetti R, Gierson ED, Colburn WJ, Lewinsky BS, Auerbach SL, Gamagami P. Intraductal Breast carcinoma experiences from the Breast center in Van Nuys. California. *Recent Results Cancer Res* 1996 140:139-53.
- [91] Dilhuydy M.H. Using medical imaging for a comprehensive breast cancer screening program. *Bull Cancer* 2009 96:1071-86.

- [92] Hassan M, Hattery V, Chernomordik K, Aleman K, Wyvill K, Yarchoan R, Gandjbakhche A. Non-invasive multi-modality technique to study angiogenesis associated with Kaposi sarcoma. Proceedings of EMBS BMES 2002 1139-1140.
- [93] Hassan M, Hattery D, Vogel A, Chernomordik V, Demos S, Aleman K, Little R, Yarchoan R, Gandjbackhche AH. Noninvasive infrared imaging for quantitative assessment of tumor vasculature and response to therapy. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2004 2:1200-2.
- [94] Merla A, Dponato L.D, Luzio S.D, Farina G, Pizarro S, Proietti M, Salsano F, Romani G.L. Infrared functional imaging applied to Raynaud's phenomenon. IEEE Engineering in Medicine and Biology 2002:73-79.
- [95] Mariotti A, Grossi A, Amerio P, Orlando G, Mattei P.A, Tulli A, Romani G.A, Merla A. Finger thermoregulatory model assessing functional impairment in Raynaud's phenomenon. Annals of Biomedical Engineering 2009 37:2631:39.
- [96] Kee E.C. Fever mass screening tool for infections diseases outbreak: Integrated artificial intelligence with bio-statistical approach in thermogram analysis. Medical infrared imaging. Edited by Diakides N.A, Bronzino J.D. CRC Presss. USA. 2008 16-1:16-19.
- [97] Garbeg M, Sun N, Merla A, Paulidis I. Contact-free measurement of cardiac pulse based on the analysis of termal imagery. IEEE Transactions on Biomedical Engineering 2007 54:1418-1426.
- [98] Zhang D, Pourfour du Petit. Syndrome caused by lung cancer and it's infrared thermal imaging: A case report. Chinese of journal lung cancer 2012 15:62-64.
- [99] Rich PB, Dulabon GR, Douillet CD, Listwa TM, Robinso WP, Zarzaur BC, Pearlstein R, Katz LM. Infrared thermography: a rapid, portable, and accurate technique to detect experimental pneumothorax. J Surg Res 2004 120:163-70.
- [100] Vedam SS, Kini VR, Keal PJ, Ramakrishnan V, Mostafari H, Mohan R. Quantifying the predictability of diaphragm motion during respiration with a non invasive external marker. Med Phys 2003 30:505-13.
- [101] Paredi P, Khavitonou S.A, Barnes J. Faster rise of exhaled breath temperature in asthma. Am J Respir Crit Care 2002 165:181-184.
- [102] Paredi P, Khasitonou S.A, Barnes P.J. Correlation of exhaled breath temperature with bronchial blood flow in asthma. Respiratory Research 2005 6-15:1-10.

- [103] Hairong O, Phani Tega, Wesley E. Detecting breast cancer from thermal infrared images. *Medical infrared imaging*. N.A Diakides, D.D, Bronzino. 2007 11-1.
- [104] Martin SE, Bradley JM, Buick JB, Crossan A, Elborn JS. The effect of hypoxia on cognitive performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Physiol Neurobiol* 2011 177:36-40.
- [105] Inkalzi RA, Scarlata S, Pennazza G, Santonico M, Pedone C. Chronic obstructive pulmonary disease in the elderly. *Eur J Intern Med* 2014 25:320-8.
- [106] Krop HD, Block AJ, Cohen E. Neuropsychologic effects of continuous oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1973 64:317-322.
- [107] Kim V, Benditt JO, Wise RA, Sharafkhaneh A. Oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008 5:513-518.
- [108] Pretto J.J, Mc Donald CF. Acute oxygen therapy does not improve cognitive and driving performance in hypoxaemic COPD. *Respirology* 2008 13:1039-44.
- [109] Antonelli R, Gemma A, Marra C, Muzzolon R, Capparella O, Carbonin P. Chronic obstructive pulmonary disease. An original model of cognitive decline. *Am Rev Respir Dis* 1993 148:418-424.
- [110] Medical Research Council Working Party. Report of long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981 1:681-5.
- [111] Vargeret J, Brambilla C, Mounier L. Portable oxygen therapy :use and benefit in hypoxaemic COPD patients on long-term oxygen therapy. *Eur Respir J* 1989 2:20-5.
- [112] Zielinski J, Tobiasz M, Hawrylkiewicz I, Sliwinski P, Palasiewicz G. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients: a 6-year prospective study. *Chest* 1998 113:65-70.
- [113] Faundez-Zanuy M, Hussain A, Mekyska J, Sesa-Nogueras E, Monte-Moreno E, Esposito A, Chetouani M, Garre-Olmo J, Abel A, Smekal Z, Lopez-de-Ipiña K. Biometric applications related to human beings: There is life beyond security. *Cognitive Computation* Vol. 5, pp. 136-151, March 2013. DOI 10.1007/s12559-012-9169-9.
- [114] Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-338.
- [115] Roca J, Burgos F, Sunyer J, et al. Reference values for forced spirometry. Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J*. 1998;11(6):1354-1362.

- [116] Sesa-Nogueras E, Faundez-Zanuy M. Biometric recognition using online uppercase handwritten text. *Pattern Recognition* 2012 45:128-144.
- [117] Rosenblum S, Werner P, Dekel T, Gurevitz I, Heinik J. Handwriting process variables among elderly people with mild major depressive disorder: a preliminary study. *Aging Clin Exp Res* 2010; 22:141-147.
- [118] Heinik J, Werner P, Dekel T, Gurevitz I, Rosenblum S. Computerized kinematic analysis of the clock drawing task in elderly people with mild major depressive disorder: an exploratory study. *International Psychogeriatrics* 2010 22:479-488.
- [119] Shannon CE. A mathematical theory of communication. New York: American Telephone and Telegraph Co: 1948.
- [120] Heaton RK, Grant I, Mc Sweeny AJ, Adams KM, Petty TL. Psychologic effects of continuous and nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1983 143:1941-1947.
- [121] Wilson DK, Kaplan RM, Timms RM, Dawson A. Acute effects of oxygen treatment upon information processing in hypoxemic COPD patients. *Chest* 1985 88:239-243.
- [122] Gozal D, Effects of intermittent hypoxia on neurological function. In G.G Haddad. *Brain Hypoxia* 2009 187:201.
- [123] Tegelberg A, Wilhelmsson B, Erixon-Lindroth N, Lindström. Improved cognitive functions after treatment with an oral appliance in obstructive sleep apnea. *Nature and Science of Sleep*. 2012 4:89-96.
- [124] Borak J. , Cieśliski JK, Koziej M, Matuszewski A, Zieliński J. Effects of CPAP treatment on psychological status in patients with severe obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res* 1996 5:123-127.
- [125] Caligiuri M.P. Neurological disease and handwriting and The neuroscience of handwriting . CRC Press 2012:131-163.
- [126] Rogers MA, Phillips JG, Bradshaw JL, Iansek R, Jones D. Provision of external cues and movement sequencing in Parkinson's disease. *Motor Control* 1998 2:125-32.
- [127] Tucha O, Walitza S, Mecklinger L, Stasik D, Sontag TA, Lange KW. The effect of caffeine on handwriting movements in skilled writers. *Hum Mov Sci* 2006 25:523-35.
- [128] Row B-W. Intermittent hypoxia and cognitive function: Implications from chronic animal models. *Hypoxia and the circulation*. Edited by R.C Roach. Springer . New York 2007 5:51-67.

- [129] Tucha O, Lange W. Effects of nicotine chewing gum on a real-life motor task: a kinematic analysis of handwriting movements in smokers and non-smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 2004 173:49-56.
- [130] Katanoda K, Yoshikawa, Sugishita M. A functional MRI study on the neural substrates for writing. *Human Brain Mapping* 2001 13:34-42.
- [131] Bédard MA, Montplaisir J, Richer F, Rouleau I, Malo J. Obstructive sleep apnea syndrome pathogenesis of neuropsychological deficits. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1991 13:950-64.
- [132] Xu W, Chi L, Row BW, Xu R, Ke Y, Xu B, Luo C, Kheirandish L, Gozal D, Liu R. Increased oxidative stress is associated with chronic intermittent hypoxia-mediated brain cortical neuronal cell apoptosis in a mouse model of sleep apnea. *Neuroscience* 2004 126:313-23.
- [133] McCoy J.G, Mc Kenna J.T, Connolly N.P, Poeta D.L, Ling L, McCareley R.W, Strecker R.E. One week of exposure to intermittent hypoxia impairs attentional st-shifting in rats. *Behavioral Brain Research* 2010 210:123-26.
- [134] 1. Damasio A. Crear mapas y elaborar imágenes. Y el cerebro creó al hombre. Ediciones Destino Barcelona. Colección Imago Mundi. 2010 182:109-146.
- [135] Kandel E.R. En busca de la memoria. El nacimiento de una nueva ciencia de la mente. Katz. Buenos Aires 2007.
- [136] Wstheimer G. Was Helmholtz a Bayesian?. *Perception* 2008 39:642-50.
- [137] Seibner HR, Limmer C, Peinemann A, Bartenstein P, Orzeczyn A, Conrad B. Brain correlates of fast and slow handwriting in humans: a PET-performance correlation analysis. *Eur J Neurosci* 2001 14:726-36.
- [138] Scarone P. Agraphia after awake surgery for brain tumor: New insights into the anatomofunctional network of writing. *Surgical Neurology* 2009 72:223-241.
- [139] Denison D. The distribution and use of oxygen in tissues. *Respiratory Medicine*. Edited by Scadding JG & Cumming G & Thurlberck W.M. (William Heinemann Medical bokks LTD) 1981:228-232.
- [140] Perl W, Chinard F.P. A convection-difussion model of indicator transport though an organ. *Circ Res* 1968 22:273
- [141] Celli B.R. Long-Term oxygen therapy. *Lung Biology in health and disease* (Marcel Dekker. New York) 1995 81:151-165.
- [142] Weitzenblum E, Chaount A, Oswald M, Kessler R. The scientific basis for long-term oxygen therapy in patients with chronic hypoxemia. *Lung Biology in health and disease* 1995 81:25-51.

- [143] Macnee W, Wathen CG, Flenley DC, Muir AI. The effects of controlled oxygen on ventricular functions in patients with stable and decompensated cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis* 1988 137:1289-1295.
- [144] Morrison DA, Henry R, Goldman S. Preliminary study of the effects of low flow oxygen on oxygen delivery and right ventricular function in chronic lung disease. *Am Rev Respi Dis* 1986 133:390-395.
- [145] Piantadosi C.A. Pulmonary and peripheral gas exchange in health and disease. *Lung Biology in Health and disease*, Marcel Dekker, New York. 2000 148:434-445.
- [146] Roy CS, Sherrington CS. On the regulation of the blood-supply of the brain. *J Physiol* 1890 11:85-108.
- [147] La Manna J.C, Pichivle P, Xu K, Chavez J.C. Brainstem sensitivity to hypoxia and ischemia. *Brain hypoxia and ischemia*. Human press. 2009: 213-223.
- [148] Xu K. Lamanna JC. Chronic hypoxia and the cerebral circulation. *J Appl Physiol* 2006 100:725-730.
- [149] Dore-Duff P. La Manna JC. Physiologic angiodynamics in the brain. *Antioxid redox signal* 2007 9:1363-1371.
- [150] Chavez JC. La Manna JC. Actuation of hypoxia-inducible factor-1 in the rat cerebral cortex after transient global ischemia: potential role of insulin-like growth factor-1 *J Neuroscience* 2002 22:8922-8931.
- [151] Grant I, Prigatano GP, Henton RK, Mc Sweeny, Wright EC, Adams KR. Progressive neuropsychologic impairment and hypoxemia. *Arch Gen Psychiatry* 1987 44:999-1006.
- [152] Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med.* 1980 Sep;93(3):391-8.
- [153] Intermittent positive pressure breathing therapy of chronic obstructive pulmonary disease. A clinical trial. *Ann Intern Med.* 1983 Nov;99(5):612-20.
- [154] Jacobs EA, Winter PR, Alris HJ, Smell SM. Hyperoxygenation effect on cognitive functioning in the aged. *N Engl J Med* 1969 281:753-757.
- [155] 26. Vina J, Servera E, Asensi M, Sastre J, Pallardo FV, Ferrero JA, Garcia-De-La-Asunción J, Anton V, Marin J. Exercise causes blood glutathion oxidation in chronic obstructive pulmonary disease: prevention by O2 therapy. *J Appl Physiol* 1996 81:2198-2202.

- [156] Goldfarb AF, Hochstadt NJ, Jacobson J.A, Weinstein EA. Hyperbaric oxygen treatment of organic mental syndrome in aged persons. *J Gerontol* 1972 27:212-217.
- [157] Raskin A, Gersbon S, Crook TH, Sathananthan G, Ferriss. The effects of hyperbaric and normobaric oxygen on cognitive impairment in the elderly. *Arch Gen Psychiatry* 1978 35:50-56.
- [158] Thompson LW, Davis GC, Obrit WD, Heyman A. Effects of hyperbaric oxygen on behavioral and physiological measures in elderly demented patients, *J Gerontol* 1976 31:23-28.
- [159] Wilson DK, Kaplan RM, Timms RM, Dawson A. Acute effects of oxygen treatment upon information processing in hypoxemic COPD patients. *Chest* 1985 88:239-243.
- [160] Phillips M, Cataneo RN, Greenberg J, Grodman R, Gunawardena R, Naidu A. Effects of oxygen on breath markers of oxidative stress. *Eur respire J.* 2003 21:48-51.
- [161] Carpagnano GE, Kharitnov SA, Foschino-Barbaro MP, Resta O, Gramiccini E, Barnes DJ. Supplementary oxygen in healthy subjects and those with COPD increases oxidative stress and airway inflammation. *Thorax* 2004 59:1016-1019.
- [162] Brearden SE, Chenuront SN, Ring TA, Hagmes EM. Oxidative stress during a 3.5 hour exposure to 120 kPa PO₂ in human divers. *Undersea Hyperb Med* 1999 26:159-164.
- [163] Hardy JD, Stolwijk JA. Partitional calorimetrics studies of man during exposures to thermal transients. *J Appl Physiol* 1966 21:1799-806.
- [164] Griffiths Th.L, Kemp Ch, Tennenbaum J. B. Bayesian models of cognition. *Cambridge handbook of computational cognitive modeling.* Cambridge University Press. 2008: 1-49.