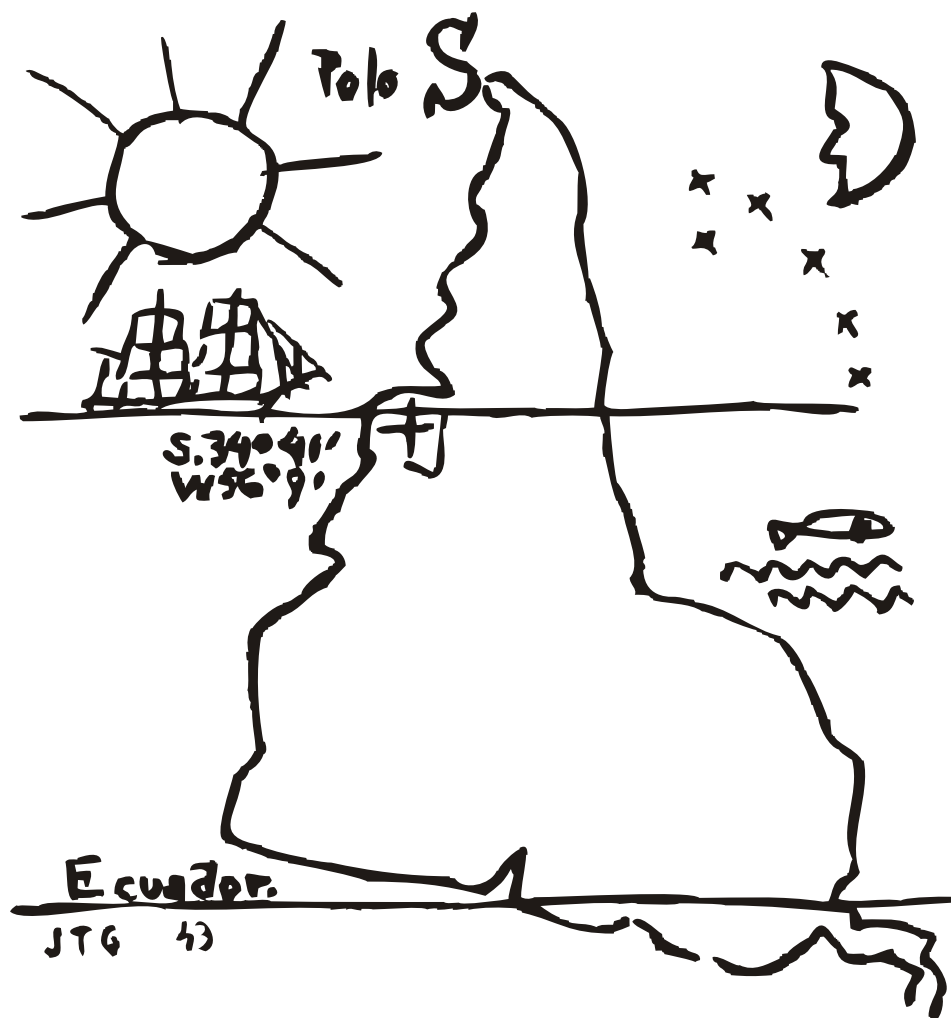


# Ingeniería Biomédica

## perspectivas desde el Uruguay



**Franco SIMINI**  
compilador

Ricardo Armentano, Julio Arzuaga, Pedro Arzuaga, Fernando Brum, Gustavo Brum, Juan Bussi, Daniel Cibils, Henry Engler, Jacques Fauquex, Liliana Gadola, Alberto Gómez, Alvaro Gómez, Santiago González, Daniel Geido, Javier Hurtado, Jorge Lobo, Bernardo Martínez, Eduardo Mizraji, Pablo Musé, Franco Pessana, José Pedro Podestá, Gregory Randall, Walter Reyes, Oscar Sanz, Franco Simini, Hamlet Suárez, Mario Svirsky, Carlos Trampal y Horacio Venturino.

**Ingeniería Biomédica  
perspectivas desde el Uruguay**

**compiladas por  
Franco Simini**

**Núcleo de Ingeniería Biomédica de las  
Facultades de Medicina e Ingeniería de la  
Universidad de la República Oriental del Uruguay**



# **Ingeniería Biomédica** **perspectivas desde el Uruguay**

*compiladas por*

**Franco Simini**

*Autores:*

Ricardo Armentano, Julio Arzuaga, Pedro Arzuaga,  
Fernando Brum, Gustavo Brum, Juan Bussi, Daniel Cibils,  
Henry Engler, Jacques Fauquex, Liliana Gadola,  
Alberto Gómez, Alvaro Gómez, Santiago González,  
Daniel Geido, Javier Hurtado, Jorge Lobo, Bernardo Martínez,  
Eduardo Mizraji, Pablo Musé, Franco Pessana,  
José Pedro Podestá, Gregory Randall, Walter Reyes,  
Oscar Sanz, Franco Simini, Hamlet Suárez, Mario Svirsky,  
Carlos Trampal y Horacio Venturino.

Núcleo de Ingeniería Biomédica  
de las Facultades de Medicina e Ingeniería  
Universidad de la República

Publicaciones de la Universidad de la República Oriental del Uruguay

Montevideo, URUGUAY  
2007

## **Ingeniería Biomédica perspectivas desde el Uruguay**

Franco Simini  
compilador

Ilustración de tapa: *América* (1943) de Joaquín Torres García, con autorización  
de la Fundación Torres García, Montevideo, Uruguay.

Diseño gráfico de tapas: Juan Carlos Iglesias  
Seguimiento editorial: Daniel Geido

Este libro hubiera sido impreso en papel procesado sin ningún  
compuesto de cloro (TCF) si hubiese existido oferta en plaza.

1era edición, abril de 2007, 500 ejemplares  
ISBN 978-9974-0-0367-5

© nib Núcleo de Ingeniería Biomédica  
de las Facultades de Medicina e Ingeniería  
Universidad de la República  
Hospital de Clínicas, piso 15, sala 2  
Av. Italia S/N, 11600 Montevideo, URUGUAY  
[www.nib.fmed.edu.uy](http://www.nib.fmed.edu.uy)

El Núcleo de Ingeniería Biomédica coordina sus actividades simultáneamente en el Departamento  
de Control y Electrónica Industrial del Instituto de Ingeniería Eléctrica de la Facultad de Ingeniería  
([www.iie.fing.edu.uy](http://www.iie.fing.edu.uy)) y en la Facultad de Medicina ([www.fmed.edu.uy](http://www.fmed.edu.uy)).

Imprenta:  
Central de Impresiones  
XXXXXXXXXXXX

Distribución en la Universidad de la República:  
CEI - Centro de Estudiantes de Ingeniería  
Julio Herrera y Reissig 565, 11200 Montevideo, URUGUAY  
+598 2 710 8828 [libreria@cei.fing.edu.uy](mailto:libreria@cei.fing.edu.uy)

Distribución general:  
Departamento de Publicaciones de la Universidad de la República.  
José Enrique Rodó 1827, 11200 Montevideo, URUGUAY  
+598 2 408 2906 [infoed@edic.edu.uy](mailto:infoed@edic.edu.uy)  
catálogo de publicaciones: <http://www.universidad.edu.uy/institucional/publiuni>

# PRÓLOGO

Nos complace especialmente dar a conocer esta obra coordinada por el Profesor Franco Simini que expresa el espíritu de la Universidad de la República (UR) en lo que refiere a sus funciones de enseñanza, investigación y extensión.

Fruto de tendencias de renovación en la UR, el Núcleo de Ingeniería Biomédica (NIB) nace al final de la década de los 80 como estructura transversal que abarca la Facultad de Medicina y la Facultad de Ingeniería. En la década de los 90 recibió un impulso mayor por parte de ambas facultades y de organismos centrales (CSIC, CSE, etc.), que le permitió ampliarse.

La enseñanza ha motivado la redacción y edición del presente compendio, derivado de dos décadas de clases y seminarios del NIB a cargo de autores de extracciones muy diversas. Todos estos docentes se han aplicado a enseñar a resolver problemas y a proponer soluciones novedosas en la frontera entre la Medicina y la Tecnología.

El lector encontrará en todos los capítulos, en mayor o menor medida, el resultado de investigaciones en la fisiopatología, en el diagnóstico, en la electrónica y otras tecnologías. Se destacan por su novedad y significación los trabajos sobre los implantes cocleares de los Doctores Hámlet Suárez y Mario Svirsky, las aplicaciones de la Tomografía por Emisión de Positrones del Dr. Henry Engler, la cardiología intervencionista presentada por el Dr. Walter Reyes y el desarrollo de marcapasos de los ingenieros de CCC del Uruguay S.A.. El lector deducirá también que varias líneas de investigación en la Universidad de la República han utilizado la instrumentación propuesta por el NIB.

Entre las acciones del NIB se destacan su participación en la temática de la incorporación de tecnología biomédica y su uso eficiente: en este libro se incluye el mantenimiento y su gestión, además de presentar al lector uruguayo las aplicaciones de la tomografía por emisión de positrones, en vías de incorporación al país gracias a un esfuerzo mancomunado del Poder Ejecutivo que le encomienda a la Universidad de la República su tarea de introducción y evaluación de tecnologías. Por otra parte, anticipándose a corrientes renovadoras divulgadas recientemente y a los incentivos para reforzar el Uruguay Productivo, el NIB ha concretado la transferencia tecnológica de un prototipo a la industria nacional para su producción y distribución en el mercado regional. Otros prototipos están siguiendo el mismo camino de concepción, desarrollo y prueba en la Universidad de la República hasta su entrega a otros actores que aseguren crecimiento económico, fuentes de trabajo calificado y reducción de la emigración neta.

Por lo dicho anteriormente, resaltamos que este libro, cuyos capítulos fueron escritos por especialistas destacados en sus campos de estudio, constituye un puente. Es un puente entre los docentes y los estudiantes que encuentran en “Ingeniería Biomédica” una obra de referencia desde la perspectiva del Uruguay.

*Rafael Guarga*  
*Rector de la Universidad de la República*  
*julio 2006*



# INTRODUCCIÓN

La Ingeniería Biomédica ocupa un espacio importante en el desarrollo de la Medicina. El siglo XXI está asistiendo a realizaciones de significación cuya consecuencia será una mejor calidad de vida para las poblaciones de todos los países. Este libro propone una referencia inicial para el estudio y la práctica de la Ingeniería Biomédica en América Latina, a partir de la cual el profesional hará su propio camino de investigación. En el Uruguay son especialmente propicias las condiciones para su desarrollo, por la cobertura de sus sistemas de salud y por su reconocido nivel en educación, formación universitaria y actividad académica. Existe también un sector industrial con gran potencial y vocación de servicio regional.

La obra fue pensada como punto de encuentro y de reflexión en la formación universitaria para la cual presenta algunas clases, conferencias y seminarios desarrollados en la Universidad de la República desde la creación del **Núcleo de Ingeniería Biomédica**. Este libro no pretende enseñar medicina. Su lectura lleva al estudiante a adquirir dos conjuntos de conocimientos complementarios: por un lado los conceptos de fisiología necesarios para mantener el diálogo con profesionales de la salud en el desarrollo de propuestas tecnológicas para el diagnóstico o la terapia, y por otro lado los conceptos de ingeniería para plasmar soluciones instrumentales en medicina. Varios capítulos inician con la descripción de un órgano o de una función del cuerpo y siguen con el proyecto de un instrumento de medida o con la construcción de la prótesis correspondiente. La comprensión de ambos enfoques es importante en la tarea de proyecto, ya que se espera que el ingeniero biomédico se integre al equipo médico y entienda el problema antes de echar mano a sus herramientas específicas. Entre los capítulos escritos con enfoque de ingeniero o sobre instrumental biomédico, hay una excepción notoria: debido a la circunstancia de la incorporación de la tecnología PET en el Uruguay, el lector encontrará un capítulo sobre las aplicaciones neurológicas de las imágenes funcionales de tomografía de emisión de positrones (PET). Este capítulo sobre PET es por lo tanto un puente tendido a los clínicos neurólogos con un material relevante para planificar su actividad futura.

Se destaca la diversidad de extracción de los autores de los capítulos de este libro, todos comprometidos con el desarrollo científico y tecnológico del Uruguay. Además de la Universidad de la República y otras universidades extranjeras, el enfoque industrial está presente en los cuatro capítulos redactados por profesionales de la Industria. Entre los múltiples profesores que contribuyeron se encuentran



representadas cuatro Facultades de la Universidad de la República. Finalmente se expresan en este libro algunos académicos uruguayos que trabajan en Argentina, Estados Unidos de Norteamérica, Francia y Suecia.

---

## **PLAN DE LA OBRA**

---

El primer capítulo contiene un marco de referencia para el proyecto de equipos biomédicos como guía para el ingeniero en su desempeño (Capítulo 1). Para enfatizar su importancia se aborda luego la seguridad del paciente (Capítulo 2) a partir de los efectos biológicos de corrientes y campos eléctricos con mención de las normas vigentes a respetar.

El funcionamiento de las células y en particular de las neuronas permite describir la propagación nerviosa y la contracción muscular (Capítulo 3), base para el proyecto de prótesis y equipos de medida en neurofisiología. En el área cardiológica, se presentan las técnicas y equipos de ablación (Capítulo 4) y el diseño de marcapasos en base a la producción uruguaya (Capítulo 5). Las investigaciones teóricas y aplicadas en dinámica arterial (Capítulo 6) pueden llevar al desarrollo de equipamiento para el diagnóstico cardiovascular antes de la manifestación de síntomas. El tema cardiovascular concluye con el Capítulo 7 que contiene la descripción operativa de robots de ayuda para la cirugía vascular.

Las medidas de mecánica ventilatoria se basan en la aplicación de un modelo matemático simple, lo que da origen al proyecto de equipos de evaluación respiratoria como se describe en el Capítulo 8. Antes de abordar el proyecto de un equipo de diálisis (Capítulo 9) se presenta la fisiología renal. El cuidado de la salud en estas décadas apela en forma creciente a los análisis químicos, posibles gracias a los biosensores (Capítulo 10) y a dispositivos muy complejos, verdaderas fábricas en miniatura, cuya estructura es estudiada en el Capítulo 11.

En el área de instrumentación neurológica se estudian los estados de conciencia a partir del EEG como ayuda para el seguimiento anestésico (Capítulo 12), se describen los órganos del equilibrio y los métodos de evaluación vestibular (Capítulo 13) y se muestra la navegación virtual en neurocirugía (Capítulo 14) antes de presentar los implantes cocleares (Capítulo 15). Como ha sucedido a menudo en la historia de la tecnología, la biología sirve de inspiración para propuestas exitosas: aquí se muestra cómo el estudio de las redes neuronales (Capítulo 16) abre horizontes creativos para las estructuras de datos y su procesamiento.

La disponibilidad de elementos digitales de velocidad y capacidad creciente permite el uso frecuente de imágenes en medicina, que son el resultado de reconstrucciones complejas proyectadas por el Ingeniero. Como fuera mencionado, se describen las aplicaciones en neurología de la Tomografía por Emisión de

Positrones (PET, Capítulo 17). Las imágenes digitales son el tema del Capítulo 18 que incluye los métodos de calibración de monitores necesarios para el diagnóstico por imágenes.

Se concluye la serie con un comentario sobre la gestión de mantenimiento de equipos biomédicos y la presentación de una propuesta integradora entre proveedores de equipos y los servicios médicos (Capítulo 19). Finalmente el Capítulo 20 contiene una descripción de trabajos prácticos a proponer a los estudiantes del curso, con un anexo sobre el electrocardiograma (ECG), su variación morfológica y la detección de los complejos QRS.

---

## **AGRADECIMIENTOS**

---

Este libro tuvo su origen en un pedido de los estudiantes de ingeniería biomédica que han manifestado en estos años la necesidad de tener acceso al contenido de las clases del Curso (desde 1997) y a las conferencias del Seminario de Ingeniería Biomédica (desde 1992). A todos ellos vaya nuestro agradecimiento por la sugerencia y por la continua adhesión a la Ingeniería Biomédica que enriquecen con su interés y esfuerzo.

El equipo de asistentes y ayudantes del **NIB** ha afinado a lo largo de los años los contenidos de las prácticas al tener a su cargo el seguimiento de los estudiantes. Nuestro agradecimiento a Sebastián Gava, Álvaro Gómez, Pablo Musé, Martín Vallarino, Rafael Sanguinetti, Fiorella Haim, Santiago González, Jorge Lobo, Daniel Geido, Raphael Carvalho, Rodrigo Filgueira y Marcelo David.

Agradecemos el aporte de quienes contribuyeron con generosidad y competencia a preparar su clase y a redactar el capítulo para este libro. El enfoque que les solicitamos para sus exposiciones no fue el del médico tradicional ni el del ingeniero habitual, sino una búsqueda de síntesis de ambas áreas por la cual les extendemos a todos ellos nuestro profundo reconocimiento.

La Decana de la Facultad de Ingeniería (1998-2005) Prof. Ing. María Simón y la decana de la Facultad de Medicina (2002-2006) Prof. Dra. Ana María Ferrari fueron las impulsoras de este proyecto a quienes agradecemos el apoyo y aliento manifestados. El libro integra la colección de publicaciones de la Universidad de la República por resolución de la Facultad de Ingeniería (26 de julio de 2006) gracias a las gestiones del Decano Prof. Ing. Ismael Piedra Cueva a quien agradecemos el interés y la guía recibida. Finalmente agradecemos al Prof. Ing. Rafael Canetti, Director del Departamento de Control y Electrónica Industrial del Instituto de Ingeniería Eléctrica, por abrir el espacio para el desarrollo de esta especialidad facilitando numerosas realizaciones como la difusión de este libro.

Este esfuerzo editorial es parte de la tarea docente en ingeniería biomédica de la Universidad de la República y está a disposición de los que quieran adoptarlo como libro de texto o de referencia en sus cursos. Aspiramos a que pueda contribuir a la formación de profesionales y al desarrollo de un equipamiento mejor para el desempeño de la Medicina en la Región. Es nuestro deseo que se establezca un fértil canal de comunicación con el lector, auténtico destinatario del libro y a quien está dedicado.

*Franco Simini*  
*julio 2006*

# INDICE

<b>Prólogo</b>	<b>5</b>
<b>Introducción</b>	<b>7</b>
Plan de la obra	8
Agradecimientos	9
<b>1 Proyecto de equipos biomédicos</b>	<b>17</b>
<i>Franco Simini</i>	
1.1 Las etapas del proyecto	17
1.2 Estudio de la fisiología y planteo de modelos	23
1.3 Integración de partes	24
1.4 Proyecto de equipos biomédicos en el futuro	25
1.5 Anexo: 20 años de proyectos del Núcleo de Ingeniería Biomédica	26
1.6 Bibliografía	28
<b>2 Seguridad del Paciente</b>	<b>29</b>
<i>Franco Simini</i>	
2.1 Efectos de las radiaciones electromagnéticas	29
2.2 Efectos no térmicos de las ondas EM	30
2.3 Medida de la acción de campos EM en el cuerpo humano	31
2.4 Efectos térmicos de los campos EM en los tejidos	32
2.5 Efecto de la corriente en el cuerpo humano	38
2.6 Normas de seguridad y pruebas de conformidad	40
2.7 Programación segura	42
2.8 Criterios de proyecto de equipos biomédicos	43
2.9 Anticipación sobre aspectos de seguridad	45
2.10 Bibliografía	45
<b>3 Generación del impulso nervioso y activación de la contracción muscular</b>	<b>47</b>
<i>Gustavo Brum</i>	
3.1 Potencial de reposo	47
3.2 Propiedades eléctricas de la membrana celular	49
3.3 El potencial de acción	52
3.4 Canales iónicos	59
3.6 Activación de la contracción muscular	62
3.7 Bibliografía	67
<b>4 Electrofisiología cardíaca</b>	<b>69</b>
<i>Walter Reyes</i>	
4.1 Sistema eléctrico cardíaco	69

4.2	Mecanismos de las arritmias	70
4.3	Tratamiento de las bradiarritmias	73
4.4	Tratamiento de las taquiarritmias supraventriculares	74
4.5	Tratamiento de las taquiarritmias ventriculares	82
4.6	Perspectivas de futuro	87
4.7	Perspectivas en el Uruguay y en el MERCOSUR	88
4.8	Bibliografía	89
<b>5</b>	<b>Marcapasos</b>	<b>91</b>
	<i>Julio Arzuaga, Fernando Brum, Pedro Arzuaga y Oscar Sanz</i>	
5.1	Los primeros marcapasos	91
5.2	Marcapasos a demanda	92
5.3	Un marcapasos bicameral	93
5.4	Un marcapasos programable	94
5.5	Comunicaciones del marcapasos con el exterior	96
5.6	Proyecto de un marcapasos VVI	96
5.7	El firmware	101
5.8	Confiabilidad de los marcapasos	104
5.9	Perspectivas de futuro	106
5.10	Bibliografía	108
5.11	Apéndice: Programa de un marcapasos	109
<b>6</b>	<b>Ingeniería cardiovascular: Innovación en métodos de diagnóstico no invasivo</b>	<b>111</b>
	<i>Ricardo Armentano y Franco Pessana</i>	
6.1	Ingeniería cardiovascular	111
6.2	Investigación básica experimental	112
6.3	Análisis morfológico no invasivo de la pared arterial	117
6.4	Análisis funcional de la pared arterial: relación presión diámetro	118
6.5	Modelización adaptativa de la pared arterial	120
6.6	Análisis de la carga hidráulica arterial del ventrículo izquierdo: Interacción ventrículo-arterial	122
6.7	Discusión	126
6.8	La ingeniería cardiovascular en el futuro	127
6.9	Bibliografía	128
<b>7</b>	<b>La Robótica en cirugía vascular</b>	<b>131</b>
	<i>Bernardo Martínez</i>	
7.1	Aorta abdominal y robótica	131
7.2	Cirugía mínimamente invasiva	132
7.3	Historia de la robótica en cirugía cardiovascular	132
7.4	Comparación de los sistemas robóticos	135
7.5	Uso clínico de la robótica	137
7.6	El futuro de la robótica en la cirugía vascular	137
7.7	Bibliografía	138

<b>8</b>	<b>Mecánica ventilatoria: Fisiología e instrumentos de evaluación</b>	<b>141</b>
	<i>Javier Hurtado y Franco Simini</i>	
8.1	Definiciones	141
8.2	Ventilación pulmonar	142
8.3	Mecánica ventilatoria	145
8.4	Modelos de la mecánica ventilatoria	151
8.5	Transductores de presión	152
8.6	El neumotacógrafo	153
8.7	Proyecto de un equipo de medidas ventilatorias	154
8.8	Equipos desarrollados en Uruguay	156
8.9	Conocimiento de la función respiratoria	157
8.10	Perspectivas de futuro	158
8.11	Bibliografía	159
<b>9</b>	<b>Función renal y proyecto de un equipo de diálisis</b>	<b>161</b>
	<b>A. Anatomía y fisiología renal</b>	<b>161</b>
	<i>Liliana Gadola</i>	
9.1	Función renal	161
9.2	Nefropatías	163
9.3	Trasplante renal	164
9.4	Tratamientos de sustitución	164
9.5	Diálisis peritoneal	165
9.6	Hemodiálisis	166
9.7	Situación y perspectivas de la diálisis	168
	<b>B. Proyecto de un equipo de diálisis</b>	<b>169</b>
	<i>José Pedro Podestá</i>	
9.8	Especificaciones del proyecto de un equipo para hemodiálisis	169
9.9	Circuito sanguíneo	170
9.10	Circuito de baño	175
9.11	Circuito de baño abierto	180
9.12	Circuito de baño cerrado	184
9.13	Operación y mantenimiento	187
9.14	Diálisis peritoneal y cicladoras	188
9.15	El futuro del equipamiento para la diálisis	189
9.16	Bibliografía	190
<b>10</b>	<b>Biosensores</b>	<b>191</b>
	<i>Juan Bussi</i>	
10.1	Principios de funcionamiento	191
10.2	Etapas de construcción	193
10.3	Evolución de biosensores	202
10.4	Comentarios finales	205
10.5	Bibliografía	206

<b>11 Instrumentación del laboratorio clínico</b>	<b>207</b>
<i>Horacio Venturino</i>	
11.1 Conceptos básicos del instrumental de laboratorio	207
11.2 Espectrofotometría de absorción	217
11.3 Espectrofotometría de reflectancia	224
11.4 Analizadores hematológicos	226
11.5 Bibliografía	234
<b>12 Electroencefalograma y estados de conciencia</b>	<b>235</b>
<i>Daniel Cibils</i>	
12.1 Estados de conciencia	235
12.2 El electroencefalograma	237
12.3 Niveles de anestesia	238
12.4 Diseño de un monitor de anestesia	242
12.5 Tecnologías para el análisis de la señal de EEG	243
12.6 Situación actual y perspectivas	249
12.7 Bibliografía	250
<b>13 Sistema del equilibrio: Instrumentos de medida</b>	<b>251</b>
<i>Hamlet Suárez, Franco Simini y Pablo Musé</i>	
13.1 Definiciones	251
13.2 Necesidad de diagnóstico	252
13.3 Análisis del sistema de movimiento ocular lento	254
13.4 Movimientos sacádicos	256
13.5 Movimientos reflejos	256
13.6 Proyecto de instrumentos de evaluación vestibular	258
13.7 Señales de medida de la postura	261
13.8 Sistema de adquisición de la señal de posición	262
13.9 Procesamiento de la señal de posición	262
13.10 Bibliografía	264
<b>14 Navegación guiada por imágenes en neurocirugía</b>	<b>265</b>
<i>Alvaro Gómez y Gregory Randall</i>	
14.1 Descripción de la técnica	265
14.2 Características del sistema	267
14.3 Detección de la posición del puntero en el espacio	268
14.4 Determinación de la posición del puntero	274
14.5 Visualización de la posición del puntero	276
14.6 Análisis de errores	277
14.7 Conclusiones	280
14.8 Bibliografía	281
<b>15 Implantes cocleares</b>	<b>283</b>
<i>Mario Svirsky y Hamlet Suárez</i>	
15.1 Cómo funciona el oído normal	283

<i>Indice</i>	<b>15</b>
15.2 La señal acústica del habla	286
15.3 Funcionamiento de las prótesis cocleares	290
15.4 Indicación del implante coclear	293
15.5 Resultados clínicos	295
15.6 Perspectivas de los implantes coleares en el MERCOSUR y en el mundo	297
15.7 Bibliografía	299
<b>16 Redes neuronales</b>	<b>301</b>
<i>Eduardo Mizraji</i>	
16.1 Las redes neuronales naturales	301
16.2 Las redes neuronales digitales	305
16.3 Las redes neuronales analógicas	308
16.5 Memorias modulables por contextos	314
16.6 Desarrollos mixtos	316
16.7 Algoritmos de aprendizaje	317
16.8 Perspectivas	320
16.9 Bibliografía	320
<b>17 Tomografía de Emisión de Positrones (PET) y sus aplicaciones en neurología y psiquiatría</b>	<b>323</b>
<i>Carlos Trampal y Henry Engler</i>	
17.1 Radiofármacos	324
17.2 Epilepsia	324
17.3 Patología tumoral	327
17.4 Patología cerebrovascular	330
17.5 Demencias	332
17.6 Enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento	334
17.7 Patología psiquiátrica	336
17.8 Estudios de activación	339
17.9 Bibliografía	341
<b>18 Imágenes médicas en entorno digital</b>	<b>347</b>
<i>Jacques Fauquex</i>	
18.1 Forma discreta	347
18.2 Perfiles de color	348
18.3 Diferencia apenas perceptible	349
18.4 GrayScale Display Function	350
18.5 Tarjetas vídeo	352
18.6 Perspectivas comerciales	353
18.7 Certificación y calibración de monitores	354
18.8 JND para la industria gráfica	355
18.9 Perfiles de color para la imagen médica	356
18.10 Almacenamiento de las imágenes	356
18.11 Bibliotecas libres de rutinas informáticas “Open Source”	357
18.12 Perspectivas de futuro	358



18.13 Bibliografía	359
18.14 Programas “Open Source” para procesar imágenes	360
<b>19 Mantenimiento de equipos biomédicos</b>	<b>363</b>
<b>Gestión de la tecnología en los sistemas de salud: A la espera de la ingeniería</b>	<b>363</b>
<i>Alberto Gómez</i>	
19.1 La evolución tecnológica	363
19.2 La organización actual	364
19.3 La ingeniería que necesitamos	367
19.4 Gestión del equipamiento biomédico	367
19.5 Perspectivas de futuro ¿más de lo mismo o salto cualitativo?	368
<b>El mantenimiento de Equipos Biomédicos: Esquemas para su abordaje</b>	<b>369</b>
<i>Franco Simini</i>	
19.6 Planificación del mantenimiento	369
19.7 Actores del mantenimiento y sus responsabilidades	371
19.8 Mantenimiento y desarrollo	373
<b>Proveedores de equipos biomédicos y prestadores de salud en una nueva relación: De contrincantes a socios</b>	<b>376</b>
<i>Franco Simini</i>	
19.9 Evolución tecnológica de los equipos biomédicos	376
19.10 Compra de equipos biomédicos en el siglo XX	376
19.11 Equipos biomédicos en el Siglo XXI	377
19.12 Marco contractual para la compra de equipos	377
<b>20 Trabajos prácticos</b>	<b>379</b>
<i>Daniel Geido, Santiago González, Jorge Lobo y Franco Simini</i>	
20.1 Diseño e implementación de un amplificador de ECG y adquisición de la señal	379
20.2 Tratamiento digital de señales biológicas: aplicación al ECG	382
20.3 Adquisición y tratamiento de señales de flujo y presión aérea	383
20.4 Pruebas de seguridad de equipos médicos	387
20.5 Anexo: Señal electrocardiográfica	388
20.6 Anexo: Alteraciones de la morfología del ECG	393
20.7 Anexo: Detección de los complejos QRS	399
20.8 Anexo: Algoritmo de detección de QRS de CLASICAR	404
20.9 Bibliografía	411
<b>Índice de Tablas y Figuras</b>	<b>413</b>
<b>Biografías de los autores</b>	<b>419</b>
<b>Índice analítico</b>	<b>425</b>

# 1

## PROYECTO DE EQUIPOS BIOMÉDICOS

**Franco Simini**

---

El proyecto de un equipo para uso médico es una actividad que involucra el enfoque profesional del médico y la capacidad de creación del ingeniero. Se procede mediante la interacción de diversos especialistas en la definición de un instrumento para luego proyectarlo y construirlo, seguida por la verificación de su eficacia en la clínica y nuevamente la vuelta al diseño para mejorarlo. En este capítulo se presentan los lineamientos generales para encarar un proyecto de equipo biomédico, cuyos detalles que hacen a su especificidad (marcapasos, ventilador o máquina de diálisis) serán explorados en los capítulos siguientes. Los aspectos de seguridad en el proyecto, dada su importancia, serán abordados en un capítulo dedicado exclusivamente a ellos.

---

### 1.1 LAS ETAPAS DEL PROYECTO

---

En este inicio de siglo XXI, las tecnologías digitales y de comunicaciones están presentes en el desarrollo de equipos que generalmente tienen conexión a la red telemática, lo que implica el registro de datos clínicos y su distribución espacial. La disponibilidad de elementos digitales hace que la implementación de funciones de procesamiento de señales y de imágenes pueda resolverse ya sea por circuitos dedicados, o como módulos de programa. El Ingeniero Biomédico tiene entonces la elección de tecnologías electrónicas e informáticas para cumplir el mismo resultado. Por lo tanto los equipos electromédicos y los equipos médicos telemáticos ya no se diferencian y sus funciones coexisten en el mismo instrumento. La manifestación más evidente de este estado de la tecnología es que todos los equipos biomédicos incluyen una (o varias) computadoras y procesadores digitales.

Un equipo biomédico es una solución tecnológica para la medida de un parámetro del paciente (variable fisiológica o imagen), para cumplir un tratamiento o para sustituir alguna función que el paciente no puede realizar. El primer grupo comprende los aparatos de diagnóstico que extraen información primaria, procesan datos y generan informes. El segundo grupo abarca los equipos terapéuticos, como por ejemplo las bombas de infusión continua. El tercer grupo comprende las prótesis e incluye el marcapasos cardíaco como representante emblemático.

Del punto de vista tecnológico el equipo biomédico incluye una amplia gama de tecnologías que abarca desde la mecánica hasta la electrónica y la informática pasando por las tecnologías de materiales, todas puestas al servicio de un objetivo muy particular: facilitar el ejercicio de la medicina con herramientas que den los mejores resultados posibles. En el proyecto de equipos biomédicos intervienen aspectos de seguridad del paciente, de la fisiología humana y de los objetivos terapéuticos perseguidos, en el marco de un enfoque general de ingeniería.

Es importante seguir las etapas del proyecto y de la realización de un equipo biomédico: desde la concepción de un equipo hasta su producción, la ingeniería biomédica se organiza en una secuencia que ordena el trabajo:

- Estudio del fenómeno a medir
- Modelo de sistema
- Integración de partes
- Seguridad del paciente y operador
- Proyecto y programación
- Documentación
- Producción
- Pruebas

A lo largo del proyecto es fundamental mantener una cuidadosa documentación para cotejar las previsiones con la realidad posterior. Del análisis de la documentación de desarrollo el profesional deducirá sus aprendizajes más valiosos, disponibles para ser aplicados en los proyectos siguientes. En el párrafo siguiente abordamos los aspectos de documentación típicos de todo emprendimiento de ingeniería, que no sería tal sin una cuidadosa documentación profesional. Las buenas prácticas de planificación y documentación de proyectos están asociadas a la certificación de calidad de procedimientos, que ocupan un lugar de importancia creciente en el intercambio comercial e industrial: los conceptos descritos aquí podrán llevarse a la práctica con los formalismos de las normas ISO 9001/2000 que consolidarán la metodología en el grupo de proyecto (4).

La gestión de un proyecto contempla elementos que permiten organizar el trabajo. La organización de un proyecto biomédico no difiere en líneas generales de la de otras realizaciones tecnológica, a excepción de los temas de seguridad del paciente y de certificación. Los objetivos de la buena administración de un proyecto comprenden la capacidad de controlar el proyecto, desde el triple punto de vista del tiempo, del costo y de las características técnicas. La preocupación excesiva en detalles técnicos secundarios prolonga un proyecto más allá de lo inicialmente establecido; el deseo de recortar costos termina desvirtuando el resultado en cuanto a confiabilidad o buen diseño. La Figura 1.1 muestra los tres aspectos fundamentales de la conducción de un proyecto.

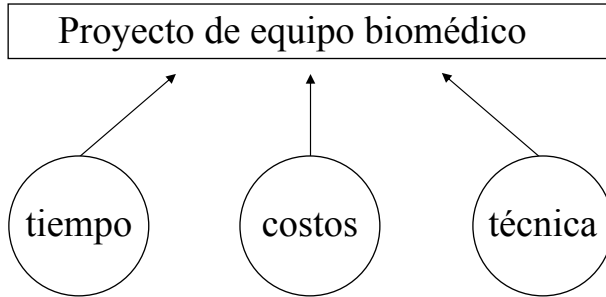


Figura 1.1 – Elementos de un proyecto para su gestión. El proyecto de equipos biomédicos implica, además de los desafíos técnicos, aspectos de tiempo de desarrollo y costos de mano de obra y componentes.

Generalmente un desarrollo parte de **una idea**, que se documenta en pocas líneas de texto con una indicación de la factibilidad en términos de costos, tiempos y equipos similares existentes. La actividad de consultoría ordenada lleva a la redacción de numerosas ideas de proyectos, muy pocas de las cuales se llevarán a la práctica pero cuyo registro se demuestra importante en el momento en que se vuelve a plantear un equipo entrevisto años antes.

El proyecto de un equipo biomédico comprende un conjunto de documentos que lo definen y que le aseguran visibilidad y evaluación externa. No se puede concebir un proyecto sin sus documentos formales y vice versa, tomando contacto con los documentos de un proyecto se puede conocer y evaluar un proyecto, mejor que si se tiene acceso al prototipo. En la Tabla 1.1 se listan los documentos de un proyecto de equipo biomédico, desde su concepción hasta el uso clínico. Existen otros documentos, como la historia clínica de cada ejemplar de equipo o los informes de ensayos de seguridad, que no se refieren específicamente al proyecto y que son mencionados en los capítulos sobre Mantenimiento y sobre Seguridad eléctrica.

Tabla 1.1 – Documentos del Proyecto de Equipos Biomédicos.

Documento	Etapa			
	Preliminar	Proyecto	Pruebas	Difusión
Idea	X			
Especificación	X	X		
Bitácora	X	X	X	
Planilla de horas		X	X	
Planilla de compras		X		
Tablas Comparativas		X		
Protocolo de pruebas			X	
Folleto o sitio internet				X
Manual técnico		X		
Manual del usuario			X	
Protocolo clínico			X	
Publicación		X	X	X

El documento fundamental de un desarrollo es la **especificación del equipo a proyectar**, que describe en detalle las características técnicas. La especificación es un documento general afinado a lo largo de las sesiones preparatorias con el cliente o quien encomienda el trabajo y es el resultado de la capacidad de síntesis del ingeniero. Su contenido es suficientemente detallado como para que no quepan dudas acerca de lo que va a cumplir el equipo y de lo que se excluye. Si bien su contenido comprende detalles técnicos muy precisos, su redacción es comprensible por parte de los demás actores involucrados como el médico, odontólogo o profesional que participó en su definición. Este requisito implica que se describan con palabras simples sus características, al estilo de lo que conocen los ingenieros de sistemas de computación como “casos de uso”. Además de la descripción simple, la especificación hace referencia a tablas, párrafos o fórmulas que definen el producto en términos de ingeniería biomédica. La especificación contiene una estimación de tiempos y costos asociados a la entrega de un prototipo, de acuerdo a la mejor previsión posible.

Una vez que se inicia la realización de un proyecto, asume gran importancia el documento de seguimiento, o **bitácora**, cuya forma varía según cada proyectista. La esencia de este documento es el registro diario de las actividades realizadas incluyendo las dudas, las decisiones tomadas y el tiempo invertido por cada integrante del grupo de trabajo. Del análisis retrospectivo de la bitácora saldrán las estimaciones de costos, incluyendo los del propio proyectista que hace de esta manera la gestión de su esfuerzo. La caracterización de las tareas realizadas en cada hora de trabajo por categorías, se traduce en estimaciones más precisas como por ejemplo:

- estudio
- reuniones con equipo multidisciplinario
- proyecto de circuitos
- programación de computadora
- compras y obtención de materiales
- armado de prototipo
- pruebas
- documentación (técnica y para el usuario)

Para registrar las horas y las compras se usan programas de productividad personal como planillas electrónicas y bases de datos que facilitan su procesamiento, pero probablemente el registro primario personal siga siendo un cuaderno que el proyectista tiene siempre a mano. Los gastos y compras del desarrollo deben ser cuidadosamente documentados, para que quede el registro de las opciones que se estudiaron antes de tomar la decisión de un gasto. Las **planillas de compra** resumen de manera comparable, en un solo documento, las ofertas que fueron consideradas. El ejemplo de la Tabla 1.2 incluye las características comunes de las ofertas y un recordatorio de la razón por la cual se tomó la decisión de compra.

**Tabla 1.2 – Planilla de Compra.** Se detallan las ofertas del mismo producto y la decisión de compra.

<p><b>NIB_Orden_de_pago.XLS</b> 29/06/2006</p> <p><b>Procedimiento de compra y Orden de Pago</b></p>	<p align="center"><b>Núcleo de Ingeniería Biomédica</b> de las Facultades de Medicina e Ingeniería Hospital de Clínicas, Piso 15, Sala 2 Av. Italia s/n, 11600 Montevideo, Uruguay Tel.: +598 2 4871515, interno 2335</p> <p align="right"><b>Nro. 1482</b></p>										
<p><b>Fuente de financiación (Convenio Fondo Nacional de Recursos - Facultad de Ing.)</b></p>											
<p><b>Solicitamos a la Contaduría de Convenios que efectúe el pago al proveedor cuya Factura se adjunta</b></p>											
<p>IOSYS SA/Alves Armomipc.com</p>											
<b>Descripción</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Precio (USD)</b>	<b>Precio (USD)</b>								
Intel D945GNTL	1	1225.00	1343.00								
Intel Pentium D 805 2,66GHz FSB 533MHz											
ATX Foxconn TS002 24p 400w SATA											
	Subtotal	1225.00	1343.00								
<b>(IVA incluido)</b>											
	<b>Total (USD)</b>	<b>1225.00</b>	<b>1343.00</b>								
<p>Comentarios y Decisión de Compra: <b>igualdad de características.</b></p>		<p align="center"><b>Se compra a IOSYS S.A. por precio a</b></p> <hr/>									
		Firma									
<p>Pago realizado en la Fecha / / con:</p>		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">caja chica</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td>cheque</td> <td></td> </tr> <tr> <td>tarjeta</td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>FACULTAD</b></td> <td></td> </tr> </table>		caja chica		cheque		tarjeta		<b>FACULTAD</b>	
caja chica											
cheque											
tarjeta											
<b>FACULTAD</b>											
<p>Compra registrada en la planilla de gastos: No</p>											
<p><b>Adjuntar Factura Original firmada por Responsable</b></p>											
<p>Limite TOCAF \$ 60000 (urgencia debe ser justificada por el Art. 33 inciso (i))</p>											
<p><b>Queda copia de la Factura y copia de este pedido en el NIB</b></p>											

A lo largo del desarrollo del proyecto se tomarán decisiones que consisten en privilegiar una opción entre varias posibles. La documentación de los elementos considerados para cada elección distingue un buen proyecto, ya que el camino profesional puede ser recorrido nuevamente por otros proyectistas que refrenden las decisiones. La documentación de las decisiones incluye la **Tabla Comparativa** de soluciones que presenta en columnas diferentes las alternativas y una valoración (numérica o cualitativa) de cada aspecto que se considera relevante. El ejemplo de la

Tabla 1.3 muestra sobre qué elementos se basó el proyectista para tomar la decisión de la tecnología para implementar una campana de vacío.

**Tabla 1.3 – Tabla Comparativa de Diseño.** Para tomar una decisión de diseño se comparan soluciones tecnológicas para una campana de vacío que reduce la presión intra abdominal (proyecto ABDOPRE).

Empresa	Precio	Observaciones	Espesor	Peso	Teléfono
Xir Acrílicos	\$4000 molde + \$1800 cada pieza	<i>Hacen la campana con forma para adaptarse al abdomen humano</i>	5 mm	0.9 Kg	613-67-37
Acriform	\$800 + impuestos	Diámetro 40 cm. Altura 20 cm.	5 mm	No indica	336-23-82
Fivisur	U\$S500	Plástico reforzado en fibra de vidrio. <b>Difícil de esterilizar</b>	10 mm	8 Kg	347-96-97
Tiefesa	\$150 por pieza si fabrican 10	Aguanta -40mmHg.	20 mm	5Kg	606-09-11

Una vez que el prototipo está funcionando, debe ser sometido a las pruebas que demuestren que cumple las especificaciones con el nivel de seguridad deseado y por lo tanto puede ser aplicado o usado en la clínica. El conjunto de pruebas está descrito en los **Protocolos de Pruebas**. La complejidad de las pruebas depende del equipo, diferentes para una balanza de paciente y para un monitor invasivo. El protocolo de pruebas inicia describiendo el objetivo perseguido en cada etapa y la manera de lograrlo incluyendo la cantidad de medidas o de pruebas necesarias. El protocolo hará referencia a las normas de seguridad que debe cumplir el equipo y a la manera de medir, por ejemplo, las corrientes de fuga. Cada prueba estará detallada para indicar si se hace una medida o evaluación con un paciente o con elementos inanimados como “fantomas” o bancos de prueba. En caso de prever un conjunto de medidas en pacientes (**Protocolo Clínico**) se detalla su número y sus características, además de las referencias que se toman para demostrar la equivalencia o veracidad de las nuevas medidas. Los protocolos de prueba son documentos de gran importancia por los siguientes motivos:

- ordenan las pruebas evitando duplicaciones y omisiones
- permiten obtener documentación sobre las características del equipo
- permiten obtener el aval de los Comités de ética para el trabajo con pacientes

A medida que se ejecuta el **Protocolo** se registran los resultados en las tablas predispuestas de antemano. Se procesan los datos para determinar los aspectos a mejorar o aquellos que aun no cumplen con la especificación. Durante las pruebas se documenta el acuerdo (o desacuerdo) entre proyecto y realidad: en caso de carencias del prototipo se inicia un ciclo de ajustes (y eventualmente de rediseño)

para cumplir con lo especificado. Cada ciclo o cada versión de programa tiene su documentación de pruebas en base a protocolo y no es correcto corregir los resultados de pruebas anteriores cuando se aplica un prototipo que contiene cambios. Este concepto de documentación exhaustiva de versiones proviene de la ingeniería de la programación y se aplica con propiedad a la ingeniería biomédica al igual que en toda realización con implicancias sobre la seguridad, la trazabilidad de errores y la certificación de calidad.

En algún momento del desarrollo es deseable transmitir los objetivos del proyecto a un círculo de personas mayor que el grupo de diseño, lo que lleva a documentar el prototipo en un **folleto**, una presentación multimedia o un artículo técnico. La vía de comunicación puede ser el papel o un sitio de internet. Esta difusión preliminar es de gran valor para comunicarse con una audiencia calificada de proyectistas, médicos de la especialidad o técnicos de instalación y mantenimiento. El esfuerzo de ordenamiento del material en un artículo o en presentaciones a lo largo del proyecto contribuye al éxito de la tarea.

---

## 1.2 ESTUDIO DE LA FISIOLÓGÍA Y PLANTEO DE MODELOS

---

El proyecto de un equipo biomédico se basa en el estudio previo de un subsistema de la fisiología humana. El proyectista enmarca el objetivo de medir algún parámetro a deducir del paciente (señal de flujo respiratorio) o de sustituir una de sus funciones vitales (estimular el corazón cuando sea necesario) en el entendimiento del fenómeno que va a registrar. Este estudio busca conocer los mecanismos de interacción de variables y es conocido como Fisiología o Fisiopatología, conocimiento que subyace pero que no es equivalente al conocimiento clínico, limitado a las manifestaciones del fenómeno en los pacientes. De allí que las fuentes a consultar sean a menudo diferentes de las que consultan los clínicos durante su formación. Para el proyecto de un equipo interesa establecer el modelo que pone en relación las diferentes variables a medir e interesan las características técnicas de las magnitudes a medir. Por ejemplo, para el proyecto de un equipo de registro de la señal de electrocardiograma (ECG) generada por el corazón, nos interesa saber que se trata de una señal eléctrica, estimar su ancho de banda, su amplitud y la impedancia del instrumento que la puede medir. En cambio para el proyecto de un marcapasos el estudio de la fisiología cardíaca es más profundo ya que incluye detalles de la estimulación del corazón con sus marcapasos naturales, sus retardos y la intensidad de un estímulo externo capaz de lograr una contracción similar a la natural. En caso de medir el flujo aéreo que entra y sale de los pulmones, se adopta un modelo que pone en relación las diferentes señales involucradas: el flujo de aire y la diferencia de presión que provoca el flujo. Este modelo comprende los parámetros de resistencia y complacencia que explican los diferentes comportamientos de los pacientes según su estado de salud. Es imprescindible tener una buena comprensión de los modelos para simplificar y entender los fenómenos fisiológicos antes de iniciar el proyecto del equipo.



En ocasiones, no se cuenta con un modelo disponible que ayude en el desarrollo y entonces será parte del proyecto su exploración y la postulación de relaciones entre variables, lo que transforma el desarrollo instrumental en investigación fisiológica. Es en las etapas previas de especificación y desarrollo que el proyectista evalúa si dispone de los elementos formales necesarios para su tarea o si debe incluir y ampliar la tarea de investigación básica. Consideremos un ejemplo de desarrollo instrumental en ausencia de un modelo establecido del fenómeno sobre el cual actuar: se plantea el proyecto de una bomba que reduzca la presión intraabdominal por aplicación externa de una presión negativa. Si bien se conoce el orden de magnitud de la presión que desarrolla el paciente infectado y la presión a la que se quiere llegar, no hay estimaciones del comportamiento elástico y disipativo de la pared abdominal sobre la cual actúa la campana de vacío. Para estimar la potencia de la bomba, el proyectista plantea un modelo simple del fenómeno al que se enfrenta con un valor estimado mínimo y otro máximo de los parámetros desconocidos, acudiendo a la literatura sobre características de tejidos animales. Este modelo, junto a las especificaciones de tiempo de acción y presión de equilibrio a mantener, es necesario para proyectar el nuevo instrumento.

---

### 1.3 INTEGRACIÓN DE PARTES

---

En realizaciones de Ingeniería Biomédica, que incluyen un alto valor agregado en diseño, la integración de partes existentes es de primera importancia. No es necesario desarrollar todas las partes del equipo y el proyecto puede entonces concentrarse en los elementos novedosos del equipo al incorporar todos los elementos disponibles en el mercado que cumplan con las exigencias. Por ejemplo, en caso de necesitar una fuente de alimentación, se busca un modelo con características compatibles con la seguridad del paciente: corriente de fuga acotada (menos de 10 microA), aislamiento que soporte una dada tensión entre primario y secundario del transformador (5000 V) y una vida media superior a la que se le quiere conferir al equipo en su conjunto. No es generalmente conveniente diseñar y producir una fuente de poder especialmente para el equipo en desarrollo, a menos que sea imprescindible para cumplir con las especificaciones, como por ejemplo una forma determinada o una combinación de voltajes diferentes de las fuentes de la oferta comercial.

Los elementos existentes a los cuales se recurre son muy numerosos y abarcan desde sistemas digitales, circuitos de adquisición de señales, motores de pasos y sus controladores, hasta elementos de programación bajo forma de “librerías” o conjuntos de rutinas y estructuras para el procesamiento de señales e imágenes. Al haber sido probadas en otras aplicaciones, estos elementos facilitan el desarrollo en curso. En la literatura técnica, los elementos disponibles para su integración son conocidos como O.E.M. (sigla de “Original Equipment Manufacturer”) dando a entender que con estos componentes prontos se proyectan equipos originales. En la Tabla 1.4 se propone una lista no exhaustiva de elementos disponibles para la integración en equipos biomédicos.

**Tabla 1.4 – Algunos elementos para integrar.** Partes OEM en proyectos de equipos biomédicos.

Fuente de poder
Plaqueta de ECG
Plaqueta de medida de presión arterial
Medidor de presión parcial de O <sub>2</sub> por infrarrojo
Cajas

La peculiaridad en cuanto a equipos biomédicos, con respecto a las aplicaciones industriales o de telecomunicaciones, es que los elementos a adoptar cumplan criterios de calidad, de seguridad eléctrica y de operación, además de la resistencia a sistemas de esterilización cuando sea pertinente. En el próximo capítulo se presentarán los criterios de seguridad de proyecto y de programas.

---

## 1.4 PROYECTO DE EQUIPOS BIOMÉDICOS EN EL FUTURO

---

Haciendo un ejercicio de anticipación y previsión tecnológica, nos planteamos cómo puede cambiar la tarea de proyecto en los próximos años. En el futuro inmediato pensamos que la tendencia a sustituir elementos de circuitería por trozos de programa ejecutados desde memorias digitales continuará. Por otro lado la generalización de las conexiones entre equipos y con repositorios de información distribuidos será tal que la capacidad diagnóstica dará un salto cualitativo respecto a la fragmentación de resultados clínicos que persiste actualmente. El proyecto de equipos incorporará también nuevas interfases entre el equipo y el paciente en la forma de elementos transductores de dimensiones moleculares (nanotecnología). Esta transducción será bidireccional, incluyendo la captura de señales y la acción del equipo biomédico sobre el tejido vivo.

Existen opciones de procesamiento básico como un servicio que se contrata al igual que la corriente eléctrica o las comunicaciones de voz (1). Podrá imaginarse un conjunto de sensores y transductores conectados a un nodo que a su vez recurra a un servicio en red para el procesamiento de señales antes de desplegar tendencias de parámetros fisiológicos y sugerencias diagnósticas.

En los próximos años quien proyecte equipos biomédicos tendrá a su alcance una variedad de módulos de programa para incluir en sus productos, de manera similar a la oferta de elementos de circuitería para relevar magnitudes como la temperatura, los biopotenciales o las presiones. Por lo tanto el proyecto de equipos biomédicos tendrá a su alcance una variedad de módulos de programas (2) que podrá incluir como un nuevo elemento de integración. El proyecto por integración de partes verá nuevamente reducido el desarrollo de programas o de sistemas de tiempo real, todos al alcance de un navegador en la red de redes, para concentrar la originalidad de cada prototipo en su concepción, su capacidad de comunicarse con otros equipos de medida o de terapia y en sus procesamientos sofisticados para cumplir los objetivos médicos.

## 1.5 ANEXO: 20 AÑOS DE PROYECTOS DEL NÚCLEO DE INGENIERÍA BIOMÉDICA

Desde su creación el **Núcleo de Ingeniería Biomédica (NIB)** ha desarrollado proyectos y ha construido prototipos de equipos médicos para satisfacer la demanda de instrumentos de diagnóstico, terapia o aseguramiento de calidad. La Tabla 1.5 presenta la lista de proyectos en orden del año en que inicia su aplicación en entorno clínico o de pruebas. En todos estos proyectos, la motivación de desarrollo surgió de la necesidad de un grupo clínico que no encontraba solución en la oferta comercial. El estudio del problema, la propuesta y el desarrollo del proyecto fueron encarados como trabajo de fin de carrera por grupos de tres estudiantes guiados por docentes médicos e ingenieros. Como es habitual en Ingeniería Biomédica, el desarrollo de equipos está muy asociado a las tareas de investigación médicas.

**Tabla 1.5 – Equipos biomédicos desarrollados 1985 - 2006.**

Año	Nombre	Descripción	Seguimiento y estado en 2006
1987	MECVENT	Mecánica ventilatoria	3 ejemplares en uso
1989	TACONATAL	Amplificador de latidos neonatales	Pendiente de revisión
1990	MONSE	Monitor pacientes graves	Incorporado a la asistencia hasta 2001
1989	ADSE	Interfaz de adquisición de señales	Incorporado a la investigación
1990	VESTI90	Estímulo y análisis respuesta ocular	Incorporado a la asistencia
1992	AUTOVENT	Control de ventilador de pacientes	Pendiente de revisión
1993	NUCLIMAGEN	Presentación imágenes en multiplataforma	Incorporado a la asistencia hasta 1998
1994	FARCAR	Control perfusión y análisis de señales	Incorporado a la investigación
1995	MONRES 94	Monitor respiratorio sensible al tacto	Pendiente de revisión
1996	IMPEMAT	Medida de impedancia eléctrica	Pendiente de revisión
1997	CALORNAT	Control de temp. de incubadoras abiertas	Pendiente de revisión
1997	VARFRE	Monitor de variabilidad del pulso fetal	Pendiente de revisión
1999	ESPECAR	Espectro de potencia del ritmo cardíaco	Pendiente de revisión
2000	SICTI	Historias Clínicas de Medicina Intensiva	Incorporado a la asistencia
2001	CLASICAR	Clasificador de complejos QRS	Disponible para su uso
2001	MONICLI	Monitor no invasivo	Incorporado a la asistencia

Año	Nombre	Descripción	Seguimiento y estado en 2006
2002	IMPETOM-I	Reconstrucción tomográfica	Pronto para integrar IMPETOM
2002	ADQCAR	Adquisición de señales en tarjeta flash	Disponible para prototipos
2002	IMPETOM-C	Circuito para tomografía de impedancia	Pronto para integrar IMPETOM
2002	CARDIDENT	Identifica y clasifica complejos QRS	Disponible para integrar sistemas
2002	PESOPAC *	Monitor de peso sin retirar de la cama	Incorporado a la asistencia
2003	PREMAX*	Medida ambulatoria de presión respiratoria	Incorporado a la asistencia
2004	IMPETOM	Tomógrafo de impedancia eléctrica	En pruebas con fantomas
2005	CALANEST	Sistema de registro de calidad de anestesia	Incorporado a la asistencia
2005	BiliLED **	Fototerapia neonatal	Transferido a la industria 2006
2006	IMPETOM-48	Medida de impedancia eléctrica en 3 cortes	En desarrollo
2006	ABDOPRE	Reducción de presión abdominal	En desarrollo

\* Transferencia a la industria en negociación.

\*\* Desarrollo del Instituto de Física de la Facultad de Ingeniería y re-elaborado en conjunto IFFI-NIB.

Para resumir los costos involucrados en estos desarrollos, se presenta en la Tabla 1.6 el tiempo de ejecución y costos de los proyectos más recientes (3). De la tabla se deduce que mediante un esfuerzo promedio de 21 meses-persona y con la compra media de U\$S 4000 de elementos, se obtienen prototipos de valor aproximado U\$S 74000. La viabilidad comercial de estos prototipos estaría respaldada por la amortización del costo de desarrollo a distribuir en un número razonable de ejemplares. Es importante resaltar que todos los prototipos poseen por lo menos alguna característica de novedad o de exclusividad con respecto a la oferta existente en el momento de encarar su desarrollo y que están adaptados a las necesidades locales, lo que permite esperar su posible difusión en el MERCOSUR en caso de contar con una política de fomento de la producción.

**Tabla 1.6 – Costos de desarrollo de equipos biomédicos (prototipos).**

Nombre		Valor miles U\$S	Compras miles U\$S	Meses-persona
ESPECAR	Espectro de potencia del ritmo cardíaco	62	2.2	19
SICTI	Historias Clínicas de Medicina Intensiva	66	6.0	19
CLASICAR	Clasificador de complejos QRS	78	1.8	25
MONICLI	Monitor no invasivo de señales	81	14.9	25
IMPETOM-I	Reconstrucción tomográfica	89	0.7	25
ADQCAR	Adquisición de señales en tarjeta flash	113	0.5	33
IMPETOM-C	Circuito para tomografía de impedancia	80	8.3	25
CARDIDENT	Identifica y clasifica complejos QRS	63	4.2	18
PESOPAC	Monitor de peso sin retirar de la cama	38	0.9	11
PREMAX	Medida de la presión respiratoria máxima	66	0.8	14
IMPETOM	Tomógrafo por impedancia eléctrica	74	3.2	19
<b>Media</b>		<b>74</b>	<b>4</b>	<b>21</b>

---

## 1.6 BIBLIOGRAFÍA

---

- 1 Dailey Parkson, L. “Companies look for unit of Computing Consumption”, IEEE Spectrum Octubre 2003, p 19.
- 2 Turner M, Bidgen D y Brereton P. “Turning Software into a service” IEEE Spectrum, October 2003, páginas 38-44.
- 3 Simini F, Piriz H, Scarone C “Proyectos de Ingeniería Biomédica: tecnologías desarrolladas en la Universidad disponibles para el país” Revista Ingeniería de la Asociación de Ingenieros del Uruguay, Montevideo, Número 49, mayo 2004, paginas 16 a 21.
- 4 ISO normas: <http://www.iso.org>. La norma 60601 se encuentra en este sitio de la ISO.

# 2

## SEGURIDAD DEL PACIENTE

**Franco Simini**

---

Como consecuencia de la limitación de todo conocimiento humano, la intervención tecnológica puede provocar daños no deseados a la vez que cumple con el objetivo declarado. Desde la inundación de humo de un hogar mal ubicado en una cueva, imaginado para combatir el frío y que pone en peligro la vida de sus ocupantes por asfixia, hasta la instrumentación médica moderna, es necesario estudiar los efectos dañinos de la tecnología para poderlos limitar. Este capítulo introduce al estudio de la interacción de las radiaciones electromagnéticas con el cuerpo humano y aborda los efectos de la corriente eléctrica por el paciente en un entorno clínico. Se agrupan en un paragrafo los criterios de proyecto derivados del conocimiento del efecto de corrientes y campos. Estos criterios y las normas asociadas constituyen una característica propia de la Ingeniería Biomédica que debe asegurar, en forma muy especial, la seguridad de los equipos y de las instalaciones. No se tratan aquí los criterios de seguridad mecánica pero se incluye en cambio un parágrafo sobre criterios de programación segura, dado que el proyecto de equipos biomédicos incluye actualmente algún desarrollo informático integrado a la electrónica.

---

### 2.1 EFECTOS DE LAS RADIACIONES ELECTROMAGNÉTICAS

---

Las radiaciones electromagnéticas (EM) emitidas por antenas (o por cualquier artefacto que irradie energía EM) tienen efectos de por lo menos dos tipos sobre el tejido biológico: un efecto térmico y un efecto sobre las estructuras celulares. Los efectos térmicos fueron estudiados ya que las pruebas son relativamente fáciles de hacer, mientras que los demás efectos (inmediatos y a largo plazo) de las irradiaciones EM están siendo investigados y la evidencia disponible es muy escasa.

Si bien las radiaciones se manifiestan en todo el espacio, el hecho de que la intensidad de campo disminuya con el cuadrado de la distancia aumenta la importancia del efecto de antenas ubicadas muy cerca del cuerpo humano. De allí que se preste especial atención en esta primer mitad del siglo XXI a los teléfonos celulares y otros artefactos de comunicación integrados a la vida cotidiana, por su cercanía y por lo prolongado de la exposición humana. Por ejemplo, en el rango de frecuencias de las antenas para telefonía celular (entre 800 MHz y 300 GHz) se observa un incremento de la temperatura del tejido de 1 grado Celsius con una dosis absorbida de 4 W/Kg. Esta tasa, denominada Tasa Específica Absorbida (SAR por “Specific

Absorbed Rate”) mide el resultado de la “disipación” de energía EM por una determinada masa de tejido sometida a la radiación. La norma (1) establece límites (inicialmente del orden de 80 mW/Kg) en todo el cuerpo con el fin de limitar el incremento de temperatura local. La ausencia de evidencia de efectos nocivos llevó sin embargo a flexibilizar los límites respetados por la industria para que funcionaran los teléfonos celulares, (hasta 1.6 W/Kg en las cercanías del oído). Los primeros modelos de teléfonos celulares y los ejemplares con desperfectos pueden tener potencias de irradiación superiores a 2 W/Kg. En los próximos años se prevé un incremento de los estudios sobre la nocividad de la irradiación continua del encéfalo (2) y una consiguiente reducción de las energías emitidas. Los efectos térmicos de las ondas EM en el cuerpo humano son tratados más adelante, mientras que a continuación se introducen las primeras evidencias de los aun desconocidos efectos no térmicos.

---

## **2.2 EFECTOS NO TÉRMICOS DE LAS ONDAS EM**

---

Actualmente se desconocen los efectos no térmicos de las radiaciones EM, como los que se refieren al código genético (ADN), al aumento de enfermedades degenerativas o de otras afecciones del sistema nervioso central (SNC). Se están llevando adelante investigaciones biológicas que estudian el comportamiento de elementos sensibles a los campos magnéticos en la célula viva: estas propiedades son las que podría explicar la capacidad de orientación que pierden por ejemplo las palomas mensajeras sometidas a radiaciones EM. Se está juntando evidencia tendiente a establecer si la exposición a radiaciones EM tiene efecto en el sistema inmune y por lo tanto vuelven el organismo más susceptible a varias enfermedades. La reseña “Cell phones and the brain” de John MacArthur (3) aporta documentos sobre los efectos no térmicos de las radiaciones. El “Royal Society Expert Panel” de Canadá afirma que se desconoce si los efectos biológicos “no térmicos” tienen consecuencias sobre la salud humana o animal, sugiriendo que los efectos existen, pero que no se han manifestado en forma mensurable (1).

La situación de las radiaciones EM es probablemente similar a la del tabaquismo en la primera mitad de siglo XX, época en la cual no se conocían sus consecuencias y se debatía sobre los posibles beneficios y perjuicios hasta la publicación del estudio epidemiológico de Doll e Hill en 1956 (5) que zanjó definitivamente la cuestión mostrando la evidencia de las primeras poblaciones de fumadores que sucumbieron con tasas de cáncer de pulmón varias veces superiores a las de no fumadores.

En síntesis, los efectos de las radiaciones EM sobre el cuerpo humano aun no están documentados en sus efectos no térmicos. Existe por lo tanto amplio consenso (6) para aplicar el principio de precaución y recomendar que la población sea sometida a la menor cantidad posible de radiaciones EM.

## 2.3 MEDIDA DE LA ACCIÓN DE CAMPOS EM EN EL CUERPO HUMANO

Para registrar los efectos de las radiaciones es necesario cuantificarlas. Estas medidas son de utilidad para comparar los campos que se registren en la proximidad de antenas o de artefactos que emiten radiaciones EM en hospitales, con valores de referencia. Dando un paso más en la dirección de preservar a los pacientes de efectos dañinos, se debe estimar la absorción de energía EM por el tejido vivo, que responde de manera diferente según su composición. Se consideran para ello, además de las intensidades de campo eléctrico y de campo magnético, diversas expresiones de tasa de absorción de energía.

**Tasa de absorción específica (TAE)** es la potencia eléctrica disipada o absorbida por unidad de masa de tejido humano expuesto a un campo electromagnético. Se define como la derivada de la energía ( $dW$ ) absorbida por la masa ( $dm$ ) contenida en un volumen ( $dV$ ) de densidad  $\rho$  [ $\text{kg}/\text{m}^3$ ]. La absorción de energía por el tejido (TAE) es proporcional a la conductividad del tejido y al cuadrado de la intensidad del campo e inversamente proporcional a la densidad del material de acuerdo a la expresión:

$$\text{TAE} = d(dW / dm) / dt = d(dW / \rho dV) / dt = \sigma E^2 / \rho$$

donde la TAE es la potencia específica en Watts por Kg,  $\sigma$  [ $\text{S}/\text{m}$ ] es la conductividad del tejido y  $E$  [ $\text{V}/\text{m}$ ] es el valor eficaz del campo eléctrico en el tejido. En inglés es conocida como “Specific Absorbed Rate” (SAR).

**TAE media de cuerpo entero** Dado que los campos EM varían constantemente en tiempos pequeños (por ejemplo a lo largo del ciclo de una onda pulsada) y en tiempos más largos (por ejemplo durante una llamada por teléfono celular o durante la emisión de parámetros fisiológicos por telemetría) se mide la potencia absorbida por Kg de peso del paciente en unidades de energía (J) absorbida por el paciente en un segundo promedio sobre 6 minutos de exposición. Se define entonces la **TAE media de cuerpo entero** como la energía absorbida [J] por el cuerpo humano durante 6 minutos (360 segundos) por unidad de masa [Kg] y por segundo. Estimada la energía absorbida a lo largo de 6 minutos, se la divide por la masa corporal y por 360 segundos. Su unidad es W/Kg. En inglés es conocida como “Average whole-body SAR”.

**TAE de una parte del cuerpo** El promedio de potencia absorbida por el cuerpo humano no refleja diferencias de conductividad o de cercanía a las antenas, ambos factores responsables de una gran variabilidad de energía disipada, por ejemplo en las cercanías del oído y en un hueso de la cadera del usuario de un teléfono celular. Dado que la TAE es una potencia disipada en un volumen infinitesimal, se toma una **TAE parcial** en un volumen cúbico de 1 g o de 10 g de tejido en las zonas críticas o de interés. En inglés es conocida como “Partial-body SAR”.



Las demás medidas mencionadas en el próximo párrafo son conocidas por el lector: el **Campo eléctrico** (V/m), el **Campo magnético** (A/m) y la **densidad de potencia**  $S$  ( $W/m^2$ ) que en un campo de valor eficaz  $E$  [V/m] y campo magnético de valor  $H$  [A/m] en el espacio vacío (120 ohm) equivale en caso de onda plana a  $S = E^2/120 = 120H^2$ .

Las medidas de densidad de potencia en el espacio libre son las únicas que se pueden hacer en forma sencilla en el entorno de un paciente mediante un dispositivo de medida de campos consistente en una antena omnidireccional y un receptor calibrado. En cambio las medidas de densidad de corriente inducida y de TAE o de TAE parcial deben ser realizadas en laboratorio con elementos que simulan las características de forma y composición del tejido humano sometido a campos EM.

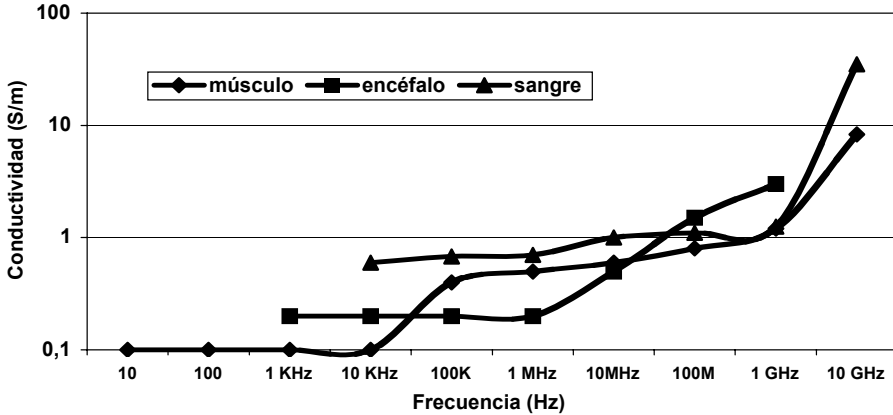
## 2.4 EFECTOS TÉRMICOS DE LOS CAMPOS EM EN LOS TEJIDOS

Los campos EM actúan sobre la materia viva que absorbe su energía. La manifestación más aparente es el aumento de temperatura, pero la complejidad de las estructuras biológicas impide sacar conclusiones apresuradas. Independientemente de la modalidad de transferencia de la energía, el efecto más simple es el de la inducción de corriente cuyas características varían fuertemente con la frecuencia del campo EM. La corriente inducida (y en consecuencia la energía disipada) depende de la conductividad del tejido. Los valores encontrados en estudios experimentales (7) están resumidos en la tabla 2.1, donde se ven valores generalmente por debajo de 1 S/m en todo tipo de tejidos, excepto en sangre, encéfalo y músculos para frecuencias superiores a 1 GHz donde la conductividad es de varios S/m con valores máximos de 35 S/m en 20 GHz. Esta variedad de conductividades en el cuerpo humano nos alerta sobre el hecho de que los valores promedio del efecto térmico de las radiaciones EM puedan enmascarar efectos importantes en compartimientos o sub sistemas del organismo.

**Tabla 2.1 – Conductividad de Tejidos Humanos (S/m).**

Frecuencia del campo EM (Hz)	Conductividad (S/m)		
	Músculos	Encéfalo	Sangre
10	0.10		
100	0.10		
1 KHz	0.10	0.20	
10 KHz	0.10	0.20	0.60
100 KHz	0.40	0.20	0.68
1 MHz	0.50	0.20	0.70
10 MHz	0.60	0.50	1.00
100 MHz	0.80	1.50	1.10
1 GHz	1.20	3.00	1.25
10 GHz	8.30		35.00

Datos tomados de la revisión de Brooks (7)



**Figura 2.1 – Conductividad de tejidos humanos y frecuencia del campo EM.** Se especifican las conductividades en músculo, masa cerebral y sangre en función de la frecuencia del campo EM. La conductividad aumenta hasta dos órdenes de magnitud entre las frecuencias lentas (compatibles con fenómenos fisiológicos) y las frecuencias tecnológicas, sugiriendo cierta inmunidad térmica de los tejidos a las ondas EM. Resta por dilucidar los efectos NO térmicos de las ondas EM de frecuencias altas. Datos graficados de la Tabla 2.1 a su vez elaborados del informe de Brooks (7).

A mayor frecuencia, mayor conductividad eléctrica del tejido que sugiere cierta inmunidad térmica a los campos EM de frecuencias superiores a los KHz. El uso generalizado de ondas EM para las comunicaciones, incluyendo el área de la salud con la telemetría y los procedimientos de imágenes, está basado en la ausencia de efectos inmediatos sobre la fisiología humana y animal. Como se verá en el próximo párrafo, los efectos de la corriente sobre el cuerpo humano detectados microscópicamente, a paridad de intensidad son mayores para las corrientes de frecuencia industrial. Para sentir una corriente de pocos Hz, ésta debe tener una intensidad doble que si tuviera 50 Hz y en 50 KHz el cuerpo humano no percibe corrientes de decenas de mA, lo que permite que se construyan tomógrafos de impedancia eléctrica (8,9). En cambio a 50 Hz una corriente de 10 mA puede ser peligrosa (10).

En frecuencias elevadas (desde decenas de KHz a los GHz) la transferencia de energía EM a los tejidos no evidencia disipaciones tan importantes como en frecuencias industriales. La descripción de la modalidad de acoplamiento según la frecuencia del campo EM nos permite suponer que interviene la similitud de dimensiones entre las estructuras afectadas y la longitud de onda. Simultáneamente con la disminución del efecto térmico en frecuencias elevadas, es razonable pensar que se pueda dar una interacción “no disipativa” con estructuras biológicas de menores dimensiones, como los componentes de las células. La materia viva ha siempre estado sometida a las radiaciones cósmicas que incluyen frecuencias en un amplio espectro, pero de intensidad reducida. La era tecnológica introduce desde el siglo XX una mayor intensidad de algunos componentes cuyas consecuencias desconocemos por ahora. En el otro extremo, las frecuencias bajas (fracciones de Hz o pocos Hz) son las que provocan excitación de nervios por estar en el rango de las manifestaciones eléctricas neurofisiológicas.

Consideramos ahora las modalidades de acoplamiento energético de los campos EM con la materia viva. De acuerdo a la frecuencia del campo, se han estudiado (11) tres tipos de interacción de campos alternantes con el tejido vivo:

- campos eléctricos de frecuencia menores de 100 KHz
- campos magnéticos de frecuencia menores de 100 KHz
- campos electromagnéticos (EM)

La conductividad y el ordenamiento de dipolos eléctricos son los fenómenos que rigen la interacción de los campos eléctricos con la materia viva por debajo de pocos Hz. Los campos magnéticos inducen corrientes en la superficie del cuerpo que lo recorren de acuerdo a los valores de conductividad de sus partes, cerrando circuitos complejos. La diversidad de valores de conductividad (Tabla 2.1) hace que las corrientes no se distribuyan de manera uniforme. La permitividad, que rinde cuenta del ordenamiento de dipolos eléctricos, de las diferentes zonas del cuerpo hace que la orientación de los dipolos varíe en presencia de un campo eléctrico aplicado. Al aplicar un campo magnético de una dada frecuencia, el cuerpo humano responde con corrientes inducidas cuya trayectoria e intensidad dependen de la conductividad eléctrica de cada elemento.

La aplicación de campos eléctricos o magnéticos por debajo de 100 KHz produce estímulos de nervios y músculos en intensidades que abarcan desde una leve sensación hasta el dolor, la fibrilación cardíaca y quemaduras con intensidades mayores como se muestra en la Figura 2.2. En cambio, por encima de 100 KHz, no se registra percepción biológica y el efecto se manifiesta como disipación de energía bajo forma de calor, con intensidades de corriente muy superiores: esto se debe a su aumentada conductividad (Figura 2.1). La recopilación de estudios hecha por la Comisión de la Organización Mundial de la Salud (11) distingue cuatro bandas:

- 100 KHz a 20 MHz absorción de energía en cuello y piernas, menor en tórax
- 20 MHz a 300 MHz absorción alta en todo el cuerpo y zonas de resonancia (cabeza)
- 300 MHz a 10 GHz absorción no uniforme concentrada en zonas locales
- > 10 GHz absorción en la superficie del individuo

La conductividad del tejido humano permite deducir la disipación de energía de un dado campo EM, de acuerdo a la definición de la tasa de absorción específica TAE. Esta tasa tiene sus expresiones globales y parciales para determinadas partes del cuerpo, como fue descrito en párrafos anteriores. Ya que la TAE fue definida para un volumen infinitesimal, su uso no tiene aplicación por encima de 10 GHz debido a los efectos superficiales de la disipación de energía. Se prefiere en estos

casos expresar la energía absorbida por unidad de superficie corporal, en todo el cuerpo y en determinadas zonas consideradas críticas.

Los estudios de los efectos de los campos EM en el hombre tienen en cuenta las características de las ondas incidentes, que generalmente son consideradas planas por encontrarse el cuerpo humano en el denominado “campo lejano”. Sin embargo, algunos dispositivos que operan a frecuencias superiores a 10 MHz (teléfonos celulares, calentadores dieléctricos, transmisores de exploradores intestinales) y en contacto cercano al tejido deben ser estudiados con simulaciones matemáticas de “campo cercano”.

Debido a los diferentes efectos de los campos EM según su frecuencia, las recomendaciones de seguridad deben considerar diferentes parámetros. Vimos que para algunas frecuencias es suficiente limitar la intensidad de corriente que atraviesa el cuerpo mientras que para otras la energía disipada (y estimada mediante un maniquí) debe ser inferior a un máximo que provoca un determinado aumento de temperatura. En la Tabla 2.2 se resumen los mecanismos de medida apropiados para cada banda de frecuencia, de acuerdo a la publicación de la ICNIRP (6). La modalidad de medida y los fundamentos de la interacción son de interés para el Ingeniero Biomédico, que es llamado a estudiar estos fenómenos para preservar la seguridad de los equipos biomédicos. Los valores de referencia para la seguridad del público y de los operadores de equipamiento industrial y de telecomunicaciones (incluyendo equipos biomédicos) son difundidos por organismos internacionales como la ICNIRP (6).

La Tabla 2.2 presenta el factor limitante de las diferentes bandas de frecuencia de los campos EM y eventualmente el parámetro (TAE u otro) que se mide y compara en cada banda.

**Tabla 2.2 – Factor Limitante de Campos EM y Valores de Referencia.**

	<b>Parámetro</b>	<b>Límite</b>	<b>Valor de referencia</b>
<b>&lt; 1 Hz</b>	Corriente		8 mA/ m <sup>2</sup>
<b>1 - 4 Hz</b>	Corriente	8/f	
<b>4 Hz - 1 KHz</b>	Corriente		2 mA/ m <sup>2</sup>
<b>1 - 100 KHz</b>	Corriente	f/500	
<b>100 KHz - 10 MHz</b>	Corriente y TAE	f/500	0.08 W/Kg
<b>10 MHz - 10 GHz</b>	TAE		0.08 W/Kg
<b>&gt; 10 GHz</b>	Potencia /m <sup>2</sup> de piel		10 W/ m <sup>2</sup>

Notas:

- cada banda tiene un factor limitante a considerar.
- f es la frecuencia en Hz
- los valores de referencia son expresados en “valor eficaz”
- en las bandas donde se aplica el TAE hay valores de referencia para TAE parciales (cabeza, oído, etc.)
- los valores de referencia son los que recomienda la ICNIRP para el público en general: los valores para la exposición profesional son 5 veces superiores.
- TAE es la tasa de absorción específica

Es importante resaltar que las medidas de TAE o de energía disipada por unidad de superficie son hechas en laboratorio con modelos como el “hombre de referencia

estandarizado” definido por la UNEP (11). Por lo tanto las únicas medidas que se pueden realizar por parte del Ingeniero Biomédico en hospitales son medidas de campos EM en el espacio vacío en ausencia del paciente. Los efectos de estos campos en la geometría (tamaño, orientación espacial, estado de salud, etc.) del paciente son medibles únicamente por el constructor del equipamiento o por el organismo de ensayo y certificación.

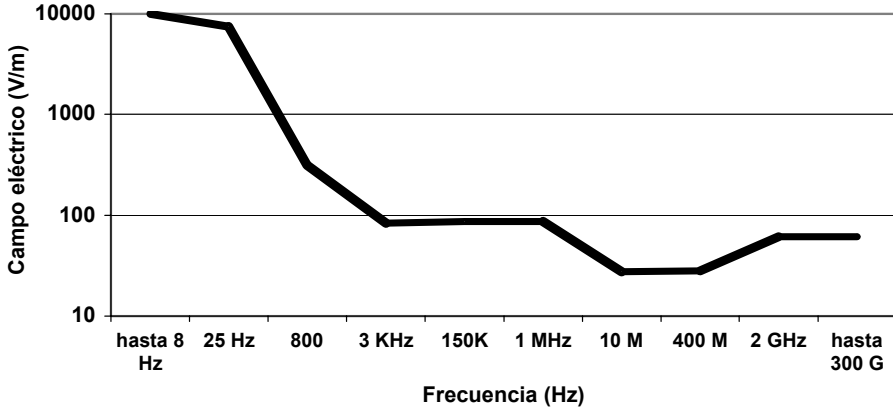
**Tabla 2.3 – Valores de Referencia de Campos Eléctricos y Magnéticos.**

	<b>Campo eléctrico E (V/m)</b>	<b>Campo magnético M (A/m)</b>	<b>Densidad de potencia (W/ m<sup>2</sup>)</b>
<b>&lt; 1 Hz</b>	-	$32 \times 10^3$	-
<b>1 - 8 Hz</b>	10.000	$32 \times 10^3/f^2$	-
<b>8 - 25 Hz</b>	10.000	$4000/f$	-
<b>25 - 800 Hz</b>	$250/f$	$4000/f$	-
<b>0.8 - 3 KHz</b>	$250/f$	5	-
<b>3 - 150 KHz</b>	87	5	-
<b>0.15 - 1 MHz</b>	87	$0.73/F$	-
<b>1 - 10 MHz</b>	$87/\text{raíz}(F)$	$0.73/F$	-
<b>10 - 400 MHz</b>	28	0.073	2
<b>0.4 - 2 GHz</b>	$1.375/\text{raíz}(F)$	$0.0037 \text{ raíz } (F)$	F/200
<b>2 - 300 GHz</b>	61	0.16	10

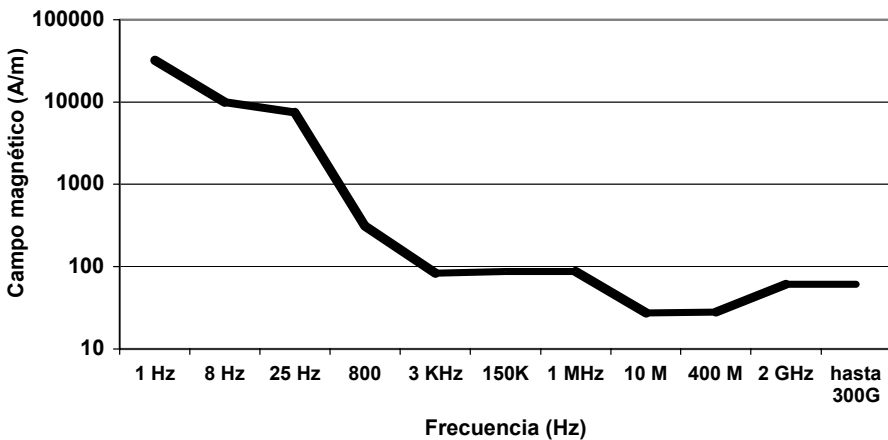
Notas:

- f es la frecuencia en Hz; F es la frecuencia en MHz
- los valores de referencia son expresados en “valor eficaz”
- los valores de referencia son los que recomienda la ICNIRP para el público en general: los valores para la exposición profesional son 5 veces superiores.

Las Figuras 2.2 y 2.3 representan los valores de campo eléctrico y magnético respectivamente que fueron publicados como referencia para las medidas de campo. Estos niveles de campo EM en función de la frecuencia (Tabla 2.3) se refieren a población en general. Por su estado de indefensión y de exposición continua a los artefactos productores de campos EM, los pacientes no deberían estar sometidos a campos superiores a estas referencias.



**Figura 2.2 – Valores de referencia de campo eléctrico.** Se muestran los valores para público en general. En frecuencias industriales (50 Hz) un campo eléctrico de 100 V/m induce corrientes en el tronco de una persona del orden de 10mA/m<sup>2</sup>, lo que equivale a unos 2.5 mA por el tronco (de un cuarto de metro cuadrado de sección) de una persona expuesta a ese campo.



**Figura 2.3 – Valores de referencia de campo magnético.** Se muestran los valores para público en general, publicados por la ICNIRP en escalas aproximadamente logarítmicas.

Los valores de referencia para el personal de mantenimiento de instalaciones de telecomunicaciones son 5 veces superiores a los de las Figuras 2.2 y 2.3, de acuerdo al criterio de los expertos de la ICNIRP, que reflejan el consenso de los organismos especializados en la materia (6). El criterio para aumentar el umbral de campos EM se basa en que ya que se trata de exposiciones temporarias de personal consciente de los riesgos que corren y que son exposiciones necesarias para la operación de sistemas para el bien público (6).

Para frecuencias superiores a 100 KHz la ICNIRP propone campos de referencia varios órdenes de magnitud superiores a los que se grafican en las Figuras 2.2 y 2.3 para exposiciones cortas que define como “valores pico”. En el caso de pacientes

sometidos a estudios puntuales que involucren elevados campos EM se considera que el beneficio derivado de la exploración anatómica o funcional es superior al riesgo de daño derivado de los campos EM elevados. En base a este criterio es que se pueden realizar estudios de resonancia nuclear magnética de decenas de minutos durante los cuales se generan campos EM superiores a los 28 V/m (Tabla 2.3) a la frecuencia de 60 MHz. Fueron medidos campos eléctricos de 500 V/m inducidos por cambios de campo magnético de 30 kT/s en un lapso de 0.1 ms (16). Una cuidadosa revisión de los conocimientos sobre los efectos de los campos EM fue publicada en 2004 donde se detallan los efectos térmicos y los NO térmicos desde campos estáticos hasta campos pulsados (16).

En suma, para el diseño y verificaciones de instalaciones y entornos de equipos cuyos campos EM pueden afectar al paciente o a quien lo cuida, se respetan los valores de referencia resumidos en la Tabla 2.3 de acuerdo a la frecuencia. En cambio para el diseño de equipos que involucren elevados campos EM, el constructor debe recurrir a protocolos de medidas detalladas de TAE con simulaciones y maniqués normalizados.

En este párrafo se mostraron los efectos de las radiaciones del espectro EM conocido como radiaciones “no ionizantes” por oposición a las que tienen la capacidad de alterar la estructura química de los elementos. Entre las radiaciones ionizantes se encuentran los rayos X y los efectos de los radioisótopos utilizados en Medicina Nuclear en procedimientos como la Tomografía por Emisión de Positrones (PET). Referimos al lector a textos sobre Seguridad Nuclear para este tema, que no será tratado en este capítulo.

---

## **2.5 EFECTO DE LA CORRIENTE EN EL CUERPO HUMANO**

---

La seguridad de los equipos biomédicos es preocupación de quien los proyecta y de quien los opera en los hospitales. La concepción y realización de un equipo implican decisiones que tienden a reducir al mínimo los accidentes (por ejemplo perforación de un aislamiento de un transformador) y los efectos no deseados (por ejemplo las corrientes de fuga a tierra que recorren el cuerpo del paciente). En este párrafo se dan algunos órdenes de magnitud de las corrientes eléctricas que provocan molestias y daños a las personas que las reciben. En el párrafo siguiente se muestran las maneras de medir estas corrientes para asegurarse de que los equipos sean seguros.

La corriente continua actúa sobre el tejido biológico mediante la alteración de la polaridad de los tejidos, como se describe en el capítulo 3 sobre propagación de impulsos en el sistema nervioso. Dado que toda la transferencia de energía se hace por corrientes alternas y que las señales eléctricas son combinaciones de señales sinusoidales, nos limitamos aquí al estudio de los efectos de la corriente alterna en el cuerpo humano. La primera observación es que podemos percibir habitualmente una corriente de menos de 1 mA a 50 Hz cuando cerramos con ambas manos un circuito que la sostiene. La segunda observación es que al variar la frecuencia,

nuestra sensibilidad varía enormemente, como se muestra en la Figura 2.2. La curva del umbral de percepción, que pasa por 0.5 mA en frecuencias industriales, llega a decenas de mA para frecuencias superiores a 100 KHz. Este comportamiento es coherente con las medidas de conductividad eléctrica de los tejidos, que aumenta con la frecuencia (Figura 2.1) sugiriendo que a mayor frecuencia, menor resistencia a la corriente y por ende menor sensibilidad por disipación reducida. Es necesario tener en cuenta sin embargo que el mecanismo de percepción y de interferencia de la corriente con el tejido humano no se da únicamente por disipación ohmica y que en bajas frecuencias la corriente actúa como si fuera un elemento de comunicación fisiológica. En el capítulo 3 sobre conducción nerviosa el lector encontrará que la estimulación nerviosa es desencadenada por corrientes eléctrica y que los intercambios bioquímicos son influenciados por alteraciones de cargas eléctricas. En este capítulo se mencionaron previamente los estudios en curso sobre los efectos de los campos EM (sus corrientes inducidas) en la biología celular. Consideramos en este parágrafo solamente los efectos en agudo de la corriente, tal como se enfrentan en accidentes con los equipos o en las instalaciones eléctricas.

La Figura 2.4 resume el continuo de las acciones de la corriente en cuatro etapas, el umbral de percepción, la sensación dolorosa, el límite de corriente que le permite soltar el cable a un operario en buena salud y el inicio de problemas mayores como la dificultad para respirar y la fibrilación cardíaca. Todos estos valores son menores para las frecuencias industriales, hecho que permite recordar que la elección de los 50 Hz para la distribución de energía no fue sugerida por consideraciones de seguridad, si no por otras razones tecnológicas del momento. Una gráfica similar es publicada por Webster (10) donde se grafica solamente la corriente “let go” que aun permite soltar el cable.

El umbral de percepción es la corriente que es capaz de estimular algunas terminaciones nerviosas en la piel, que se propagan por el sistema nervioso periférico. Esta corriente es inferior a 1 mA para 50 Hz. Al aumentar la intensidad, la percepción se transforma en dolor hasta que la corriente es tal (del orden de 8 mA en 50 Hz) que los músculos no responden al intento de la persona de soltar el cable que está tocando. Esta medida fue definida por su relevancia en el estudio de las condiciones y riesgos en el trabajo, ya que es una situación que puede darse durante el mantenimiento de líneas de distribución de energía. Una corriente de 20 mA en frecuencias industriales provoca dificultades ventilatorias debido a contracciones involuntarias de varios músculos y estimulaciones nerviosas no previstas en la vida normal de la persona.

Al aumentar la corriente que recorre la persona, la densidad de corriente que atraviesa el corazón aumenta y llega a interferir con su función: corrientes del orden de los microA por el corazón (o sea superiores a varios mA de mano a mano) provocan una desorganización de las contracciones, conocida como “fibrilación” ventricular. Debido a la densidad de estímulos eléctricos que recibe, el tejido de los ventrículos deja de contraerse en forma ordenada y adquiere un movimiento similar a un temblor continuo, que no permite ni vaciarlos ni volver a llenarlos. La función



de bombeo se ve entonces disminuida hasta desaparecer, con consecuencias letales para el individuo si se prolonga por algunos minutos.

El pasaje de corrientes superiores a 1 A por el corazón tiene el efecto de contraer todo el músculo, sin permitirle relajación alguna mientras dura el estímulo. La aplicación de esta corriente por un tiempo corto mediante un pulso del orden de 10 ms actúa sin embargo como arranque ordenado del corazón, o “desfibrilación”. El proyecto de desfibriladores (internos, externos o sincronizados) se basa en esta característica del corazón, la de poder ser “re-iniciado” en términos electrónicos. Se describen estos fenómenos y los cardiodesfibriladores en el capítulo 4 sobre Cardiología Intervencionista.

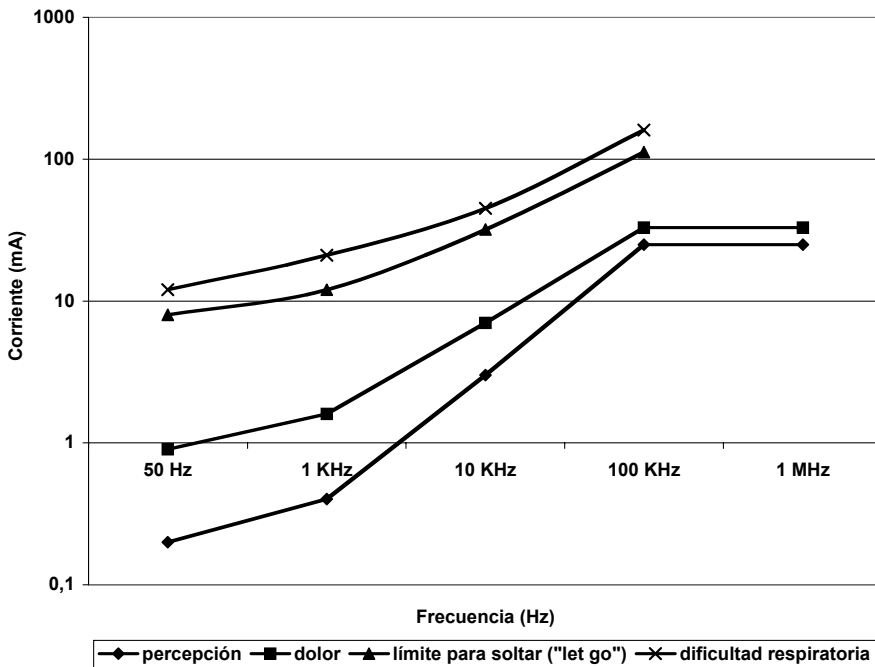


Figura 2.4 – Efectos de la corriente eléctrica en el hombre. Graficación de los valores publicados por la ICNIRP (6) sobre los efectos de corrientes eléctricas en el hombre (inducidas por campos EM o por contacto). Para cada efecto se grafica el valor mínimo que puede provocarlo: por ejemplo el umbral de percepción de corriente de 50 Hz es 0.2 a 0.4 mA y se grafica aquí 0.2 mA.

## 2.6 NORMAS DE SEGURIDAD Y PRUEBAS DE CONFORMIDAD

A los efectos de clasificar las situaciones de riesgo de los pacientes se distingue el **macroshock** del **microshock**, que se refieren a la modalidad de conexión. Si la corriente en estudio entra y sale del cuerpo por contactos que atraviesan la piel, el posible daño es atribuido a **macroshock**. En cambio si uno de los dos contactos es la superficie del corazón (por ejemplo con un catéter conectado a un desfibrilador externo) el paciente está sometido a un posible **microshock**. El efecto de la corriente

es el mismo: una densidad de corriente superior a un determinado límite afecta el corazón, pero en el **macroshock** se manejan corrientes varios órdenes de magnitud superior al **microshock** debido a que son distribuidas por todo el volumen del tórax. Un catéter que por falla del equipo haga circular 10 microA por el corazón (**microshock**) y una corriente de “mano a mano” superior a 50 mA (**macroshock**) tienen el mismo efecto de hacerlo fibrilar, lo que sugiere que el divisor resistivo constituido por el camino que pasa por el corazón con respecto al volumen del tórax es del orden de 1:5000. Este divisor tiene en cuenta todos los caminos que unen las dos manos, algunos de los cuales pasan por el corazón.

Las normas de seguridad para equipos biomédicos tienen en cuenta los valores de referencia presentados en este capítulo. Para verificar que no se den situaciones de riesgo para el paciente, las normas establecen procedimientos de medida rigurosos cuyo resultado de ensayo es determinante para certificar su cumplimiento. Para fijar desde ya los órdenes de magnitud de las corrientes que se toleran sin que ni el paciente ni el operador sufran consecuencias, la Tabla 2.4 presenta los valores máximos admitidos. Se distinguen los equipos que tienen conexiones al paciente de los que no tienen contacto con él, y a su vez se especifica un requerimiento más estricto para equipos pensados para una conexión aislada.

El límite de 10 microA está puesto para evitar provocar la fibrilación auricular en un paciente conectado mediante un catéter. La corriente existente luego de la primera falla está también limitada por un valor que está pensado para evitar daños mayores en el corto lapso en que se interrumpe el circuito automáticamente al detectar esa primera falla. Es de notar que estos valores de corriente máxima son pensados para pacientes adultos y que en caso de proyectar equipos para recién nacidos, cuya masa es dos órdenes de magnitud inferior, se deben limitar las corrientes en forma proporcional (12).

**Tabla 2.4 – Corrientes de Fuga Máximas para Equipos Eléctricos.**

Tipo de equipo	Corriente del chasis a tierra (microA)	Entre conexiones al paciente (microA)		
		1er falla		1er falla
Sin contacto con pacientes	100	500	-	-
Conexiones al paciente NO aisladas	100	300	10	100
Conexiones al paciente aisladas	100	300	10	50

Cifras tomadas de Webster (10).

La verificación de conformidad a las corrientes de fuga máximas de un equipo biomédico está detallada en las normas del sistema ISO y en particular en la norma ISO 60601 (13). Existen medidores de varias marcas (14) que facilitan la puesta en práctica de los protocolos, cuyos resultados deben figurar en las historias clínicas de cada equipo en uso. En particular al instalar y después de cada acción susceptible de alterar las características de seguridad de un equipo, es recomendable aplicar los protocolos y documentar las cifras obtenidas.

---

## 2.7 PROGRAMACIÓN SEGURA

---

Programar un dispositivo significa confiar su comportamiento a un conjunto de reglas y algoritmos que tomarán decisiones a lo largo de toda su vida útil al lado del paciente, y a veces en su interior. Los datos en base a los cuales se programa la operación del equipo son variables internas y externas, que pueden sufrir variaciones imprevistas a consecuencia de fallas o de la modificación paulatina de características de algunos componentes. La confiabilidad del equipo que comprende elementos programados aumenta si se prevén las fallas que pueden ocurrir, disponiendo secuencias de recuperación, alarma o detención según el caso. Este primer nivel de seguridad es importante pero no suficiente porque la diversidad de las posibles fallas, aun las del propio procesador que ejecuta el programa, es muy grande y sus combinaciones imposibles de encasillar.

Por lo tanto se introducen en la implementación de los programas unos puntos de llegada seguros a los cuales derivar el comportamiento del equipo ante cualquier situación imprevista. El carácter no previsto de una situación puede ser el resultado de algún olvido en fase de proyecto (que será probablemente subsanado en versiones siguientes) pero también puede ser debido a una falla. En este caso es de importancia fundamental que la ejecución del programa se dirija a un punto de operación seguro. Los elementos de programación segura incluyen el manejo de memoria sin uso, la especificación de opciones sin recurrir a deducciones indirectas y el uso modular de código probado encapsulado.

### MEMORIA SIN USO

Se evitan comportamientos imprevistos potencialmente peligrosos si se rellenan áreas de memoria no utilizada por largas secuencias de operaciones nulas (NOP en algunos lenguajes de Assembler) terminadas con un salto a la rutina de “punto seguro de recuperación de fallas”. Por ejemplo:

```
NOP  
NOP  
JUMP rutina_error
```

### EVITAR DEDUCCIONES INDIRECTAS

Se controla mejor el desempeño de un programa si se especifica, en las instancias de bifurcación o de selección, el valor y la situación esperada por el proyecto, evitando las deducciones “por descarte” o de tipo “implícito”. Estas deducciones son muy comunes en el comportamiento humano que se basa en presupuestos vagamente lógicos, pero puede provocar resultados incontrolados en caso de primera falla. Por ejemplo consideramos una variable TEMP de tipo entero de un programa que vale 1 si la temperatura es inferior a 35 grados y que vale 2 si es superior o igual a 35

grados. Un programa que se bifurque según la temperatura esté por encima o por debajo de 35 grados podría cumplir su función si se programara:

```
IF TEMP=1 THEN rutina_calienta
ELSE rutina_enfria
```

Sin embargo un error de programa, un desperfecto de detección del termistor o una falla de memoria que transforme un valor 1 en 3 por rotura del segundo bit llevaría a un enfriamiento indefinido, que si fuera de la sangre en transfusión tendría consecuencias indeseables, típicas de un equipo inseguro. Se plantea entonces la bifurcación en forma correcta de la siguiente manera:

```
IF TEMP=1 THEN rutina_calienta
IF TEMP= 2 THEN rutina_enfria
JUMP rutina_error
```

Los entornos de programación con ayudas y encapsulamientos para el programador obligan a poner en práctica adaptaciones de este concepto manteniendo el objetivo de seguridad.

## **MÓDULOS Y ENCAPSULAMIENTO**

Las tendencias actuales de ingeniería de la programación coinciden todas en recomendar proyectar la programación en forma modular para facilitar la comprobación de módulos y para poder re utilizar código confiable. La programación orientada a objetos permite lograr niveles de seguridad mayores porque el intercambio entre módulos está claramente explicitado (reduciendo posibles errores) y por la utilización de código ya probado y seguro.

---

## **2.8 CRITERIOS DE PROYECTO DE EQUIPOS BIOMÉDICOS**

---

Habiendo visto los efectos dañinos que pueden producir las ondas EM y las corrientes en el paciente y en quien opera los equipos médicos y conociendo los peligros de una programación descuidada de las computadoras que forman parte del instrumental, nos proponemos ahora examinar los criterios generales a tener en cuenta durante el proyecto.

Aunque parezca obvio repetirlo en un texto de ingeniería, la primera característica de un buen proyecto es su simplicidad. Cuanto más simple la propuesta que cumple con la especificación, mejor el diseño. La búsqueda de simplicidad del Ingeniero Biomédico va más allá del respeto de la especificación inicial emanada del usuario clínico o de quien concibe un nuevo instrumento, porque el ingeniero tiene la responsabilidad de redactar esa especificación y por lo tanto propondrá

simplificaciones en las sesiones de definición con los clínicos. Esta habilidad de entrever el producto final a través del cúmulo de expectativas y entusiasmos de los futuros usuarios es muy importante para lograr especificaciones cuya factibilidad pueda ser demostrada en un prototipo exitoso.

Durante todo el desarrollo del proyecto, el Ingeniero Biomédico tiene presente los aspectos de seguridad del paciente y del operador, sabiendo que todo elemento que incluye es potencialmente dañino si no es utilizado adecuadamente. Esta preocupación constante se traduce en decisiones de proyecto, en la elección de componentes y en el cuidado de la documentación y posibilidad de verificación de su tarea, directamente relacionada con la calidad del producto y por ende con su seguridad.

Además de la simplicidad y de la seguridad en el diseño, el Ingeniero Biomédico prevé el comportamiento del dispositivo o programa que desarrolla, una vez que se rompe o deja de funcionar. Una tostadora de pan puede apagarse por calentamiento excesivo, pero este mecanismo no es adecuado para equipos cuya operación afecta el tratamiento o el control de un paciente. En caso de falla, el equipo debe comportarse con la máxima seguridad para el paciente y su entorno. Este criterio de diseño se refiere a dispositivos mecánicos, eléctricos o de programa almacenado por igual. En algunos casos se recurrirá a la **redundancia** de elementos o de bloques y en otros a la “degradación controlada de funciones”.

La redundancia de elementos en un proyecto consiste en prever más de una instancia para cumplir una función. El segundo paracaídas que lleva el paracaidista es redundante porque entra en acción solamente si falla el principal. Es habitual en las instalaciones eléctricas tener más tomacorrientes que los necesarios y fuentes de energía alternativas conectadas a generadores de seguridad con arranque automático en caso de falla de suministro. Estos elementos constituyen redundancias destinadas a evitar interrupciones en las funciones de cuidado de la salud o de mantenimiento en vida de pacientes críticos (“life support devices” en inglés). En el proyecto de equipos biomédicos no es habitual incorporar elementos redundantes porque aumentar la cantidad de componentes conlleva una disminución de la confiabilidad ya que la misma probabilidad de falla aplicada al doble de componentes significa cerca de la mitad de tiempo entre fallas esperado.

Para los sistemas de misión crítica, como son algunos equipos biomédicos, que tienen múltiples funciones de cierta complejidad, se considera el concepto de “degradación controlada de funciones” (conocida en inglés como “gracefully degrading systems”) (15). Consideramos un marcapasos cuya modalidad de estimulación programada es la de responder a la ausencia de contracciones ventriculares y auriculares para estimular respectivamente ventrículos o aurículas. Si por alguna razón el circuito de detección (a veces llamado “sensado” del inglés “to sense”) de latidos espontáneos falla, el marcapasos pasa a operar en una modalidad menos sofisticada pero sigue operando para mantener el paciente en vida en caso no haya más latidos, como se describe en el capítulo 5 sobre proyecto de marcapasos. Esta modalidad puede ser la de estimular continuamente a una frecuencia segura, en cuyo

caso se da la “degradación controlada” de funciones, evitando las consecuencias de la detención de la prótesis con graves consecuencias.

---

## 2.9 ANTICIPACIÓN SOBRE ASPECTOS DE SEGURIDAD

---

La complejidad de interconexiones entre equipos biomédicos y su número creciente están haciendo que su operación segura sea una tarea difícil y que ocupará una porción creciente del esfuerzo profesional en los hospitales. En el capítulo 19 sobre Mantenimiento se mencionan algunos criterios de gestión para asegurar un servicio óptimo a los pacientes involucrando como “socios” a los responsables del instrumental junto con los prestadores de salud. La propuesta allí especificada puede considerarse un anticipo de modalidad de gestión con repercusiones en la seguridad, siempre y cuando el desempeño de los equipos sea parte del contrato. Las rutinas de verificación, calibración y mantenimiento, que ocupan un tiempo no despreciable en los centros asistenciales, deberán ser generalizadas y obligatorias para lograr un elevado nivel de calidad documentada.

En el momento actual los criterios de seguridad incluidos en el proyecto de un equipo no anticipan el fin de su vida útil, dando por sentado que operará indefinidamente o que el departamento comercial del fabricante logrará vender a tiempo un nuevo equipo. Anticipamos que los proyectos de las próximas décadas serán más estrictos en incorporar avisos de obsolescencia planificada y eventualmente cierre de funciones para evitar fallas por desgaste de componentes. De la misma manera que los productos perecederos tienen una vida útil para ser consumidos, los equipos biomédicos o sus partes tendrán límites establecidos por una proyección plausible de operación segura. El mecanismo más simple ya existe en algunos equipos y consiste en avisar y luego en no ejecutar funciones pasado un determinado número de horas de operación de un componente crítico. En los próximos años el diseño de los equipos biomédicos incluirá la generalización de las tareas de mantenimiento y gestión mediante la anticipación de situaciones de posible falla. Las características de seguridad presentes en equipos de gran porte y costo será llevado al proyecto de equipos menores con la consiguiente mejora del nivel de seguridad del conjunto de los equipos.

---

## 2.10 BIBLIOGRAFÍA

---

- 1 Código de seguridad 6, sobre límites de exposición en la gama de 3 KHz a 300 GHz, del gobierno de Canadá <http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/pcrcc/publication/99dhm237/tdm.htm> visto el 22 de junio de 2004.
- 2 de Salles AA, C. E. Fernández “Riesgos a la Salud Provocados por los Teléfonos Celulares Móviles - Una Discusión Reabierto: Los Efectos a Largo Plazo” INFOSUIS, número 6, diciembre 1999, disponible en [http://www.suis.org.uy/infosuis/temas/temas\\_06-1.shtml](http://www.suis.org.uy/infosuis/temas/temas_06-1.shtml) visto en noviembre 2006.
- 3 MacArthur, John “Cell phones and the brain”, 2000 [www.fi.edu/brain](http://www.fi.edu/brain) vista julio 2006.

- 4 "The Antenna Tower Struggle" sobre la instalación de antenas en una localidad de EEUU [http://www.citymtnviews.com/antenna\\_tower.php4](http://www.citymtnviews.com/antenna_tower.php4) visto el 22 de junio de 2004.
- 5 Doll R, Hill AB. "Lung cancer and other causes of death in relation to smoking; a second report on the mortality of British doctors". *Br Med J*. 1956 Nov 10;12(5001):1071-81.
- 6 ICNIRP International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection "Recomendaciones para limitar la exposición a campos eléctricos, magnéticos y electromagnéticos (hasta 300 GHz)", [www.icnirp.de](http://www.icnirp.de)
- 7 BROOKS <http://www.brooks.af.mil/AFRL/HED/hedr/reports/handbook/tbl-48.htm> visitado en agosto 2006.
- 8 Hartman, R, J Lobo, M Ruétalo y F Simini "IMPETOM - I Reconstrucción tomográfica de imágenes a partir de medidas de impedancia eléctrica" INFOSUIS, número 15, diciembre 2002, disponible en [http://www.suis.org.uy/infosuis/temas/temas\\_15-3.shtml](http://www.suis.org.uy/infosuis/temas/temas_15-3.shtml) visto en noviembre 2006.
- 9 *Revista "Physiological Measurement"* special issue on Electrical Impedance Tomography 24, 2003.
- 10 Webster, JG "Medical Instrumentation. Application and Design", Third Ed. John Wiley & Sons, Inc, New York, 1998.
- 11 UNEP/OMS «Electromagnetic Fields (300 Hz - 300 GHz)» Environmental Protection Criteria 137, Geneva, 1993.
- 12 Basalo, S; Deambrosi, H; Pravia, C; Simini, F. - Seguridad del paciente en el proyecto de transductores de presiones áreas con elementos piezo-resistivos. *Rev. bras. engenh, Cadernos de Engenharia Biomedica*; 6(1):21-8, 1989.
- 13 Norma ISO 60601 descrita en <http://www.iec.ch> visto en noviembre 2006.
- 14 DALE "Manual de uso del verificador de corrientes de fuga" (Dale Technologies) disponible en [http://www.daletech.com/main/product\\_info.php-cPath=21&products\\_id=32.htm](http://www.daletech.com/main/product_info.php-cPath=21&products_id=32.htm)
- 15 Grompone J, Jerusalmi J y Simini F "TElex Switching by microcomputer networks", *Communications internacional*, Volume 10 number 6, pages 60-65, June 1883.
- 16 McKinlay, AF, S G Allen, R Cox, P J Dimbylow, et al Review of the Scientific Evidence for Limiting Exposure to Electromagnetic Fields (0-300 GHz), Documents of the NRPB: Volume 15, No. 3, disponible en [http://www.hpa.org.uk/radiation/publications/documents\\_of\\_nrpbf/pdfs/doc\\_15\\_3.pdf](http://www.hpa.org.uk/radiation/publications/documents_of_nrpbf/pdfs/doc_15_3.pdf)

# 3

## GENERACIÓN DEL IMPULSO NERVIOSO Y ACTIVACIÓN DE LA CONTRACCIÓN MUSCULAR

**Gustavo Brum**

---

En los seres vivos la recepción de información del entorno así como el control de los efectores requiere mecanismos que permitan transmitir información codificada desde y hacia los centros nerviosos en forma rápida y eficiente. Los animales superiores cuentan con un sistema nervioso desarrollado capaz de satisfacer esta demanda y que utiliza como mecanismo fundamental para este fin el potencial de acción, un cambio estereotipado del potencial de la membrana celular, que ocurre en el rango de los milisegundos y que se propaga a lo largo de los nervios. Este capítulo no pretende otra cosa que describir en forma somera los mecanismos básicos involucrados en la generación del potencial de acción con el objetivo de orientar al lector no familiarizado en esta temática en la selección de la bibliografía más adecuada para sus intereses. Trataremos previamente, en forma sucinta, el potencial de reposo de la célula y posteriormente introduciremos algunos conceptos básicos sobre canales iónicos. Estos últimos conceptos se aplican tanto a células excitables como no excitables ya que éstas presentan también un potencial de reposo negativo, pero a diferencia de las primeras no generan potenciales de acción. Dado el interés que puede tener para los diseñadores de equipamiento médico, incluiremos algunos aspectos relacionados con el control de la liberación de calcio en el músculo, proceso que pone en marcha la contracción muscular.

---

### 3.1 POTENCIAL DE REPOSO

---

Los cambios de potencial en las membranas biológicas, así como el potencial de reposo involucran el movimiento de iones entre el medio intra y extracelular. La distribución iónica no es simétrica a ambos lados de la membrana celular por lo que se establecen gradientes de concentración (ver Tabla 3.1). Estos gradientes y las diferencias de potencial entre los compartimientos intracelular y extracelular determinan la magnitud y el sentido de los flujos iónicos. Estos obedecen las leyes de la difusión siendo la principal barrera la propia membrana celular que posee una permeabilidad específica para cada especie iónica. El metabolismo celular mantiene estas diferencias de concentración a expensas de mecanismos de transporte activo



como la bomba de Na/K que hidroliza una molécula de ATP por cada ciclo de transporte. Las asimetrías de concentración iónica y la selectividad de la membrana celular determinan que en condiciones de reposo se registre un potencial de membrana del orden de los -70 a -90 mV ( $V_m = V_{int} - V_{ext}$ ). Partiendo de que la densidad de flujo ( $\Phi$ ) de una especie iónica determinada va a depender del potencial y del gradiente de concentración podemos escribir:

$$\Phi = -\mu z[C] \partial V/\partial x - D \partial [C]/\partial x \quad (1)$$

Donde en el primer término  $\mu$  corresponde a la movilidad iónica ( $\text{cm}^2/\text{Vs}$ ),  $z$  la valencia del ión y  $C$  su concentración ( $\text{moles}/\text{cm}^3$ ).  $D$  en el segundo término es el coeficiente de difusión ( $\text{cm}^2/\text{s}$ ) que de acuerdo a la relación de Einstein puede ser expresado como  $kT\mu/q$  donde  $k$  es la constante de Boltzmann ( $1.38 \times 10^{-23} \text{J}/^\circ\text{K}$ ),  $T$  la temperatura absoluta y  $q$  la carga del ión. Sustituyendo en (1)  $D$  por esta última expresión y dividiendo por el número de Avogadro obtenemos la formulación clásica de la ecuación de Nernst-Planck que nos permite calcular la densidad del flujo de iones ( $\text{moles}/\text{cm}^2\text{s}$ ):

$$\Phi = -(uz[C] \partial V/\partial x + uRTF^{-1} \partial [C]/\partial x) \quad (2)$$

donde  $u$  es la movilidad molar ( $\text{mol cm}^2/\text{V s}$ ),  $F$  corresponde a la constante de Faraday ( $96500 \text{ C/mol}$ ) y  $R$  la constante de los gases ( $8.13 \text{ J/mol K}$ ). Una vez conocida la densidad de flujo multiplicándola por la valencia del ión y la constante de Faraday obtenemos la densidad de corriente ( $\text{A}/\text{cm}^2$ ).

$$I = \Phi z F \quad (3)$$

Cuando la membrana es permeable a una sola especie iónica podemos encontrar un potencial al cual la corriente a través de la misma es nula. Este es el potencial de equilibrio del ión que está dado por la ecuación de Nernst (4)(ver 8) y a la cual se llega combinando las ecuaciones (2) y (3) :

$$E_{eq} = RT/zF \ln ([C]_{ext}/[C]_{int}) \quad (4)$$

La Tabla 3.1 resume valores típicos de concentración de los iones más importantes para una célula de mamífero en condiciones fisiológicas y los potenciales de equilibrio ( $E_{eq}$ ) correspondientes.

**Tabla 3.1 – Concentración de iones en células de mamíferos.**

Ion	$[C]_{int}$ (mM)	$[C]_{ext}$ (mM)	$E_{eq}$ (*) (mM)
$K^+$	140	5	-89
$Na^+$	10	145	71
$Cl^-$	5	110	-83
$Ca^{2+}$	$10^{-4}$	1.8	131

\*  $T = 37^\circ\text{C}$

La facilidad con que los iones atraviesan la membrana celular difiere según la especie iónica. La densidad de flujo cuando  $V_m=0$  o el soluto no tiene carga está dada por el segundo término de la ecuación (2) que no es otra cosa que la ley de Fick de la difusión:

$$\Phi = - Dd[C]/dx \tag{5}$$

Si asumimos que la concentración varía en forma lineal con la distancia en el espesor de la membrana, entonces podemos sustituir  $d[C]/dx$  por  $\Delta[C]/l$  donde  $l$  es el espesor de la membrana y definir la permeabilidad  $P$  como  $D/l$  de modo que la densidad de flujo quedaría expresada ahora como

$$\Phi = - P\Delta[C] \tag{6}$$

Normalmente la solubilidad del soluto en la membrana difiere de la del soluto en el medio que baña la membrana por lo que es necesario introducir el coeficiente de partición ( $\beta$ ) en la definición de permeabilidad.

$$P = D\beta/l \tag{7}$$

Partiendo de la ecuación de Nernst-Planck para la corriente de membrana (ec.3), asumiendo que los iones se mueven independientemente a través de la membrana y que el campo en el espesor de la misma es constante se derivó la ecuación de Goldman-Hodgkin y Katz (GHK) (6,10) que permite calcular el potencial de membrana tomando en cuenta las permeabilidades ( $P_x$ ) de los distintos iones y sus concentraciones a ambos lados de la membrana:

$$V_{mem} = RT \ln \frac{P_K[K^+]_{ext} + P_{Na}[Na^+]_{ext} + P_{Cl}[Cl^-]_{int}}{P_K[K^+]_{int} + P_{Na}[Na^+]_{int} + P_{Cl}[Cl^-]_{ext}} \tag{8}$$

Esta ecuación predice en forma bastante aproximada el potencial de reposo ( $V_p$ ) de la célula. En condiciones fisiológicas la permeabilidad al  $K^+$  es aproximadamente 30 veces mayor que la de  $Na^+$  por lo que el potencial de reposo va a estar próximo al potencial de equilibrio del  $K^+$ . Cambios en la concentración de  $K^+$  determinarán que el potencial de reposo varíe como se deduce de la ecuación de GHK.

---

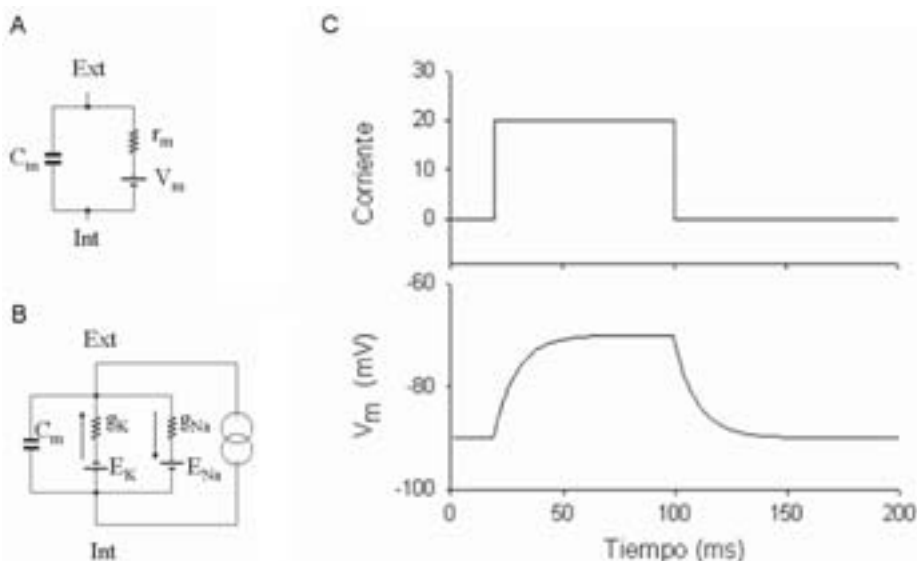
### 3.2 PROPIEDADES ELÉCTRICAS DE LA MEMBRANA CELULAR

---

La membrana bañada por los medios intra y extracelular presenta un comportamiento eléctrico característico. El circuito equivalente se representa en la Figura 3.1 y está constituido por un condensador en paralelo con un circuito serie formado por un generador y una resistencia. El generador representa el potencial de reposo de la

membrana. Si una corriente atraviesa la membrana presentará dos componentes uno que fluye a través del capacitor y otro que circula por la rama resistiva:

$$I_m = C_m \, dV_m/dt + V_r/R_m \quad \text{donde } V_r = V_m - E_m \quad (9)$$



**Figura 3.1 – Circuito equivalente de la membrana celular.** En A se representa el circuito equivalente de una célula esférica donde  $V_m$  corresponde al potencial de reposo y  $r_m$  y  $C_m$  a la resistencia y capacidad de membrana respectivamente. En B se separan los componentes correspondientes a las conductancias de  $Na^+$  y  $K^+$  con sus respectivos potenciales de equilibrio. Las flechas indican el sentido de la corriente cuando la corriente inyectada es nula y por lo tanto el potencial de membrana constante. C Respuesta del circuito a un pulso de corriente.

La capacidad de la membrana  $C_m$  es del orden  $1 \mu F/cm^2$  para todas las células. La resistencia de membrana  $R_m$  de una célula en reposo es relativamente estable, pero cambia significativamente, como veremos más adelante, cuando la membrana es despolarizada. Cuando nos referimos a corrientes iónicas en general se utiliza el concepto de conductancia. Así la corriente de  $Na^+$  se expresa como:

$$I_{Na} = g_{Na} (V_m - E_{Na}) \quad (10)$$

Donde  $E_{Na}$  representa el potencial de Nernst para el  $Na^+$  y  $g_{Na}$  la conductancia de la membrana para este ión. La corriente iónica total resulta de la suma de todos los componentes iónicos:

$$I_i = I_{Na} + I_K + I_{Cl} \quad (11)$$

En el caso de una membrana que fuera permeable exclusivamente al  $Na^+$  y al  $K^+$  (Figura 3.1B) la corriente sería dada por:

$$I_m = CdV/dt + g_{Na}(V_m - E_{Na}) + g_K(V_m - E_K) \quad (12)$$

Se puede deducir que cuando la corriente neta es nula

$$V_m = (g_{Na} E_{Na} + g_K E_K) / (g_{Na} + g_K) \quad (13)$$

Esta expresión muestra que en el reposo, donde la conductancia al Na<sup>+</sup> es muy baja, el potencial de membrana va a estar muy próximo al potencial de equilibrio del K como vimos anteriormente al presentar la ecuación de GHK.

Otro aspecto a destacar son las propiedades temporales y espaciales de la membrana celular. En el circuito equivalente esquematizado en la Figura 3.1 la aplicación de un pulso de corriente rectangular entre el medio intracelular y el extracelular generará un cambio en el potencial de membrana como el representado en C. La solución obtenida a partir de la ecuación (9) nos da el curso temporal del cambio de potencial durante el pulso:

$$\Delta V_m = I_m R_m (1 - e^{-t/\tau_m}) \quad (14)$$

con  $\tau_m = R_m C_m$

Luego de finalizado el pulso V<sub>m</sub> retornará al valor de reposo siguiendo un curso exponencial decreciente con iguales parámetros.

Lo anterior se aplica a células esféricas, en el caso de células cilíndricas debemos considerar además la atenuación que se produce en el cambio de potencial a medida que nos alejamos del sitio de aplicación de la corriente. El caso típico es el de los axones donde se recurre a la teoría del cable para describir los cambios de potencial. Si visualizamos la membrana de un axón como un cilindro y lo representamos como una serie de circuitos elementales conectados por resistencias que representan la resistencia interna del axón R<sub>i</sub> y la del medio extracelular R<sub>e</sub><sup>1</sup> tendremos que al aplicar un pulso de corriente en un punto, ésta circulará a lo largo del axón y a través de su membrana. Asumiendo R<sub>e</sub> nula, V<sub>m</sub> cambiará de acuerdo a (ver la Figura 3.2A)

$$\partial V_m / \partial x = -r_i i_i \quad (15)$$

a su vez  $\partial i_i / \partial x = -i_m \quad (16)$

combinando estas ecuaciones con la (9) obtenemos la ecuación del cable:

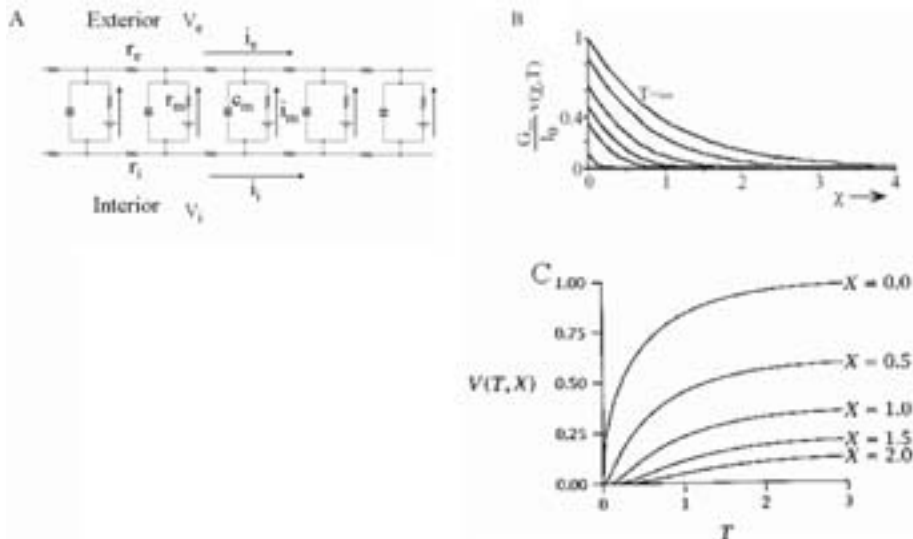
$$\partial^2 V_m / \partial x^2 r_i = C_m \partial V_m / \partial t + V_m / r_m \quad (17)$$

1 Dado que en condiciones experimentales el axón se encuentra en un medio de baja resistividad, en general se asume que es nula.

que multiplicada por  $r_m$  nos da

$$\lambda^2 \partial^2 V_m / \partial x^2 = \tau_m \partial V_m / \partial t + V_m \tag{18}$$

definiendo la constante de espacio  $\lambda = \sqrt{r_m / r_i}$  o  $\lambda = \sqrt{r_m / (r_i + r_e)}$  cuando  $r_e$  no es despreciable.



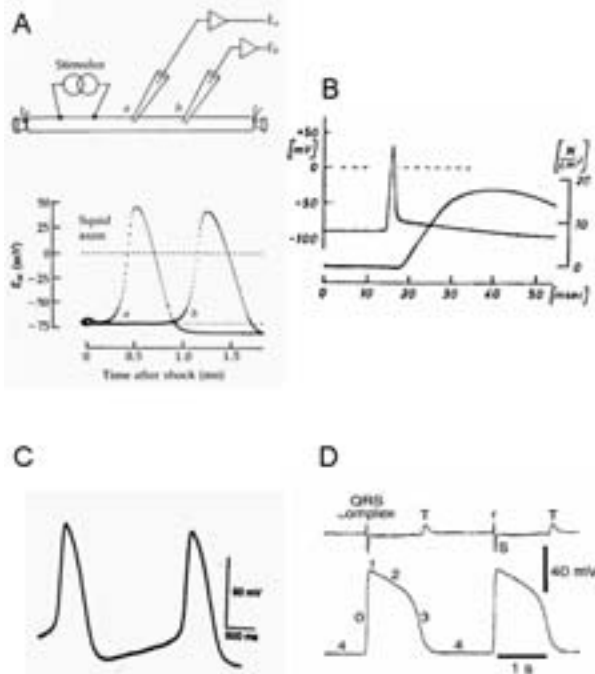
**Figura 3.2 – Circuito equivalente del axón.** En A se representa el circuito equivalente de una célula cilíndrica. Cuando se inyecta corriente en la célula la corriente circulará a través de la membrana, a lo largo del axoplasma y retornará por el medio extracelular como indican las flechas. B Al aplicar un pulso cuadrado de corriente saliente a través de la membrana el cambio de potencial se atenúa con la distancia al punto de inyección. Se muestra el cambio en el potencial de membrana en función de la distancia a distintos tiempos del comienzo del pulso. C. Se representa el curso temporal del cambio de potencial registrado a distancias crecientes del punto de inyección. (B y C modificado de 11)

La solución de estado estacionario de esta ecuación nos muestra que el cambio de potencial se atenúa exponencialmente a medida que nos alejamos del sitio de inyección de la corriente (Curva  $T \rightarrow \infty$  en la Figura 3.2B). La parte C de la figura muestra el curso temporal del cambio en  $V_m$  obtenido en respuesta a un pulso de corriente a diferentes distancias.  $\tau$  y  $\lambda$  son dos parámetros sumamente importantes ya que, como veremos más adelante, intervienen en la determinación de la velocidad de propagación del potencial de acción. Para una discusión detallada de estos aspectos se recomienda consultar el libro de Jack y col. (11).

### 3.3 EL POTENCIAL DE ACCIÓN

La transmisión de señales a largas distancias no es posible en base a la propagación electrofónica descrita anteriormente. Al aplicar un pulso de corriente que lleve el potencial de membrana por encima de cierto valor se obtiene una respuesta carac-

terística estereotipada que se denomina potencial de acción. Esta respuesta obedece a drásticos cambios en la permeabilidad de la membrana a los diferentes iones que veremos más adelante. Lo característico del potencial de acción es que se propaga a lo largo del axón a una velocidad constante con un curso temporal y una amplitud también constante y sin decremento. Los mecanismos que generan el potencial de acción involucran cambios en la conductancia de la membrana a los distintos iones en respuesta a variaciones en el potencial de la misma y se desarrollan con un curso temporal característico para cada uno de ellos.



**Figura 3.3 – Potencial de acción.** **A** Potencial de acción registrado en un axón gigante de calamar a distancias a y b del sitio de aplicación del estímulo (Tomado de 8). **B** corresponde al registro simultáneo del potencial de acción y la contracción en una fibra aislada de músculo esquelético (Tomado de Hodgkin y Horowicz J Physiol 136:17P, 1957). **C** muestra potenciales de acción típicos del nodo sinusal. Obsérvese que la actividad es automática y su frecuencia depende de la pendiente de la fase de despolarización que sigue al potencial de acción. **D** Potenciales de acción de músculo cardíaco ventricular. Compárese la escala temporal con el del nervio. En la parte superior se muestra el registro electrocardiográfico correspondiente.

En la Figura 3.3 se presentan potenciales de acción registrados mediante microelectrodos en distintos tejidos excitables. Estos electrodos son fabricados con capilares de vidrio estirados a fuego que se llenan con una solución saturada de cloruro de  $K^+$  y que a través de un alambre de plata en su interior se conectan con el amplificador de medida. Este electrodo se monta en un dispositivo de micromanipulación que permite mediante pequeños desplazamientos atravesar la membrana celular y medir el potencial dentro de la célula. En A se muestra el potencial de acción de un

axón gigante de calamar. Este preparado fue usado extensivamente en la disciplina para estudiar los mecanismos involucrados en la génesis del potencial de acción. La señal presenta dos fases características, una fase de despolarización rápida inicial seguida de una segunda fase donde la membrana se repolariza hasta su valor de reposo. Nótese que durante cierto tiempo el potencial de la membrana cambia su polaridad, a esta fase se la denomina “overshoot”. La parte B muestra un potencial de acción típico del músculo esquelético, muy similar al del axón. En la parte C se esquematizan potenciales de acción de una célula marcapaso. Estas células localizadas en los nodos cardíacos disparan potenciales de acción en forma espontánea y controlan la frecuencia de las contracciones cardíacas. Finalmente en D se presentan potenciales de acción registrados en músculo ventricular cardíaco donde se destaca la segunda fase conocida como fase de meseta. Véase que en este caso la duración está en el rango de los cientos de ms, mientras que el potencial de acción del axón dura de 1 a 2 ms. Para comprender los cambios que ocurren a nivel de la membrana durante un potencial de acción es necesario poder medir las corrientes iónicas para determinar sus propiedades. Para ello se desarrolló la técnica de control de voltaje. El esquema de la Figura 3.4A muestra un circuito típico. El circuito fija el potencial de la membrana inyectando la corriente necesaria para mantener nula la diferencia entre el potencial de membrana medido y el comando. La corriente que suministra el sistema para lograrlo corresponde a las corrientes iónicas transmembrana más los componentes lineales capacitivos y resistivos. En el esquema de la derecha se ilustra la respuesta a un pulso de comando aplicado a una célula en estas condiciones. En el registro de corriente se identifican los componentes lineales mencionados y componentes no lineales. Estos últimos corresponden a las corrientes iónicas transportadas fundamentalmente por  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ . Recurriendo a bloqueantes selectivos de las permeabilidades de membrana es posible determinar la contribución de cada uno de los iones involucrados a la corriente total. La parte B de la Figura 3.4 muestra corrientes registradas en un axón gigante de calamar en respuesta a pulsos de amplitud creciente en presencia de distintos bloqueantes. A la izquierda se muestra el efecto de la TTX, una potente toxina que bloquea específicamente los canales de  $\text{Na}^+$ . Se observa una corriente de  $\text{K}^+$  saliente que varía con el tiempo y con la amplitud del pulso. El bloqueo de los canales de  $\text{K}^+$  (derecha) con tetraetilamonio (TEA) separa el componente de corriente de  $\text{Na}^+$ . Este componente también presenta dependencia temporal y del voltaje. El curso temporal es más complejo que el del  $\text{K}^+$  ya que la corriente decae espontáneamente luego de alcanzar el máximo, proceso denominado inactivación. Hodgkin y Huxley en el año 1952 (9) propusieron un modelo para describir las conductancias de membrana que generan las corrientes descritas. Este modelo se publicó en el último artículo de una serie donde los autores presentan un pormenorizado estudio de las conductancias de membrana realizado con la técnica de control de voltaje que había sido desarrollada pocos años antes. El modelo (HyH) asume que la corriente atraviesa la membrana por poros o canales con una o más compuertas controladas por el voltaje transmembrana. Por ejemplo para la corriente de  $\text{K}^+$ , cada compuerta está representada por el siguiente esquema de primer orden:

$$\begin{array}{c}
 \alpha \\
 n \longleftrightarrow 1-n \\
 \beta
 \end{array}$$

donde **n** representa la fracción de compuertas en una de las posiciones. HyH asumen que el poro de K tiene cuatro partículas que controlan el pasaje. La corriente de K se describe por lo tanto con el siguiente formalismo:

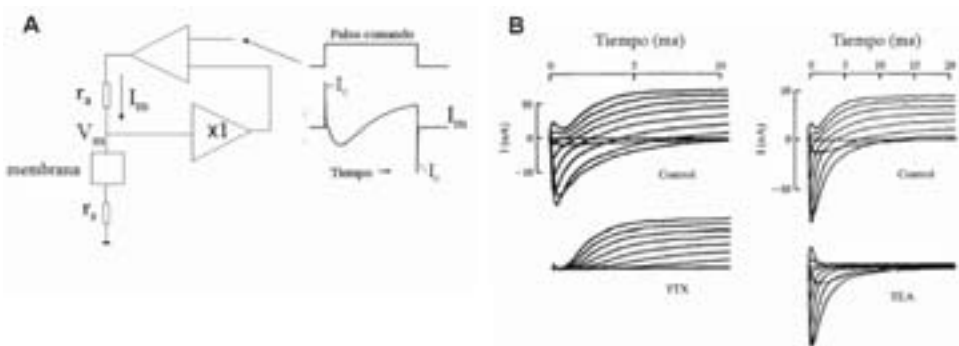
$$I_K = g_K (V_m - E_K) \text{ donde } g_K = n^4 G_K \tag{20}$$

**n** es una variable que depende del tiempo y el voltaje y  $G_K$  la conductancia máxima. Frente a un cambio de potencial **n** varía de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$n = n_\infty - (n_\infty - n_0) (1 - e^{-t/\tau}) \tag{21}$$

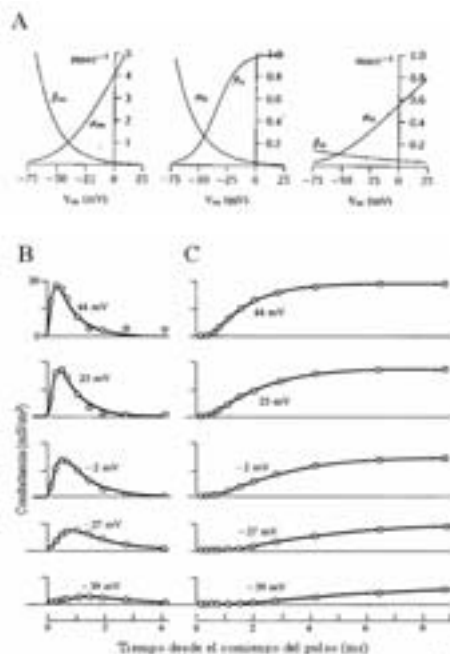
donde  $\tau = 1 / (\alpha + \beta)$

$\alpha$  y  $\beta$  son constantes de velocidad que dependen del potencial como se muestra en la Figura 3.5. La cuarta potencia es necesaria para ajustar adecuadamente los datos experimentales e implica, como dijimos, la existencia de cuatro compuertas idénticas e independientes que deben abrirse para permitir el flujo iónico a través del canal. La corriente de Na se describe con un formalismo equivalente pero es necesario agregar una variable que describa la inactivación **h**. Esta variable disminuye con la despolarización y representa una compuerta que en el reposo se halla en estado abierto y se cierra al despolarizar la membrana. **m** representa la variable de activación equivalente a **n** de la corriente de K.



**Figura 3.4 – Corrientes iónicas.** En A se esquematiza el circuito de control de voltaje.  $r_a$  corresponde a la resistencia de acceso y  $r_s$  al componente serie, ambas están dadas principalmente por la resistencia de los electrodos. A la derecha se representa el pulso de voltaje aplicado y las corrientes que se verifican.  $I_c$  corresponde al componente capacitivo. La fase entrante al componente de Na y la saliente al de K. En B se muestran corrientes de membrana en respuesta a pulsos de amplitud creciente antes y después de la aplicación de bloqueantes. A la izquierda se muestran las corrientes de K registradas luego de la aplicación de TTX a la derecha las de Na luego de aplicar TEA (tetraetilamonio). (Parte B modificada de B.Hille Prog.Biophys.Mol.Biol. 21, 1-32, 1970)





**Figura 3.5 – Conductancias iónicas.** **A** dependencia del voltaje de las constantes cinéticas que controlan la activación y la inactivación de la conductancia al Na (ver texto). **B** Conductancias calculadas a partir de las corrientes de Na (izquierda) y K (derecha) registradas en respuesta a pulsos de amplitud creciente. (Modificado de 8)

$$I_{Na} = g_{Na} (V_m - E_{Na}) \quad g_{Na} = m^3 h G_{Na}$$

Las diferentes cinéticas de **m** y **h** explican que la conductancia primero aumente para luego decaer. La corriente de membrana quedaría expresada con una ecuación equivalente a la (12):

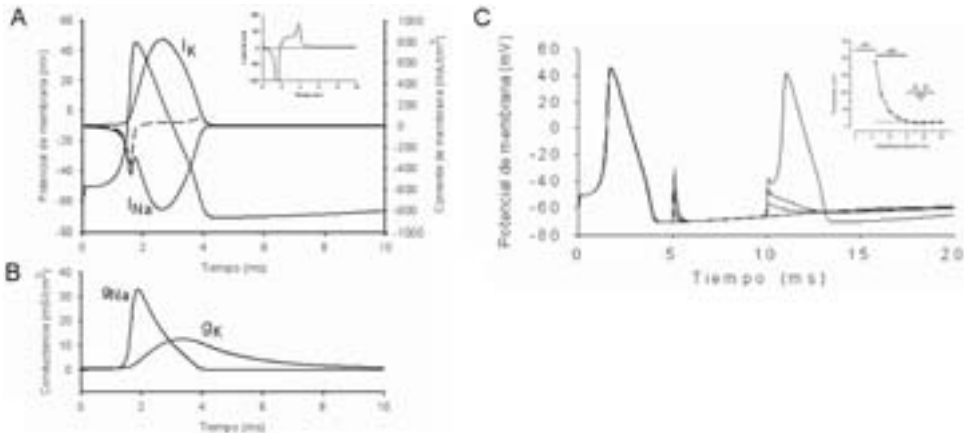
$$I_m = CdV/dt + G_{Na} m^3 h (V_m - E_{Na}) + G_K n^4 (V_m - E_K) + G_l (V_m - E_l) \quad (22)$$

El último término corresponde a la corriente de fuga (leak), no específica transportada por otros iones, fundamentalmente Cl<sup>-</sup>, y que varía linealmente con el potencial de membrana. La Figura 3.5 B y C muestra las conductancias de Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> durante pulsos a distintos potenciales.

El modelo de HyH permite reproducir el comportamiento de la membrana en respuesta a pulsos de corriente. Para pulsos de pequeña intensidad el cambio de potencial consistirá en una respuesta cuya amplitud varía de acuerdo a los parámetros eléctricos de la membrana. En las proximidades del umbral, en un rango muy estrecho de potencial, se obtienen respuestas no lineales, denominadas respuestas locales. Por encima de este potencial se dispara una respuesta altamente regenerativa que reproduce el curso temporal del potencial de acción. La Figura 3.6 muestra

cómo varían las conductancias y el potencial de la membrana en respuesta a un estímulo supraumbral. Una vez alcanzado el umbral se activa la conductancia de  $\text{Na}^+$  determinando la fase de despolarización rápida. La entrada de  $\text{Na}^+$  promueve la despolarización de la membrana que a su vez activa aún más la conductancia de  $\text{Na}^+$ . Esta despolarización simultáneamente activa la conductancia de  $\text{K}^+$  que aumenta más lentamente. La corriente saliente de  $\text{K}^+$ , junto a la inactivación de la conductancia de  $\text{Na}^+$ , determina que la membrana se repolarice. La lenta cinética de la corriente de  $\text{K}^+$  lleva el potencial a un valor más negativo que el de reposo, próximo al potencial de equilibrio del  $\text{K}^+$ . En la medida que esta conductancia va disminuyendo éste retorna a su valor de reposo. En el rango de potenciales fisiológicos las corrientes de  $\text{Na}^+$  son siempre entrantes (al igual que la de  $\text{Ca}^{2+}$ ) y la de potasio es saliente (ver potenciales de equilibrio en la Tabla 3.1). El período refractario característico del nervio se debe a la inactivación de la corriente de  $\text{Na}^+$ . La recuperación de la inactivación tiene un curso temporal lento y un segundo estímulo aplicado inmediatamente de finalizada la fase de repolarización no disparará un nuevo potencial de acción ya que la conductancia al  $\text{Na}^+$  se encuentra aún inactivada. A medida que ésta se recupera estímulos de mayor amplitud pueden disparar un potencial de acción que presentará una fase de despolarización más lenta y una velocidad de propagación menor (ver más adelante). Este mecanismo acota la frecuencia de disparo limitando el ancho de banda con la que se puede transmitir la información (Figura 3.6C).

En 1963 Hodgkin y Huxley obtuvieron junto con Eccles el premio Nobel de Medicina por sus aportes a la comprensión de los mecanismos iónicos involucra-



**Figura 3.6 – Corrientes iónicas y conductancias durante el potencial de acción.** Simulaciones realizadas con el programa NERVE (Bezanilla, UCLA, 1988). **A** potencial de acción y corrientes de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ . El recuadro muestra la corriente neta obtenida por diferencia de las de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ . Nótese que ésta es entrante durante la fase de despolarización y saliente durante la repolarización. **B** Curso temporal de las conductancias. **C** La aplicación de estímulos pareados pone en evidencia los períodos refractarios. A los 5 ms 3 estímulos de amplitud creciente no logran disparar un segundo potencial (Período refractario absoluto) mientras que a los 10 ms un estímulo de mayor amplitud si lo hace. En el recuadro se grafica esta dependencia (tomado de John A. White Encyclopedia of the Human Brain).

dos en la excitabilidad de la membrana de la célula nerviosa. Introdujeron en el campo por primera vez la idea de canales iónicos operados por voltaje, concepto fundamental que marcó el desarrollo de la disciplina. Para resaltar el mérito de estos autores hay que tener en cuenta además que estos trabajos se realizaron con dispositivos experimentales de construcción casera y el cálculo de los parámetros del modelo se basó en tediosos ajustes numéricos a los datos experimentales, realizados en aquellos años prácticamente a mano. Si bien el modelo de HyH describe en general adecuadamente las observaciones experimentales, hoy, sin embargo, debemos manejar otros modelos que implican cambios en algunas de sus hipótesis centrales. Por ejemplo, sabemos que la inactivación no es un proceso independiente de la activación como propusieron HyH en su modelo original. Para explicar esta y otra serie de observaciones experimentales fue necesario plantear modelos más complejos. Las revisiones de Bezanilla (4) y Armstrong (2) constituyen dos excelentes referencias sobre este tema.

Como vimos, el curso temporal del potencial de acción depende del balance de corrientes entrantes y salientes y de su cinética. En el caso del potencial de acción cardíaco juega un rol muy importante otra corriente iónica, la corriente de  $\text{Ca}^{++}$ . Esta corriente de cinética más lenta que la de  $\text{Na}^+$  determina la fase de meseta característica observada en el músculo ventricular. La existencia de una corriente de  $\text{K}^+$  de características diferentes a la del nervio también contribuye a esta fase. En efecto, el canal de potasio predominante en el músculo cardíaco presenta rectificación, lo que determina que las corrientes salientes sean de menor amplitud que las entrantes. En la fase de meseta donde la corriente de  $\text{K}^+$  debería ser saliente su reducida amplitud determina un retardo en la repolarización.

Una de las características más importantes del potencial de acción es que se propaga como una onda sin atenuación (ver Figura 3.3A). Cuando el potencial de acción no se propaga la corriente iónica carga o descarga la capacidad de la membrana cambiando su potencial, de modo que durante el potencial de acción:

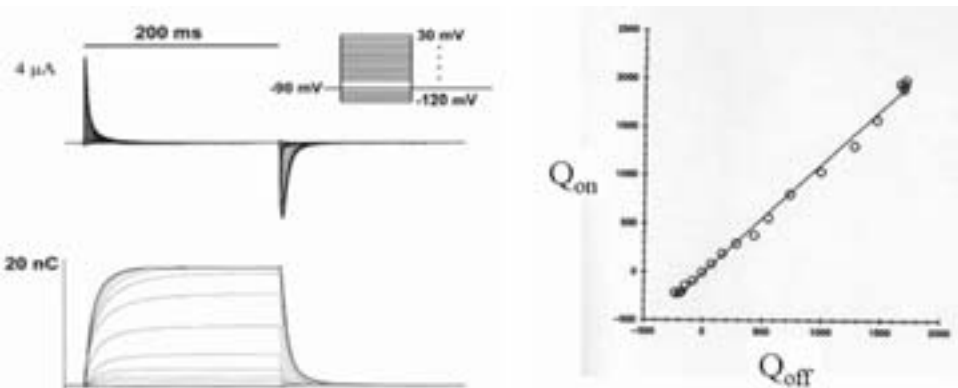
$$I_i = -I_c$$

Cuando el potencial de acción se propaga parte de la corriente iónica fluye a lo largo del axón para despolarizar zonas adyacentes. Estos circuitos locales permiten la propagación de la señal. Para una discusión formal de la propagación es necesario recurrir a las ecuaciones del cable, que por razones de espacio no presentaremos. En el libro de Jack (11) se encuentra un análisis completo de estos aspectos. Sólo diremos aquí que la velocidad de propagación depende de los parámetros eléctricos de estos circuitos locales: capacidad, resistencia de la membrana y resistencias intra y extracelular (Ver más arriba). La vaina de mielina, interrumpida a distancias regulares a nivel de los nodos de Ranvier, actúa como un aislante que reduce la capacidad efectiva de la membrana y aumenta su resistencia en los sectores internodales. El potencial de acción “salta” de nodo en nodo. Esto permite lograr velocidades de conducción mayores que en los nervios no mielínicos sin aumentar el diámetro

del axón. Por ejemplo las fibras motoras, mielínicas, presentan velocidades de conducción que van de 70 a 120 m/s mientras que las fibras del simpático tienen velocidades de propagación del impulso en el rango de 0.7 a 2 m/s.

### 3.4 CANALES IÓNICOS

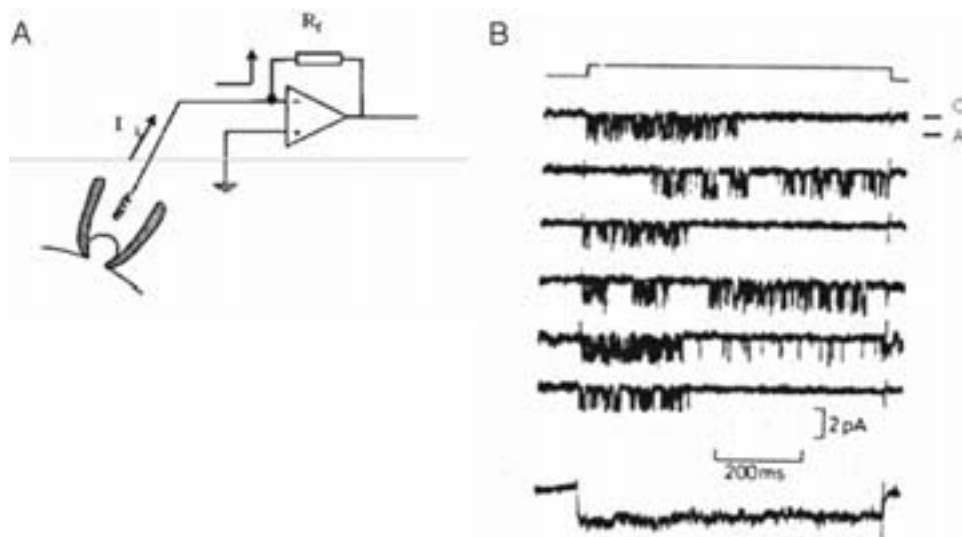
Basados en los resultados experimentales y las predicciones de su modelo, Hodgkin y Huxley en el año 1952 plantearon que los iones atraviesan la membrana en zonas restringidas de la membrana estando la conductancia controlada por el potencial. De la dependencia de las conductancias con el voltaje dedujeron el número de cargas que debía tener el hipotético sensor de voltaje que controlaba el pasaje de iones. Transcurrieron 20 años hasta que se logró medir la corriente generada por estos sensores (3, 17, 1). Luego de suprimir totalmente las conductancias iónicas mediante bloqueo por drogas y sustitución de los iones permeantes por otros no permeantes se miden corrientes capacitivas que presentan componentes lineales y no lineales. El componente no lineal (equivalente a la polarización dieléctrica) se registra en el rango de potenciales fisiológicos como una variación en la capacidad de la membrana con el voltaje. Durante un pulso cuadrado de control de voltaje, luego de suprimir los componentes lineales, se observa una corriente saliente transitoria de pequeña amplitud al inicio del pulso y otra, también transitoria, de sentido contrario al final del pulso (Figura 3.7). El movimiento de carga ocurre con un curso temporal que precede la activación de la conductancia y muestra una dependencia con el voltaje similar a la de las corrientes iónicas. Estas medidas, junto al estudio de fluctuaciones de la corriente (ruido eléctrico), permitieron obtener los primeros datos sobre los canales iónicos. En base a medidas de carga total, al estudio de la sensibilidad al voltaje de la carga (que nos permite calcular el número de cargas por canal) y a la



**Figura 3.7 – Corrientes de compuerta.** Arriba a la izquierda se grafican superpuestas corrientes capacitivas no lineales registradas en respuesta a los pulsos de voltaje que se muestran. Abajo a la izquierda se muestra la integral de la corriente. (Tomado de 4) A la derecha se compara la carga desplazada al inicio del pulso (on) con la que retorna al finalizar el mismo (off) en un experimento similar.

densidad de la corriente iónica fue posible estimar el número de canales presentes por unidad de superficie y su conductancia. A finales de la década de los 80 se logró medir la corriente por un solo canal. Esto fue gracias a la técnica desarrollada por Neher y Sackmann (7) conocida como técnica del parche. Básicamente consiste en la medida de la corriente en un pequeño “parche” de membrana aislado mediante un sello de muy alta resistencia ( $10^9 \Omega$ ) bajo la punta de un electrodo de vidrio. La Figura 3.8A muestra un esquema de la membrana y el sistema de medida. Este último consiste en un amplificador de muy bajo ruido configurado como convertidor corriente-voltaje. Dado que la magnitud de las corrientes a medir está en el rango de los pA la resistencia de realimentación debe ser del orden de los gigaohmios, por lo cual es necesario extremar los cuidados para reducir al mínimo las fuentes de ruido. También es particularmente importante reducir al mínimo todas las capacidades parásitas así como compensar las remanentes para asegurar una respuesta dinámica adecuada.

La parte B de la Figura 3.8 muestra registros obtenidos de un canal aislado donde se observan los niveles de corriente correspondientes al canal cerrado (C) y al estado abierto (A). Las aperturas se producen en forma aleatoria, permaneciendo el canal abierto un tiempo variable también determinado aleatoriamente. Los parámetros que caracterizan este comportamiento, probabilidad de apertura y tiempos medios de canal abierto y cerrado, dependen del voltaje y del tiempo y son los que le confieren a la corriente macroscópica sus propiedades típicas. En experimentos como el de la figura donde se varía la amplitud del pulso puede verse que el canal



**Figura 3.8 – Registro de canales iónicos.** A Esquema de la configuración para el registro de canales iónicos con la técnica del parche. B Registro de la actividad de un canal de calcio en un miocito cardíaco aislado. El registro inferior corresponde al promedio 119 registros como los superiores. (Tomado de Brum y Osterrieder, *Hormone and cell regulation* 9:241-257, Elsevier Science Publishers BV, 1985)

abierto se comporta como un conductor óhmico, de modo que es posible determinar su conductancia de la relación corriente voltaje. La corriente unitaria está dada por el producto de esta conductancia y la diferencia entre el potencial de membrana y el de equilibrio del ión en cuestión:

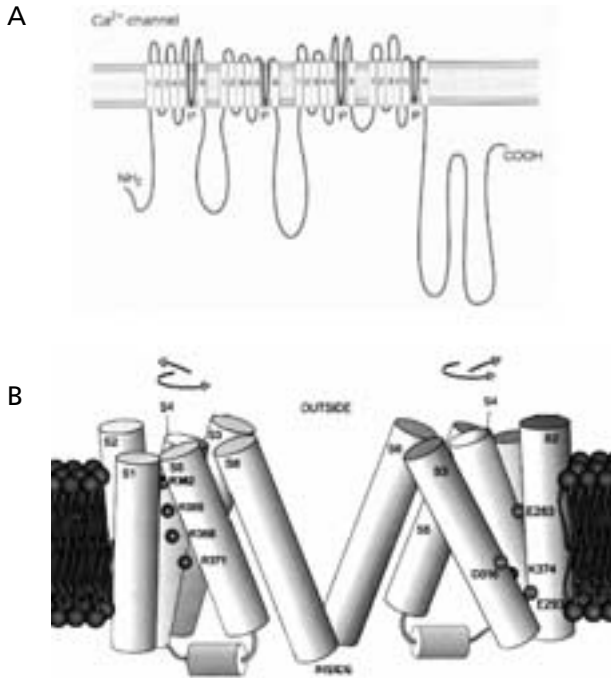
$$i_x = \gamma_x (V_m - E_x)$$

la corriente macroscópica queda expresada por

$$I_x = N p i_x$$

donde  $p$  es la probabilidad de apertura del canal mencionada anteriormente y  $N$  el número de canales. La dependencia de esta probabilidad con el potencial de membrana y el tiempo le confiere a las corrientes macroscópicas su curso temporal característico.

Los canales iónicos son grandes proteínas que atraviesan la membrana celular y conforman un poro a través del cual pasan los iones. Las cadenas proteicas constituidas por miles de aminoácidos unidos entre sí por enlaces peptídicos presentan regiones hidrofílicas e hidrofóbicas. Las regiones hidrofóbicas son las que atraviesan la membrana e interactúan con su entorno lipídico. Los segmentos hidrofílicos se ubican en los medios intra y extracelular y conectan, formando un asa, los segmentos transmembrana entre sí. El enlace peptídico se forma al unirse un grupo carboxilo (COOH) de uno de los aminoácidos con el grupo amino ( $-NH_2$ ) del siguiente, de modo que una vez formadas las cadenas éstas presentarán un grupo carboxilo en un extremo (carboxiterminal) y uno amino en el otro (aminoterminal). La Figura 3.9A muestra la configuración del canal de  $Ca^{++}$  que está constituido por 4 repeticiones de 6 segmentos transmembrana cada uno. Los segmentos se denominan del S1 al S6. El S4 es el segmento que presenta mayor densidad de carga y se piensa que constituye el sensor de voltaje. Las porciones de la molécula que unen los segmentos tienen también importancia funcional. Por ejemplo el asa que une los segmentos 5 y 6 forma la pared del poro. Al estar la molécula emplazada en la membrana estas horquillas se enfrentan delimitando el poro a través del cual pasa el ion. Otros canales están formados por 4 subunidades, cada una con 6 segmentos, como es el caso de algunos canales de  $K^+$ . La parte B de la Figura 3.9 muestra una variedad de canal de  $K^+$  que está formada por 2 subunidades para ilustrar la disposición espacial de los segmentos. Se indica la posición de los aminoácidos cargados y la rotación que realizaría el segmento al cambiar el campo eléctrico al cual está sometido. Este cambio de conformación determinaría el cierre o apertura del canal. Asociadas a estas unidades principales los canales presentan otras subunidades que desempeñan un rol variable, en muchos casos regulador.



**Figura 3.9 – Estructura de los canales iónicos.** La parte superior **A** muestra la estructura típica de un canal, en este caso del canal de Ca. La parte inferior **B** muestra un esquema tridimensional de la estructura propuesta para un canal de K. Nótese la distribución de los segmentos con aminoácidos cargados que ofician de sensores de voltaje. (Tomado de 4)

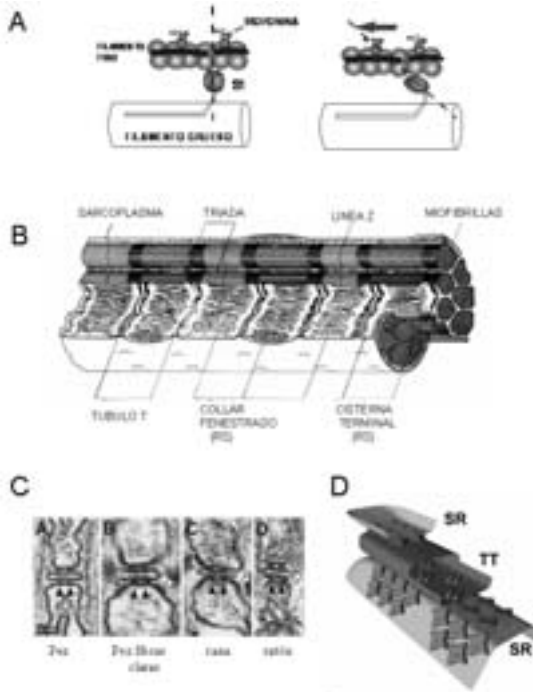
Este tema es sumamente amplio y requeriría varios capítulos para presentar los aspectos generales. Algunos temas como la medida de corrientes de compuerta se discuten en las revisiones citadas anteriormente (1,2,3). Se recomienda el excelente libro de Bertil Hille (8) para un tratamiento general del tema y el de Sackman y Neher (16) para el estudio de los aspectos más técnicos sobre registro y procesamiento de canales iónicos.

---

### 3.6 ACTIVACIÓN DE LA CONTRACCIÓN MUSCULAR

---

El desarrollo de tensión en el músculo estriado se origina como consecuencia de la interdigitación de los filamentos finos y gruesos. Este desplazamiento se debe a que la porción globular de la miosina, la principal proteína componente del filamento grueso, reacciona en forma cíclica con la actina del filamento fino. En este proceso se hidroliza ATP y la energía liberada es utilizada para generar un cambio de conformación de la cabeza de la miosina que al reorientarse, estando unida a la actina, produce el deslizamiento de un filamento con respecto al otro (Figura 3.10A).



**Figura 3.10 – Aspectos estructurales del músculo esquelético.** **A** Esquema que ilustra la interacción entre los filamentos finos y gruesos cuando el  $\text{Ca}^{++}$  está unido a la troponina. Se esquematiza una molécula de miosina y su segmento S1 interactuando con la actina. La línea punteada indica un cambio de orientación del S1. **B** Esquema de la estructura de una fibra muscular. Se representan los miofilamentos y se indican los componentes del sistema de membranas, retículo sarcoplásmico (RS) y túbulos T (de Wheater y col. *Functional Histology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1979). **C** Detalle de la tríada en varias especies con diferente contenido de isoformas del canal de liberación (RyRs). Se muestra la distribución de los pies y su ubicación en la tríada. Las flechas blancas señalan los canales extratriádicos posiblemente activados únicamente por el  $\text{Ca}^{++}$  liberado. **D** Esquema que muestra cual sería la distribución de las isoformas de RyR (B y C tomados de Felder y Franzini-Armstrong *PNAS* 99: 1695-1700, 2002).

La puesta en marcha de este proceso se inicia con la unión del  $\text{Ca}^{++}$  a la proteína reguladora troponina que al cambiar su conformación habilita la interacción entre los filamentos finos y gruesos. El  $\text{Ca}^{++}$  se halla acumulado en el retículo sarcoplásmico (RS) y es liberado en respuesta a la despolarización de la membrana del túbulo T (ver Figura 3.10B). El túbulo es una continuación de la membrana superficial y es a este nivel donde se localizan los sensores de voltaje que activan el proceso de liberación de  $\text{Ca}^{++}$ . La secuencia de eventos que comienzan con la despolarización de la membrana celular y finalizan con la liberación intracelular de  $\text{Ca}^{++}$  se conoce con el nombre de acoplamiento excitación-contracción (AEC). La Figura 3.10B presenta el sustrato estructural donde tienen lugar estos fenómenos. Dado que la activación de la contracción debe ocurrir en forma simultánea, tanto en la parte central como en la periferia de la fibra muscular, el  $\text{Ca}^{++}$  debe liberarse en forma homogénea desde la superficie al centro. Los túbulos T que, como dijimos,

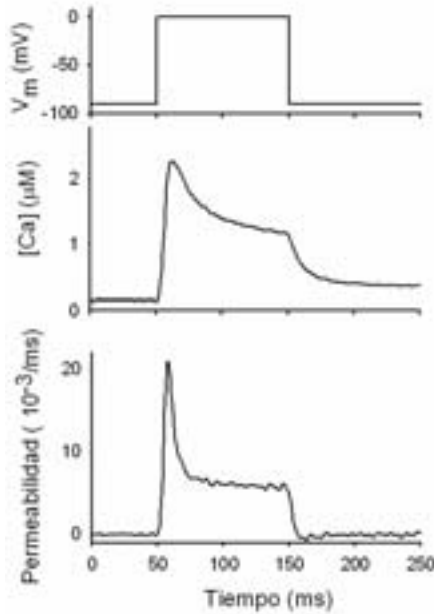


constituyen una extensión de la membrana superficial (sarcoplasma), permiten que el potencial de acción muscular se propague rápidamente hacia el centro de la fibra logrando la sincronización necesaria. Los mecanismos responsables del potencial de acción en el músculo son básicamente los mismos que describimos para el nervio. En la Figura 3.3B se puede observar un potencial de acción registrado en una fibra muscular esquelética y la contracción asociada. Dado que la contracción tiene un curso temporal más lento que el potencial de acción, es posible aplicar trenes de estímulos que generen una respuesta contráctil de mayor amplitud y sostenida (tétanos). En el músculo cardíaco la duración del potencial de acción en cambio se encuentra en el mismo rango que la respuesta contráctil impidiendo de esa manera la tetanización. Esta diferencia es sumamente importante ya que en el corazón un tétanos equivaldría a un paro cardíaco en sístole. El AEC tiene lugar a nivel de la tríada, formada por un túbulo T y dos cisternas terminales de RS (Figura 3.10B). El sensor de voltaje es una proteína transmembrana con una estructura prácticamente idéntica al canal de Ca tipo L (14, 18). Es conocido con el nombre de receptor de dihidropiridinas (rDHP) ya que fija esta droga bloqueante del canal de Ca<sup>++</sup> con muy alta afinidad. Como se muestra en el esquema de la Figura 3.10C grupos de cuatro rDHPs se organizan en el túbulo T enfrentando a un receptor de rianodina (RyR). El RyR es un gran canal que se localiza en las membranas del RS y a través del cual el Ca<sup>++</sup> es liberado hacia el citoplasma (sarcoplasma) (13). Se identifica como una estructura densa en las microfotografías electrónicas de la Figura 3.10B localizado en el espacio delimitado entre la cisterna terminal y el túbulo T (flechas oscuras). Algunos RyR no están relacionados con una tetrada de rDHPs y se piensa que son activados por el Ca<sup>+</sup> liberado (fig. 10B, flechas blancas). El mecanismo que acopla el sensor de voltaje y el RyR ha sido objeto de numerosos estudios en muy variadas preparaciones. El desarrollo de pigmentos sensibles al Ca<sup>++</sup> constituyó un aporte central a la disciplina ya que permitió determinar los cambios en la concentración de Ca<sup>++</sup> y derivar el flujo de liberación del retículo. Estas medidas se realizan simultáneamente con el registro de las corrientes de carga originadas en el rDHP. La Figura 3.11 muestra un experimento de control de voltaje en una fibra de rana donde se muestra un transitorio de Ca<sup>++</sup> obtenido en respuesta a un pulso de voltaje calculado a partir de la medida de fluorescencia. A partir de este transitorio es posible determinar el flujo de liberación de Ca<sup>++</sup> ajustando un modelo de remoción a la fase de caída que sigue luego que el voltaje retorna al valor inicial (12). Esto es válido si asumimos que la liberación cesa al repolarizar la membrana. Calculando la derivada del Ca<sup>++</sup> determinamos el flujo de liberación de acuerdo a:

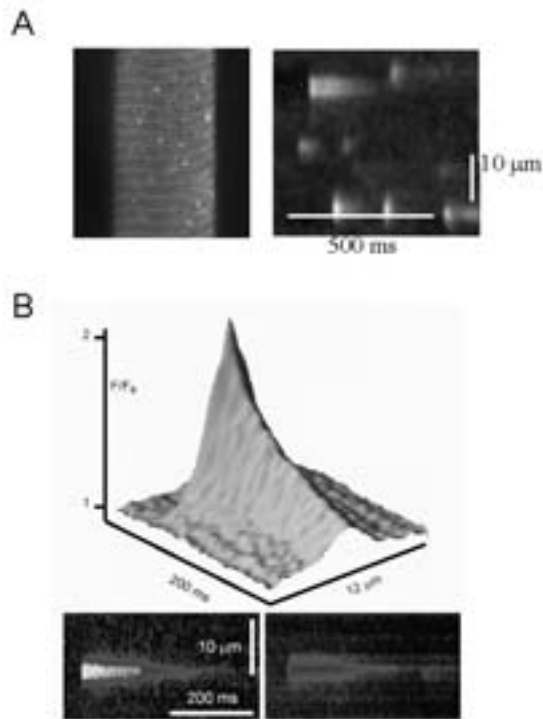
$$d[\text{Ca}^{2+}]/dt = \text{flujo de liberación} - \text{flujo de remoción}$$

El flujo de liberación muestra dos componentes claramente definidos, un pico y un nivel estacionario (Figura 3.11C). Dado lo limitado del espacio no entraremos en la discusión de los mecanismos responsables de cada uno de ellos. Diremos brevemente que la hipótesis más aceptada, basada en experimentos biofísicos y más

recientemente apoyada por la caracterización de las isoformas de los RyR y de su localización, es que el pico resulta de un proceso complejo iniciado por la activación por voltaje (interacción mecánica entre el rDHP y el RyR), el  $\text{Ca}^{++}$  liberado induce liberación de  $\text{Ca}^{++}$  (mecanismo de liberación de Ca inducida por Ca, (5)) y finalmente el propio  $\text{Ca}^{++}$  a concentraciones altas determina la inactivación del canal de liberación. Si bien el nivel estacionario involucra también un proceso de esta naturaleza, se piensa que refleja la liberación a través del componente directamente activado por voltaje (15).



**Figura 3.11 – Transitorios de Ca en el músculo esquelético.** Transitorios de Ca registrados en una fibra de rana en condiciones de control de voltaje. La gráfica superior muestra el pulso aplicado. En el centro se muestra cómo varía la concentración de Ca en respuesta al pulso determinada mediante pigmentos sensibles al calcio. En la parte inferior se calculó la permeabilidad del retículo al calcio a partir del transitorio de calcio y el ajuste de un modelo de remoción de Ca (ver texto).



**Figura 3.12 – Eventos elementales de liberación de  $\text{Ca}^{++}$ .** A A la izquierda se muestran eventos elementales (chispas) de liberación de  $\text{Ca}^{++}$  en una fibra de rana cargada con pigmento fluorescente mediante microscopía confocal en modo XY. La imagen de la derecha corresponde a un registro xt de chispas en una fibra de rata. B Promedio de 49 eventos centrados en el pico de fluorescencia, y graficados tridimensionalmente. Los paneles inferiores muestran dos de los eventos utilizados en el promedio. (Tomado de 19).

La Figura 3.12 presenta registros a nivel microscópico de la liberación de  $\text{Ca}^{++}$ . La parte A muestra la imagen de una fibra muscular cargada con pigmento fluorescente obtenida con microscopía confocal. Se observan aumentos localizados de la fluorescencia, que, dada la naturaleza transitoria de estos cambios, se les ha denominado “chispas” (del inglés “sparks”). Estos incrementos en la concentración local de  $\text{Ca}^{++}$  corresponden a la activación de un pequeño número de canales de liberación. Esta técnica ha abierto un nuevo campo en la investigación del acoplamiento excitación-contracción y ha exigido del desarrollo de sofisticados equipos de microscopía confocal. También el procesamiento de las imágenes y su interpretación constituyeron un nuevo desafío para los investigadores. La imagen de la derecha muestra una serie de chispas registradas en la modalidad “xt”, es decir, barriendo una sola línea sobre el preparado con el laser (sentido vertical) y graficando una a continuación de la otra desplazándolas en sentido horizontal. La parte B de la figura muestra un promedio de eventos de similares características obtenido centrando los eventos en el máximo luego de filtrar adecuadamente y seleccionar las señales con criterios rigurosos. De este tipo de registro es posible inferir las características de las fuentes

de liberación (19) y avanzar en la comprensión de los mecanismos involucrados en este proceso tan complejo y de vital importancia para la subsistencia.

## Agradecimiento

Agradezco al Dr. Julio Hernández la lectura del manuscrito y las valiosas sugerencias.

---

## 3.7 BIBLIOGRAFÍA

---

- 1 Almers, W. Gating currents and charge movements in excitable membranes. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 82: 96–190, 1978.
- 2 Armstrong CM. Sodium channels and gating currents. *Physiol. Rev.* 61: 644–683, 1981
- 3 Armstrong C. M. y Bezanilla F. Currents related to movement of the gating particles of the sodium channels. *Nature* 242: 459–461, 1973.
- 4 Bezanilla, F. The Voltage Sensor in Voltage-Dependent Ion Channels. *Physiol. Rev.* 80: 555–592, 2000.
- 5 Endo M, Tanaka M y Ogawa Y. Calcium induced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum of skinned skeletal muscle fibers. *Nature* 228: 34–36, 1970.
- 6 Goldman D.E. Potential , impedance and rectification in membranes. *J Gen Physiol* 27, 37–60, 1943.
- 7 Hamill OP, Marty A, Neher E, Sakmann B, Sigworth FJ Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pflugers Arch.*391(2):85–100, 1981.
- 8 Hille, B. Ionic Channels of Excitable Membranes (Sinauer, Sunderland, Massachusetts, 1992).
- 9 Hodgkin, A. L. y Huxley, A.F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol. (Lond.)* 117: 500–544, 1952.
- 10 Hodgkin, A.L. y Katz B. The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. *J.Physiol* 108: 37–77, 1949.
- 11 Jack J. J. B., Noble D. y Tsien RW. Electric Current Flow in Excitable Cells. Clarendon Press. Oxford, UK, 1983.
- 12 Melzer W, Rios E, Schneider MF. A general procedure for determining the rate of calcium release from the sarcoplasmic reticulum in skeletal muscle fibers. *Biophys J.* 51(6):849–63, 1987.
- 13 Protasi F. Structural interaction between RYRs and DHPRs in calcium release units of cardiac and skeletal muscle cells. *Front Biosci* 7:d650–8. Review, 2002.
- 14 Rios E y Brum G. Involvement of dihydropyridine receptors in excitation-contraction coupling in skeletal muscle. *Nature* 325:717–720, 1987.
- 15 Rios E. y Pizarro G. Voltaje sensors and channels of excitation-contraction coupling. *News Physiol Sci* 3: 223–227, 1988.
- 16 Sakmann B y Neher E, Single-Channel Recording. Kluwer Academic Publishers, 1995.
- 17 Schneider, M. F., y Chandler W. K.. Voltage dependent charge movement in skeletal muscle: a possible step in excitation-contraction coupling. *Nature* 242: 244–246, 1973.
- 18 Tanabe, T., Takeshima, H., Mikami, A., Flockerzi, V., Takahashi, H., Kangawa, K., Kojima, M., Matsuo, H., Hirose, T., Numa, S. Primary structure of the receptor for calcium channel blockers from skeletal muscle. *Nature* 328:313–318, 1987.
- 19 Zhou J, Brum G, Gonzalez A, Launikonis BS, Stern MD, Rios E. Ca<sup>2+</sup> sparks and embers of mammalian muscle. Properties of the sources. *J Gen Physiol* 122(1):95–114, 2003.

## Material de interés en Internet

Bases moleculares de la excitabilidad

**[http://5.sun.science.wayne.edu/~jram/axon\\_potential\\_simulator.htm](http://5.sun.science.wayne.edu/~jram/axon_potential_simulator.htm)**

Descripción de los aspectos técnicos generales de instrumental para electrofisiología

**[http://www.axon.com/manuals/Axon\\_Guide.pdf](http://www.axon.com/manuals/Axon_Guide.pdf)**

Material sobre microscopía confocal

**<http://www.confocal-microscopy.com/>**

# 4

## ELECTROFISIOLOGÍA CARDÍACA

Walter Reyes

---

La Electrofisiología Cardíaca es una rama de la Cardiología que estudia el mecanismo, diagnóstico y tratamiento de los trastornos del ritmo cardíaco. El corazón, músculo especializado en mantener un gasto cardíaco (volumen de sangre movilizado por minuto) adecuado a las necesidades del organismo, se contrae una determinada cantidad de veces por minuto y con una determinada secuencia en su contracción. *Frecuencia y secuencia* definen el ritmo cardíaco normal. Cuando, por diferentes motivos, la frecuencia de la contracción cardíaca es menor (bradicardia) o mayor (taquicardia) de lo necesario o no mantiene una secuencia normal, existe lo que se denomina un trastorno del ritmo cardíaco. En este capítulo se presentan las técnicas de cardiología intervencionista que incluyen la ablación por catéter y el implante de cardiodesfibriladores, repasando las principales indicaciones y la descripción fisiopatológica correspondiente.

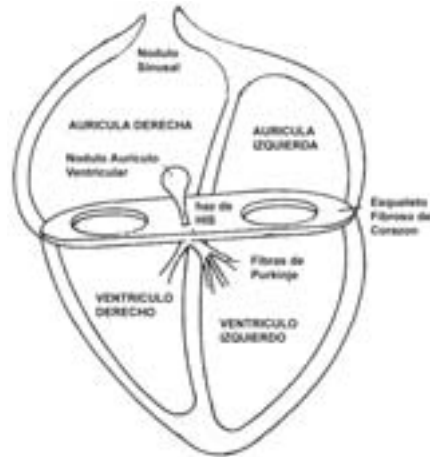
---

### 4.1 SISTEMA ELÉCTRICO CARDÍACO

---

El corazón genera en forma repetitiva y espontánea impulsos eléctricos que controlan el flujo de iones calcio a través de la membrana celular gatillando la contracción muscular. El *Sistema Eléctrico Cardíaco* constituye entonces una parte fundamental en la función del corazón (Figura 4.1). El impulso eléctrico que genera cada latido cardíaco se origina en el llamado nódulo sinusal (NS), una estructura especializada ubicada en la unión de la aurícula derecha y la vena cava superior; desde allí se propaga por ambas aurículas concentrándose luego en una estructura ubicada inmediatamente por encima del esqueleto fibroso del corazón (estructura de sostén que separa eléctricamente el músculo auricular del ventricular) denominada nódulo aurículo ventricular (NAV). Las propiedades electrofisiológicas del NAV determinan que el impulso se conduzca allí de manera más lenta, propagándose luego a través del sistema His-Purkinje y sus ramas siendo rápidamente distribuido en todo el músculo ventricular.

En las células cardíacas, al igual que en todas las del organismo, existe una diferencia de potencial entre su interior, relativamente negativo, y su exterior relativamente positivo, que se denomina potencial transmembrana (-80 a -90 mV) descrito en el capítulo 3. Está generado por la actividad de la membrana celular que mantiene en su interior una mayor cantidad de iones con carga negativa. Pero las células cardíacas son, además, excitables; esto es, ante determinados estímulos o espontáneamente algunas de ellas, son capaces de generar una secuencia de cambios



**Figura 4.1 – Esquema del corazón y su sistema eléctrico.**

en la permeabilidad de la membrana a diferentes iones que induce una secuencia de cambios en el potencial transmembrana. Si graficamos en función del tiempo esta variación de la diferencia de potencial entre el interior y exterior de una célula, obtenemos lo que se denomina el *Potencial de Acción* (Figura 4.2), que refleja la actividad eléctrica de esa célula. La fase 0 del potencial de acción, *depolarización rápida*, ocurre por la entrada brusca a la célula de iones sodio cargados positivamente. Cuando una célula se despolariza tiende a despolarizar las células adyacentes, y lo hará tanto más rápidamente cuanto más brusca sea la entrada de iones sodio, representada por la pendiente de fase 0; de esta manera el impulso eléctrico se propaga, (“conduce”) por el corazón. Una vez depolarizada la célula no puede hacerlo nuevamente hasta que se haya revertido el flujo de iones y haya vuelto a la situación basal. El período que abarca las fases 1, 2 y 3 del potencial de acción se denomina *repolarización* durante la cual la célula es *refractaria* a otros estímulos. Llegada a la situación basal, la mayoría de las células cardíaca permanecen así hasta que un nuevo estímulo genera un nuevo potencial de acción; otras, tienen depolarización espontánea en fase 4 y generan automáticamente un nuevo potencial de acción. Este automatismo es el mecanismo por el cual se origina el ritmo normal del corazón. Las células del NS tienen automatismo y su pendiente en fase 4 es la más significativa por lo cual son las que normalmente comandan la actividad eléctrica del corazón y su ritmo (“*ritmo sinusal*”) (1).

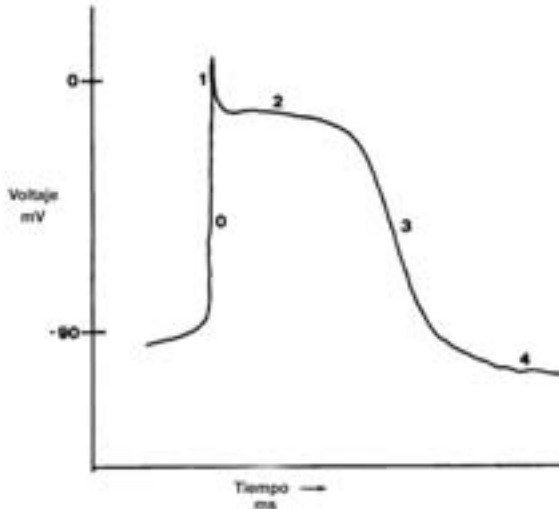
---

## 4.2 MECANISMOS DE LAS ARRITMIAS

---

### BRADICARDIAS

Los ritmos lentos o bradicardias se originan por alteraciones en el *automatismo* o en la *conducción* del impulso eléctrico. Los trastornos en la automaticidad del NS que resultan en una frecuencia cardíaca anormalmente lenta (bradicardia sinusal) son



**Figura 4.2 – Potencial de Acción.**

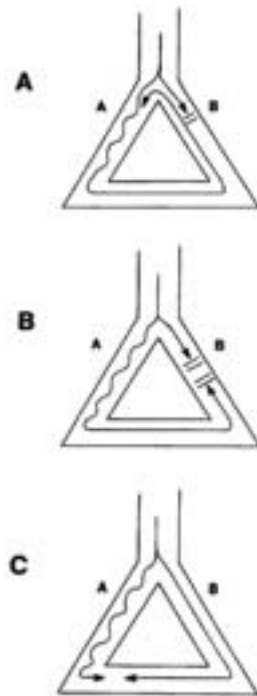
la causa más frecuente de bradiarritmias. Cuando es lo suficientemente importante como para comprometer el gasto cardíaco, ocasiona síntomas; la bradicardia sinusal sintomática es un trastorno del ritmo clásico que recibe el nombre de Enfermedad del Nódulo Sinusal. La segunda causa mayor de bradiarritmias es la debida a alteraciones en la propagación del impulso eléctrico que se origina en las aurículas hacia los ventrículos. Estos trastornos en la conducción entre aurículas y ventrículos se denominan bloqueos y se describen tres grados: primer grado cuando todos los impulsos auriculares llegan a los ventrículos pero lo hacen con retardo; segundo grado cuando sólo algunos de los impulsos auriculares alcanzan los ventrículos; y de tercer grado cuando ninguno lo hace (1,2).

## TAQUICARDIAS

Se describen tres mecanismos de taquicardias. Las arritmias por mecanismo *automático* se originan por aumento anormal del automatismo (pendiente de fase 4 del potencial de acción) o aparición de automatismo en células miocárdicas que normalmente no lo tienen. Es la causa menos frecuente de arritmias de trascendencia clínica. La llamada "*actividad gatillada*" es otro mecanismo que probablemente juegue un rol importante en muchas arritmias clínicas aunque muchas veces sea difícil de demostrar. Se debe a la aparición de depolarizaciones espontáneas en fase 3 o 4, llamadas post-depolarizaciones, que si alcanzan el nivel umbral pueden generar latidos o ritmos anormales. El mecanismo que más comúnmente está en juego en las arritmias clínicas es el denominado *reentrada*. Para que exista una arritmia por reentrada es necesario que existan dos vías de conducción, con conexión proximal y distal, formando un circuito eléctrico, con propiedades electrofisiológicas diferentes, una de ellas con período refractario más largo y mayor velocidad de conducción y la



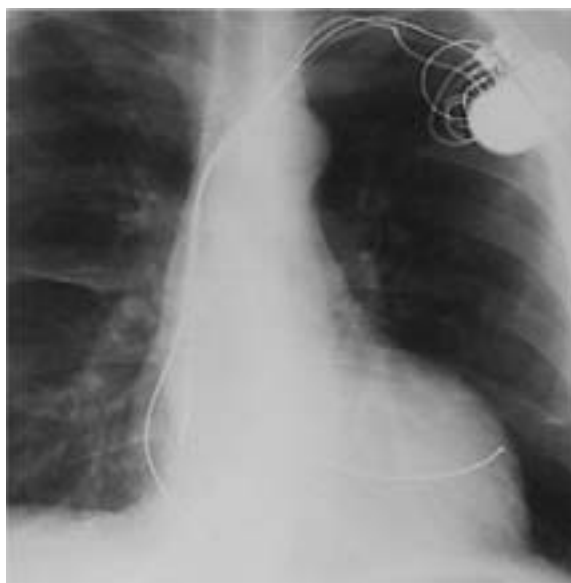
otra a la inversa. Si estas condiciones se cumplen, un estímulo eléctrico introducido en ese circuito en un momento apropiado puede bloquearse en la rama con período refractario largo y conducirse más lentamente por la otra (de período refractario corto y conducción lenta) y al llegar a la conexión distal entre ambas, reentrar en la primera que está ahora en condiciones de conducir ese estímulo (Figura 4.3), generándose uno o más latidos anormales. En el corazón existen con frecuencia circuitos de reentrada, causa potencial de arritmias. Algunos de ellos constitucionales, presentes desde el nacimiento y que ocasionan, por ejemplo, la mayoría de las llamadas taquicardias supraventriculares, taquicardia por reentrada nodal o taquicardias por reentrada atrioventricular utilizando una conexión eléctrica extra entre aurículas y ventrículos o vía accesoria. Las formas más peligrosas de las arritmias por reentrada se deben a circuitos adquiridos debido a enfermedades cardíacas que afectan fundamentalmente a los ventrículos y pueden generar taquiarritmias letales. La importancia de las arritmias por reentrada se basa no solamente en su frecuencia clínica y en la elevada morbi-mortalidad que ocasionan, sino también en que pueden ser inducidas e interrumpidas con estimulación eléctrica durante un estudio electrofisiológico permitiendo la caracterización del circuito, su definición anatómica y su ablación o eliminación (2).



**Figura 4.3 – Mecanismo de Reentrada.** Vía de conducción A con período refractario más corto y menor velocidad de conducción. Vía de conducción B con período refractario más largo y mayor velocidad de conducción. A: un estímulo precoz se bloquea en la rama B pero no en la A, “reentrando” en la B en sentido retrógrado e iniciando la arritmia. B y C muestran dos posibles situaciones del circuito cuando no hay arritmia.

### 4.3 TRATAMIENTO DE LAS BRADIARRITMIAS

En ausencia de una causa reversible el tratamiento de las bradiarritmias sintomáticas se basa fundamentalmente en el implante de un marcapasos definitivo. Un marcapasos es un dispositivo que se implanta en el organismo, habitualmente debajo de la piel en la región pectoral, y que está vinculado al corazón a través de un catéter con electrodo por el cual recibe y envía señales eléctricas. El marcapasos contiene en su interior una batería que provee energía para su funcionamiento y circuitos integrados que regulan su función que consiste en sensar la actividad cardíaca y estimular el corazón cuando la frecuencia cardíaca desciende por debajo de ciertos parámetros prefijados. Esto puede hacerse en una sola cámara cardíaca (aurícula o ventrículo) o en ambas. Los generadores actuales permiten además mantener un funcionamiento fisiológico del corazón, ya sea manteniendo la secuencia de activación aurículo-ventricular o asociando un sensor para aumentar la frecuencia cardíaca con la actividad. El estímulo exclusivo del ventrículo derecho (lugar habitual de posicionamiento del electrodo ventricular) o ciertos tipos de trastornos de la conducción intraventricular como el bloqueo de la rama izquierda, inducen una desincronización en la secuencia de contracción de ambos ventrículos que en algunos pacientes compromete la función ventricular. Últimamente se han desarrollado generadores que permiten estimular ambos ventrículos simultáneamente y corregir este trastorno, mejorando el rendimiento cardíaco (Figura 4.4).

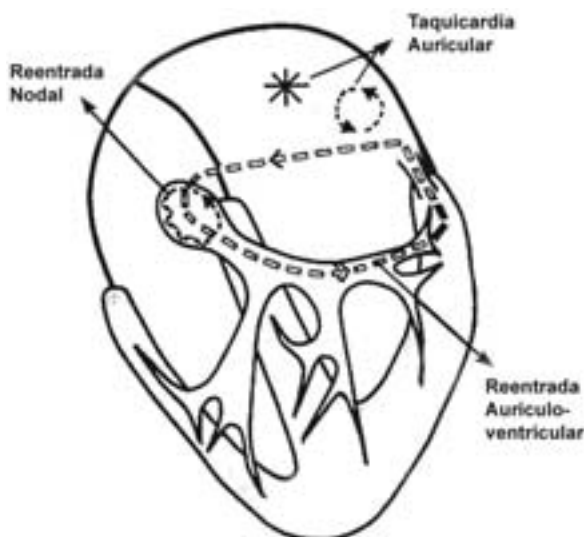


**Figura 4.4 – Radiografía de Tórax.** Proyección antero-posterior de un paciente con un marcapasos definitivo con estimulación biventricular, implantado en la región subclavicular izquierda. Se observan 3 electrodos, uno en aurícula derecha, otro en ventrículo derecho, y un tercero sobre el borde de la silueta cardíaca para estimulación del ventrículo izquierdo.

## 4.4 TRATAMIENTO DE LAS TAQUIARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES

### 4.4.1 TAQUIARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES

Se denominan Taquiarritmias Supraventriculares las arritmias cuyo origen se encuentra por encima del sistema His-Purkinje. Son frecuentes, comprometiendo fundamentalmente la calidad de vida de quienes la sufren, no así su pronóstico vital (3-5) (excepto la llamada fibrilación auricular). En jóvenes y adultos el mecanismo más frecuente es la reentrada a nivel del NAV (*reentrada nodal*) (3-6) o a nivel aurículoventricular utilizando una conexión eléctrica extra o vía accesoria (*reentrada aurículoventricular*) (3-7). El mecanismo de la reentrada nodal está vinculado a la presencia en la unión atrioventricular, en las vecindades del NAV, de dos sectores de conducción del impulso eléctrico, que tienen las características que se han descrito para un circuito de reentrada, conformando lo que se denomina una vía lenta y una vía rápida. Esta característica es común a todos los humanos, pero sólo en algunos se cumplen las características electrofisiológicas requeridas para que el circuito de reentrada funcione. En estos casos, un estímulo prematuro puede bloquearse en la vía nodal rápida (de período refractario más largo) y conducirse por la vía lenta (de período refractario más corto); al llegar a la vía final común del circuito el impulso puede reentrar por la vía rápida en sentido retrógrado iniciando la taquicardia (6). De manera similar, en pacientes con una conexión eléctrica aurículoventricular accesoria, el impulso puede conducirse por el NAV en sentido anterógrado y retornar a la aurícula por la vía accesoria generando la taquicardia denominada reentrada atrioventricular (Figura 4.5) (7).



**Figura 4.5 – Mecanismo de las taquiarritmias supraventriculares más comunes.** Reentrada nodal, reentrada aurículoventricular y taquicardia auricular primaria.

Otros mecanismos de taquiarritmias supraventriculares, más frecuentes en adultos mayores, son las llamadas *taquicardias auriculares primarias*, entendiéndose por tales aquellas cuyo mecanismo responsable se localiza exclusivamente en el tejido auricular. Un ejemplo es el llamado *Flutter Auricular* (8), arritmia característica que se debe a un circuito de reentrada que funciona en la aurícula derecha, circulando 300 veces por minuto alrededor de la válvula tricúspide. Otro ejemplo es la *Fibrilación Auricular* (9), una arritmia de gran jerarquía clínica, hacia el tratamiento de la cual está orientada en estos días la mayor parte de la investigación clínica y tecnológica en arritmias.

Estas arritmias pueden tratarse con drogas antiarrítmicas, que tienen un efecto sólo paliativo, no eliminan totalmente la incidencia de arritmias, y además, sobretudo en el mediano y largo plazo, ocasionan frecuentemente efectos colaterales y tóxicos. Desde hace más de 10 años el tratamiento de elección de los pacientes con taquicardia por reentrada nodal, por reentrada aurículoventricular vinculada a la presencia de una vía accesoria, de aquellos con una taquicardia auricular ectópica o de flutter auricular, es la *Ablación por Catéter* (10,11). Este procedimiento consiste en eliminar, aplicando radiofrecuencia u otra forma de energía, una porción crítica del circuito o foco responsable de la arritmia, curando definitivamente al paciente de su trastorno. Es un procedimiento invasivo, muy bien tolerado, altamente efectivo, con muy baja incidencia de complicaciones y con una excelente relación eficacia/costo.

La ablación de la fibrilación auricular constituye sin dudas la última frontera a traspasar por la electrofisiología intervencionista. Desde el año 2000 se han desarrollado técnicas de ablación para la fibrilación auricular que permiten, con el soporte tecnológico adecuado, curar a un número importante de pacientes con esta arritmia (10-15).

#### **4.4.2 ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO Y ABLACIÓN POR CATÉTER**

Antes de proceder a realizar un procedimiento de ablación es imprescindible realizar un estudio electrofisiológico diagnóstico (habitualmente durante el mismo procedimiento) que permita determinar el mecanismo electrofisiológico de la arritmia clínica y definir el objetivo terapéutico. El estudio electrofisiológico es un estudio invasivo que implica introducir hasta el corazón del paciente, a partir de punciones venosas y bajo control fluoroscópico, una serie de catéteres con varios electrodos en su extremo, a través de los cuales y utilizando un sistema de registro con filtros y amplificadores adecuados se puede registrar la actividad eléctrica de las distintas cámaras cardíacas; también el corazón puede ser estimulado a través de esos mismos electrodos. Utilizando diversas técnicas de estimulación se definen las propiedades básicas del sistema eléctrico del corazón: automatismo, conducción, refractariedad y se determina la existencia de circuitos de reentrada funcionantes o de focos ectópicos, diagnosticándose el mecanismo de la arritmia clínica (1,5). Definido el objetivo y utilizando un catéter con un electrodo distal de mayor superficie, 4 a 10 mm<sup>2</sup>, se aplican pulsos de radiofrecuencia (RF) entre el electrodo apoyado sobre

la superficie endocárdica y un electrodo indiferente ubicado en la piel del tórax del paciente (10).

#### 4.4.3 ¿PORQUÉ RADIOFRECUENCIA?

Aunque se pueden utilizar diferentes formas de energía para destruir esa cantidad mínima de tejido cardíaco necesaria para curar la arritmia, la más ampliamente utilizada es la radiofrecuencia (RF). El uso de este tipo de energía, utilizada por muchos años en electrocirugía, indujo un cambio sustancial en la cardiología intervencionista. En la configuración monopolar común la energía se libera desde un electrodo ubicado en el extremo de un catéter apoyado sobre el corazón y transcurre a través del cuerpo del paciente, un medio electrolítico conductor, hasta un electrodo indiferente ubicado sobre la piel del tórax, cerrándose el circuito. El electrodo activo ubicado en el corazón, de tamaño mucho menor, concentra a su alrededor una alta densidad de corriente que ocasiona un aumento significativo de la temperatura en el tejido adyacente, que provoca su destrucción. El calentamiento del tejido calienta secundariamente el electrodo; muchos catéteres disponen en su extremo de un termistor o una termocupla que permite medir indirectamente la temperatura del tejido y limitar la energía liberada. También existen catéteres con un sistema de enfriamiento en base a la circulación de suero por dentro de su electrodo distal, para impedir el aumento desproporcionado de temperatura y permitir así la liberación de mayor energía y la creación de lesiones más profundas o aún transmurales. Las razones (Figura 4.6) para el uso de RF son entonces múltiples (16):

- la corriente de RF no ocasiona dolor ni estimulación muscular
- la lesión tisular que origina es bien definida y circunscripta
- utilizando sistemas con control de temperatura se evitan efectos adversos, como la formación de coágulos, que la sangre hierva o el catéter se pegue al corazón
- los electrodos de RF permiten controlar una serie de parámetros durante la lesión como la impedancia y las señales electrofisiológicas
- la cantidad de energía liberada puede ser fácilmente controlada y además ser liberada utilizando electrodos comunes



**Figura 4.6 – Electrodo distal del catéter de ablación por radiofrecuencia.** Se aplica sobre la superficie endocárdica del corazón. La zona clara adyacente al electrodo es la zona de necrosis tisular, la zona en forma de salvavidas es la de injuria térmica.

#### **4.4.4 CONCEPTO DE MAPEO CARDÍACO**

El cardiólogo intervencionista ubica con precisión los catéteres en el corazón, introducidos por venas o arterias, tomando como referencia la anatomía radiológica del órgano y las características de los registros endocavitarios. Esta técnica tiene limitaciones: irradiación del paciente y de los operadores, imagen en dos dimensiones, habitualmente no simultáneas, catéteres con maniobrabilidad limitada, dependiente de la experiencia y manualidad del operador. Un operador experimentado logra habitualmente, con tiempos mínimos de fluoroscopia, posicionar correctamente los catéteres utilizados para el diagnóstico. Sin embargo, el procedimiento de “mapeo” (búsqueda del lugar apropiado para aplicar la RF) puede implicar tiempos de procedimiento y de fluoroscopia riesgosos para el paciente y operador. Las limitaciones del procedimiento clásico de mapeo cardíaco (información de dos fuentes: la anatomía fluoroscópica en dos planos más los registros endocavitarios) se hacen notorias cuando se trata de solucionar pacientes con arritmias cuyos circuitos responsables son complejos, como la Fibrilación Auricular o las Taquicardias Ventriculares en pacientes con enfermedad cardíaca.

#### **4.4.5 FIBRILACIÓN AURICULAR**

La Fibrilación Auricular es una arritmia muy frecuente, que afecta al 10% de la población mayor de 65 años, causante de una elevada morbimortalidad, responsable de la enorme mayoría de las consultas en emergencia e internaciones por arritmia cardíaca, y por lo tanto responsable del uso de un porcentaje significativo del gasto en salud en una comunidad. En nuestro país, con un elevado porcentaje de población añosa, estos aspectos son más relevantes aún. Hace pocos años diversos estudios demostraron que esta arritmia se inicia y mantiene debido a actividad eléctrica originada en las vainas de tejido muscular cardíaco que envuelve la desembocadura de las cuatro venas pulmonares en la aurícula izquierda. Eliminando esta actividad eléctrica, se puede lograr la curación de un número importante de pacientes. El procedimiento implica realizar lesiones alrededor de la desembocadura de estas venas para lograr aislarlas eléctricamente del músculo auricular. Es trascendente evitar realizar lesiones dentro de la vena pues pueden originar una temida complicación, la estenosis de la vena. La definición anatómica del tamaño y ubicación de estas venas para definir los sitios de ablación es imprescindible (9-15).

#### **4.4.6 SISTEMAS DE MAPEO ENDOCÁRDICO SIN CONTACTO**

Tratando de superar las limitaciones del mapeo punto a punto fueron diseñados sistemas que disponen de una red de electrodos en el extremo del catéter que se despliega en la cavidad y que permite, sin tener contacto directo con la superficie interna del corazón, registrar un electrograma del punto enfrentado por cada electrodo. Mediante complejas soluciones matemáticas este sistema es capaz de reconstruir más de 3000 electrogramas simultáneamente, cubriendo en forma completa la superficie endocárdica de la cámara cardíaca en estudio (Ensite 3000®, Endocardial

Solutions) (17). De esta forma genera en tiempo real, y aún analizando un solo latido, una imagen tridimensional virtual de la actividad eléctrica del corazón sin establecer contacto con la superficie cardíaca. El registro de cada uno de los 3000 electrodos puede recuperarse seleccionándolo con el ratón; también dispone de la capacidad de localizar la posición de otros catéteres auxiliares introducidos en el corazón (18-22) (Figura 4.7).

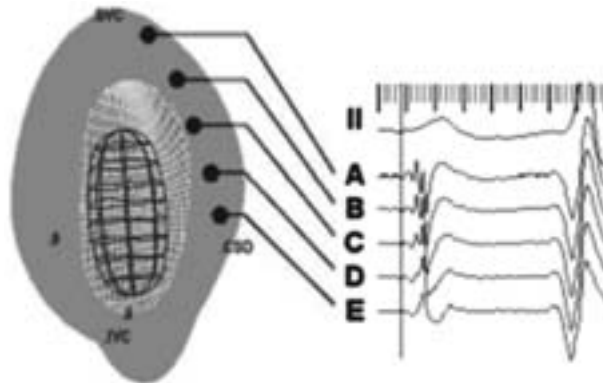
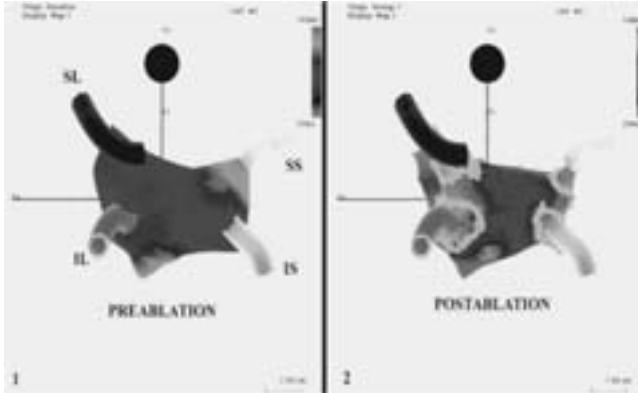


Figura 4.7 – Imagen de aurícula derecha en ritmo sinusal obtenida con Ensite.

#### 4.4.7 MAPEO TRIDIMENSIONAL Y NAVEGACIÓN VIRTUAL

Ultimamente, han sido desarrollados varios sistemas para el tratamiento de cualquier taquiarritmia, pero cuya utilidad mayor está en el tratamiento de arritmias complejas como la Fibrilación Auricular y la Taquicardia Ventricular.

El primer sistema de este tipo desarrollado fue el llamado CARTO® (Johnson & Johnson) (23,24) que utiliza un campo magnético de baja intensidad creado por un dispositivo exterior al paciente, que permite localizar con una precisión de menos de 1 mm la posición del extremo del catéter, provisto de un sensor, en ese sistema tridimensional con 3 ejes (X, Y y Z). Este catéter, previsto para un solo uso, tiene un chip en su extremo que lo vuelve visible en todo momento en el sistema XYZ, tiene un sensor para control de temperatura y puede entregar pulsos de RF. El sistema adquiere la ubicación del catéter conjuntamente con sus electrogramas y construye un mapeo electroanatómico tridimensional del corazón en tiempo real sin uso de radioscopia. Los electrogramas obtenidos por el electrodo distal pueden superponerse al lugar anatómico, puede volverse con precisión a lugares precisos archivados, pueden identificarse y marcarse lugares de estructuras anatómicas para usar como referencia y también ver con precisión las líneas de bloqueo provocadas por la aplicación de RF, definiendo sus zonas de discontinuidad (Figura 4.8). Tiene la limitación de ser un mapeo secuencial, latido a latido y punto a punto, requiriendo por tanto una referencia fija y un ritmo estable.



**Figura 4.8 – Imagen virtual de la aurícula izquierda creada por el sistema Carto.** Panel izquierdo muestra secuencia de activación (código de colores) preablación y Panel derecho muestra, postablación, una línea formada por cada aplicación puntual de radiofrecuencia rodeando la desembocadura de cada vena pulmonar mediante la cual se logra el aislamiento eléctrico de cada vena.

Otro sistema de navegación intracardiaco, el llamado LocaLisa® (Medtronic), define el campo magnético a través de electrodos ubicados sobre la piel del paciente, o sea que no se modifica con los cambios de posición manteniendo la imagen virtual creada por el software. En este caso la imagen creada no intenta ser anatómica sino definir posición y relación de catéteres y estructuras tridimensionalmente. Este sistema permite ver simultáneamente hasta 10 electrodos de catéteres comunes en el corazón, posicionar cualquier catéter a 2 mm del punto de interés, situar marcadores en puntos de interés anatómicos o electrofisiológicos y asociar datos de la ablación. Comparado al Carto, es de uso más sencillo, tiene un tiempo mínimo para ponerlo en funcionamiento, no necesita crear extensos mapeos anatómicos previos y utiliza catéteres comunes. Sin embargo, brinda menos información que el anterior (25,26).

El sistema RPM® (Boston Scientific) es un sistema combinado que integra un sistema de registro y un sistema avanzado de mapeo y navegación. El sistema de registro comparte las características de los más desarrollados en la materia, permitiendo utilizar cualquier tipo de catéteres y disponiendo de 128 canales. Para el mapeo el RPM utiliza sensores de ultrasonido ubicados en tres catéteres, uno en el seno coronario, otro en el ventrículo derecho y el tercero de ablación, a través de los cuales crea un mapeo electroanatómico preciso. Estos catéteres son usados como referencia interna, siendo por tanto independiente de un eventual cambio de posición del paciente, son visualizados con todos sus electrodos y curvatura, no solo el electrodo distal y son potencialmente reutilizables. Es capaz de archivar no sólo los puntos útiles y sus electrogramas sino que desde un electrograma se puede recuperar la ubicación del catéter y su trayectoria. La imagen anatómica virtual es creada de dos formas: automáticamente con el movimiento del catéter o por puntos de referencia marcados por el observador. Se puede crear una imagen utilizando la secuencia de activación o el voltaje en cada punto, capacidades que permiten determinar con precisión las líneas de bloqueo o presencia y ubicación de cicatrices. (27-29).



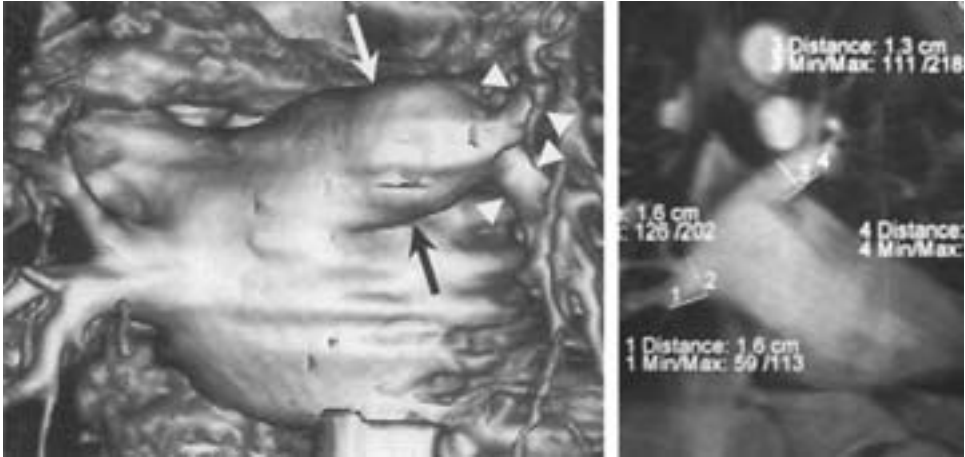
En todos estos sistemas, que incorporan un software cada vez más amigable para el usuario, el catéter de mapeo “navega” por las cámaras cardíacas registrando su ubicación anatómica en las tres coordenadas espaciales, sin uso de radioscopia y en tiempo real, mostrando además las características de la activación eléctrica en cada sitio y su relación con un punto de referencia. Toda la información está en un mapa tridimensional de la cámara cardíaca en estudio, en colores pre codificados por el operador. A la imagen anatómica puede superponerse la imagen eléctrica para ver la secuencia de activación de la cámara codificada en colores o el voltaje de la señal.

**Navegación Magnética** La movilización precisa del catéter de mapeo dentro de las cámaras cardíacas y el acceso a determinados lugares anatómicos puede ser muy difícil, consume tiempo, depende de la habilidad del operador e implica habitualmente muchos minutos de radioscopia. En los últimos años se ha diseñado y utilizado un sistema de navegación magnética que permite al operador movilizar el catéter desde la sala de comandos del equipo. El sistema Niobe®, (Stereotaxis Inc), aún de uso limitado y de alto costo, se basa en la ubicación a los lados del paciente de dos poderosos imanes que crean un campo magnético sobre el tórax. El catéter de mapeo, introducido hasta la cámara de referencia, puede ser avanzado o retirado por un dispositivo ubicado en el sitio de entrada venoso, y orientarse y dirigirse en cualquier dirección o a cualquier sitio predeterminado en la imagen cardíaca variando la orientación de los vectores del campo magnético (30-32).

#### 4.4.8 SOPORTE DE IMÁGENES ANATÓMICAS

Se llaman “soporte anatómico por Ultrasonido, Tomografía Computada o Resonancia Nuclear Magnética” las imágenes del corazón obtenidas previamente. Se utilicen o no sistemas de mapeo electroanatómicos tridimensionales, es rutina, previo a la mayoría de los procedimientos de ablación, disponer de un respaldo anatómico del paciente. Lo más sencillo, práctico y económico es una ecocardiograma bidimensional y Doppler, transtorácico o transesofágico, que nos brinda información anatómica y funcional muy útil, suficiente en la mayoría de los casos, pero general y no en tiempo real. La ecocardiografía intracardiaca es de gran ayuda en algunos procedimientos, básicamente en la ablación de la Fibrilación Auricular. Permite, a través de un transductor de ultrasonido introducido por una vena hasta el corazón, definir el sitio de punción transeptal, definir ubicación y tamaño de las venas pulmonares y de su ostium, prevenir y descartar complicaciones precozmente, facilitando y dando mayor seguridad a la técnica (33-36).

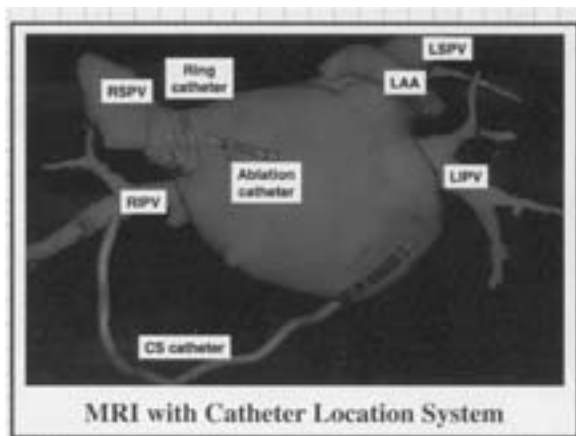
Es también de uso habitual, previo a un procedimiento de ablación de Fibrilación Auricular, realizar una imagen tomográfica con contraste, para determinar las características anatómicas de las venas pulmonares. Esta información anatómica se suma a la proveniente de las técnicas de ultrasonido y a la que brinda la fluoroscopia convencional, permitiendo acercar lo más posible la imagen virtual creada por el sistema de mapeo electroanatómico tridimensional a la realidad (Figura 4.9).



**Figura 4.9 – Panel Izquierdo: Tomografía computada con contraste.** Se ve la pared posterior de la aurícula izquierda y nacimiento de las venas pulmonares. Panel Derecho: Resonancia Nuclear Magnética con contraste, se ve el nacimiento de 2 venas pulmonares.

#### 4.4.9 EL FUTURO CERCANO

El uso de los sistemas de mapeo tridimensional y de las técnicas imagenológicas descritas ha contribuido enormemente a reducir los tiempos de exposición a las radiaciones y ha mejorado nuestra capacidad para la ablación de arritmias complejas. El desarrollo futuro en el área de las imágenes permitirá disponer de imágenes tomográficas o de resonancia nuclear magnética en tiempo real y lograr su integración mediante técnicas de fusión digital a un sistema de mapeo tridimensional. Se podrá entonces trabajar sobre imágenes anatómicas reales sin radioscopia, eventualmente también con navegación magnética de los catéteres. Se reducirá así aún más la exposición a las radiaciones ionizantes y se mejorará la eficacia terapéutica (11) (Figura 4.10).



**Figura 4.10 – Resonancia nuclear magnética en tiempo real.** Se ven los catéteres de mapeo y ablación integrados por sistema tridimensional.

Serán de utilidad también las fuentes de energía alternativas a la RF en casos particulares. La crioablación ya ha demostrado su utilidad en situaciones en que el sitio de ablación es muy cercano a otras estructuras vitales que deben ser preservadas como el NAV o una arteria coronaria. La ablación usando frío permite bajar la temperatura hasta un punto en que la lesión provocada es reversible totalmente, y demostrar así que no se comprometen otras estructuras; de ser esto así se baja aún más la temperatura y se produce con seguridad entonces la lesión no reversible (36). Bajo investigación también se encuentra el uso de ultrasonido focalizado de alta intensidad que podría permitir alcanzar objetivos específicos desde fuera del corazón y eventualmente desde fuera del tórax (38).

---

## **4.5 TRATAMIENTO DE LAS TAQUIARRITMIAS VENTRICULARES**

---

### **4.5.1 TAQUIARRITMIAS VENTRICULARES Y MUERTE SÚBITA**

Las Taquiarritmias Ventriculares son arritmias graves, que ponen en riesgo la vida. Aunque algunos pacientes pueden ser tratados con drogas antiarrítmicas y otros con ablación, el tratamiento de estas arritmias se basa hoy en el uso del llamado Cardiodesfibrilador Implantable.

**Muerte Súbita de Origen Cardíaco** Se define así a la muerte de causa cardiovascular que ocurre en forma inesperada en un paciente con o sin enfermedad cardíaca conocida, usualmente debida a una arritmia cardíaca y que ocurre en un plazo de una hora desde el comienzo de los síntomas (39). Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en nuestro país (40). Se estima que aproximadamente la mitad de estas muertes se producen súbitamente. La muerte súbita de origen cardíaco es, entonces, un problema de salud pública. En la enorme mayoría de los casos esta muerte súbita es debida a una taquiarritmia ventricular, llamada fibrilación ventricular, que ocasiona una actividad del corazón rápida, asincrónica, desorganizada e inefectiva desde el punto de vista mecánico. La fibrilación ventricular ocurre en pacientes con enfermedad cardíaca conocida o no, pero que están estables y nada hace suponer este evento. Ocurre entonces fundamentalmente fuera del hospital. Esta arritmia puede ser interrumpida, el ritmo normal ser restaurado y el paciente sobrevivir, si se aplica, en un plazo breve de tiempo, un choque eléctrico a través de dos electrodos ubicados sobre el tórax del paciente: la desfibrilación. Este flujo de corriente que atraviesa el músculo cardíaco depolariza simultáneamente una masa crítica de células miocárdicas, permitiendo que reasuma el control el ritmo normal. Si la desfibrilación eléctrica se aplica en los primeros minutos, la posibilidad de recuperación es buena; se estima que por cada minuto transcurrido desde la instalación de la arritmia las chances de sobrevida disminuyen un 10%. En nuestro país, un estudio prospectivo realizado por el Dr. Jorge Pouso en una unidad de emergencia móvil (datos no publicados), analizando 500 casos de muerte súbita fuera del hospital, mostró que, en Montevideo, las posibilidades de abandonar el hospital vivo son menores al 5%.

#### 4.5.2 PREVENCIÓN DE LA MUERTE SÚBITA EN LA COMUNIDAD: LOS DESFIBRILADORES EXTERNOS AUTOMÁTICOS

A pesar del desarrollo de sistemas de emergencia móviles extrahospitalarios casi perfectos y de una adecuada educación de la población en el diagnóstico y medidas de reanimación básicas en caso de un paro cardíaco (situación que no es la de nuestro país), la mortalidad por esta patología sigue siendo muy elevada (sobrevivida a largo plazo de 25% en la ciudad de Seattle, EEUU). La clave para tratar de mejorar esta cifra es lograr una desfibrilación precoz (41). Para optimizar este objetivo se han desarrollado, a punto de partida de los Cardiodesfibriladores Implantables, los **Desfibriladores Externos Automáticos** (42), aparatos que pueden ser utilizados por cualquier persona, en cualquier lugar, con un entrenamiento mínimo. Estos dispositivos, conectados de manera muy sencilla al paciente, detectan el ritmo cardíaco y automáticamente descargan un choque eléctrico sobre el tórax si está indicado. En los países desarrollados se dispone de estos aparatos en lugares públicos, autos policiales, bomberos, aviones, aún en los hospitales, reportándose una mejoría en la evolución de los pacientes en múltiples comunidades (Figura 4.11) (43). Se está difundiendo también un uso personal, o doméstico de estos desfibriladores. Esto es, en casos de pacientes con cardiopatía, con riesgo aumentado de presentar un paro cardíaco, tener a disposición un desfibrilador externo automático en su casa.



**Figura 4.11 – Cardiodesfibrilador Externo Automático.** Este fue fotografiado en el Aeropuerto Dulles, Washington DC. En Uruguay por iniciativa particular existen cardiodesfibriladores externos automáticos en lugares públicos como hoteles y centros de convenciones. Uno de ellos es la colonia de vacaciones de UTE/ANTEL en Lavalleja.

#### 4.5.3 PREVENCIÓN DE LA MUERTE SÚBITA EN PACIENTES DE ALTO RIESGO: LOS DESFIBRILADORES INTERNOS IMPLANTABLES

Uno de los mayores avances en el tratamiento y prevención de la muerte súbita ha sido el desarrollo del Cardiodesfibrilador Implantable. Estos son aparatos, con una tecnología parecida a un marcapasos, pero que además de actuar como tales, en caso

de presentarse una arritmia son capaces de identificarla e interrumpirla de diversas maneras. Los criterios diagnósticos de la arritmia son programables y también lo son las diferentes formas terapéuticas. Pueden interrumpir la arritmia mediante estimulación o aplicando choques de baja o alta energía entre una o dos bobinas ubicadas en el catéter con electrodo que lo vincula al corazón y la carcasa del generador. Esto permite que una arritmia maligna pueda ser resuelta eficazmente en pocos segundos. Múltiples estudios han demostrado la gran eficacia del Desfibrilador Implantable y su superioridad en comparación a las medidas alternativas, en poblaciones de pacientes de alto riesgo (Figura 4.12) (44,45).



**Figura 4.12 – Cardiodesfibrilador Implantable.** A través del electrodo auricular es capaz de sensar y estimular la aurícula. A través del electrodo ventricular es capaz de sensar y estimular el ventrículo, de hacer estimulación antitaquicardia para interrumpir una arritmia o de liberar entre 1 o 2 bobinas y la carcasa del generador un choque eléctrico de baja intensidad (cardioversión) o alta intensidad (desfibrilación) para interrumpir una arritmia grave.

Los componentes del Desfibrilador Interno Implantable son el generador, los electrodos para estimulación y sensado, y una o más bobinas de alta energía. La carcasa del generador, de titanio o acero, es utilizada como uno de los electrodos de alta energía. Hace 10 años estos generadores eran de un tamaño y peso (190 cm<sup>3</sup>, 200 g) que obligaba a su implante abdominal; actualmente sus características (35 cm<sup>3</sup>, 50 g) permiten el implante pectoral de manera similar a un marcapasos. El generador contiene en su interior la batería, capacitores, convertidor DC-DC, un híbrido con un microprocesador y una bobina de comunicación para telemetría. La batería es una célula oxidada de litio-plata-vanadio que contiene 18.000 J de energía, genera 3.2 V con su carga completa, y cada desfibrilador contiene dos (voltaje inicial disponible 6,4V). Estas baterías son incapaces de liberar la energía necesaria para desfibrilar el corazón; por tanto, se usan capacitores que a través de convertidores DC-DC, almacenan en segundos entre 30 y 40 J de energía. Los electrodos permiten detectar la arritmia, estimular y defibrilar el corazón. La tecnología usada para estimular y sensar es la misma que para los marcapasos; los electrodos para liberar la elevada energía son especiales y deben permitir liberar una corriente intensa que se distribuya sobre los ventrículos de una forma adecuada para permitir la defibrilación (46).

La más trascendente innovación desde el punto de vista tecnológico y que ha marcado un cambio trascendente ha sido el desarrollo de una forma bifásica de la onda de defibrilación (descarga del capacitor dividida en dos fases de polaridad opuesta). Esto permitió disminuir la energía necesaria para la desfibrilación, un hecho trascendente no solo desde el punto de vista de la eficacia de la terapia sino también en la duración de la reserva de energía del equipo (46). Este avance se ha extendido también a los desfibriladores externos automáticos y a los cardioversores-desfibriladores externos.

Un capítulo clave en el funcionamiento de estos aparatos es su capacidad diagnóstica para permitir diferenciar una arritmia ventricular maligna, que debe tratar, de una arritmia supraventricular ante la cual deberá abstenerse, evitando choques inapropiados. Un aspecto importante en los recientes desarrollos tecnológicos ha sido la búsqueda de nuevos métodos para la discriminación de arritmias. Para las arritmias auriculares existen algoritmos de discriminación que se basan en el análisis de tres dimensiones; en el caso de las arritmias ventriculares históricamente se han usado algoritmos de clasificación por frecuencia, con criterios adicionales como estabilidad, “onset”, V>A y duración de la frecuencia sostenida que permiten alcanzar una sensibilidad de 100% y una especificidad del 94% (47). En la búsqueda de mejorar estos valores se han implementado algoritmos de identificación del ritmo (“RID”) basados en un análisis de vectores del ritmo que poseen similar sensibilidad y una especificidad del 97% (Guidant). Este algoritmo de “RID” combina un análisis de la ocurrencia de eventos y de la correlación del vector de despolarización con una actualización del patrón para el seguimiento y adaptación a los cambios en la condición de los vectores. El “RID” analiza la arritmia de la misma forma que se haría en la clínica: determina la dirección del vector eléctrico, compara la temporización y comprueba la existencia de correlaciones con el ritmo sinusal normal. Por lo general, las arritmias supraventriculares y el ritmo sinusal normal presentan vectores de conducción y temporización similares y una elevada correlación. Por el contrario, las taquicardias ventriculares tienen vectores de conducción y temporización diferentes, así como una correlación distinta (Figura 4.13). El canal de frecuencia registra la actividad entre la parte



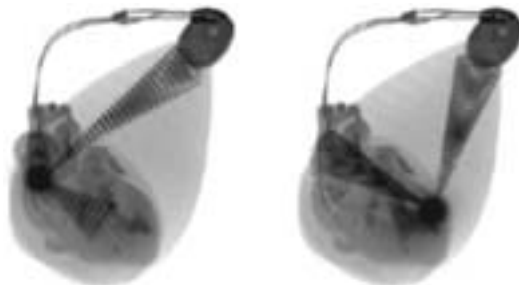
**Figura 4.13 – Canales usados para el análisis de los vectores del ritmo en la discriminación de arritmias supraventriculares y ventriculares.**

distal del electrodo y la bobina distal del electrodo en el ventrículo derecho. El vector resultante del electrograma registrado es una proyección de la actividad cardíaca en una región específica del miocardio. La actividad eléctrica cardíaca es también recogida entre el electrodo de desfibrilación y la caja, reflejando la proyección de los vectores de la conducción eléctrica que ocurren a través del corazón y registrando la actividad eléctrica de una gran región, produciendo una mayor perspectiva de la conducción eléctrica a través del tejido cardíaco (Figura 4.14). Los vectores del canal de frecuencia y el de choque contienen diferente información sobre la actividad eléctrica en el corazón, la cual puede ser usada para ayudar en la discriminación del ritmo cardíaco. El vector del canal de frecuencia es usado para realizar la temporización de la despolarización eléctrica de una zona específica del miocardio; en cambio el vector de los canales de choque es usado para determinar el tiempo de despolarización de los ventrículos y provee información sobre la dirección y velocidad de la conducción eléctrica a través de los ventrículos. Este algoritmo conocido como “vector timing correlation” (VTC) usa la información de estos dos vectores para discriminar el ritmo. El algoritmo VTC determina si una arritmia es supraventricular o ventricular comparando la conducción de los vectores del ritmo sinusal normal con la conducción de los vectores de la arritmia presente. La comparación es hecha mediante el análisis del tiempo y correlación de la conducción de los vectores de la arritmia con los vectores del ritmo de referencia, previamente recogido y almacenado; la comparación de estos dos determina el origen de la arritmia.

A:



B:



**Figura 4.14 – Sistemas de mapeo no fluoroscópico en tiempo real.** A: Vectores del ritmo en ritmo sinusal, taquicardia supraventricular (igual) y taquicardia ventricular. B: Análisis por el canal de frecuencia y el de choque.

---

## 4.6 PERSPECTIVAS DE FUTURO

---

Así como hace 10 años hubiera sido muy difícil imaginar la realidad actual, el desarrollo tecnológico hace difícil predecir el futuro de la Electrofisiología Clínica en cada una de las áreas tratadas. Sin embargo existen algunas necesidades y situaciones clínicas en las cuales puede percibirse que los aportes tecnológicos contribuirán a su resolución. Las resumiremos por áreas.

**Marcapasos** Es difícil pensar que haya cambios significativos en los algoritmos diagnósticos y terapéuticos que utilizan los marcapasos; en cambio se puede esperar una mejora en su duración con una fuente de energía diferente o una forma no invasiva de recargar la batería implantada. Sistemas de control de estos dispositivos vía telefónica o a través de Internet ya existen, aunque no están muy difundidos y son aún poco prácticos. Es posible que en el futuro los marcapasos puedan controlarse periódica y automáticamente a través de telemetría satelital, esté donde esté el paciente en el mundo, sin que se entere y sin concurrir al Hospital. Sin embargo, para que este generador cumpla su función debe estar en contacto a través de catéteres electrodo introducidos en el sistema venoso con la superficie del corazón. A pesar de su evolución en tamaño, eficiencia y durabilidad, los electrodos son una fuente frecuente de problemas, muchas veces de riesgosa resolución. La extracción de cables, ya sea por infección, rotura, o por existir un número excesivo en el sistema venoso, es un procedimiento complejo y de riesgo vital. La necesidad de estimular el ventrículo izquierdo en muchos pacientes, con las limitaciones que los sistemas actuales mantienen, y con las limitaciones que impone el árbol venoso coronario para su ubicación, contribuyen también a generar la aspiración a disponer de un marcapasos que logre estimular el corazón, en el lugar o lugares óptimos, sin la necesidad de electrodos que invadan el sistema vascular.

**Cardiodesfibriladores** En los cardiodesfibriladores, a diferencia de los marcapasos, es posible que haya una evolución significativa en el software, sobre todo en los algoritmos de discriminación diagnóstica de las arritmias. Son también aplicables aquí los comentarios sobre los electrodos. Debemos imaginar la existencia futura de cardiodesfibriladores implantables capaces de estimular o desfibrilar el corazón sin necesidad de catéteres, electrodo o bobinas intracardiacas. El futuro de esta tecnología sin duda incluirá también un tamaño menor de los generadores, sin comprometer su duración o prolongándola, a menor costo y con mayor accesibilidad a su uso.

**Ablación** Los sistemas de mapeo no fluoroscópico con imágenes anatómicas en tiempo real son una realidad (Figura 4.14). La identificación del sitio objetivo y su ubicación con el catéter son todavía dependientes del operador. No son difíciles de imaginar unos sistemas que permitan determinar con precisión el lugar apropiado de aplicación de energía para interrumpir y curar una arritmia y que permitan el posicionamiento automático del catéter en ese lugar. A pesar de la experiencia y efectividad con la RF, aparecerán otras fuentes de energía aplicables a casos particulares.



---

## 4.7 PERSPECTIVAS EN EL URUGUAY Y EN EL MERCOSUR

---

Con referencia a la evolución tecnológica en electrofisiología y a la disponibilidad de estos recursos en nuestro país, la realidad en la práctica clínica de la especialidad nos indica que con respecto al año 2000 la tendencia es a un rápido crecimiento de la brecha entre la situación nacional y la situación tecnológicamente posible que se observa en los centros de referencia mundiales. Desde este punto de partida deberíamos aspirar a un proyecto de desarrollo e investigación que contemple al menos las necesidades actuales de la especialidad y de los pacientes.

Los países miembros del MERCOSUR son claramente y por razones sociales, económicas, políticas y sanitarias, una parte de Latinoamérica. La deuda externa adquirida por nuestros países, fundamentalmente durante los últimos 30 años, agravada por el proteccionismo económico de los países desarrollados, ha tenido una profunda influencia en los sistemas de salud de la región. Las inversiones en salud, así como el salario real de los trabajadores de la salud se han reducido debido a políticas de reducción del gasto público. El consecuente desempleo o subempleo ha generado movimientos de poblaciones que dificultan la planificación de un sistema de salud eficiente. Además, estos movimientos aumentan las demandas en los sectores públicos en un momento de restricción de gastos. Finalmente, el nivel de pobreza ha aumentado, tanto en áreas rurales como urbanas. Si esto no es corregido, la situación de pobreza, con sus secuelas físicas y psicológicas, está en contradicción con la práctica y la ética de la democracia y compromete el progreso futuro. La expectativa de vida al nacer creció 15 años en Sudamérica en el período 1950 (52 años) a 1990 (67 años). Sin embargo, este último nivel fue alcanzado por Estados Unidos 40 años antes. El incremento en la población añosa ha provocado cambios en los patrones epidemiológicos; las enfermedades crónicas, en particular las enfermedades cardiovasculares, han aumentado su importancia. En la región, aunque no en Uruguay, es también de trascendencia una tripanosomiasis endémica, conocida como Enfermedad de Chagas, que provoca alteraciones cardiovasculares severas. Ningún país de la región ha alcanzado el nivel de 1% del Producto Bruto Interno de inversión en investigación y tecnología como recomiendan las Naciones Unidas. La producción científica en Sudamérica es escasa, heterogénea, no siempre vinculada a las necesidades y esencialmente concentrada en unos pocos países. A pesar de esta realidad, algún grado de desarrollo tecnológico y científico se ha alcanzado, basado fundamentalmente en tecnología importada e impulsado por las necesidades de la población (especialmente en relación con la alta prevalencia de las enfermedades cardiovasculares). Es dentro de este contexto que debemos analizar el futuro y desarrollo de la investigación en biotecnología en el MERCOSUR (48).

### Agradecimiento

Sr. Roberto Alanis. Especialista. Soporte Técnico. Guidant Europa CRM.

---

## 4.8 BIBLIOGRAFÍA

---

- 1 Fogoros RN. *Electrophysiologic Testing*. Blackwell Scientific Publications, Inc. Boston, MA, 1991.
- 2 Janse MM. *Mechanisms of Arrhythmias*. Clinical Approaches to Tachyarrhythmias Series. Editor: John Camm. Futura Publishing Co., Mount Kisco, NY. 1993.
- 3 Wellens HJJ, Gorgels APM, Rodríguez LM y col. *Supraventricular Tachycardias: Mechanisms, electrocardiographic manifestations and clinical aspects*. En: Josephson ME y Wellens HJJ (ed): *Tachycardias: mechanisms and management*. Futura Publishing Co., Mount Kisco, NY. 1993, p.121.
- 4 Gonzalez Zuelgaray J. *Taquicardias Supraventriculares*. En: *Arritmias Cardíacas*. Editor: J. Gonzalez Zuelgaray. Editorial Intermedica, Buenos Aires. Argentina. 1996, p.113.
- 5 Josephson ME. *Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and interpretations*. Philadelphia, Lea&Febiger, 1993.
- 6 Akhtar M, Jazayeri M, Sra J y col. *Atrioventricular Nodal Reentry: Clinical, Electrophysiological, and Therapeutic considerations*. *Circulation*, 1993;88:282
- 7 Benditt DG, Benson DW. *Cardiac Preexcitation Syndromes: origins, evaluation and treatment*. Martinus Nijhoff Publishing, Boston. 1986.
- 8 Waldo AL. *Atrial Flutter: Mechanisms, Clinical Features and Management*. En: *Cardiac Electrophysiology, From Cell to Bedside*. Third Edition. Ed: Zipes D, Jalife J. WB Saunders Co. Philadelphia. 2000. p.468.
- 9 Falk RH, Podrid PJ. *Atrial Fibrillation: Mechanisms and Management*. Second Edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1997.
- 10 Zipes DP, Haissaguerre M. *Catheter Ablation of Arrhythmias*. Second Edition. Futura Publishing Co. Armonk, NY. 2002.
- 11 Morady F. *Catheter Ablation of Supraventricular Arrhythmias: State of the Art*. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15(1):124.
- 12 Haissaguerre M, Gencel L, Fischer B et al. *Successful catheter ablation of atrial fibrillation*. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:1045.
- 13 Jais P, Haissaguerre M, Shah D, et al. *A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation*. *Circulation* 1997;95:572.
- 14 Haissaguerre M, Jais P, Shah D, et al. *Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins*. *N Engl J Med* 1998;339:659.
- 15 Pappone C, Oreto G, Lamberti F. *Catheter Ablation of paroxysmal atrial fibrillation using 3D mapping system*. *Circulation* 1999;100:1203.
- 16 Huang SKS. *Radiofrequency Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias: basic concepts and clinical applications. Part I: Fundamental aspects of Radiofrequency Energy Applications*. Futura Publishing Co. Armonk, NY. 1995.
- 17 Disponible en: <http://www.endocardial.com/>
- 18 Knight B, Bogner P, Wasmer K, et al. *Human Pathologic Validation of Left Ventricular Linear Lesion formation Guided by Noncontact Mapping*. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;12:1
- 19 Gasparini M, Mantica M, Coltari F, et al. *The use of Advanced Mapping Systems to guide right linear lesions in Paroxysmal Atrial fibrillation*. *European Heart Journal* 2001;3:suppl P
- 20 Darbar D, Ogin J, Miller J, et al. *Localization of the origin of arrhythmias for ablation: from electrocardiography to advanced endocardial mapping systems*. *J Cardiovas Electrophysiol* 2001;12:11.
- 21 Sra J, Bathia A, Krum D, et al. *Noncontact mapping for ablation of complex arrhythmias*. *J Interv Cardiovasc Electrophysiol* 2001;5:3.
- 22 Hindricks G, Kottkamp H. *Simultaneous noncontact mapping of the left atrium in patients with paroxysmal atrial fibrillation*. *Circulation* 2001;104:3
- 23 Disponible en: <http://www.jnsgateway.com/>
- 24 Ben-Haim SH. *Non-Fluoroscopic Electroanatomical Cardiac Mapping*. En: *Cardiac Electrophysiology: From cell to bedside*. Third Edition. Ed: Zipes D, Jalife J. W.B. Saunders Company. Philadelphia, PA. 2000. Capítulo 92. Pag: 834.

- 25 Disponible en: <http://www.medtronic.com/>
- 26 Wittkamp FHM, Wever EFD, Derksen R, et al. Localisa. New technique for real-time 3-dimensional localization of regular intracardiac electrodes. *Circulation* 1999;99:1312.
- 27 Disponible en: <http://www.bostonscientific.com/>
- 28 Spitzer SG, Karolyi L, Rammler C, et al. Ablation of typical atrial flutter using a three dimensional ultrasound mapping system. *J Interv Card Electrophysiol* 2003;8:181.
- 29 Shrieck J, Ndrepepa G, Zrenner B, et al. Radiofrequency ablation of cardiac arrhythmias using a three-dimensional real-time position management and mapping system. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1699.
- 30 Disponible en: <http://www.stereotaxis.com/>
- 31 Faddis MN, Blume W, Finney J, et al. Novel, magnetically guided catheter for endocardial mapping and radiofrequency catheter ablation. *Circulation* 2002;106:2980.
- 32 Ernst S, Ouyang F, Linder C, et al. Initial Experience with Remote Catheter Ablation using a Novel Magnetic Navigation System. *Magnetic Remote Catheter Ablation. Circulation* 2004;109:1472.
- 33 Jongbloed MR, Bax JJ, Zeppenfeld K, et al. Anatomical observations of the pulmonary veins with intracardiac echocardiography and hemodynamic consequences of narrowing of pulmonary vein ostial diameters after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Am J of Cardiol* 2004;93:1298.
- 34 Hynes BJ, Mart C, Artman S, et al. Role of intracardiac ultrasound in interventional electrophysiology. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:52.
- 35 Wood MA, Wittkamp M, Henry D, et al. A comparison of pulmonary vein ostial anatomy by computerized tomography, echocardiography, and venography in patients with atrial fibrillation having radiofrequency catheter ablation. *Am J Cardiol* 2004;93:49.
- 36 Jongbloed MR, Bax JJ, van der Burg AE, et al. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia guided by intracardiac echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2004;5:34.
- 37 Aienza F, Arenal A, Torrecillas EG, et al. Acute and long-term outcome of transvenous cryoablation of midseptal and parahisian accessory pathways in patients at high risk of atrioventricular block during radiofrequency ablation. *Am J Cardiol* 2004;93:1302.
- 38 Strickberg SA, Tokano T, Kluiwstra JU, et al. Extracardiac Ablation of the canine atrioventricular junction by use of high-intensity focused ultrasound. *Circulation* 1999;100:203.
- 39 Myerburg RJ, Interian A, Simmons J, et al. Sudden Cardiac Death. En: *Cardiac Electrophysiology, From Cell to Bedside*. 4ª. Edición. Editores: Zipes D, Jalife J. Saunders. Philadelphia. 2004. pag: 720.
- 40 Sitio Organización Panamericana de la Salud: [http://www.paho.org/Spanish/DD/AIS/cp\\_858.htm](http://www.paho.org/Spanish/DD/AIS/cp_858.htm)
- 41 American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR): Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. An international consensus on science. *Circulation* 2000;102:I-1.
- 42 Myerburg RJ, Fenster J, Velez M, et al. Impact of community-wide police car deployment of automated external defibrillators on survival from out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2002;106:1058.
- 43 Valenzuela TD, Roe DJ, Nichol G, et al. Outcomes of rapid defibrillation by security officers after cardiac arrest in casinos. *N Engl J Med* 2000;343:1206.
- 44 The Antiarrhythmic versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators: A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576.
- 45 Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346(12):877.
- 46 Wilkoff BL. Implantable Cardioverter-Defibrillator: Technical Aspects. En: *Cardiac Electrophysiology, From Cell to Bedside*. 4ª. Edición. Editores: Zipes D, Jalife J. Saunders. Philadelphia. 2004. pag: 970.
- 47 Dorian P, Newman D, Thibault B, et al. A randomized clinical trial of standardized protocol for the prevention of inappropriate therapy using a dual chamber implantable cardioverter defibrillator (abstract). *Circulation* 1999;100(18),Supplement I:I-786.
- 48 Reyes WJ, Pouso JA, Vidal JL. Cardiac Pacing in South America: Current Status and Future Trends. En: *Rate Adaptive Pacing*. Editor: Benditt DG. Boston. Blackwell Scientific Publications, 1993.

# 5

## MARCAPASOS

**Julio Arzuaga, Fernando Brum, Pedro Arzuaga y Oscar Sanz**

---

En este capítulo se analiza el marcapasos cardíaco desde dos ópticas. Por un lado desde el punto de vista lógico, construyendo un modelo del funcionamiento cardíaco; por el otro mostrando las capacidades y limitaciones del uso de circuitos simples utilizando un ejemplo práctico. Asimismo se incluye una sección que presenta alternativas para el desarrollo de estas tecnologías en América Latina.

---

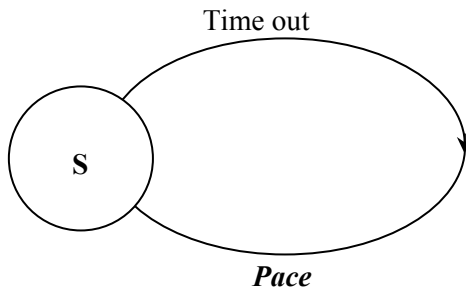
### 5.1 LOS PRIMEROS MARCAPASOS

---

Históricamente los primeros marcapasos eran dispositivos muy simples, que generaban solamente un estímulo a intervalos regulares. En 1932 el Dr. Alfred S. Hyman desarrolló el primer dispositivo de estimulación artificial del corazón denominándolo ‘pacemaker’. En 1952, el Dr. Paul Zoll desarrolló el primer marcapasos externo, de gran tamaño y que, por estar conectado a la red eléctrica, limitaba la movilidad de los pacientes. En 1958, el Dr. Ake Senning implantó el primer marcapasos en un ser humano, el dispositivo fue diseñado por el Dr. Rune Elmqvist en Suecia. El marcapasos funcionó solamente durante unas horas (4).

El primer implante efectivo fue realizado en Uruguay en febrero de 1960 por los Dres. Orestes Fiandra y Roberto Rubio en una paciente de 34 años que sufría de un bloqueo aurículo ventricular. El dispositivo fue construido por Elmqvist y constaba de dos transistores de silicio alimentados por una batería de níquel-cadmio encapsulados en resina epoxi. El generador entregaba pulsos de una amplitud de alrededor de 2V y una duración de 2ms. Las baterías eran recargadas mediante inducción magnética, una carga realizada durante la noche era capaz de mantener el funcionamiento por un mes. El dispositivo funcionó adecuadamente durante más de nueve meses en la ciudad de Montevideo (4).

La Figura 5.1 muestra el esquema de funcionamiento de este marcapasos primitivo desde el punto de vista lógico utilizando una Máquina de Estados Finita. Esta Máquina muy simple describe el funcionamiento de los primeros marcapasos. El período, representado en la Máquina por el [Time out], así como las características del pulso (Amplitud y Ancho de Pulso) están determinados exclusivamente por el circuito.



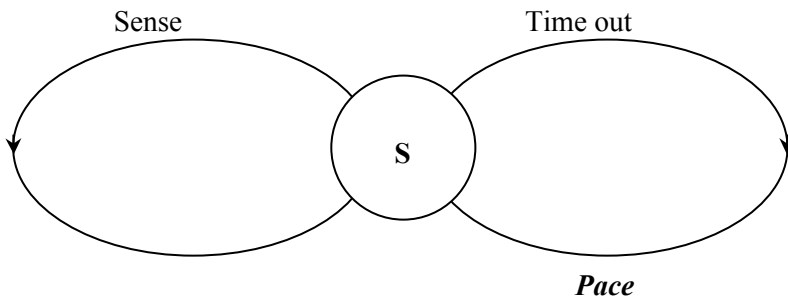
**Figura 5.1 – Diagrama de estados de un marcapasos primitivo.** Se utilizan los siguientes símbolos: [S] es el estado de la Máquina (único en este caso); [Time out] es el evento que hace evolucionar la Máquina; [Pace] es la acción que ocurre al efectuarse la transición. La flecha indica el sentido de la transición y separa el evento de las acciones realizadas durante su transcurso.

---

## 5.2 MARCAPASOS A DEMANDA

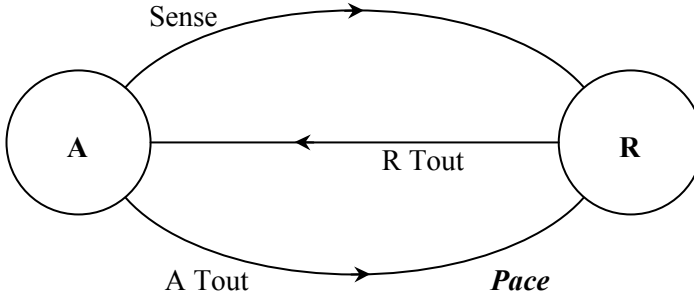
---

Los primeros marcapasos no tenían en cuenta la actividad espontánea del paciente ni se adaptaban a sus características fisiológicas particulares. Una mejora importante resulta de sentir la actividad cardíaca espontánea. Desde el punto de vista lógico basta con incorporar a la Máquina de Estados el evento de sentido. Cuando el marcapasos detecta actividad cardíaca, simplemente se redispara el [Time out], como se muestra en la Figura 5.2.



**Figura 5.2 – Diagrama de estados de un marcapasos a demanda.** [S] es el estado de la Máquina; [Sense] es el resultado de un latido espontáneo del corazón; [Time out] es el evento interno; [Pace] es la acción que ocurre al efectuarse la transición.

La implementación de esta Máquina implica el agregado de un circuito de sentido. Los circuitos de sentido utilizados en los marcapasos son simples, detectan una señal cardíaca a partir de un voltaje y por lo tanto generan el problema del tratamiento de los rebotes: no sólo se detecta el comienzo de la señal sino toda su extensión. Asimismo, cuando el marcapasos estimula, no se deben confundir las señales derivadas del estímulo con los latidos espontáneos. Esto lleva a reformular la Máquina introduciendo el concepto de Período Refractario, como se muestra en la Figura 5.3.

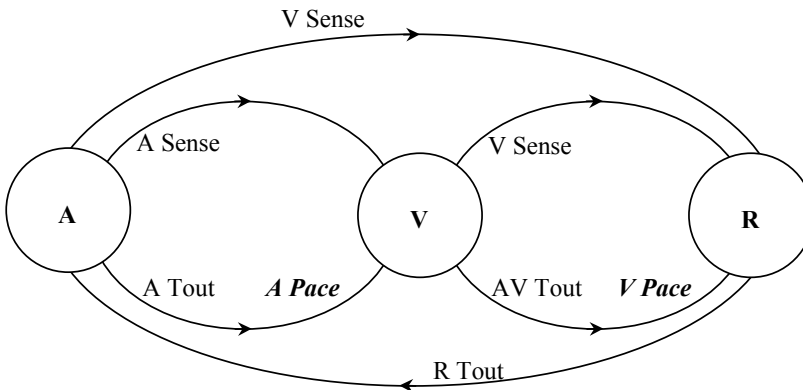


**Figura 5.3 – Diagrama de estados de un marcapasos a demanda con período refractario.** Existen dos estados: [A] Estado de Alerta en el que se sensa, [R] Estado Refractario en el que se ignora la actividad cardíaca. Los eventos son [Sense] Evento de sensado; [A Tout] Evento de reloj; transcurrió el tiempo máximo de espera de un sensado y [R Tout] Evento de reloj; transcurrió el Período Refractario. La única acción es [Pace] que es el Estímulo.

En la Máquina de la Figura 5.3, el período de estimulación está dado por la suma de los períodos de Alerta y Refractario ([A Tout] + [R Tout]). Con esta Máquina se presenta un problema adicional, que será tratado más adelante mediante el filtrado de falsos positivos. Vale decir que el dispositivo debe ser capaz de actuar en forma segura cuando el circuito de sensado detecta señales que no corresponden a eventos cardíacos sino a ruido externo.

### 5.3 UN MARCAPASOS BICAMERAL

La limitación más importante de la versión a demanda con período refractario es que ignora totalmente el comportamiento de la Aurícula. Para lograr un mejor funcionamiento desde el punto de vista fisiológico es necesario completar la Máquina de Estados permitiendo la sincronización de ambas cámaras, como se ve en la Figura 5.4.



**Figura 5.4 – Diagrama de estados de un marcapasos bicameral en versión simplificada.** Siguiendo la nomenclatura de las figuras anteriores, la descripción de eventos, acciones y estados está en la Tabla 5.1.

Tabla 5.1 – Símbolos del diagrama de estados de un marcapasos bicameral.

Nombre	Descripción
[A Sense]	Evento de sensado auricular
[V Sense]	Evento de sensado ventricular
[A Tout]	Evento de reloj: transcurrió el tiempo máximo de espera de un evento Auricular a la salida del Período Refractario
[AV Tout]	Evento de reloj: transcurrió el tiempo máximo de espera de un evento Ventricular luego de un evento Auricular
[R Tout]	Evento de reloj: transcurrió el Período Refractario
[A Pace]	Acción: Estímulo Auricular
[V Pace]	Acción: Estímulo Ventricular
[A]	Estado de Alerta Auricular y Ventricular en el que se sensan ambas cámaras
[V]	Estado de Alerta Ventricular en el que se sensa únicamente el Ventrículo
[R]	Estado Refractario

En el caso en que no se detecten eventos espontáneos, el período se compone de la siguiente secuencia: Estimulación Auricular, Retardo AV ([**AV Tout**]), Estimulación Ventricular, Período Refractario ([**R Tout**]), Período de Alerta Total ([**A Tout**]).

Esta Máquina de Estados presenta una versión muy simplificada de un marcapasos bicameral: entre otras no tiene en cuenta las siguientes situaciones:

- Protección frente a taquicardias Auriculares: de acuerdo a la Máquina, luego de sensar un evento Auricular, el dispositivo deja pasar el [**AV Tout**] y procede a estimular el Ventrículo sin tener en cuenta la frecuencia auricular. Esto llevaría a que una taquicardia Auricular sería transmitida al Ventrículo. Los marcapasos bicamerales cuentan siempre con una protección contra esta situación. En la versión simplificada no se incluyó ningún mecanismo de protección.
- Detección de Ruido en ambas cámaras: La versión simplificada no incluye mecanismos de detección de falsos positivos. En la sección 5.7.1 se describe el filtrado de ruido para el caso unicameral.
- Sensado en el Ventrículo cuando se estimula la Aurícula: el circuito de sensado ventricular muchas veces sensa un estímulo en la Aurícula, la protección contra esta situación tampoco se incluyó.
- Refractarios Auricular y Ventricular de diferente longitud

Se presenta aquí esta Máquina de Estados solamente a modo ilustrativo, ya que el proyecto completo de un marcapasos bicameral queda fuera del alcance de este trabajo. La Figura 4.4 muestra un marcapasos tal como se ve en una radiografía de tórax.

---

## 5.4 UN MARCAPASOS PROGRAMABLE

---

Una mejora que no introduce importantes problemas lógicos adicionales es la que permite que los diferentes time outs y las características del estímulo y del sensado

sean programables para adaptarlos a los requerimientos particulares de cada paciente. En el marcapasos unicameral descrito, los parámetros programables son:

- **Alerta** ([A Tout]): Período en el cual se sensa el Ventrículo
- **Refractario** ([R Tout]): Período Refractario  
Se implementa fácilmente la posibilidad de programar estos parámetros llevando los correspondientes “time outs” en variables manejadas por el firmware. Usualmente se presentan al médico como Frecuencia (en ppm) y Período Refractario (en ms), el Alerta resulta entonces 60000/Frecuencia – Refractario
- **Ancho de Pulso**: Es la duración del estímulo y se implementa de igual forma que el resto de los “time outs”
- **Amplitud**: Es el voltaje del pulso, requiere que el circuito de estímulo incluya la posibilidad de seleccionar diferentes amplitudes mediante el firmware.
- **Sensibilidad**: Es el valor en milivoltios a partir del cual el circuito reporta un evento de sensado.
- **Modo**: El Modo permite seleccionar la Máquina de Estados a ser usada. En la nomenclatura médica se utiliza un código de tres letras para identificar el funcionamiento: la primera letra representa la cámara estimulada, la segunda representa la cámara sensada y la tercera el comportamiento frente al sensado.

La Máquina de estados del **Marcapasos a demanda** representa el modo **VVI**:

- V** estimula el Ventrículo
- V** sensa el Ventrículo
- I** Inhibe el estímulo cuando se detecta un evento espontáneo

La Máquina de estados de los **Primeros marcapasos** representa el modo **VOO**:

- V** estimula el Ventrículo
- O** no sensa
- O** no corresponde

**Tabla 5.2 – Nomenclatura de marcapasos.**

<p><b>XYZ</b></p> <p>donde</p> <p>X – cavidad estimulada (A, V, D)</p> <p>Y – cavidad sensada (A, V, D)</p> <p>Z – respuesta al sensado (I, T, D) (inhibido, gatillado, doble)</p> <p><i>Fuente: ‘Inter-Society Commission on Heart Disease Resources’ (ICHD)</i></p>
---



---

## 5.5 COMUNICACIONES DEL MARCAPASOS CON EL EXTERIOR

---

Para que el marcapasos sea programable es necesario incorporar al diseño un módulo encargado de las comunicaciones con el exterior. En el caso de un marcapasos externo, los parámetros pueden ser programados mediante el uso de llaves y perillas. El microcontrolador leerá en cada ciclo el estado de las perillas y llaves para determinar el valor de los parámetros a utilizar. El momento más conveniente del ciclo es el Período Refractario, ya que en él el microcontrolador está totalmente disponible para modificar los “time outs” o reconfigurar los circuitos de estímulo y sensado. En el caso de un dispositivo implantable se utiliza comunicación mediante RF y se deben resolver los siguientes problemas adicionales:

- Un protocolo de comunicaciones con interfase controlada por un computador.
- Una interfase gráfica para la programación del marcapasos por el médico.

El protocolo de comunicaciones no es muy exigente en cuanto a velocidad, ya que el dispositivo intercambia unos pocos bytes durante el período refractario que se prolonga siempre por más de 100ms. Por el contrario, el protocolo es muy exigente en cuanto a su confiabilidad ya que es de suma importancia que la operación de programación del marcapasos sea absolutamente segura.

---

## 5.6 PROYECTO DE UN MARCAPASOS VVI

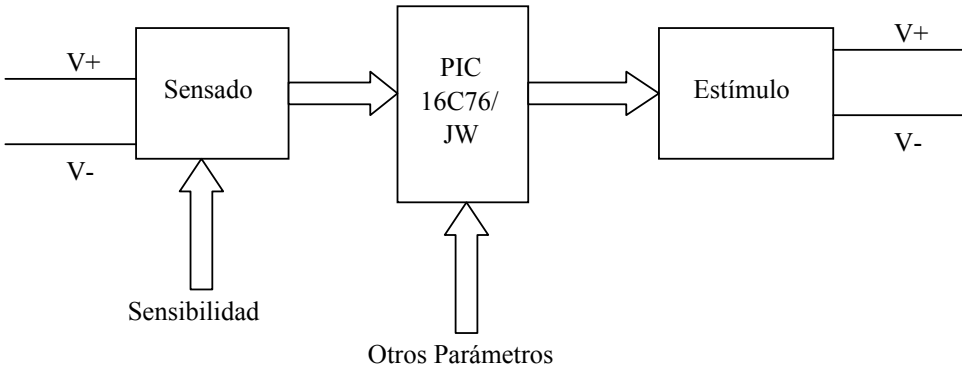
---

Para ilustrar con un ejemplo las consideraciones básicas a tener en cuenta en el diseño electrónico y en el diseño del firmware presentamos la implementación de un marcapasos externo, programable mediante llaves, con las siguiente características:

- Modos: VVI, VOO
- Frecuencia: 40, 50, 55, 60, 65, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 140 ppm
- Período Refractario: 250 ms y 350 ms
- Amplitud: Vdd y  $2 * Vdd$
- Ancho de Pulso: de 0.125 ms a 1.5 ms en pasos de 0.125 ms
- Sensibilidad: de 1.0 mV a 6.0 mV en pasos de 1.0 mV

Quedan fuera del alcance del ejemplo las siguientes prestaciones adicionales:

- Detección de batería baja
- Circuito de protección para evitar que en caso de fallas se estimule el ventrículo a frecuencias mayores de 180 ppm
- Alimentación regulada
- Protecciones contra defibrilación



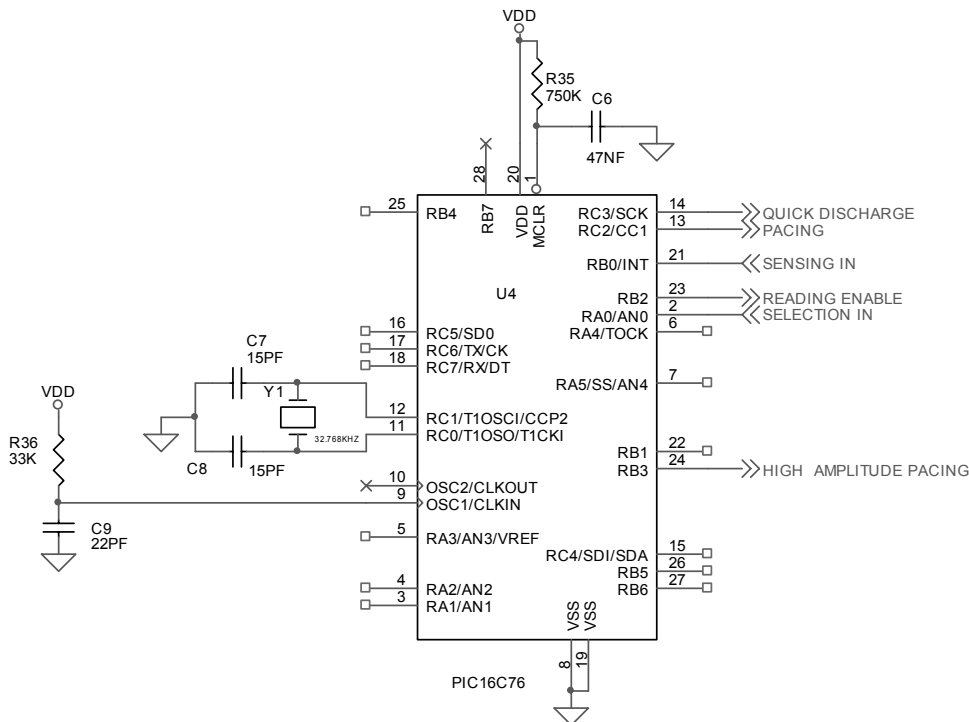
**Figura 5.5 – Diagrama de bloques del marcapasos externo VVI.** Sus funciones son sensado y estimulación en el ventrículo, con efecto de inhibición en caso de sensado. V+ y V- son las fuentes de alimentación del microcontrolador PIC16C76/JW.

Siguiendo la Figura 5.5, se implementa la entrada de los valores programables como sigue:

- **Modo:** Una llave de 2 posiciones conectada directamente al microcontrolador.
- **Frecuencia:** Una llave de 12 posiciones que maneja un divisor resistivo. El circuito se conecta a un pin de conversión A/D del microcontrolador.
- **Período Refractario:** Una llave de 2 posiciones conectada al microcontrolador.
- **Amplitud:** Una llave de 2 posiciones conectada al microcontrolador.
- **Ancho de Pulso:** Una llave de 12 posiciones que maneja un divisor resistivo. El circuito se conecta a un pin de conversión A/D del microcontrolador.
- **Sensibilidad:** Una llave de 6 posiciones que maneja un divisor resistivo conectado directamente al circuito de sensado.

### 5.6.1 UNIDAD CENTRAL

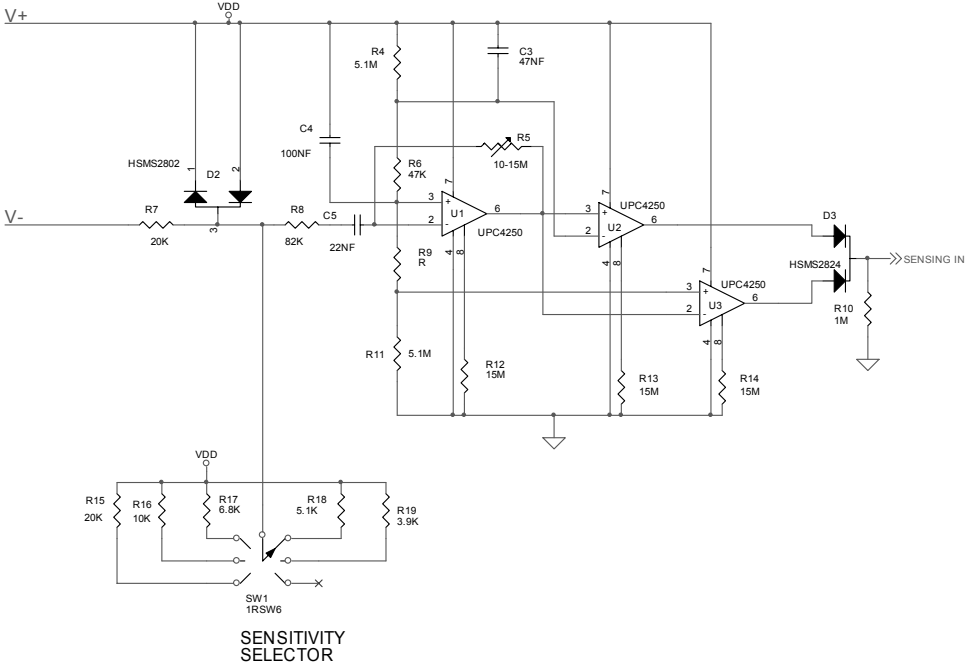
La unidad central (Figura 5.6) está basada en el microcontrolador PIC16C76 que está la gran mayoría del tiempo en modo ‘sleep’ y se despierta porque vence una temporización (usa como base de tiempo un cristal de 32.768 KHz) o porque el pin RB0 (Sensing In) se pone en ‘1’, lo que ocurre cuando se sensa. Utiliza como reloj un circuito RC que oscila a aproximadamente 4 MHz. Se utiliza un oscilador RC porque se estabiliza mucho más rápidamente que uno a cristal al empezar a oscilar cuando el microcontrolador se despierta.



**Figura 5.6 – Unidad central de un marcapasos.** Fue implementada alrededor de un microcontrolador PIC16C76. La fuente de poder está indicada con VDD y el detalle de las conexiones se encuentra en el manual del PIC [Microchip].

### 5.6.2 CIRCUITO DE SENSADO

El circuito de sensado (Figura 5.7) recibe la señal de entrada que es dividida por el divisor formado por la resistencia R7 y una de las resistencias R15, R16, R17, R18 y R19, dependiendo de la posición de la llave SW1 que selecciona la sensibilidad. Luego, es amplificada por el amplificador basado en el amplificador operacional U1 ( $\mu$ PC 4250). El paso de banda del amplificador es 88-100 Hz. El límite inferior de la banda está dado por el RC formado por R8 y C5. El superior, por la frecuencia de corte del  $\mu$ PC 4250 que queda fijada por la resistencia R12. Finalmente, los comparadores U2 y U3 detectan si la señal amplificada tiene una amplitud superior a aproximadamente 15 mV. El divisor formado por R4, R6, R9 y R11 determina el rango de comparación. En reposo las salidas de U2 y de U3 están en '0'. Si la señal es positiva, la salida de U2 va a '1', si es negativa la de U3 va a 1. En ambos casos la señal 'Sensing In' se pone en '1', lo que es interpretado por el microcontrolador U4 como un sensado.



**Figura 5.7 – Circuito de sensado de un marcapasos.** Consiste en un comparador con un selector de umbral.

### 5.6.3 CIRCUITO DE ESTÍMULO

El circuito de estímulo (Figura 5.8) es capaz de entregar estímulos de 3V o de 6V según la posición de la llave de selección de amplitud. En estado de reposo, U4 pone la señal High Amplitude Pacing en ‘0’ cargando el condensador C2 hasta VDD, la señal Pacing en ‘0’ manteniendo la llave Q2 abierta y la señal Quick Discharge en 1 manteniendo la llave Q1 abierta. El condensador C1 se termina de descargar lentamente a través del tejido entre los electrodos V- y V+ y de la resistencia R1 de 100K.

Cuando se va a entregar un estímulo, si la amplitud seleccionada es 6V, U4 pone la señal High Amplitude Pacing en ‘0’ cerrando la llave Q4 y abriendo la llave Q3. En este caso, el borne positivo de C2 queda conectado al negativo de la batería. En caso contrario, queda conectado al positivo de la batería. Dado que C2 está cargado con el voltaje de batería, en un caso la diferencia de potencial entre el borne negativo de C2 y V+ (VDD) es 6V y en el otro 3V.

Para entregar el estímulo, U4 pone la señal Pacing en ‘1’ cerrando la llave Q2 y conectando el borne negativo de C2 a C1 que está descargado. Por lo tanto, al inicio del pulso aparece entre V- y V+ el voltaje seleccionado (3V o 6V). Durante el pulso, este voltaje va disminuyendo a medida que C2 se va descargando y C1 cargando. Para terminar el pulso, U4 pone todas las señales relacionadas con el estímulo en su condición de reposo.

Al finalizar un pulso el condensador C1 queda cargado. Para estar en condiciones de entregar el pulso siguiente debe descargarse, restituyendo al tejido la carga almacenada. Eso se hace lentamente a través de R1, pero durante el período refractario se hace más rápidamente pues U4 pone la señal Quick Discharge en ‘0’, cerrando la llave Q1 y poniendo R2 (100 ohms) en paralelo con R1 (100K).

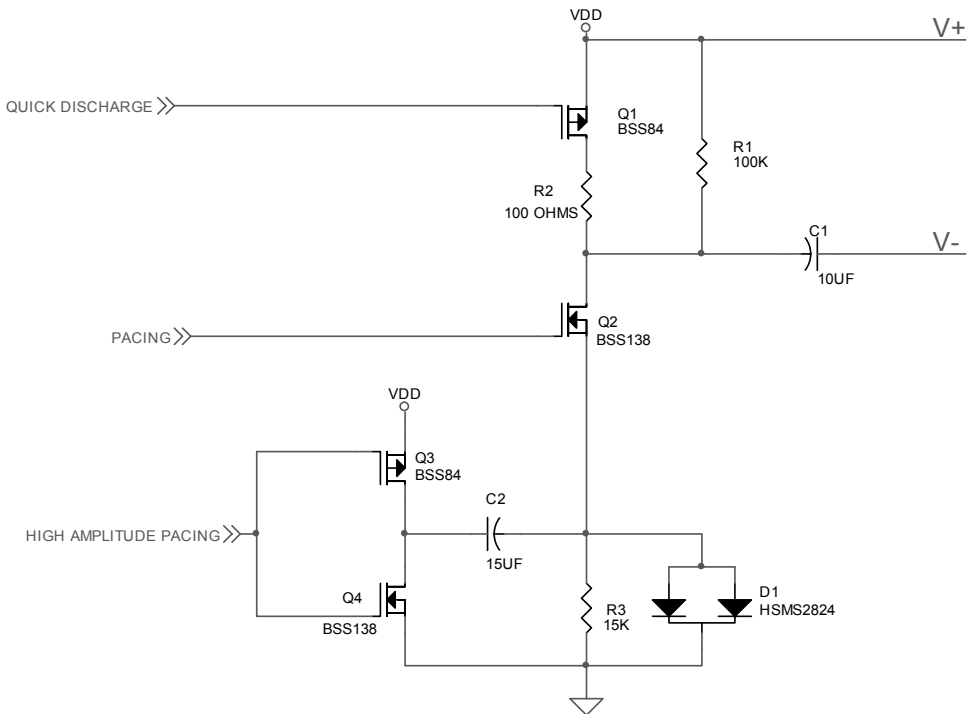


Figura 5.8 – Circuito de estímulo de un marcapasos.

### 5.6.4 CIRCUITOS DE SELECCIÓN DE VALORES

Para seleccionar el valor de algunos parámetros de funcionamiento se usan llaves. Para los que puedan tener sólo 2 valores (modo, amplitud y período refractario) se usan llaves que ponen un pin de entrada del microcontrolador en ‘0’ o en ‘1’. La llave que selecciona la sensibilidad actúa directamente sobre el circuito de sensado.

Las llaves que permiten elegir los valores de frecuencia y ancho de pulso seleccionan el valor de una resistencia que integra un divisor resistivo, cuya entrada es el voltaje de la batería. La salida, cuyo voltaje depende de la posición de la llave, se conecta a una entrada analógica del microcontrolador U4. Este, leyendo el valor de la entrada, determina el valor que debe tener el parámetro.

### 5.6.5 FUENTE DE ALIMENTACIÓN

Este modelo simplificado de marcapasos utiliza como fuente de alimentación 2 pilas alcalinas de 1.5V en serie. Nótese que la amplitud y la sensibilidad van a variar a

medida que se vayan descargando las pilas. Los marcapasos externos reales están en general alimentados a batería evitando los problemas derivados de la conexión a la red eléctrica e incluyen circuitos de detección de la condición de batería baja. Los marcapasos implantables incluyen funciones de telemetría que indican al médico el estado de la batería con la suficiente antelación para planificar su eventual reemplazo.

---

## 5.7 EL FIRMWARE

---

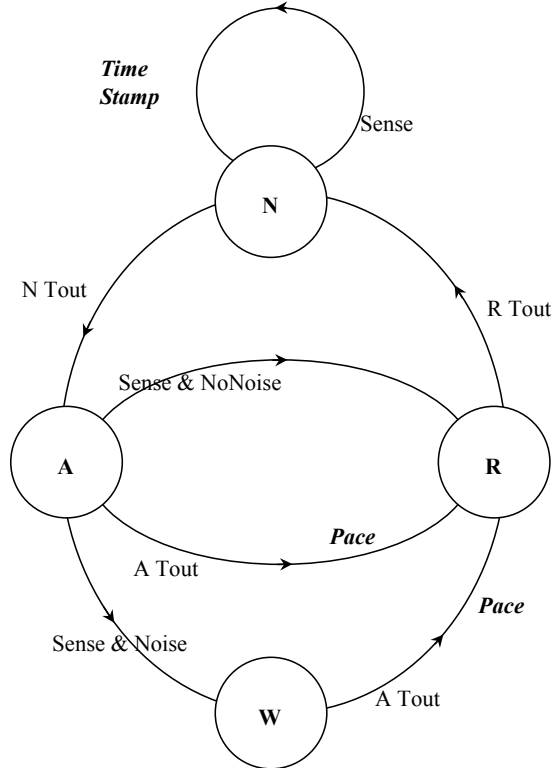
En esta sección se presentan los algoritmos que implementan la Máquina de Estados así como las rutinas de estímulo. Se utiliza el Lenguaje ‘C’ con el objetivo de presentar claramente los algoritmos. Muchas veces las aplicaciones de tiempo real con fuertes restricciones de consumo son implementadas en Assembler, sin embargo, los algoritmos y el código incluidos en este artículo cumplen totalmente con estas restricciones evitando la complejidad adicional derivada del uso del Assembler.

### 5.7.1 LA DETECCIÓN DE RUIDO

Como se mencionó anteriormente, un problema que se presenta al incorporar el sensado de la actividad cardíaca espontánea es la necesidad de filtrar los falsos positivos. El marcapasos no debe inhibir la estimulación en caso de sensar señales no cardíacas. Existen diversas formas de atacar este problema, dos de ellas son:

- Evitar el sensado de ruido mediante un circuito redispersable junto con la detección de sensado por flanco: esto hace que ante situaciones de ruido no se produzcan señales de sensado. La desventaja de esta implementación es que requiere circuitería adicional y que el dispositivo no puede registrar la presencia de ruido para reportarla oportunamente.
- Detectar en el software la presencia de ruido y modificar el comportamiento del dispositivo.

En el ejemplo, una señal de frecuencia superior a 10 Hz y de amplitud suficiente para ser detectada por el circuito de sensado es considerada como ruido y el marcapasos pasa a funcionar en el modo VOO. Este modo asegura que el corazón sea estimulado durante la presencia de ruido. Nótese que señales más lentas no son distinguibles de las señales cardíacas y pueden provocar situaciones inseguras. Se representa en la Figura 5.9 una modificación de la Máquina de Estados del **Marcapasos a demanda** con la inclusión de la detección de ruido.



**Figura 5.9 – Diagrama de estados de un marcapasos a demanda con detección de ruido.** Se agregan los estados [N] y [W], que corresponden a la ‘ventana de ruido’ [N], y a la espera del refractario total en presencia de ruido [W] respectivamente.

Se agregaron dos estados: [N] y [W], complicando el retorno del estado [R] al estado [A] y la condición de sensado. Se dividió el período refractario en dos partes, [Rtout] que corresponde a un refractario absoluto, pasando luego al estado [N] (Noise Window) en el cual los eventos se sienten pero no se reportan. Cuando se produce un sensado en el estado [N], se guarda el Time Stamp del momento en el que ocurrió en la variable [TS] y se permanece en el estado [N] a la espera de que transcurra un Time Out de 100 ms ([Ntout]). Al entrar en el estado [A], habrá transcurrido todo el período refractario y la variable [TS] tendrá el tiempo del último sensado, que generalmente tiene valor 0 indicando que no se ha sensado.

Si en el estado [A] no se produce un sensado, el comportamiento no varía. En caso contrario, si el tiempo transcurrido entre el nuevo sensado y el tiempo registrado en la variable [TS] es menor que 100 ms, estamos en presencia de ruido y se pasa al estado [W] para completar el período programado. En caso en que el tiempo transcurrido sea mayor que 100 ms o que no se haya sensado en la Noise Window, el evento será un sensado normal inhibiendo el estímulo.

Como puede apreciarse, la máquina se ha complicado considerablemente pero aún se mantiene relativamente sencilla. Se seleccionó este algoritmo y su implemen-

tación mediante Máquinas de Estado Finitas para evitar complicaciones adicionales en el software de detección de eventos que oscurecerían la lógica global.

### 5.7.2 IMPLEMENTACIÓN DE MÁQUINAS DE ESTADOS FINITAS

Una implementación clara y eficiente de las Máquinas de Estado Finitas consiste en encapsular la detección de eventos en una rutina [**GetEvent()**] y construir un lazo infinito que consulta una variable que lleva el estado de la Máquina. Se presenta en la Tabla 5.3 una versión de la Máquina representada en la Figura 5.9. En la Tabla 5.4 se detallan las rutinas auxiliares de la implementación en código ‘C’, disponible en el Apéndice al final del capítulo.

**Tabla 5.3 – Variables de la Máquina de estados del Marcapasos a demanda con período refractario.**

Tipo y nombre	Descripción
unsigned char State	Estado de la Máquina. Además de los estados puede adoptar el valor FAILURE, utilizado para dejar fuera de servicio el dispositivo en caso de malfuncionamiento.
unsigned char Event	Evento ocurrido.
unsigned int Tout	Variable global utilizada para informar a GetEvent() del time out que se desea esperar.
unsigned int RefractoryTout	Período Refractario programado – 100 ms, estos 100 ms transcurren en el estado [N] Noise Window.
unsigned int AlertTout	Período programado – Refractario programado – Ancho de Pulso programado.
unsigned int TimeStamp	Lleva el momento en que se detectó un evento de sensado en el estado [N] Noise Window.
unsigned int SenseTime	Lleva el tiempo en el que ocurrió el último evento ventricular. Es usada para poder decidir si los eventos sensados en el estado [A] Alert son catalogados como ruido o como eventos normales.

**Tabla 5.4 – Rutinas Auxiliares de la Máquina de estados del Marcapasos a demanda con período refractario.**

Tipo y nombre	Descripción
unsigned char GetEvent()	Espera la ocurrencia de un evento, retorna el evento ocurrido. La enorme mayoría del tiempo el microcontrolador se encontrará en esta rutina. Se presenta en detalle en la próxima sección.
void DisableSense()	Evita que los eventos de sensado sean reportados por GetEvent(), en una versión para un dispositivo implantable esta rutina podría apagar el circuito de sensado para ahorrar consumo.
void EnableSense()	Hace lo contrario.
void Pace()	Implementa el estímulo.
unsigned int Elapsed()	Retorna el tiempo transcurrido dentro de la rutina GetEvent() a la espera de un evento.
void ReadParameters()	Lee los valores programables y los actualiza. El dispositivo comienza a funcionar con los nuevos parámetros inmediatamente.



### 5.7.3 EL CONSUMO DE ENERGÍA

Si bien para marcapasos externos asegurar el bajo consumo no es un punto tan crítico como para los dispositivos implantables, veremos algunas técnicas para bajar el consumo. La primera técnica consiste en **quitarle la alimentación** a los circuitos cuando no están siendo utilizados. En el caso de implantables es posible apagar el circuito de sensado durante el Período Refractario y apagar el circuito de Comunicaciones en todos los momentos en que está fuera de uso. La segunda técnica consiste en **minimizar el consumo** del microcontrolador. Esto puede lograrse utilizando un reloj lento (32 KHz) o mediante la modalidad de bajo consumo del microprocesador mediante la instrucción **SLEEP**. La rutina [GetEvent()] incluida en la Figura 5.10 implementa esta técnica en lenguaje ‘C’.

```

unsigned char GetEvent()
{
    InitTout( Tout );
    Sleep();
    SenseTime = ReadTimer();
    if( INTF && INTE ) //sensing event
    {
        INTF = 0;
        return SENSE;
    }
    else if ( TMR1IF && TMR1IE ) // timeout
    {
        TMR1IF = 0;
        return TOUT;
    }
    else
        return UNKNOWN_EVENT;
}

```

**Figura 5.10 – Rutina GetEvent() que pone el microprocesador en estado de bajo consumo.** Se mantiene el microprocesador en estado ‘Sleep’ hasta que ocurre un evento cardíaco o un time out.

Nótese que el microcontrolador solamente estará fuera del estado de bajo consumo cuando está ejecutando el código, usualmente sólo algunos milisegundos en cada ciclo cardíaco. Toda la espera se realiza en modalidad de bajo consumo.

---

## 5.8 CONFIABILIDAD DE LOS MARCAPASOS

---

### 5.8.1 PROTECCIONES EN CASO DE FALLAS

En caso de detectarse una situación de falla el dispositivo debe pasar a un estado conocido que minimice el daño potencial al paciente. En este caso el dispositivo pasa a un estado en el que no estimula. En esta sección se analizan algunas técnicas de protección frente a eventuales fallas del microcontrolador:

- **Firma en la RAM:** Una posible falla es que la memoria RAM pase al estado ‘Todo 0’ o ‘Todo FF’. Este caso puede detectarse asignando durante la inicialización un valor prefijado a una variable y verificando la permanencia de dicho valor en cada ciclo.
- **Duplicación de los parámetros:** En un dispositivo programable los valores de los parámetros residen en variables que deben ser invariantes en todo momento excepto cuando se produce una operación de comunicaciones. Es conveniente llevar una copia del área de parámetros y verificar en cada ciclo que las dos áreas sean idénticas.
- **Program Counter fuera del área de programa:**  
Es posible neutralizar efectos desconocidos y potencialmente peligrosos subsiguientes a que el “Program Counter” asuma valores fuera del área de memoria prevista para el programa, rellenando toda el área de programa no utilizada con saltos al estado absorbente conocido y seguro. El estado absorbente prevé entonces un registro del evento y el arranque de cero en condiciones seguras.

Las protecciones mencionadas son solamente a modo de ejemplo. Un proyecto en el ámbito médico incluye un análisis de riesgos que origina un conjunto de requerimientos, tanto de hardware como de software, que se agregan a los propios del producto. En el caso de marcapasos implantables, el ‘estado seguro’ es habitualmente una máquina VOO capaz de estimular el corazón con parámetros seguros.

## 5.8.2 VALIDACIÓN Y VERIFICACIÓN

Los aspectos de ‘Validación y Verificación’ (V&V), también denominados ‘testing’, muchas veces requieren esfuerzos comparables o aún mayores que los de desarrollo. En el ámbito de productos médicos, un proyecto que no cuente con una documentación exhaustiva que demuestre que cada uno de los requerimientos ha sido verificado es inviabile. Los aspectos de verificación que usualmente resultan más complejos son los de firmware.

La herramienta más importante para la verificación del firmware es mantener el código simple, legible y lo más cercano posible al formalismo utilizado para especificar el comportamiento del sistema, en nuestro caso Máquinas de Estados Finitas con relojes.

Además del testing de los circuitos y del manejo que el microcontrolador hace de ellos, es necesario verificar el comportamiento del sistema con respecto al consumo, rutina [`GetEvent()`], y verificar el algoritmo de detección de ruido descrito mediante la Máquina de Estados.

Nótese que no solamente es necesario verificar el comportamiento de los módulos críticos, sino también proceder a la realización de tests de integración; tareas que se suman a la ejecución de un protocolo de test completo que cubra todos los requerimientos. La documentación exhaustiva y de fácil análisis es la base de todo programa de calidad.

---

## 5.9 PERSPECTIVAS DE FUTURO

---

En esta sección se presentan, por un lado las principales tendencias tecnológicas y por otro la experiencia y visión de CCC del Uruguay.

### 5.9.1 TENDENCIAS DE LA TECNOLOGÍA

La tecnología de marcapasos es una tecnología madura, que ha incorporado por lo tanto solamente mejoras marginales en los últimos años. Estas mejoras fueron fundamentalmente la incorporación de nuevas herramientas de diagnóstico. Los nuevos dispositivos son capaces de capturar electrocardiogramas endocavitarios y enviarlos por telemetría a los dispositivos de programación. Asimismo aumentó notoriamente la memoria disponible permitiendo que los marcapasos recojan información estadística de sofisticación creciente sobre el funcionamiento del corazón y sobre su propio funcionamiento.

Por otra parte, se han desarrollado mecanismos que permiten al marcapasos la verificación de la efectividad del estímulo. Los marcapasos estimulan con el mínimo de energía programado y luego verifican la efectividad del estímulo. En caso de que el estímulo no haya resultado efectivo, vuelven a estimular con mayor energía. Este algoritmo permite ahorros importantes de energía sin comprometer la eficacia de la terapia.

El centro de los desarrollos del área no está estrictamente en los marcapasos sino en otros dispositivos implantables tales como **defibriladores y terapias de sincronización**. Los defibriladores detectan automáticamente la condición de fibrilación ventricular reversible a partir de la aplicación de una cantidad importante de energía. Las terapias de re-sincronización apuntan al tratamiento de ciertos casos de insuficiencia cardíaca y están basadas en la estimulación sincronizada a través de varios electrodos ventriculares.

### 5.9.2 LA EXPERIENCIA DE CCC

El Centro de Construcción de Cardioestimuladores del Uruguay SA (CCC), fue fundado por el Prof. Orestes Fiandra en 1969. Actualmente integra capacidades de diseño en las áreas de mecánica, electrónica, firmware y software de alto nivel, junto a un sistema de calidad que le permite diseñar y fabricar dispositivos implantables de acuerdo a las exigencias del mercado global. CCC opera principalmente en dos mercados:

- marcapasos cardíacos, diseñados y fabricados por CCC, comercializados con su propia marca
- desarrollo y fabricación de dispositivos para terceros, especialmente para empresas de investigación que operan en el mercado global.

Las perspectivas de desarrollo en el corto y mediano plazo exigen mantener y ampliar las capacidades tecnológicas, pero a la vez es claro que las exigencias en

términos de capacidad de inversión, inserción en el mercado global, capacidad de distribución y soporte a clientes son ámbitos al menos tan importantes como los estrictamente tecnológicos. CCC ocupa hoy a más de 70 personas y sus principales líneas de trabajo para los próximos años son:

**Nuevos modelos de estimuladores cardíacos** El principal objetivo es mantener la vigencia tecnológica de los productos CCC incorporando las prestaciones presentes en el mercado. En tal sentido CCC ha desarrollado junto a la Facultad de Ingeniería de la Universidad de la República un circuito integrado de uso específico (ASIC) que es utilizado en la serie de modelos TEROS. En el corto plazo serán necesarias nuevas inversiones, las exigencias de los nuevos proyectos no están limitadas a la adquisición y dominio de nuevas tecnologías sino que los principales desafíos estarán en los aspectos de financiación de los proyectos y experimentación en animales.

**Mejora de procesos** Las actividades en el área de desarrollo para terceros y fabricación OEM han exigido la permanente mejora de los procesos de diseño y de fabricación. En tal sentido, para mantener y ampliar su capacidad de operar en mercados fuertemente regulado, CCC apunta a lograr certificaciones por parte del FDA y de la Unión Europea para varios de sus productos. La certificación ISO 9001 (CCC cuenta con dicha certificación desde 1998) no es suficiente, y CCC trabaja para lograr la certificación GMP del FDA en los próximos años. Esta certificación, con la mejora de procesos que ella implica, permitirá una presencia más importante entre las empresas proveedoras de servicios de desarrollo y fabricación OEM a nivel global.

**Alianzas estratégicas** Si bien las capacidades tecnológicas y de procesos son imprescindibles para operar en el área de dispositivos médicos, también es necesario contar con capacidades en el área empresarial para atender los aspectos de desarrollo de mercados, comercialización, distribución y soporte a clientes. CCC ha desarrollado alianzas estratégicas de largo plazo: con Distribuidores en el área de marcapasos y con clientes principales en el área de proyectos. En el corto y mediano plazo CCC se plantea profundizar la política de alianzas estratégicas logrando nuevos distribuidores y acuerdos con empresas que producen productos complementarios.

### **5.9.3 A MODO DE CONCLUSIÓN**

La viabilidad de emprendimientos tecnológicos no está dada solamente por las capacidades en Investigación y Desarrollo, sino que también está ligada a la comprensión de la dinámica de los mercados en los cuales se desarrollan las actividades. Los espacios para nuevos emprendimientos basados en tecnologías que no requieren grandes inversiones -abiertos en los 80' y los 90'- se están agotando. La saturación, el alto grado de sofisticación y la aplicación de normas y reglamenta-

ciones cada vez más exigentes, hacen que las necesidades de inversión, así como la capacidad de colocar los desarrollos en el mercado tengan una importancia creciente con respecto a los aspectos puramente tecnológicos. Estos puntos deben ser tenidos muy en cuenta, tanto a la hora de proyectar las actividades de grupos o empresas específicas, como a la hora de definir estrategias de desarrollo a nivel nacional o regional.

---

## **5.10 BIBLIOGRAFÍA**

---

- 1 Fiandra O. et al, “Marcapasos Cardíacos”, INCC, 1984.
- 2 Lindgren A., Jansson S., “Fisiología Cardíaca y Estimulación”, Elema, 1992.
- 3 Silveira F., Flandre D., “Low Power Analog Cmos for Cardiac Pacemakers Design and Optimization in Bulk and Soi Technologies”, Kluwer Academic Publishers, 2003.
- 4 Prutchi D., Norris M., “Design and Development of Medical Electronic Instrumentation”, Wiley-Interscience, 2004.
- 5 Manual del microcontrolador PIC16C7X, Microchip.

## 5.11 APÉNDICE: PROGRAMA DE UN MARCAPASOS

Programa principal del Marcapasos a demanda con período refractario. Las variables están definidas en la Tabla 5.3 y las rutinas auxiliares en la Tabla 5.4.

```

for( ; ; ) {
    switch( State ) {
        case ALERT:
            Event = GetEvent();
            DisableSense() ;
            switch( Event ) {
                case TOUT:
                    Pace();
                    Tout = RefractoryTout ;
                    State = REFRACTORY;
                    break;
                case SENSE:
                    if ( (TimeStamp == 0) || (SenseTime - TimeStamp > T_100ms) )
                    {
                        Tout = RefractoryTout ;
                        State = REFRACTORY;
                    }
                    else {
                        Tout = AlertTout - Elapsed() ;
                        State = WAIT_END_ALERT ;
                    }
                    break;
                default:
                    State = FAILURE;
                    break;
            }
            break;
        case WAIT_END_ALERT:
            Event = GetEvent();
            switch( Event ) {
                case TOUT:
                    Pace();
                    Tout = RefractoryTout ;
                    State = REFRACTORY;
                    break;
                default:
                    State = FAILURE;
                    break;
            }
            break;
        case REFRACTORY:
            ReadParameters();
            Event = GetEvent();
            switch( Event ) {
                case TOUT:
                    EnableSense();
                    TimeStamp = 0 ;
                    Tout = T_100ms ;
                    State = NOISE_WINDOW;
                    break;
                default:
                    State = FAILURE;
                    break;
            }
    }
}

```

```
    }  
    break;  
case NOISE_WINDOW:  
    Event = GetEvent();  
    switch( Event ) {  
        case TOUT:  
            Tout = AlertTout ;  
            State = ALERT ;  
            break;  
        case SENSE:  
            TimeStamp = SenseTime ;  
            Tout = Tout - Elapsed() ;  
            break;  
        default:  
            State = FAILURE;  
            break;  
    }  
    break;  
case FAILURE:  
default:  
    break;  
}  
}
```

# 6

## INGENIERÍA CARDIOVASCULAR: INNOVACIÓN EN MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO NO INVASIVO

**Ricardo Armentano y Franco Pessana**

---

Se pueden clasificar los modelos en dos grandes categorías. Los modelos de representación y los modelos de conocimiento. En los primeros, el sistema estudiado es abordado como una caja negra donde solamente el comportamiento “entrada-salida” se considera interesante. Por el contrario, los modelos de conocimiento son elaborados a partir de consideraciones físicas donde se hacen intervenir las leyes de la física y donde los parámetros del modelo tienen un significado físico preciso. Los modelos matemáticos así elaborados pueden ser utilizados por el clínico como apoyo al diagnóstico y para prever las reacciones del paciente a ciertos estímulos. Este capítulo tiene como objetivo presentar los últimos pasos en la modelización de la pared de las arterias a partir de datos obtenidos en animales conscientes. El modelo utilizado será un modelo de conocimiento donde el comportamiento reológico de sus parámetros será simulado en el dominio temporal. Seguidamente se presentarán las bases para trasladar esta modelización al abordaje clínico utilizando métodos enteramente no invasivos.

---

### **6.1 INGENIERIA CARDIOVASCULAR**

---

La Ingeniería Cardiovascular integra elementos de biología, ingeniería eléctrica, ingeniería mecánica, matemática y física para describir y comprender el sistema cardiovascular. Su objetivo es desarrollar, comprobar y validar una comprensión predictiva y cuantitativa del sistema cardiovascular a un buen nivel de detalle y aplicar dichos conceptos hacia la solución de diversas patologías. La *Dinámica del Sistema Cardiovascular* caracteriza al corazón y al sistema vascular como un todo, y comprende la física del sistema circulatorio incluyendo el continente (las paredes arteriales), el contenido (sangre) y la interrelación entre ambos. Pared arterial y sangre contienen información esencial sobre el estado fisiológico del sistema circulatorio completo. La interdependencia de estos componentes está relacionada con procesos complejos que podrían explicar la formación de placas de ateroma. Los cambios morfológicos incipientes de la pared arterial, inducidos por procesos



patológicos, pueden ser considerados marcadores precoces de futuras alteraciones circulatorias. La modelización matemática de la pared arterial, a partir de la estimación de los coeficientes de la ecuación del modelo obtenida en estudios con animales conscientes, constituye una herramienta indispensable para una mejor comprensión de la génesis de las enfermedades cardiovasculares. Modelos de conocimiento deben ser aplicados para lograr un abordaje clínico que permita evaluar los efectos del envejecimiento y los eventos patológicos como la hipertensión, hipercolesterolemia y aterosclerosis.

---

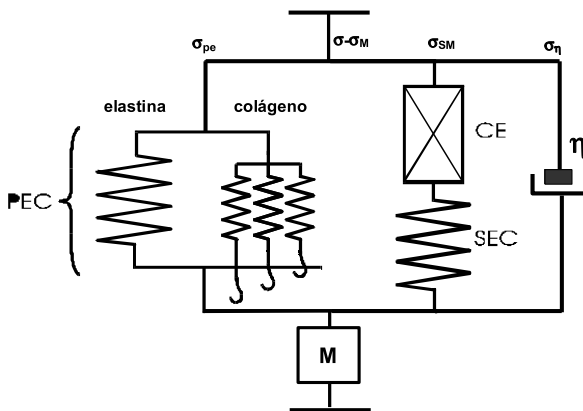
## 6.2 INVESTIGACIÓN BÁSICA EXPERIMENTAL

---

La carga hidráulica presentada por el sistema circulatorio al ventrículo izquierdo está compuesta por tres componentes principales: la resistencia vascular sistémica, la elasticidad y la onda reflejada [1]. Aunque la carga arterial ejerce el mayor efecto sobre la eyección ventricular, un incremento de la elasticidad arterial podría resultar en una pérdida en el acoplamiento óptimo del corazón a las arterias, concomitante con una utilización menos eficiente de la energía entregada por el ventrículo izquierdo [2]. En particular, una disminución en la capacitancia del sistema arterial podría incrementar la presión sistólica y crear una carga extra al corazón [3,4,5]. Tanto la resistencia periférica, la elasticidad y la onda reflejada presentes en la circulación, están gobernadas por procesos reológicos complejos en los cuales la física de la pared de las arterias, de la sangre y de los fenómenos hemodinámicos que tienen lugar en la interfase entre continente y contenido, juegan un rol primordial.

La aorta y las grandes arterias constituyen un filtro hidráulico pasabajos cuya función principal es amortiguar las oscilaciones del flujo sanguíneo para nutrir con un régimen estacionario a los tejidos. Las propiedades mecánicas de la pared arterial son preponderantemente viscoelásticas, siendo la inercia de la pared un factor generalmente despreciable en el análisis de la dinámica circulatoria. La elasticidad arterial total es ejercida por componentes pasivos (fibras de elastina y colágeno) y componentes activos (células de músculo liso vascular). La función de las fibras de elastina y colágeno es mantener una tensión estable contra la presión transmural presente en el vaso [6]. La contribución individual de las fibras de elastina y colágeno a la elasticidad total ha sido completamente caracterizada en animales conscientes normales y en diversas arteriopatías [7,8]. En estos estudios, el módulo elástico de la pared arterial fue descompuesto en el correspondiente a las fibras de elastina ( $E_E$ ), el módulo elástico de las fibras de colágeno ( $E_C$ ) y el reclutamiento de fibras de colágeno ( $f_C$ ) que soportan la tensión parietal a un dado nivel de presión transmural, basado en el modelo de dos resortes en paralelo [9]. La contribución elástica del músculo liso vascular a la elasticidad de las arterias de animales conscientes, fue modelizada usando un modelo de Maxwell modificado de tres elementos, quien además toma en cuenta a la elastina y al colágeno (Figura 6.1). Consiste de un elemento contráctil (CE) que se comporta como un simple elemento viscoso que en reposo no ofrece resistencia al estiramiento, un resorte puramente elástico (SEC) acoplado en serie

con el CE y un resorte en paralelo (PEC) el cual representa la conducta elástica de la pared arterial cuando el músculo liso está relajado o bajo tono vasomotor normal donde su conducta elástica es despreciable [10]. Este enfoque ha permitido una evaluación completa del aporte elástico de los principales componentes estructurales de la pared aórtica. Sin embargo, las contribuciones viscosas e inerciales a la mecánica de la pared aórtica, evidenciada por la histéresis presente en la relación tensión-deformación no han sido todavía estudiadas extensamente [11,12,13,14]. Por otro lado, una de las tareas más importantes en la biomecánica es el establecimiento de las relaciones matemáticas entre las tensiones (esfuerzos de corte) y las variables dinámicas involucradas en los cambios de las dimensiones espaciales de una sustancia sometida a deformaciones, lo cual recibe el nombre de ecuación constitutiva [12,13,15,16]. En los últimos años, se observa la necesidad de desarrollar la ecuación constitutiva del músculo liso, debido a la importancia que conlleva para analizar la función de diferentes órganos y a que poco se conoce al respecto en condiciones de fisiología integrativa, es decir algo más allá del preparado *in vitro* [16,17].



**Figura 6.1 – Representación esquemática de un modelo de Maxwell modificado.** SEC: Componente elástico serie. PEC: Componente elástico paralelo. CE: Elemento contráctil. El reclutamiento de fibras de colágeno en función del estiramiento queda explicitado utilizando el modelo de resortes desconectados de Wiederhielm [9]. Las fibras de colágeno están representadas por el número de resortes que se enganchan a diferentes grados de extensión y así simular la conducta elástica de las fibras de colágeno representadas por el producto  $E_c \times f_c$ . M representa el elemento inercial mientras que  $\eta$  la viscosidad parietal.

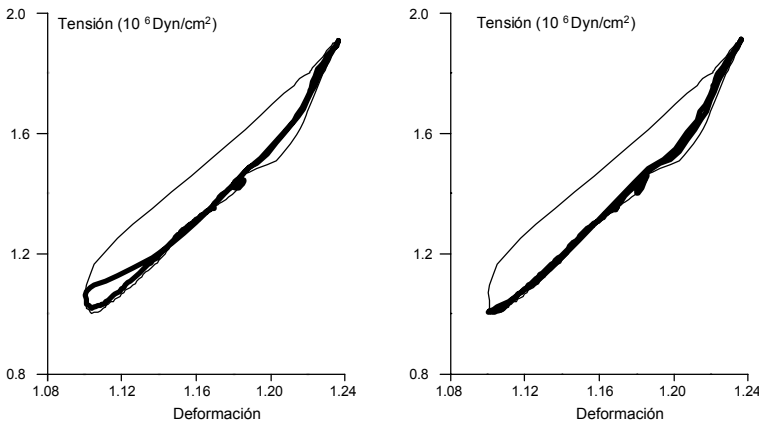
Para ir aproximándose al desarrollo de la ecuación constitutiva, se debe completar el primer paso ya evidenciado anteriormente, como lo es la determinación de la relación tensión ( $\sigma$ ) - deformación ( $\epsilon$ ) elástica pura. La tensión total generada por la pared para oponerse al estiramiento es atribuida comúnmente a los efectos combinados de la elasticidad, la viscosidad y la inercia de la pared arterial. Bauer [12,13] ha desarrollado un procedimiento que subdivide la tensión parietal en tres términos, el primero que depende de  $\epsilon$ , el segundo dependiendo de la primera derivada de  $\epsilon$  (velocidad), y el tercero de la derivada segunda de  $\epsilon$  (aceleración):

$$\sigma = E \varepsilon + \eta \frac{d\varepsilon}{dt} + M \frac{d^2\varepsilon}{dt^2} = \sigma_{elastico} + \sigma_{viscoso} + \sigma_{inercial} \quad (1)$$

donde E,  $\eta$  y M son los módulos elástico, viscoso e inercial respectivamente.

El primer término es la tensión elástica, el segundo la viscosa y el tercero la inercial. Por definición la relación tensión-deformación elástica pura se desarrolla siguiendo el mismo lugar geométrico ya sea para aumentos en la deformación como para la disminución, por lo tanto en este diagrama no aparece el lazo de histéresis. Bajo tales bases hemos desarrollado un algoritmo para encontrar la relación elástica pura, sustrayendo las tensiones viscosas e inerciales hasta hallar un valor óptimo utilizando el criterio de la desaparición del lazo de histéresis y se desarrolla a partir de (1). En un primer paso, M fue considerado nulo y se incrementaron los valores de  $\eta$  desde cero hasta un valor en el cual la superficie de la relación tensión-deformación encuentra un mínimo sin alterar el sentido horario de circulación. Se fija ese valor de viscosidad y se comienza a incrementar M hasta lograr la desaparición total del lazo de histéresis (Figura 6.2).

Se ha formulado la ecuación constitutiva de la pared arterial en animales conscientes y crónicamente instrumentados para la caracterización total de la mecánica parietal utilizando el modelo descrito en la Figura 6.1 y los coeficientes de la dinámica parietal que surgen de aplicar el procedimiento para obtener la relación elástica pura. Esta ecuación tomará en cuenta la respuesta elástica de las fibras de elastina ( $\sigma_E$ ), del colágeno ( $\sigma_C$ ) y del músculo liso ( $\sigma_{SM}$ ), y la conducta viscosa ( $\sigma_\eta$ ) e inercial ( $\sigma_M$ ) de la pared aórtica. Dicho modelo asume que la tensión total desarrollada por la pared para resistir el estiramiento está gobernado por la ecuación siguiente [17]:



**Figura 6.2 – Determinación de la relación tensión-deformación elástica pura.** La relación tensión-deformación aórtica (línea fina), involucra las propiedades elásticas, viscosas e inerciales, conformando un lazo de histéresis. Izquierda: Mínimo valor de superficie encontrada mediante la sustracción viscosa (línea gruesa). Obsérvese el área remanente correspondiente al comienzo del rulo. Derecha: Incrementos ulteriores del módulo inercial producen la desaparición total del lazo de histéresis. La relación elástica pura (línea gruesa) es coincidente con la relación tensión-deformación diastólica.

$$\sigma = \sigma_E + \sigma_C + \sigma_{SM} + \sigma_\eta + \sigma_M \quad (2)$$

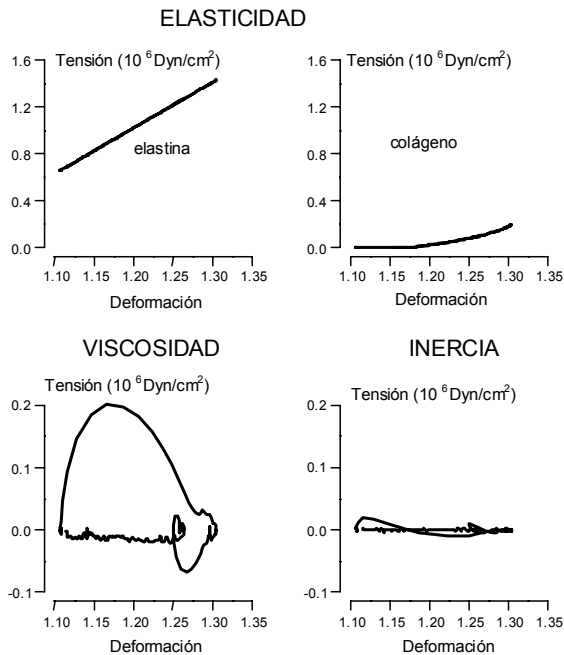
$$\sigma = E_E \varepsilon + E_C f_C \varepsilon + E_{SM} f_A \varepsilon + \eta \frac{d\varepsilon}{dt} + M \frac{d^2\varepsilon}{dt^2} \quad (3)$$

El primer término caracteriza la conducta elástica de las fibras de elastina, mientras que el segundo representa la conducta no lineal de las fibras de colágeno. Dichos términos toman en cuenta la conducta pasiva parietal (PEC). El tercero existe sólo bajo activación del músculo liso y toma una forma similar al del colágeno pero en este caso  $E_{SM}$  es el módulo del músculo liso en máxima activación y  $f_A$  es una función no lineal representada por la morfología típica de la curva de activación del músculo liso. Los términos restantes ( $\eta$  y  $M$ ) conforman la conducta dinámica de la pared arterial y son responsables del lazo de histéresis.

Como se desprende de la Figuras 6.3 y 6.4, la conducta mecánica de la pared arterial es esencialmente viscoelástica. Es interesante destacar que bajo activación del músculo liso por fenilefrina ( $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), además de aumentar la rigidez de la pared arterial, la viscosidad de la pared se incrementa notoriamente, sugiriendo que la conducta viscosa refleja el estado de actividad de las células de músculo liso, material viscoso por excelencia [17]. Lo más destacado de esta conducta es que el aumento en viscosidad podría estar relacionado con el aumento en presión (propio de un estado generalizado de vasoconstricción mediado por la activación del músculo liso), como cualquier material de uso industrial. Pero se ha demostrado que la viscosidad es independiente de los cambios en presión y sólo aumenta por cambios en las fibras de músculo liso [18,19]. Si esto tuviera lugar en los animales hipertensos, podríamos estar frente a uno de los métodos de diagnóstico más poderosos y sutiles para la discriminación de las alteraciones musculares propias de la hipertensión, como lo son la hiperplasia y la hipertrofia. Esto ha sido publicado por nuestro grupo en un estudio sobre las alteraciones de la viscosidad parietal en animales con hipertensión renovascular y su reversión con distintas terapias antihipertensivas [18]. También se demuestra que dichas alteraciones no presentan dependencia en presión y son propias del comportamiento intrínseco del músculo liso [19]. El paso siguiente fue el desarrollo de las herramientas de diagnóstico no-invasivo para que estos conceptos puedan ser llevados al estudio de humanos como se verá en los próximos parágrafos.

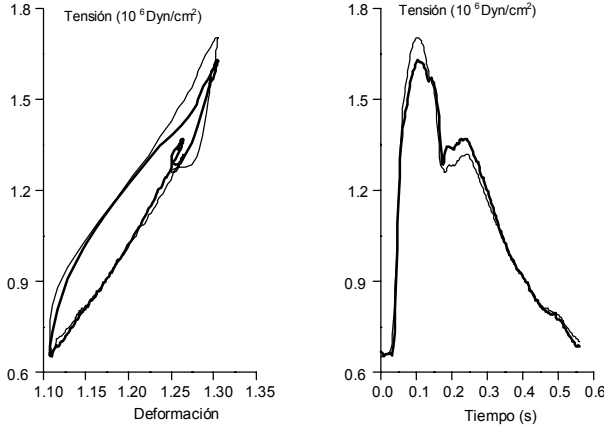
En resumen, lo expuesto hasta este punto sería sólo uno de los grandes temas de la dinámica arterial, pero de gran trascendencia teórica, experimental y como vamos a ver, clínica. Pero además del comportamiento funcional de la pared, nos encontraremos con alteraciones morfológicas de gran ayuda al diagnóstico. Sin embargo antes de pasar a dichos procedimientos no deben pasarse por alto otros dos grandes componentes de la dinámica del sistema arterial: la sangre y su interrelación con la pared. La sangre porque al ser un líquido heterogéneo y no newtoniano es de difícil abordaje, pero como contrapartida conlleva información de inmensa utilidad. La viscosidad sanguínea depende de las condiciones de la velocidad del flujo sanguíneo la

cual depende a su vez de la ubicación del eritrocito en el eje transversal del vaso. El conjunto de las velocidades de desplazamiento da un lugar geométrico definido como perfil de velocidades. Este perfil presenta tensiones y deformaciones por cizallamiento contra la pared [20]. La deformación de tal perfil en las bifurcaciones arteriales suele asignarse como una de las causas principales de desarrollo de las placas de ateroma. De igual forma, la tensión de cizallamiento contra la pared arterial actuaría sobre el endotelio, el cual a través de mediadores químicos enviaría la información sobre el contenido al continente; esto cerraría un proceso de control interno en ambos componentes. La viscosidad sanguínea, altamente dependiente del hematocrito, juega un papel preponderante en la relación entre las tensiones y las deformaciones por cizallamiento en la interfase pared fluido y dentro del vaso. Para ver la influencia del endotelio sobre las propiedades mecánicas de la pared arterial, se ha realizado un estudio en 7 arterias subclavias con y sin endotelio, en condiciones idénticas de frecuencia (80 latidos por minuto), viscosidad sanguínea (3 mPa.s) y presión (80 mmHg). Bajo estas condiciones, se demuestra que la ausencia de endotelio genera un aumento significativo ( $p < 0.05$ ) de la elasticidad arterial y de la viscosidad parietal. Este comportamiento de rigidificación de la pared arterial se hace más notorio cuando aumenta el cizallamiento en ausencia de endotelio, mientras que la misma situación, pero con el endotelio intacto, disminuye la rigidez [21].



**Figura 6.3 – Contribución individual de las propiedades elásticas, viscosas e inerciales a la conducta mecánica de la pared arterial.** Se muestra un latido cardíaco, en el cual la contribución es simulada a partir de la ecuación constitutiva de la pared y se toma como entrada la deformación medida en un animal en situación control (sin el músculo liso activado). Similar comportamiento con índices viscoelásticos superiores puede ser observado con el músculo liso activado.

Finalmente, puede establecerse que la presencia de endotelio produce una disminución de la viscosidad y elasticidad arterial, mediadas posiblemente por la liberación de sustancias vasoactivas presentes en el endotelio.

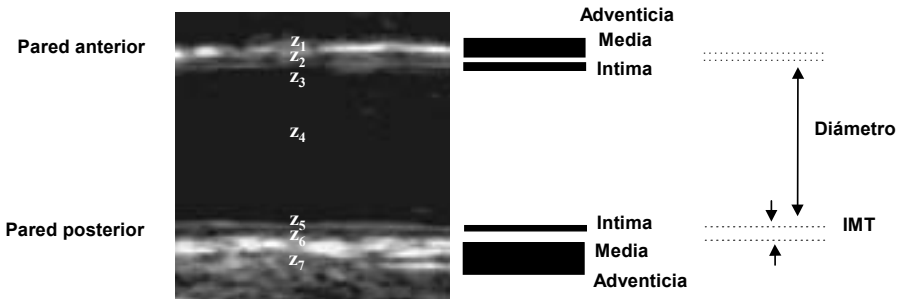


**Figura 6.4 – Diagramas tensión-deformación y tensión-tiempo.** Izquierda: comparación entre la relación tensión-deformación medida (trazo fino) y simulada (trazo grueso) en un animal en situación control. Derecha: curvas temporales de la tensión parietal medida (trazo fino) y simulada (trazo grueso).

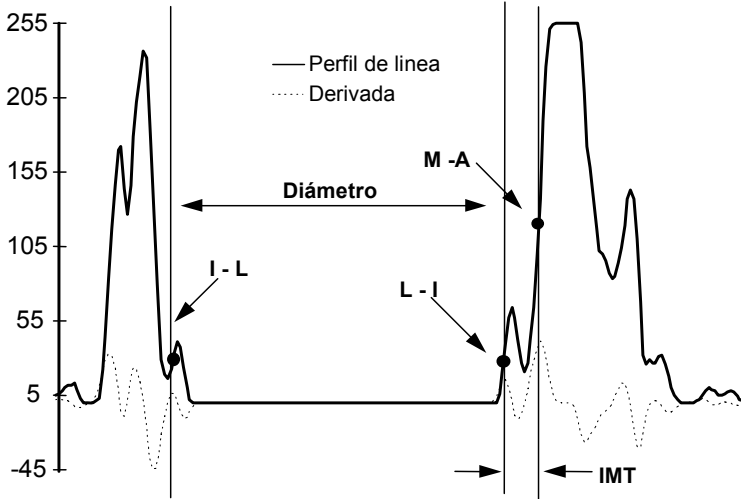
### 6.3 ANÁLISIS MORFOLÓGICO NO INVASIVO DE LA PARED ARTERIAL

#### Determinación del espesor intima media (IMT) y del diámetro luminal

Hallazgos de la progresión de la aterosclerosis en arterias humanas, sugieren que cambios en el espesor del complejo íntima-media de la pared arterial, podrían preceder al desarrollo de lesiones ateroscleróticas [22]. Para la evaluación no-invasiva del espesor íntima-media, se utilizan las imágenes ecográficas en modo B de las arterias a estudiar. Para ello se examinan las arterias con un transductor de 7.5 MHz hasta visualizar dos líneas paralelas en la pared posterior, correspondientes a las interfases lumen-íntima y media-adventicia (Figura 6.5).



**Figura 6.5 – Imagen ecográfica de una arteria carótida.** Obsérvese la doble línea en la pared posterior y su correlato anatómico.



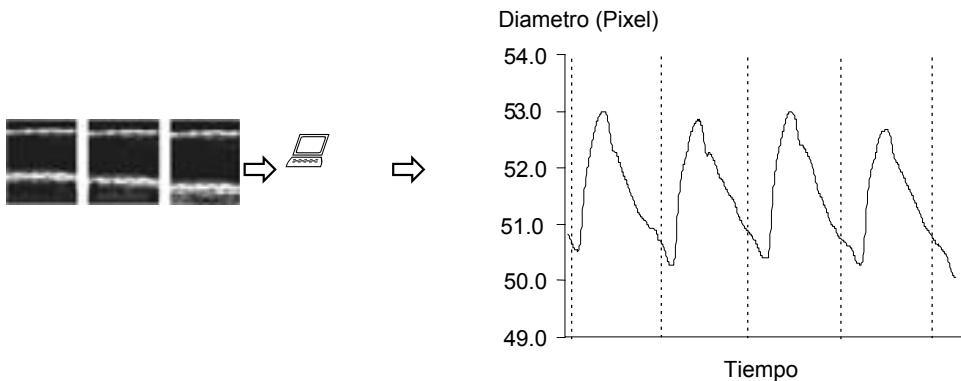
**Figura 6.6** – Perfil y derivada de una línea vertical de la imagen digital de la arteria carótida. La derivada es utilizada para la identificación automática de las interfases íntima-lumen, lumen-íntima y media-adventicia.

## 6.4 ANÁLISIS FUNCIONAL DE LA PARED ARTERIAL: RELACIÓN PRESIÓN DIÁMETRO

### a) Determinación de la señal temporal de diámetro arterial de un latido promedio

Para determinar el diámetro instantáneo intraluminal de las arterias, mediante el ecógrafo, se visualiza la arteria a estudiar, y simultáneamente se digitalizan las imágenes con una computadora. Una vez digitalizada una secuencia de imágenes, el software, utilizando un algoritmo de reconocimiento de bordes análogo al del IMT, calcula la curva de diámetro de un latido promedio, y lo almacena en un archivo de texto (Figura 6.7). Una vez que estas líneas paralelas son claramente visibles a lo largo de por lo menos 1 cm, se congela la imagen de fin de diástole (Onda R del electrocardiograma) y se la transfiere mediante una placa de adquisición de video, a una computadora (Apple Macintosh, PowerPC 7100, Cupertino, Calif), donde es almacenada y posteriormente analizada. El análisis es realizado en forma automática por un software basado en la determinación de la densidad de los niveles de gris y en algoritmos específicos de reconocimiento tisular. A modo de ejemplo, la Figura 6.6 muestra una línea vertical de la imagen digital de la Figura 6.5, en la que puede observarse el perfil de los tonos de gris (en una escala de 0 a 255) y su derivada. Ubicando los máximos de la derivada, es posible localizar las interfases íntima-lumen (I-L), lumen-íntima (L-I) y media-adventicia (M-A). De esta manera, el diámetro luminal queda definido como la distancia entre I-L y L-I, mientras que el IMT como la distancia que separa a L-I de M-A. Extendiendo el cálculo anterior a toda la imagen, se obtiene un valor promedio del espesor y del

diámetro. Estudios de IMT en arterias carótidas y femorales fueron realizados en presencia y ausencia de placas a fin de detectar cambios estructurales precoces en hipertensos asintomáticos. Los estudios fueron realizados en 53 sujetos hipertensos nunca tratados (HTA), y en 133 normotensos (NTA) de similar edad, nivel de colesterol e historia de fumador [23]. El valor del IMT en la arteria carótida fue de  $0.60 \pm 0.10$  mm (HTA) vs  $0.53 \pm 0.08$  mm (NTA,  $p < 0.01$ ) y en la arteria femoral  $0.64 \pm 0.18$  mm (HTA) vs  $0.56 \pm 0.13$  mm (NTA,  $p < 0.01$ ). El aumento del IMT en los pacientes hipertensos constituye un cambio estructural difuso el cual afecta la parte superior como la parte inferior del cuerpo, siendo este proceso más homogéneo que la presencia de placas. Edad y presión sistólica podrían ser los determinantes del aumento en IMT, mientras que múltiples factores de riesgo determinarían la placa. Un mayor IMT estaría asociado al crecimiento vascular durante el proceso hipertensivo [23].



**Figura 6.7 – Determinación de la señal temporal de diámetro.** A partir de una secuencia de imágenes ecográficas, el software determina el movimiento de la pared anterior y posterior, así como la curva de diámetro resultante, a lo largo de varios ciclos cardíacos.

## b) Determinación de la señal temporal de presión

La señal temporal de presión se mide utilizando un sensor tonómetro de tipo lápiz (Millar Instruments Inc), el cual posee un transductor de presión en uno de sus extremos. Para registrar la señal de presión, se apoya el tonómetro sobre una arteria superficial y se presiona hasta lograr un aplanamiento de la arteria. En ese momento, la presión medida será aproximadamente la intraarterial. Dicha señal es luego amplificadora y digitalizada mediante una PC. Para calibrarla, en el momento de la digitalización, se registran también mediante un esfigmomanómetro semiautomático (Dinamap Critikon), la presión braquial media y diastólica del paciente. Estos valores son asignados al valor mínimo y medio de la señal respectivamente. A partir de la señal tonométrica digitalizada se interpolan y se promedian los valores correspondientes a cada latido, de manera de obtener la curva de presión de un latido promedio.



### c) Determinación de la viscosidad parietal y de la relación elástica pura

Como paso previo a la obtención de la relación presión-diámetro, la señal de diámetro promedio obtenida con Macintosh (PowerPC 7100, Cupertino, Calif), es ingresada a la PC. Luego es interpolada, de manera tal de contar con la misma cantidad de puntos en ambas señales. Finalmente las señales se representan en un gráfico X-Y, y se construye el rulo presión-diámetro. Fueron estudiadas arterias carótidas y femorales de 16 pacientes hipertensos y 14 normotensos con el fin de evaluar sus propiedades viscoelásticas [24]. El aumento en la viscosidad parietal observada en ambas arterias de sujetos hipertensos puede deberse a la hipertrofia o hiperplasia muscular inducida por la hipertensión, teniendo en cuenta que el músculo liso es el principal responsable del comportamiento viscoso de la pared. La compliance efectiva presentada por el sistema arterial a la presión prevalente está disminuida en la hipertensión en los dos tipos de arterias. Obviamente al estar sometidas a mayores niveles de presión, ambas arterias presentan una rigidez aumentada. Pero ahora la pregunta radica en que si tales cambios son debidos en exclusividad al efecto presivo o existen además alteraciones parietales asociadas. Éstos solamente son encontrados en arterias femorales indicando que dichas arterias son blanco de la hipertensión mientras que las alteraciones elásticas carotídeas serían fácilmente reversibles dado que al bajar la presión podrían revertirse tales alteraciones.

---

## 6.5 MODELIZACIÓN ADAPTATIVA DE LA PARED ARTERIAL

---

Existen diferentes métodos para la determinación de los módulos mecánicos de los componentes de la pared arterial. Dentro de todos ellos, se puede considerar el método de filtrado adaptativo, en el cual la entrada a un filtro digital *ARMA* (Auto Regresive Moving Average, más comúnmente conocido como IIR, Infinite Impulse Response), es la señal de presión arterial instantánea y la salida es el diámetro arterial instantáneo, como puede apreciarse en la Figura 6.8 [25]. El filtro intentará adaptar los coeficientes de sus polinomios del numerador y denominador (que determinarán la ubicación de los polos y ceros del sistema arterial). La ecuación a adaptar será la ecuación dada por (3). El filtro va adaptando sus coeficientes muestra a muestra, minimizando la función de error  $e[k]$  hasta llegar a un mínimo de variación. La transferencia del filtro digital  $H(z)$  será:

$$H(z) = \frac{D(z)}{P(z)} = \frac{b_0 + b_1 \cdot z^{-1} + b_2 \cdot z^{-2} + b_3 \cdot z^{-3}}{a_0 + a_1 \cdot z^{-1} + a_2 \cdot z^{-2} + a_3 \cdot z^{-3}} \quad (4)$$

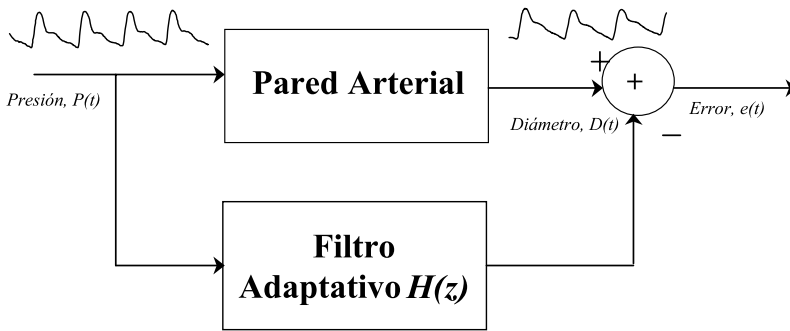
Una vez llegado a un mínimo, se hace uso de la *transformada bilineal*, que relaciona la Transformada de Laplace con la Transformada Z mediante la siguiente expresión:

$$s = \frac{2}{T_s} \frac{1 - z^1}{1 + z^{-1}} \quad (5)$$

Siendo  $T_s$  el período de muestreo al cual se adquirieron las señales  $P(t)$  y  $D(t)$ . Se obtiene un sistema en el dominio de Laplace como el que se indica a continuación:

$$H(s) = \frac{D(s)}{P(s)} = \frac{s^3 + n_2 \cdot s^2 + n_1 \cdot s + n_0}{s^3 + m_2 \cdot s^2 + m_1 \cdot s + m_0} \tag{6}$$

donde los coeficientes  $n_i$  y  $m_i$  de la transferencia  $H(s)$  estarán relacionados con los coeficientes  $a_i$  y  $b_i$  del filtro digital adaptativo  $H(z)$  de la expresión (4). Finalmente, se pueden encontrar relaciones entre los coeficientes  $n_i$ ,  $m_i$  y la ecuación diferencial (3), de los cuales se obtienen los módulos parietales buscados: elasticidad  $E$ , viscosidad  $\eta$  e inercia  $M$ .



**Figura 6.8 – Diagrama en bloques de la pared arterial.** Se muestran las señales de entrada, comparación y salida de un sistema adaptativo para la determinación instantánea de las componentes mecánicas de la pared arterial.

En la Figura 6.9 se muestra el resultado del algoritmo desarrollado por los autores, para el cálculo de componentes mecánicos de la pared arterial. La figura corresponde a la arteria aorta de una oveja. Puede apreciarse en los primeros dos gráficos, la señal de entrada  $P(t)$ , seguida por la señal de diámetro,  $D(t)$ . En la tercera ventana de observación se realiza una superposición del diámetro obtenido a través del ajuste del filtro adaptativo y la salida real de diámetro y en la cuarta ventana se observa la transferencia del filtro digital (pared arterial), donde puede apreciarse claramente la característica de *Filtro Pasa Bajos Hidráulico* de la pared arterial. El algoritmo entrega los componentes de la pared arterial, calculados a partir de este filtro adaptativo, que caracterizan la dinámica de la pared bajo análisis, como así también los coeficientes del filtro digital y una composición  $xy$  de las señales de entrada y salida del sistema, presión y diámetro respectivamente. Para la arteria aorta de este ejemplo, la transferencia final del filtro adaptativo fue:

$$H(z) = \frac{-0.00271 + 0.01758z^{-1} - 0.002066z^{-2} - 0.01234b_3 \cdot z^{-3}}{1 - 2.012z^{-1} + 1.63z^{-2} - 0.6153z^{-3}} \tag{7}$$

y la transferencia del Filtro Pasa Bajos de la Pared Arterial estuvo dada por:

$$H(s) = \frac{-0.001908s^3 - 4.618s^2 + 1476s + 5543}{s^3 + 116.9s^2 + 3.665 \cdot 10^4 \cdot s + 3.113 \cdot 10^4} \quad (8)$$

El tiempo de muestro utilizado en este ejemplo fue  $T_s = 5 \text{ msec}$ . Se aprecia en la Figura 6.9 (imagen superior), la determinación de las fases sistólicas y diastólicas del ciclo cardíaco que se utilizan para establecer el cálculo de los componentes de la pared arterial para cada ciclo y realizar comparaciones posteriores de variación de las observaciones. Este procedimiento permite determinar la conducta dinámica de la pared arterial latido a latido, y derivar parámetros esencialmente significativos, tales como los tiempos de relajación, de fluencia, el rango dinámico de la pared y la disipación energética de la pared entre otros.

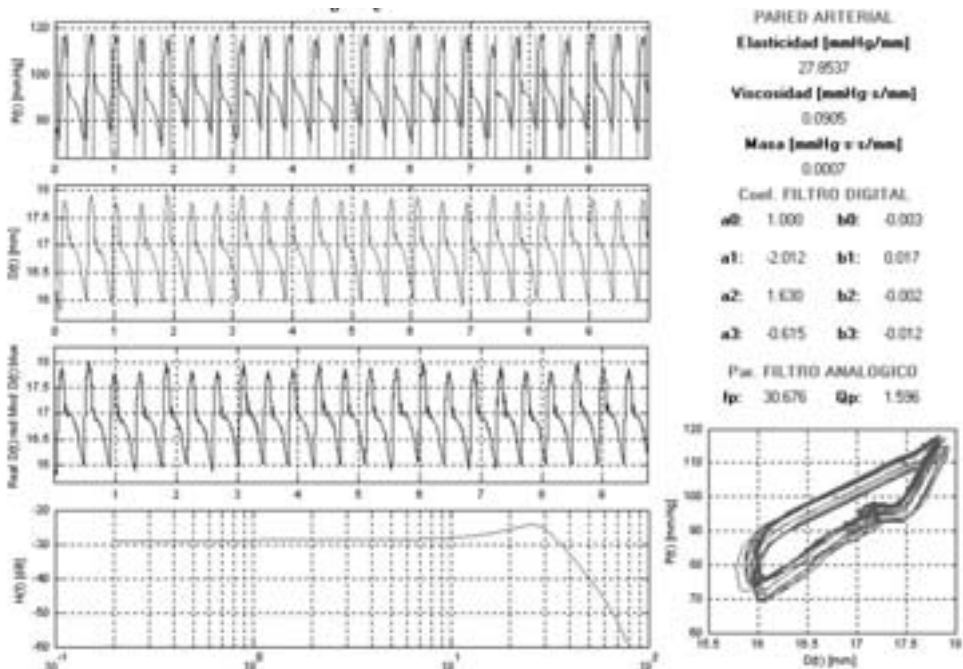
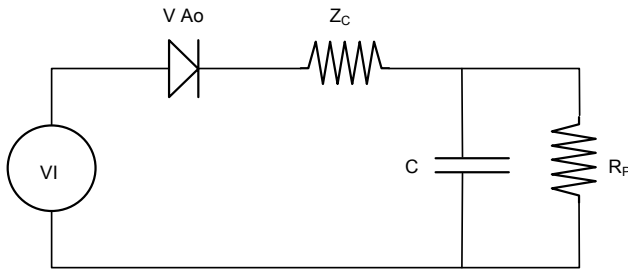


Figura 6.9 – Salida del algoritmo de cálculo de filtrado adaptativo de la pared arterial. Puede observarse el resultado de las componentes de la pared arterial de la ecuación (2), así también como los coeficientes del filtro ARMA adaptativo [20].

## 6.6 ANÁLISIS DE LA CARGA HIDRÁULICA ARTERIAL DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO: INTERACCIÓN VENTRÍCULO-ARTERIAL

La determinación de la impedancia arterial en forma totalizadora, no sólo permite evaluar el estado hemodinámico del árbol arterial, sino también el estado de carga hidráulica que el sistema vascular presenta a la eyección del ventrículo izquierdo. Metodológicamente, evaluar la impedancia arterial en su totalidad requiere la medición de un número complejo (módulo y fase), para ello sería necesario medir las

señales de presión y flujo a la salida del ventrículo izquierdo recurriendo a métodos invasivos. No obstante, se puede realizar una interpretación del fenómeno por medio de un modelo de Windkessel modificado de tres elementos como el indicado en la Figura 6.10, el cual provee información cuantitativa de la resistencia periférica, la resistencia característica y la compliance arterial, incluyendo además la evaluación de los parámetros asociados a la propagación de la onda reflejada, utilizando técnicas totalmente no-invasivas [26]. Esta metodología ha sido previamente validada en laboratorio [27] en la experimentación animal, permitiendo además detectar en los pacientes hipertensos [26, 27] las mismas alteraciones hemodinámicas que han sido encontradas mediante cateterismo cardíaco [28]. La impedancia hidráulica arterial puede constituirse en tres componentes principales, resistencia periférica, compliance y onda reflejada.



**Figura 6.10** – Esquema eléctrico del modelo de Windkessel modificado. C: Compliance Arterial,  $R_p$ : resistencia periférica,  $Z_c$ : resistencia característica, VAo: válvula aórtica, VI: ventrículo izquierdo.

### a) Resistencia periférica

La disipación de la energía está generalmente asociada a fenómenos viscosos y por lo tanto a la disipación de calor por fricción. En el caso del sistema arterial, la resistencia está concentrada en el lecho arteriolo-capilar y dos magnitudes físicas tienen una acción destacada sobre ella: la viscosidad de la sangre y la dimensión de los vasos.

$$R_p = \frac{\text{Presión Media}}{\text{Flujo Medio}} = \frac{8\mu \cdot L}{\pi \cdot R^4} \quad (9)$$

siendo  $\mu$ , la viscosidad sanguínea;  $L$ , la longitud del segmento arterial analizado y  $R$ , el radio de la arteria.

La resistencia periférica se calcula mediante el cociente entre la presión media determinada en un estudio por medio de un esfigmomanómetro semiautomático (Dinamap Critikon) y el flujo medio determinado por el producto de la sección del vaso y la velocidad media de la sangre (Eco-Doppler Hewlett Packard Sono 1500).

### b) Compliance arterial

Se define la compliance arterial como la variación de volumen del vaso por unidad de variación de presión arterial. Ésta caracteriza la performance de amorti-

guación de la pulsatilidad, para cumplir la principal función de los grandes vasos que consiste en actuar como filtro hidráulico pasa bajos, provocando una atenuación en la pulsatilidad impuesta por el corazón, a fin de que llegue un flujo continuo a los tejidos. Entre los métodos más exactos para la determinación no-invasiva de la compliance arterial, se encuentra el que utiliza la tonometría para la obtención de la presión instantánea y el análisis automático de imágenes ecográficas en modo B, para la forma de onda del diámetro arterial instantáneo. Su expresión analítica (para el caso no invasivo) está dado por:

$$C = \frac{D_M}{2 \cdot \rho \cdot VOP^2} \quad (10)$$

Siendo  $D_M$  diámetro arterial medio,  $\rho$  la densidad de la sangre y VOP la velocidad de propagación de la onda de presión.

### c) Onda reflejada

Se descompone la onda del pulso propagado a través del árbol arterial en dos ondas que tienen sentidos de propagación opuestos (onda incidente y onda reflejada). El fenómeno queda caracterizado por un coeficiente de reflexión ( $\Gamma$ ), que cuantifica la proporción de la onda incidente que es reflejada en los sitios donde abunda la ramificación de las arterias, como así también en los cambios abruptos de las dimensiones (desadaptación de secciones), como por ejemplo en las terminaciones arteriales y en los múltiples sitios donde los conductos arteriales de baja resistencia terminan en arteriolas de alta resistencia. Se calcula el módulo del coeficiente  $\Gamma$  como el cociente de la amplitud de la onda reflejada sobre la amplitud de la incidente (ver Figura 6.11).

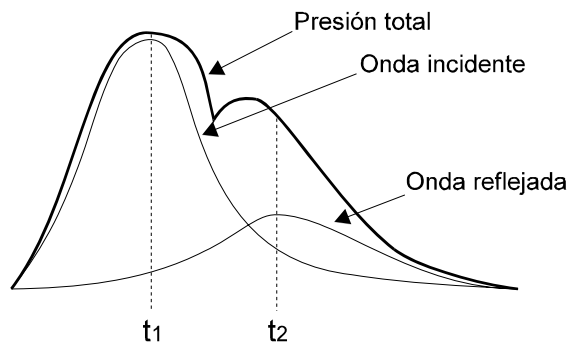


Figura 6.11 – Descomposición de la onda de presión en una onda incidente y una reflejada.

La resistencia característica ( $Z_C$ ), representa el valor de resistencia que se necesitaría como carga en el sistema para que no se produzcan reflexiones, o de otro modo, la impedancia del sistema en altas frecuencias. Bajo estas circunstancias, la resistencia característica representa las propiedades intrínsecas del sistema arterial

en su conjunto, y no las de las ramificaciones propias de la geometría ni tampoco la resistencia periférica. Se calcula mediante la siguiente expresión:

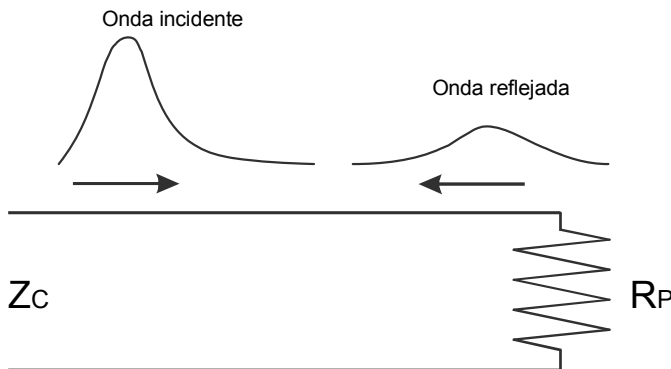
$$Z_C = \frac{\rho VOP}{\frac{\pi}{4} D_M^2} \quad (11)$$

Donde  $\rho$  es la densidad de la sangre que es una constante, VOP es la velocidad de la onda del pulso determinada a partir del registro simultáneo de dos señales de presión separadas por una distancia conocida [27,29] y  $D_M$  es el diámetro medio de la arteria medido a través de un ecógrafo vascular. A pesar de que el valor de  $Z_C$  no reviste significación clínica, en estos estudios ha permitido la determinación del coeficiente de reflexión. Del análisis de la propagación de una onda electromagnética en una línea de transmisión, que es un sistema de constantes distribuidas, se puede obtener la expresión del coeficiente de reflexión (ver Figura 6.12):

$$\Gamma = \frac{R_p - Z_C}{R_p + Z_C} \quad (12)$$

El tiempo de llegada de la onda reflejada depende fundamentalmente de la longitud de las arterias y de la velocidad de la onda de pulso. En patologías como la hipertensión arterial se observa un aumento de la velocidad de la onda del pulso provocando un arribo temprano de la onda reflejada, que incrementa la presión sistólica media y disminuye la presión diastólica media [30,31].

El aumento de la presión sistólica media implica una mayor demanda de oxígeno del miocardio, produce un incremento de la poscarga ventricular izquierda, disminuye la eyección ventricular y puede generar hipertrofia ventricular izquierda como consecuencia secundaria a largo plazo [30,31]. Por otra parte, la disminución de la presión diastólica media tiende a reducir la cantidad de sangre perfundida al miocardio. En consecuencia, estos cambios en la presión que afectan la presión ventricular izquierda como también la presión aórtica, llevan a un desajuste en la interrelación entre el ventrículo izquierdo y la carga arterial [1,30].



**Figura 6.12 – Cálculo del coeficiente de reflexión.** Se deduce el coeficiente de reflexión a partir de la teoría de las líneas de transmisión, donde  $R_p$  es la resistencia periférica o carga del sistema y  $Z_C$  es la resistencia característica.

Para evaluar esta desadaptación, provocada por una mayor reflexión y por aumento en la VOP, se ha propuesto el índice de desajuste (ID) [26], que se calcula como el producto de la VOP por el coeficiente de reflexión  $\Gamma$ :

$$ID = VOP \cdot \Gamma \quad (13)$$

---

## 6.7 DISCUSIÓN

---

Los modelos matemáticos son útiles en la formalización de conceptos y para evaluar los datos. Además, pueden ser muy útiles en la predicción de la respuesta de un sistema biológico a un agente externo o a una droga. Por otro lado, los modelos animales son absolutamente esenciales y no pueden ser despreciados, puesto que ellos son la más completa analogía y lo más reproducible en lo que respecta al humano. Entre las ventajas que presentan los modelos animales puede destacarse a) que sirven para confirmar o rechazar hipótesis sobre sistemas complejos, b) que revelan contradicciones o parcialidad en los datos obtenidos, c) que permiten la predicción de la performance de un sistema no probado en la práctica, d) que pueden predecir o suministrar valores inaccesibles en la experimentación y e) que pueden sugerir la existencia de un nuevo fenómeno. Entre las desventajas pueden considerarse las siguientes: a) la selección del modelo puede no ser la adecuada, b) modelos incorrectos pueden ajustar a datos limitados, llevando a conclusiones erróneas, c) modelos simples son fáciles de manejar, pero tal vez se requiera un modelo más complejo y d) simulaciones realísticas necesitan un gran número de variables que pueden ser difíciles de determinar. En resumen, los modelos son indispensables en la investigación biomédica. El progreso en la guerra contra las enfermedades depende no sólo de un flujo estable de hallazgos provenientes de modelos, sino además de investigaciones basadas en una variedad y más frecuentemente en una combinación de modelos. Las bases teóricas que sustentan la dinámica del sistema arterial permiten desarrollar una serie de herramientas de apoyo al diagnóstico y al tratamiento, debidamente fundamentadas y de fácil acceso al médico especialista. Estas han sido y están siendo extensamente utilizadas en nuestros países y en varios centros de Europa. El nexo más importante entre la teoría física y la aplicación clínica ha sido sin duda la experimentación animal como un banco de pruebas viviente de los procedimientos anteriormente desarrollados. Se ha realizado la validación experimental de la ecuación constitutiva [17] y su contraste en tubos de látex con módulo de elasticidad patrón en la cual se demostró que las ecuaciones provenientes de la física podrían determinar con sorprendente aproximación los valores de elasticidad determinada en el proceso de fabricación [31]. Asimismo, se ha realizado la validación de distintos modelos matemáticos para la relación presión-diámetro, por ejemplo el logarítmico, utilizado en humanos en arterias carótidas y femorales, previo paso por arterias similares de animales crónicamente instrumentados [32]. Se validaron los algoritmos de tratamiento de imágenes para la determinación

del espesor íntima-media y del diámetro instantáneo, utilizando el contraste con un «fantasma» de lucite y con arterias medidas por sonomicrometría en animales conscientes [33]. Finalmente, se analizó la relación entre el endotelio y la vasomotricidad arterial (cambios de diámetro mediados por tensión de cizallamiento), en humanos de ambos sexos [34].

Quedan aún varias incógnitas a resolver en las cuales nos encontramos abocados en este momento. La viscosidad parietal podría llevar información mucho más compleja que la asignada hasta ahora. El músculo liso es el material viscoso por excelencia pero es probable que los procesos como la proliferación de células musculares y su aumento en dimensión, sean mejor explicados por el módulo de inercia de la pared que va a tomar en cuenta procesos de tal naturaleza. Se ha sugerido que existe una correlación muy buena entre el espesor del complejo íntima-media y la viscosidad parietal en la arteria carótida, relacionando por primera vez parámetros morfológicos con funcionales de gran impacto en estudios clínicos [35]. En esa dirección deben además llevarse a la clínica las terapias antihipertensivas que producen la reversión de tales fenómenos para saber si también reducen el módulo de viscosidad o en su defecto el de inercia, como ya ha sido evidenciado en animales [18]. Por último, se necesitan estudios para caracterizar el contenido y sus componentes tales como plasma, eritrocitos, fibrinógeno y los perfiles de velocidad asociados, para ver si pueden desarrollarse métodos de identificación de procesos incipientes de aterosclerosis. La relación entre estos procesos y las propiedades mecánicas parietales traerá abundante información sobre la dinámica de las células endoteliales, en un entorno integrativo como lo son los animales crónicamente instrumentados y posteriormente en pacientes hipertensos, hipercolesterolémicos, diabéticos y en todos aquellos que presenten factores de riesgo cardiovasculares.

---

## 6.8 LA INGENIERÍA CARDIOVASCULAR EN EL FUTURO

---

Si la tendencia actual se agudiza, el advenimiento tecnológico permitirá un conocimiento más detallado de la circulación sanguínea mediante métodos no invasivos, precisos y repetibles. La portabilidad del equipamiento permitirá llegar a un diagnóstico precoz en poblaciones hoy relegadas, quienes en definitiva más van a sufrir los efectos de la mala alimentación y su relación directa con las arteriopatías. La articulación de la ingeniería cardiovascular con los métodos de la biología molecular y la ingeniería de tejidos, posibilitará una información más completa de las alteraciones circulatorias y su forma de tratamiento y prevención. Complementariamente, la nanotecnología se presenta como la plataforma más pertinente para nuevos elementos de diagnóstico intraarterial.

Es perfectamente previsible que los métodos que hoy están en el terreno de los prototipos, serán parte integrante de los dispositivos ecográficos de exploración funcional completa, caracterizando la pared de las arterias, la dinámica del fluido y la interfase a través de su función endotelial. Es posible que la caracterización de las placas de ateroma se lleve a cabo mediante cortes ecotomográficos que serán



asistidos mediante brazos robóticos. La dirección de mayor avance la constituirán el procesamiento digital de imágenes y la simulación de modelos físico-matemáticos de arterias. Dispositivos nanotecnológicos permitirán posiblemente acercar la genómica al diagnóstico precoz de enfermedades cardiovascular mediante dispositivos descartables que complementen la información de tipo mecánica. La biología molecular se complementará con los métodos de diagnóstico no invasivo como lo presentados en este capítulo para una caracterización total de la aterogénesis. Lo que no cambia es la posición que ocupa y ocupará el médico. Él será siempre quien ordene, interprete, transmita y ejecute todos los análisis y gestos curativos por más sofisticados y exquisitamente técnicos que sean. Él será quien diga la última palabra al enfermo, quien alivie el dolor, quien hable con sus familiares, quien en definitiva, traduzca nuestros avances de hoy y del mañana, en la práctica diaria. (Dr. Alberto Roseto. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 97 (4), 1999).

**Cita del Dr. Bernardo Houssay:** Hay tres factores principales que dificultan el progreso: El primero y más poderoso es el misoneísmo, la resistencia a lo nuevo con el afán de evitar las innovaciones que se producen fatalmente a cada adelanto científico. El segundo es la desmedida preocupación por la aplicación inmediata, idea propia de los ambientes atrasados, o bien signo de decadencia de los ya adelantados. El tercero es el orgullo localista, profesional o nacionalista, que es mezcla de ignorancia, inmadurez y autodefensa de los mediocres. Bernardo A Houssay: *Ciencia e Investigación* 1952. 8: 327.

**Agradecimiento:** Estos trabajos han sido parcialmente subsidiados por Dinacyt. Fondo Clemente Estable N°8284.

---

## 6.9 BIBLIOGRAFÍA

---

- 1 Nichols WW, O'Rourke MF, Avolio AP, Yaginuma T, Murgu JP, Pepine CJ, Conti CR. Age-related Changes in Left Ventricular Arterial Coupling. In: Yin FCP (Ed), *Ventricular Vascular Coupling: Clinical, Physiological, and Engineering Aspects*. New York: Springer-Verlag pp 79-114, 1987.
- 2 Fitchett DH. LV-arterial coupling: interactive model to predict effect of wave reflections on LV energetics. *Am J Physiol* 261: H1026-H1033, 1991.
- 3 Simon A, Levenson J. Overview on atherosclerotic systolic hypertension. *Int J Cardiol* 16: 1-18, 1987.
- 4 Cohn JN. Blood pressure and cardiac performance. *Am J Med* 55: 351-361, 1973.
- 5 Randall OS. Effect of arterial compliance on systolic blood pressure and cardiac function. *Clin Exper Hypertens [A] (Proc Symp on Systolic Hypertension)* A4: 1045-1057, 1982.
- 6 Burton AC. Physiology and Biophysics of the Circulation. *Chicago: Year Book*, pp 63-75, 1972.
- 7 Armentano RL, Levenson J, Barra JG, Cabrera Fischer EI, Breitbart GJ, Pichel RH, Simon A. Assessment of elastin and collagen contribution to aortic elasticity in conscious dogs. *Am J Physiol* 260: H1870-H1877, 1991.

- 8 Cabrera Fischer EI, Armentano RL, Levenson J, Barra JG, Morales MC, Breitbart GJ, Pichel RH, Simon AC. Paradoxically decreased aortic wall stiffness in response to vitamin D<sub>3</sub>-induced calcinosis: a biphasic analysis of segmental elastic properties in conscious dogs. *Circ Res* 68: 1549-1559, 1991.
- 9 Wiederhielm CA. Distensibility characteristics of small blood vessels. *Fed Proc* 24: 1075-1084, 1965.
- 10 Barra JG, Armentano RL, Levenson J, Cabrera Fischer EI, Pichel RH, Simon A. Assessment of smooth muscle contribution to descending thoracic aortic elastic mechanics in conscious dogs. *Circ Res* 73: 1040-1050, 1993.
- 11 Milnor WK. *Hemodynamics*. Baltimore: Williams & Wilkins pp 56-96, 1982.
- 12 Bauer RD, Busse R, Schabert A, Summa Y, Wetterer E. Separate determination of the pulsatile elastic and viscous forces developed in the arterial wall in vivo. *Pflügers Arch* 380: 221-226, 1979.
- 13 Bauer RD. Rheological Approaches of Arteries. *Biorheology Suppl* I: 159-167, 1984.
- 14 Lundholm L, Mohme-Lundholm E. Length at inactivated contractile elements, length-tension diagram, active state and tone of vascular smooth muscle. *Acta Physiol Scand* 68: 347-359, 1966.
- 15 Fung YC. *A First Course in Continuum Mechanics*. New Jersey: Prentice-Hall Inc, 1977.
- 16 Fung YC. *Biomechanics*. New York: Springer-Verlag, 1981.
- 17 Armentano RL, Barra JG, Levenson J, Simon A, Pichel RH. Arterial Wall Mechanics in conscious dogs. Assessment of viscous, inertial and elastic moduli to characterize aortic wall behaviour. *Cir Res* 76: 468-469, 1995.
- 18 Barra JG, Levenson J, Armentano RL, Cabrera Fischer EI, Pichel RH, Simon ACh. In vivo effects of angiotensin-II receptor blockade and converting enzyme inhibition on the aortic canine viscoelasticity. *Am J Physiol* 272: H859-H868, 1997.
- 19 Armentano RL, Barra JG, Simon A, Pichel RH, Levenson J. Pressure dependent-elasticity and pressure independent-wall viscosity induced by renovascular hypertension in the canine aorta. *16th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension*. Glasgow, UK. 1996.
- 20 Pessana FM. Influencia del Cizallamiento Sanguíneo sobre la vasomotricidad de las Arterias Periféricas en Humanos. Tesis de Maestría. Máster en Ingeniería Biomédica. *Facultad de Ingeniería y Ciencias Exactas y Naturales. Universidad Favaloro*, 2003.
- 21 Cabrera Fischer E, Armentano R, Pessana F, Graf S, Romero L, Christen A, Simon A, Levenson J. Endothelium-dependent arterial wall elasticity modulated by blood viscosity. *American Journal of Physiology*. 282: H389-H394, 2002.
- 22 Salonen J, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerosis progression. *Circulation [supl II]*: II-56-II-65, 1993.
- 23 Garipey J, Simon A, Massonneau M, Linhart A, Segond P, Levenson. Echographic assesment of carotid and femoral arterial structure in men with essential hypertension. *Am J Hypertens* 9:126-136, 1996.
- 24 Armentano RL, Megnien LJ, Simon A, Bellenfant F, Barra JG, Levenson J. Effects of hypertension on viscoelasticity of carotid and femoral arteries in humans. *Hypertension* 26: 48-54, 1995.
- 25 Ljung Lennart. *System Identification, Theory for the User Second Edition*. Prentice Hall Inc 1999.
- 26 Casanave G, Armentano RL. Impedancia arterial: evaluación no-invasiva de sus parámetros constitutivos en la hipertensión. *Rev Arg Bioing* Vol 1, Nro. 1: 23-32, 1995.
- 27 Casanave G, Armentano RL, Fischer EIC, Tonelli A, Sánchez R, Pichel RH. Noninvasive assesment of forearm impedance in normal subjects, and patients suffering sustained and borderline hypertension. *World Congress on Medical and Biomedical Engineering*. Rio de Janeiro. 1994.

- 28 Ting CT, Chou CY, Chang MS, Wang SP, Chiang BN, Yin F. Arterial hemodynamics in human hypertension. Effects of adrenergic blockade. *Circulation* 84: 1049-1057, 1991.
- 29 Armentano RL, Barra JG. Velocidad de propagación de la onda del pulso: valor pronóstico y diagnóstico en la fisiopatología arterial. *Rev Arg Bioing* Vol 2, Nro. 1: 11-15, 1996.
- 30 O'Rourke MF. Arterial Function in Health and Disease. *Edinburgh: Churchill* 94-132, 185-243, 1982.
- 31 Armentano RL. *Détermination in vivo des caractéristiques hémodynamiques artérielles, application à l'hypertension*. Université de Paris VII, Denis Diderot. Doctorat de Biomécanique: Mécanique des Systèmes Biologiques. Director: Dr. Patrice Flaud. Laboratoire de Biorheologie et Hydrodynamique Physicochimique. CNRS. URA 343. Paris, Francia. 1999.
- 32 Armentano RL, Simon A, Levenson J, Chau NP, Megien JL, Pichel RH. Mechanical pressure vs intrinsic effects of hypertension on large arteries in human. *Hypertension* 18: 657-664, 1991.
- 33 Graf S, Garipey J, Massoneau M, Armentano RL, Mansour S, Barra JG, Simon A, Levenson J. Experimental And Clinical Validation Of Arterial Diameter Waveform And Intimal Media Thickness Obtained From B-Mode Ultrasound Images Processing. *Ultrasound in Medicine and Biology* 25 (9):1353-63, 1999.
- 34 Levenson J, Pessana F, Garipey J, Armentano R, Simon A. Gender Differences in Wall Shear-Mediated Brachial Artery Vasoconstriction and Vasodilatation. *J Am Coll Cardiol* 38: 1668-1674, 2001.
- 35 Armentano RL, Graf S, Barra JG, Gerardo Velikovskiy G, Baglivo H, Sanchez R, Simon A, Pichel RH, Levenson J. Carotid Wall Viscosity Increase Is Related To Intima-Media Thickening In Hypertensive Patients. *Hypertension* 31 (part 2): 534-539. 1998.

# 7

## LA ROBÓTICA EN CIRUGÍA VASCULAR

**Bernardo Martínez**

---

En cirugía, la aplicación de la robótica es un peldaño ascendente en la evolución de la instrumentación quirúrgica vascular. Al utilizar tecnología computarizada, la robótica se transforma en un arte y una ciencia. Se presenta en este capítulo la experiencia en robótica en cirugías de la aorta abdominal y del síndrome de la salida del tórax (TOS= thoracic outlet syndrome), también conocido como síndrome del escaleno y síndrome del desfiladero.

---

### 7.1 AORTA ABDOMINAL Y ROBÓTICA

---

La **aorta abdominal** es el sitio de aneurismas, de origen degenerativo o de aterosclerosis, que causa la enfermedad vascular oclusiva. En los Estados Unidos de Norteamérica la mortalidad causada por aneurismas de la aorta asciende a 16.000 casos anuales (1). La aorta abdominal descansa posteriormente cerca de la columna vertebral, en el espacio retroperitoneal. La aorta abdominal presenta desafíos anatómicos específicos, que el cirujano debe tener en cuenta cuando adopta una técnica quirúrgica mínimamente invasiva. Desde 1952, en que el cirujano francés Dubois realizó el primer reemplazo aórtico en París, la corrección quirúrgica de la aorta requiere una larga incisión abdominal y una significativa manipulación de vísceras de la cavidad abdominal, lo cual produce cambios fisiopatológicos que influyen en el cuidado intraoperatorio y en la recuperación postoperatoria del paciente. Han pasado 50 años y los cambios que se han observado en pos de establecer una mejor y mayor seguridad en este procedimiento, no han sido muy efectivos.

La **robótica** permite la tele-manipulación de la muñeca o de la región del carpo, combinado al movimiento coordinado del ojo-manos. En otras palabras, las muñecas y las manos del cirujano se convierten en una “micro-muñeca” (endowrist) de 5 a 8 mm de diámetro. Estos movimientos robóticos realizados sincrónicamente y ayudados por la visión tri o bidimensional (dependiendo del sistema utilizado) de la cámara video, nos permiten una mayor destreza en el acto operatorio. Esta tecnología permite a los cirujanos vasculares, la capacidad de realizar con precisión y habilidad el oficio que demanda la manipulación quirúrgica del delicado tejido del

retroperitoneo y la construcción de la anastomosis aórtica con micro-incisiones y con intrusión mínima en los tejidos.

---

## 7.2 CIRUGÍA MINIMAMENTE INVASIVA

---

La cirugía mínimamente invasiva inició en 1987. En sus comienzos fue la colecistectomía laparoscópica la que demostró que produciendo menos trauma al tejido quirúrgico, el dolor en el postoperatorio era menor y la recuperación del paciente era más rápida. En consecuencia, el paciente retorna a su rutina personal y laboral en menos tiempo, que conlleva una disminución de días de internación, con impacto económico en el gasto en salud. En 2006, luego de 16 años de desarrollo de la tecnología endovascular, existen aún problemas críticos que resolver. Uno de estos problemas es la hemorragia interna o “fuga sanguínea” (endoleak) debido a la inexistencia de suturas en los procedimientos endovasculares.

Las estrictas regulaciones y credenciales profesionales que existen en los distintos países, que a su vez influyen en la industria y en el desarrollo de la tecnología, se deben a la búsqueda de la máxima seguridad para el paciente, el cirujano y demás profesionales de la salud. En 1999, en los Estados Unidos de Norteamérica, el Departamento Federal de Administración de Drogas (FDA) aprobó dos stents endoluminales bifurcados, AneuRx® (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) y Ancure® (Guidant, Menlo Park, CA, USA), para uso quirúrgico. Con la rápida utilización de las técnicas operatorias, la endovascular del Doctor Parodi y la endolaparoscópica del Doctor Dion, surgió otro problema crítico: ¿Cómo entrenar al cirujano vascular? La respuesta a esta pregunta es la Robótica o tecnología computarizada. La robótica ha ofrecido seguridad a la industria automotriz en los últimos 20 años del siglo XX. En el siglo XXI, la ciencia robótica aplicada a la medicina tiene el potencial de impartir la misma seguridad pero en la cirugía. Todo indica que el entrenamiento quirúrgico en técnicas endolaparoscópicas es más intenso que el requerido en técnicas endovasculares. Sin disminuir la importancia de esta última, la endolaparoscopia necesita dedicación y control de los resultados obtenidos con el entrenamiento.

---

## 7.3 HISTORIA DE LA ROBÓTICA EN CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

---

En 1995, la empresa *Intuitive Surgical Inc.*® (Mountain View, California, USA) obtuvo la patente de un sistema robótico quirúrgico. Hoy este sistema es conocido como sistema **da Vinci**®. El Doctor Fred Moll, uno de los fundadores y director médico de esta empresa, comentó que “varios cirujanos han realizado operaciones quirúrgicas mínimamente invasivas, utilizando movimientos de manos y en un intervalo de tiempo similares al requerido por las técnicas operatorias clásicas”. Fueron 10 años de investigación realizados por un grupo de ingenieros del SRI (“Stanford Research Institute”, Menlo Park, CA, USA) que precedieron a esta realidad. El proyecto inició en 1980, cuando le otorgaron al SRI una subvención de investigación militar para diseñar instrumentos computarizados de alta definición que permitieran



**Figura 7.1 – El cirujano y la consola del sistema *da Vinci*.** Este sistema tiene una visión tridimensional. Se ve la instrumentación que sigue el movimiento de las muñecas del cirujano para aumentar la capacidad de control de movimiento de los brazos robóticos.

al cirujano realizar la tele-manipulación quirúrgica de tejidos a distancia. El objetivo era el de mejorar el cuidado médico a soldados heridos en los campos de batalla, encontrándose el cirujano en un centro hospitalario alejado del paciente.

En su primera fase, el esfuerzo se concentró en el diseño de los brazos robóticos: el *endowrist*®, con una ductibilidad similar a la mano del cirujano, fue rápidamente desarrollado. La incorporación del control visual, usando una cámara tridimensional que actúa como el cerebro y ojos humanos, fue otro elemento crítico para el desarrollo del robot (7).

En 1998 esta instrumentación fue aplicada al modelo animal en la cirugía cardíaca. En la “Ohio State University” en Columbus (OH, USA) se instaló el primer sistema **da Vinci**® para evaluarlo en cirugías cardíacas, en las cuales se presentaron problemas técnicos y de entrenamiento (8). Simultáneamente, los europeos lideraban en la aplicación clínica de la cirugía cardíaca mínimamente invasiva. En 1998, el Profesor Friedrich Mohr y el Doctor Volkmar Falk del “Leipzig Heart Center” (Leipzig, Alemania) realizaron con éxito 5 bypasses coronarios y 4 reparaciones quirúrgicas de la válvula mitral. En estos casos, ambos cirujanos utilizaron el sistema **da Vinci**® para realizar videoscópicamente las anastomosis quirúrgicas. Siguió varios procedimientos con el mismo sistema en diferentes países (9, 10, 11, 12, 13, 14), pero hasta la fecha no se ha instalado este sistema en América del Sur. En 2003, la adquisición del sistema **da Vinci**® por el “St. Vincent Mercy Medical Center” (Toledo, OH, USA) fue el resultado de un esfuerzo mancomunado de los departamentos de cirugía vascular, urología y pediatría. Nuestro equipo de cirugía vascular

fue el primero en los Estados Unidos de Norteamérica en recibir el entrenamiento de la tecnología robótica, en 2002.

La otra empresa líder de instrumentación robótica es *Computer Motion*<sup>TM</sup> (Santa Bárbara, CA). Esta compañía introduce el brazo robótico computarizado conocido como AESOP® y HERMES<sup>TM</sup>, sistema computarizado integral que responde a la voz. Es la primera vez en la historia de la cirugía en que el centro motor del habla humana forma parte de la ciencia y arte del cirujano que debe aprender a entrenar la voz para comandar estos instrumentos. Posteriormente, *Computer Motion*<sup>TM</sup>, agrega dos brazos robóticos al sistema AESOP® -HERMES<sup>TM</sup> y crea así el sistema modular conocido como ZEUS<sup>TM</sup>. La introducción de los sistemas robóticos trae como consecuencia una disminución en el número de asistentes requeridos en las salas de cirugía.



**Figura 7.2 – El cirujano sentado en la consola del sistema robótico ZEUS<sup>TM</sup>.** El cirujano usa el micrófono para comandar la cámara sensible a la voz y controla los instrumentos con las manos. En primer plano el instrumental quirúrgico que usa el asistente de cirujano que ha colocado previamente los brazos robótico en posición. La visión del cirujano es bi-dimensional.

Desde 1995, los sistemas robóticos han sido incorporados a las prácticas quirúrgicas en las especialidades vascular, cardíaca, urológica, pediátrica y en cirugía general. En 1998, nuestro equipo fue una de las primeras instituciones hospitalarias del medio-oeste de Estados Unidos de Norteamérica en adoptar también la tecnología AESOP®/HERMES<sup>TM</sup>.

En 1999, el Doctor Lloyd Boyd de Ontario (Canadá) se convirtió en un pionero de la robótica utilizando el sistema ZEUS<sup>TM</sup> para las cirugías de bypass coronario. El sistema ZEUS<sup>TM</sup> fue utilizado en la muy promocionada primera cirugía transatlántica, realizada el 7 de setiembre de 2001 desde una sala de operaciones en New York, con el paciente en un quirófano en Strasbourg, Francia (15). Le siguen varios hitos en las diferentes especialidades (16, 17). En Francia, el Doctor Desgranges

y sus colaboradores han reportado éxito en 4 de 5 cirugías de reconstrucción de la aorta abdominal utilizando el sistema **da Vinci**®. De esa manera han demostrado que la anastomosis aórtica humana puede ser realizada sin mayores complicaciones. En el transcurso de los años 2000 al 2002, debido a litigios legales sobre derechos de patentes del diseño de sistemas quirúrgicos computarizados, *Intuitive Surgical, Inc.*® adquirió la empresa *Computer Motion*®, acordando que ambas empresas mantengan sin embargo sendas identidades.

En 1998 adoptamos los instrumentos computarizados -sistema robótico activado por la voz- AESOP®-HERMES™, y en 2003 adquirimos el sistema **da Vinci**® para establecer un mejor acceso quirúrgico al espacio anatómico confinado en el orificio de entrada al tórax (20).



**Figura 7.3 – Robot para cirugía vascular da Vinci.** Se ven en primer plano dos brazos robóticos que se mueven bajo las órdenes del cirujano sentado en la consola robótica. Hay cuatro brazos que sostienen 2 o 3 instrumentos y una microcámara.

---

## 7.4 COMPARACIÓN DE LOS SISTEMAS ROBÓTICOS

---

Luego de completar con éxito el injerto aórtico endolaparoscópico en el modelo porcino (protocolo de Stanford) usando el sistema que responde a la voz, investigamos el rol de la tele-manipulación con la tecnología robótica. Un lote de 15 porcinos fue dividido en 3 grupos de 5 animales. La técnica endolaparoscópica



fue utilizada para realizar anastomosis término-terminales, a través de un acceso intraperitoneal. Para el control aórtico se realizó un clampeo endolaparoscópico proximal y un catéter Fogarty distal. La instrumentación utilizada fue diferente en cada grupo de animales. En el primer grupo utilizamos el brazo robótico AESOP® y el instrumental sensible a la voz HERMES™ para la asistencia endolaparoscópica. La sutura fue realizada manualmente con el porta-agujas de ETHICON®. En el segundo grupo, los sistemas robóticos AESOP®-HERMES™-ZEUS™ fueron utilizados con el cirujano ubicado en la consola de control a una distancia de 4 metros de la mesa quirúrgica. En el tercer grupo se utilizó el sistema **da Vinci®**, con el cirujano ubicado también a 4 metros. Los parámetros de tiempo de clampeo aórtico, tiempo total de la cirugía y hemorragia fueron medidos en cada procedimiento. Todos los injertos se mantuvieron íntegros y las suturas de las anastomosis intactas. Los resultados obtenidos demostraron que los animales toleraron bien el procedimiento quirúrgico.

En el primer grupo no se registró ningún caso de hemorragia. Hubo un caso en el segundo grupo y un caso en el tercer grupo de animales. Estos casos, similares a los del modelo Stanford, se originaron en las ramificaciones de las arterias lumbares y fueron controlados endolaparoscópicamente, sin necesidad de conversión a mini-laparotomía. Concluimos que los resultados obtenidos en el primer grupo con AESOP®/HERMES™ reflejaron una experiencia similar a los 24 procedimientos previamente descritos en la literatura científica. Quedó demostrado que el grupo **da Vinci®**, comparado con el grupo **Zeus™**, tuvo ventajas con respecto al tiempo de realización de la anastomosis aórtica: con **da Vinci®** la anastomosis fue 9 minutos más rápida, lo que significa 18 minutos en las dos anastomosis aórticas. Concluimos que a pesar de que ambos sistemas muestran adaptabilidad y versatilidad en controlar la hemorragia, lo más importante para el éxito operatorio radica en el trabajo coordinado entre el cirujano ubicado en la consola y el cirujano asistente ubicado junto al paciente. Creemos que la conclusión más importante de este estudio se resume en que el entrenamiento adecuado de los cirujanos y del equipo humano en general es el que determina las credenciales profesionales necesarias para la aplicación clínica de la tecnología robótica (22).

**Tabla 7.1 – Datos comparativos de los sistemas robóticos *da Vinci®* y *ZEUS™*.**

	<b>da Vinci®</b>	<b>ZEUS™</b>
<b>Empresa</b>	Intuitive Surgical, Inc®	Computer Motion®
<b>Peso del robot</b>	250 Kg	Cada brazo 20 Kg portable
<b>Cámara activada por la voz</b>	NO	SI (HERMES™)
<b>Cámara controlada por pedal</b>	SI	NO Controlada manualmente
<b>Cámara-video</b>	Tridimensional	Bidimensional
<b>Consola</b>	Inmersión	Abierta
<b>Movimientos de la muñeca (carpo)</b>	Endowrist® (7 grados de libertad)	Microwrist® (5 grados de libertad)
<b>Brazos robóticos</b>	4 brazos	3 brazos (AESOP®)

---

## 7.5 USO CLÍNICO DE LA ROBÓTICA

---

La experiencia ganada con los trabajos en modelos porcinos (1998 a 2002) nos dio la capacidad para aplicar la instrumentación robótica en el ser humano. Nuestro equipo, con el patrocinio de la empresa *Intuitive Surgical, Inc*®, es el centro principal de investigación y entrenamiento de cirujanos en los Estados Unidos para las reconstrucciones aórticas utilizando el sistema **da Vinci**®. El diseño del programa de entrenamiento está organizado de tal manera que el cirujano adquiere progresivamente la habilidad necesaria para manejar el sistema robótico. Esto es sumamente crítico antes de pasar a la fase II y III de la investigación clínica. La seguridad del paciente y el nivel de entrenamiento del cirujano son la base de este protocolo.

Desde 2001 el desarrollo de la instrumentación endolaparoscópica dirigida hacia la cirugía aórtica se ha incrementado. Sin embargo, el entrenamiento quirúrgico y los obstáculos a superar para obtener las credenciales profesionales son el factor limitante que impide en parte el avance de esta desafiante tecnología. El desarrollo tecnológico instrumental va más rápido que la capacidad de aprendizaje y adopción por parte de los equipos quirúrgicos.

Haciendo una revisión en la literatura científica, de 12 centros hospitalarios mundialmente distribuidos considerados pioneros en la cirugía aórtica laparoscópica, son pocos los casos de complicaciones mayores o de muerte de pacientes en los últimos 6 años. Durante mi experiencia en el laboratorio he notado más ventajas con el uso del sistema **da Vinci**®, comparado con el sistema **ZEUS**™. El Doctor Wisselink, que fue el primero en realizar una reconstrucción robótica de la aorta en el paciente humano, ha basado su experiencia utilizando el sistema **ZEUS**™ (24). Los resultados del trabajo realizado por el Doctor Wisselink en el laboratorio con el sistema **da Vinci**® son similares a los resultados encontrados en nuestro laboratorio. El Doctor Kolvenbach concuerda con mi opinión respecto a que el sistema **ZEUS**™ es más lento que el sistema **da Vinci**®. El Doctor DeGranges, con un protocolo similar al nuestro, ha demostrado buenos resultados con el sistema **da Vinci**®: su grupo ha realizado con éxito 4 de 5 procedimientos aórticos. Los equipos europeos están rápidamente ganando experiencia en realizar procedimientos aórticos laparoscópicos y quirúrgicos robóticos.

---

## 7.6 EL FUTURO DE LA ROBÓTICA EN LA CIRUGÍA VASCULAR

---

Los esfuerzos combinados de los equipos quirúrgicos de Europa, América del Norte y de otras latitudes van a propulsar la tecnología robótica hacia el futuro. La instrumentación robótica está bien desarrollada actualmente y quizás muy pocos diseños sean innovados en un futuro cercano. Sin embargo, desde el punto de vista técnico, los cambios predecibles se desarrollarían en los brazos robóticos y los sistemas de acceso al paciente podrían ser más livianos y más pequeños. El desafío de la robótica es el entrenamiento de los cirujanos en los centros académicos. Los

cirujanos deben volver a diseñar sus estrategias quirúrgicas para adaptar la técnica operatoria clásica al uso de la robótica.

## Agradecimiento

El autor agradece a las siguientes personas que hicieron posible la redacción de este capítulo: **Cathy Wiegand**, enfermera y administradora clínica del Minimal Invasive Vascular Surgery, St. Vincent Mercy Medical Center, Toledo, Ohio, USA; **Doctor Miguel Canales**, médico, cirujano general y administrador de Intuitive Surgical, Inc, Sunnyvale, CA, USA; **Doctora M. Carmen Di Tore-Franco**, médica, de Maumee, Ohio, traductora al español e **Inés Martínez**, traductora del manuscrito al español, Toledo, Ohio, USA.

---

## 7.7 BIBLIOGRAFÍA

---

- 1 American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics—2004 Update. Dallas, TX: *American Heart Association*; 2003
- 2 Parodi JC. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm and other arterial lesions. *J Vasc Surg* 1995; 21:549-557
- 3 Dion YM, Chin AK, Thompson TA. Experimental laparoscopic aortobifemoral bypass. *Surg Endosc.* 1995; 9:894-897.
- 4 Dion YM, Katkhouda N, Roleau C, Aucom A. Laparoscopy-assisted aortobifemoral bypass. *Surg Laparosc Endosc.* 1993; 3:425-429.
- 5 Dion YM, Gracia CR. Experimental laparoscopic aortic aneurysm resection and aortobifemoral bypass. *Surg Laparosc Endosc.* 1996; 6:184-190.
- 6 Dion YM, Gracia CR. A new technique for laparoscopic aortobifemoral grafting in occlusive aortoiliac disease. *J. Vasc. Surg.* 1997; 26:685-692.
- 7 Schaaf T. Robotic surgery: The future is now (Medical device link website) March 2001. Available at [Http://www.devicelink.com](http://www.devicelink.com)
- 8 Mohr F, Falk V, Diegeler A, et al. Computer enhanced “Robotic” cardiac surgery: experience in 148 patients. *J thorac cardiovasc surg* 2001.; 121:842-853.
- 9 Cadiere GB, Himpens J, Vertruyen M, et al. Evaluation of telesurgical (robotic) Nissen fundoplication. *Surg endosc.* 2001; 15:918-923.
- 10 Carpentier A, Loulmet D, Aupecle B, et al. Computer Assisted open heart surgery: first case operated on with success. *CR Acad Sci III.* 1998; 35:437-442.
- 11 Dogan S, Aybek T, Mierdl S, et al. Atria septal defect closure-first totally endoscopic intracardiac procedure. *Abstract guide-3<sup>rd</sup> Ann. Scientific Meeting of Intl. Soc for minimally invasive cardiac surgery (ISMICS)* Atlanta, GA. June 8-10, 2000:18
- 12 Melvin WS, Needleman BJ, Krause KR, et al. Computer assisted robotic heller myotomy: initial case report. *J laparoendosc adv surg tech A.* 2001; 11:251-253.
- 13 Kypson AP, Nifong LW, Chitwood WR, Jr. Robotic mitral valve surgery. *Surg Clin N.A.* 2003; 83:138-403.
- 14 Menon M, Shrivastava A, Tewari A, et al. Laparoscopic and robotic assisted radical prostatectomy: establishment of a structured program and preliminary analysis of outcome. *Journal of urology.* 2002

- 15 Marescaux J, Leroy J, Gagner M, Rubino F, Mutter D, Vix M, Butner S, Smith M. Transatlantic robot-assisted telesurgery. *Nature*. 2001; Vol.413:379-380.
- 16 Wisselink W, Cuesta C, Gracia C, Rawerda JA. Robot-assisted laparoscopic aortobifemoral bypass for aortoiliac occlusive disease: a report of 2 cases. *J. Vasc. Surg.* 2002; 36(5): 1079-1082.
- 17 Kolvenbach R, Schwierz E, Wasilljew W, Miloud A, Puerschel A, Pinter L. Total laparoscopically and robotically assisted aortic aneurysm surgery: a critical evaluation. *J. Vasc Surg.* 2004; 39:771-776
- 18 Desgranges P, Bourriez A, Javerliat I, et al. Robotically assisted aorto-femoral bypass grafting: lessons learned from our initial experience. *Eur J Vas Endovasc Surg* 2004; 27:507-511
- 19 Martínez BD. Thoracic outlet syndrome in Cameron JL. *Current Surgical therapy*. (4<sup>th</sup> Edition) St. Louis, MO: Mosby Year Book, Inc. 1992; 753-757.
- 20 Martínez BD. Thoracic outlet syndrome endoscopic transaxillaru first rib resection. In White R, Fogarty T. *Peripheral Endovascular Interventions*. New York, NY: Springer-Verlag, Inc, 1999; 531-538
- 21 Martínez BD, Zarins C, Daunt D, Coleman L, Saenz Y, Fogarty T, Hermann G, Nezhat C, Olsen EA. A porcine model for endolaparoscopic abdominal aortic repair and endoscopic training. *J of Soc for Endolap.Surg.* 2003; 7:129-136.
- 22 Martínez BD, Wiegand C, Lee S. Outcome measurements in endolaparoscopic infrarenal aortic graft implantation using computer enhanced instrumentation: A laboratory model for training (unpublished paper) presented at the International Endovascular laparoscopic Congress. Quebec City, Quebec, Canada. May 2003.
- 23 Martínez BD, Wiegand C, et al. Enhanced patient safety with computer assisted instrumentation duering endoscopic transaxillary first rib resection for thoracic outlet syndrome: An initial experience (unpublished paper) presented at the International endovascular laparoscopic congress. Quebec City, Quebec, Canada. May 2004
- 24 Turnipseed WD, Carr SC, Hoch JR, Cohen JR. Minimal incision aortic surgery. *Ann Vasc Surg* 2003; 17:180-184.
- 25 Dion YM, Gracia CR, Estakhri M, et al. Totally laparoscopic aortobifemoral bypass: a review of 10 patients. *Surg Laparosc Endosc* 1998, 8:165-170
- 26 Alimi Y, De Caridi G, Hartung O, et al. Laparoscopy assisted reconstruction to treat severe aortoiliac occlusive disease: Early and mid termn results. *J Vasc Surg* 2004; 39:777-783.
- 27 Coggia M, Bourriez A, Javerliat I, goeau-Brissonnier O. Total laparoscopic aorto bifemoral bypass: A new and simple approach. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 247-275.
- 28 Edoga JK, James KV, Resnifoff M, et al. Laparoscopic aortic aneurysm resection. *J Endovasc Surg* 1998; 5:335-344.
- 29 Audra AN, Glociczki P, Young MM, Karnicki K, Deschamps C, Moir C. Video-endoscopic thoracic aorta to femoral artery bypas in the pig. *J Surg Res.* 2000; 93:70-73
- 30 Ruurda JP, Wisselink W, Cuesta MA, et al. Robot-assisted versus standard videoscopic aortic replacement: A copararative study in pigs.*Euro J of vasc endovasc surg.* 2004; 27:501-506.
- 31 Byrne J, Hallett JW, Kollmorgen CF, Gayari MM, Davies W. Totally laparoscopic aortobifemoral bypass grafting in an experimental model: description of technique with initial surgical results. *Ann Vasc Surg.* 1996; 10:156-165.
- 32 Nezhat C, Nezhat F, Nezhat C. Operative laparoscopy: minimally invasive surgery: state of the art. *J Gyn Surg.* 1992; 8:111-139.

- 33 Ahn SS, Clem FF, Braithwaite MA, Conception B, Petrik PV, Moore WS. Laparoscopic aorto-femoral bypass: initial experience in an animal model. *Ann Surg.* 1995; 222:677-683.
- 34 Chen MH, Murphy EA, Levison J, Cohen JR. Laparoscopic aortic replacement in the porcine model: a feasibility study in preparation for laparoscopically assisted abdominal aortic aneurysm repair in humans. *J Am Coll Surg.* 1996, 183:126-132.
- 35 Jones DB, Thompson RW, Soper NJ, Olin Jm, Rubin BG. Development and comparison of transperitoneal and retroperitoneal approaches to laparoscopic-assisted aortofemoral bypass in a porcine model. *J Vasc Surg.* 1996; 23:446-471.
- 36 Bruns CJ, Wofgarte B, Kasper M, Zenner D, Walter M, Manich B. Gassless videoendoscopic implantation of aortobifemoral vascular prosthesis via transperitoneal versus extraperitoneal approach in an animal model. *Surg Endosc.* 1998; 12:137-141.
- 37 Hill AB, Mackenzie KS, Steinmetz IK, Fried GM. Videoendoscopic thoracic aorta to femoral artery bypass. *J Vasc Surg.* 1998; 27:948-954.
- 38 Kavic MS. Robotics, technology and the future of surgery. *J Soc Lap Surg.* 2000; 4:277-279.

# 8

## MECÁNICA VENTILATORIA: FISIOLOGÍA E INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN

Javier Hurtado y Franco Simini

---

La función respiratoria incluye, además del movimiento de gases entre el cuerpo y el espacio circundante, el intercambio de gases entre células de la sangre y la mezcla de gases que transita por los alvéolos. Este capítulo analiza los procesos fisiológicos que rigen la Ventilación Pulmonar y dentro de ella, el estudio de las fuerzas que favorecen o se oponen al movimiento del aire, estudio llamado Mecánica Ventilatoria. No se analizan por lo tanto las evaluaciones de gases en sangre y otras manifestaciones del fenómeno respiratorio. Habiendo descrito los principios fisiológicos, se plantea un modelo matemático del fenómeno que permita abordar el proyecto de un equipo para la medida de los parámetros de la Mecánica Ventilatoria.

---

### 8.1 DEFINICIONES

---

Para asegurar la correcta oxigenación de la sangre, en el aparato respiratorio se deben cumplir de manera coordinada tres grandes procesos fisiológicos: Ventilación Pulmonar, Circulación Pulmonar e Intercambio Gaseoso. Los definiremos brevemente:

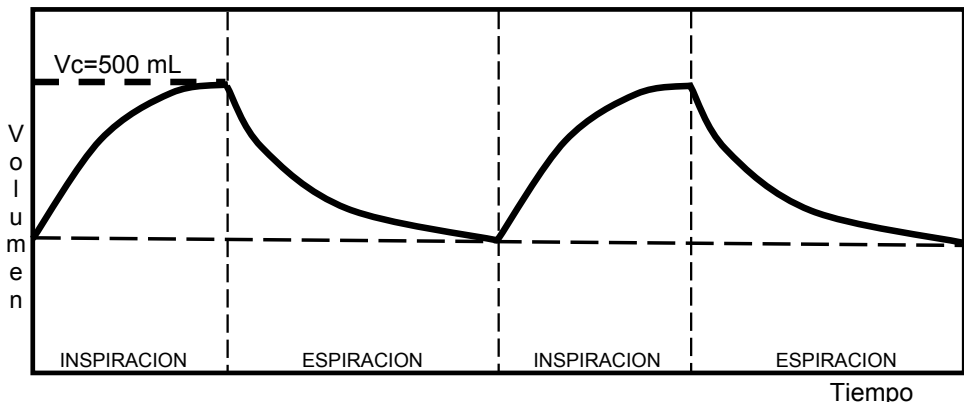
**Ventilación Pulmonar.** La fisiología de la ventilación pulmonar describe y explora los mecanismos que determinan la entrada y salida de aire del aparato respiratorio. El aire llega desde la atmósfera hasta los espacios alveolares con un volumen y una frecuencia respiratoria determinada. Para ello, los músculos respiratorios se contraen realizando trabajo muscular. La contracción muscular mueve las estructuras de la caja torácica, haciendo descender la presión dentro del tórax a niveles subatmosféricos, con lo que se genera el flujo aéreo inspiratorio. Al mismo tiempo, existen fuerzas o resistencias que se oponen a este proceso. Ellas son las llamadas resistencias elásticas y resistencias no elásticas. Las resistencias elásticas son las que se oponen a la deformación de las estructuras anatómicas del aparato respiratorio (parénquima pulmonar y pared torácica). Las resistencias no elásticas son las llamadas resistencias de las vías aéreas ( $R_{va}$ ), que dependen del calibre, la longitud y las características del flujo aéreo que las recorre (1).

**Circulación Pulmonar.** En íntimo contacto con los espacios aéreos, existe una muy fina red de vasos capilares que conducen la sangre que habrá de ser oxigenada en su pasaje por los pulmones. La circulación pulmonar tiene un régimen especial de presiones y depende del estado funcional del corazón, que impulsa la sangre dentro de este árbol vascular para que se oxigene en su pasaje por la proximidad de los alvéolos (1).

**Intercambio Gaseoso.** Una vez que la ventilación alveolar y el flujo sanguíneo están asegurados, se produce un intercambio de gases entre alvéolos y capilares por el cual el oxígeno se incorpora al torrente sanguíneo mientras que el anhídrido carbónico sigue un trayecto inverso y se elimina a la atmósfera (1).

## 8.2 VENTILACIÓN PULMONAR

La ventilación pulmonar, entendida como secuencia de eventos que permiten la entrada y salida de aire del aparato respiratorio, está gobernada por un complejo sistema de control que responde a diferentes estímulos fisiológicos. En condiciones habituales la respiración es un fenómeno automático, aún cuando al mismo tiempo se realizan otras actividades como hablar, comer, toser o dormir. Este mecanismo complejo nunca se detiene ya que el gas alveolar debe renovarse de manera continua. Es un fenómeno rítmico que tiene dos fases: inspiración y espiración. La inspiración es la entrada de un volumen de aire dentro de los pulmones y la espiración es la salida de un volumen de aire de similar cantidad pero de diferente composición.



**Figura 8.1 – Volumen corriente (Vc) en función del tiempo.** Su valor normal para un adulto tiene una amplitud de 500 mL, que varía con el peso del paciente a razón de 7 a 8 mL/Kg de peso. La frecuencia respiratoria es del orden de 12 ciclos por minuto o un período de unos 5 segundos.

En la inspiración y la espiración hay parámetros que podemos medir o cuantificar. Ambas fases constituyen un ciclo respiratorio y llamamos **patrón respiratorio**

al conjunto de parámetros que lo caracterizan. El patrón respiratorio comprende clásicamente dos componentes: el volumen corriente ( $V_c$ ) y la frecuencia respiratoria ( $f$ ). El volumen corriente (Figura 8.1) es el volumen de aire que entra o sale del aparato respiratorio, siendo habitualmente de 500 mL de gas. Este volumen varía de acuerdo al tamaño del individuo ya que guarda relación con el peso corporal. El producto  $V_c \times f$  es conocido como ventilación minuto ( $VE$ ), que corresponde a la cantidad de litros de gas intercambiados con la atmósfera en la unidad de tiempo (L/min). Este parámetro del patrón respiratorio varía con el estado de actividad o de reposo del sujeto y se altera francamente en las enfermedades del aparato respiratorio.

El movimiento inspiratorio y espiratorio de gases se puede representar esquemáticamente por una gráfica que relaciona el volumen corriente con el tiempo como la de la Figura 8.1. La relación  $VE = V_c \times f$  fue incorporada a la fisiología respiratoria en épocas clásicas hasta que, en los años 1980 se propone una reformulación del  $VE$  en función de otros parámetros de uso clínico: el flujo medio inspiratorio y el período inspiratorio útil. Denominamos  $T_{tot}$  la duración de un ciclo respiratorio (llamado también período del ciclo respiratorio), por lo tanto  $f=1/T_{tot}$ . En la anterior fórmula se sustituye la variable  $f$  por la variable  $1/T_{tot}$ .

$$VE = V_c \times (1/T_{tot})$$

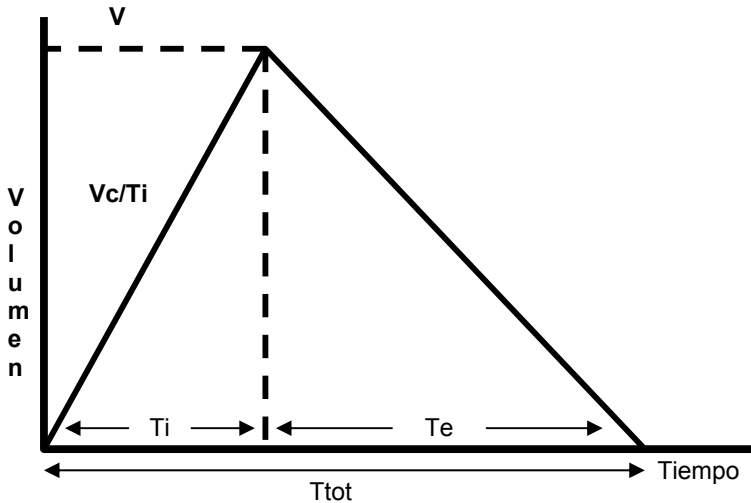
Multiplicando por el cociente unitario Tiempo Inspiratorio/Tiempo Inspiratorio ( $T_i/T_i$ ) y reordenando:

$$VE = V_c \times (1/T_{tot}) \times (T_i/T_i)$$

$$VE = (V_c/T_i) \times (T_i/T_{tot})$$

De esta nueva formulación se desprende que el  $VE$  es proporcional al producto del *flujo medio inspiratorio* ( $V_c/T_i$ ), multiplicado por el *período inspiratorio útil* del ciclo respiratorio ( $T_i/T_{tot}$ ). El  $V_c/T_i$  refleja la magnitud del impulso que parte del centro respiratorio. El  $T_i/T_{tot}$  permite apreciar la distribución del ciclo respiratorio en el tiempo. Esta ecuación se puede representar gráficamente con el volumen corriente en ordenadas y el tiempo de los ciclos en abscisas como se muestra en la Figura 8.2. La altura del triángulo de un ciclo respiratorio será el  $V_c$  y se puede observar la distribución de los tiempos inspiratorio ( $T_i$ ), espiratorio ( $T_e$ ) y total ( $T_{tot}$ ) de este ciclo. La pendiente de la rama inspiratoria es el flujo medio inspiratorio ( $V_c/T_i$ ) y la pendiente de la rama espiratoria es el flujo medio espiratorio ( $V_c/T_e$ ). Un centro respiratorio hiperestimulado mostrará aumento del impulso neuromuscular ( $V_c/T_i$ ) con incremento del  $V_c$ , acortamiento de los tiempos y aumento de frecuencia. Un centro respiratorio deprimido podrá mostrar cambios en sentido inverso (2, 3, 4).





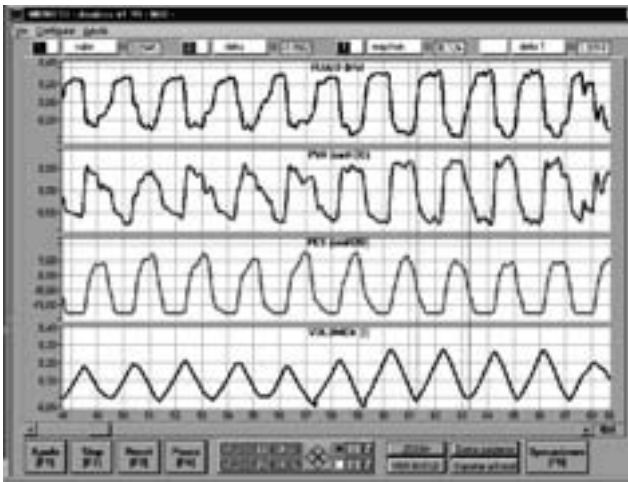
**Figura 8.2 – Representación esquemática del ciclo ventilatorio.** La altura del triángulo representa el volumen corriente  $V_c$  y su base muestra la distribución de los tiempos inspiratorio  $T_i$  y espiratorio  $T_e$ . La pendiente de los triángulos es el flujo medio en cada fase del ciclo.

Esta forma de análisis del patrón respiratorio ha sido usada tanto para la investigación como para el monitoreo y seguimiento de pacientes con insuficiencia respiratoria. Para ello se deben medir simultáneamente el volumen, el flujo aéreo y la presión de la vía aérea en el tiempo, como se muestra en la Figura 8.3. El análisis del patrón respiratorio se completa con otras medidas de la intensidad del impulso neuromuscular (“respiratory drive”), como es la *Presión de oclusión bucal* a los 100 milisegundos del comienzo de la inspiración ( $P_{0,1}$ ). La presión de oclusión tiene un significado semejante al del flujo medio inspiratorio  $V_c/T_i$ . Se realiza midiendo la caída de presión en la vía aérea cuando se inspira contra una vía aérea deliberadamente ocluida al comienzo de la inspiración. La vía aérea se puede ocluir mediante una válvula operada de manera manual o electrónica al inicio de la inspiración. Se ha demostrado que si la oclusión es breve (menor de 200 ms), ésta no alcanza a ser detectada por el centro respiratorio. Además de que la  $P_{0,1}$  es una medida independiente de la conciencia y la voluntad, tiene la ventaja de ser tomada en condiciones de flujo aéreo nulo, ya que en esta fracción de tiempo, la vía aérea está totalmente ocluida. Esto lo diferencia del  $V_c/T_i$  que también evalúa el impulso neuromuscular pero en condiciones dinámicas, sin interrupción del flujo gaseoso y por lo tanto, es afectado por los cambios de resistencia de la vía aérea. De esta manera se puede interpretar que la  $P_{0,1}$  es una medida del impulso neuromuscular independiente de las condiciones de carga mecánica del aparato respiratorio (4,5,6,7). En la Tabla 8.1 se muestran los parámetros del patrón respiratorio y del impulso neuromuscular en una población de sujetos normales.

**Tabla 8.1 – Valores normales de parámetros del patrón respiratorio.**

Parámetro		Valores de referencia	unidades
Frecuencia respiratoria	<b>f</b>	12.5 (2.7)	ciclos por minuto
Volumen corriente	<b>Vc</b>	0.53 (0.15)	L
Ventilación minuto	<b>VE</b>	6.54 (1.91)	L/min
Flujo medio inspiratorio	<b>Vc/Ti</b>	266 (60)	mL/s
Tiempo inspiratorio	<b>Ti</b>	1.97 (0.33)	s
Periodo espiratorio útil	<b>Ti/Ttot</b>	0.41 (0.06)	S
Presión de oclusión bucal	<b>P<sub>0.1</sub></b>	1.06 (0.3)	cm H <sub>2</sub> O

Se indican los valores normales y entre paréntesis el desvío estándar (DS).



**Figura 8.3 – Señales y parámetros de la mecánica ventilatoria.** Se reproduce la pantalla de MONICLI, monitor no invasivo, conectado a un paciente. Se ven las señales de flujo, presión de vía aérea Pa, presión esofágica Pes, a modo de aproximación de la presión pleural Ppl. En cuarto lugar se ve la señal de volumen corriente, obtenida por integración numérica del flujo. Figura tomada de MONICLI (20).

### 8.3 MECÁNICA VENTILATORIA

El estudio de la mecánica ventilatoria se basa en el registro y análisis de las señales de la presión de vía aérea (Pva) y el flujo ( $V'$ ) además del volumen aéreo (V) que se obtiene por integración de la señal de flujo. Estas señales pueden ser analizadas en función del tiempo pero también pueden ser combinadas en gráficos de tipo XY, para extraer características funcionales de algunos eventos respiratorios. En circunstancias especiales es necesario complementar el estudio de la mecánica del aparato respiratorio con una cuarta señal: la presión pleural (Ppl). Debido a que el espacio pleural no puede ser abordado fácilmente, tomamos la presión esofágica (Pes) como un equivalente aceptable. Para la medida de Pva y Pes se usan transductores de presión aérea. El flujo aéreo puede medirse con diferentes dispositivos, siendo la neumotacografía una de las técnicas más sensibles y confiables (8, 9).

## PRESIÓN DE VÍA AÉREA

El análisis de la curva de P<sub>va</sub> (cm H<sub>2</sub>O) en el tiempo permite caracterizar la resultante de las fuerzas que se aplican en inspiración y espiración para el movimiento de gases dentro y fuera del aparato respiratorio. En el punto de reposo respiratorio, cuando el volumen pulmonar está a Capacidad Residual Funcional (CRF, Figura 8.5), la P<sub>va</sub> es igual a la presión alveolar y vale 0 cm H<sub>2</sub>O. A medida que progresa la inspiración, la P<sub>va</sub> disminuye debajo de 0 para volver a este valor al final de la inspiración. Estos cambios de presión son consecuencia de la acción de los músculos respiratorios. Al finalizar la contracción muscular, por la retracción elástica de las estructuras anatómicas del aparato respiratorio, la presión intratorácica se vuelve supra-atmosférica. Así se genera el gradiente de presión necesario para que el aire salga al exterior en el tiempo espiratorio. La curva de P<sub>va</sub> muestra entonces valores positivos de presión para volver nuevamente a 0, en el momento previo al siguiente ciclo respiratorio, como se muestra en la Figura 8.3 (8, 9).

## FLUJO AÉREO

El flujo de gas ( $V'$ , L/s) que entra o sale por la vía aérea puede ser cuantificado y representado en el tiempo. En el punto de reposo, antes del inicio de la inspiración, el flujo parte de un valor cero, que indica que no entra ni sale aire del aparato respiratorio. A medida que los músculos respiratorios se contraen, el flujo inspiratorio aumenta hasta un valor máximo que luego declina hacia el final de la inspiración. Por convención, el flujo inspiratorio se grafica con valores positivos, mientras que el flujo espiratorio se representa con valores de signo negativo. En el pasaje de inspiración a espiración el flujo aéreo pasa por un punto de flujo cero. Los puntos de cruce por cero en la señal de  $V'$  son utilizados para identificar los momentos de inicio de inspiración y de espiración. En la Figura 8.3 se ven las señales de presión y de flujo aéreo P<sub>va</sub> y  $V'$ .

## VOLUMEN CORRIENTE

Ya hemos definido que el volumen de aire que entra o sale en inspiración o espiración es el volumen corriente (V<sub>c</sub>, mL). A los efectos prácticos y en condiciones de normalidad, el volumen de aire que entra debe ser igual al volumen que sale. Sin embargo, fisiológicamente, estos volúmenes no son exactamente iguales debido a que la composición gaseosa es diferente en términos de concentraciones de oxígeno y de anhídrido carbónico, como consecuencia del metabolismo celular (10).

## PRESIÓN PLEURAL

La pleura es una membrana compuesta por dos delgadas láminas u hojas que tapizan los pulmones y la pared torácica. Entre ambas existe una escasa cantidad de líquido seroso que permite el deslizamiento de esas estructuras anatómicas durante la respiración. La presión pleural es la que se mide en el espacio comprendido entre estas membranas. Este espacio no puede ser abordado sin dañar las estructuras pulmonares

que lo comprenden. La presión del espacio pleural es negativa o sub atmosférica durante todo el ciclo respiratorio. Esto es debido a las tendencias opuestas, por un lado de la pared de tórax que tiende a expandirse y por otro del parénquima pulmonar que normalmente tiende a retraerse. Dado que los sistemas de monitoreo o medida de parámetros fisiológicos tratan de ser lo menos invasivos posibles y siendo el esófago un órgano hueco cuyas variaciones de presión siguen los cambios de presión registrados en el espacio pleural, la presión esofágica es tomada como equivalente de la presión pleural. Para obtener la medida se debe hacer llegar hasta el tercio medio del esófago, un catéter provisto de un pequeño balón de látex dentro del cual se registran las variaciones de la presión esofágica. El valor normal al comienzo de la inspiración es negativo en algunos pocos cm H<sub>2</sub>O. A medida que la inspiración progresa y que el tórax y los pulmones se expanden, la Pes se hace más negativa, alcanzando su valor más bajo al final de la inspiración. Este proceso se invierte en espiración, cuando la Pes retorna a su valor inicial. A diferencia de la Pva, la Pes nunca tiene valores de signo positivo, como se ve en la Figura 8.3 (8, 9, 11).

## INSPIRACIÓN Y ESPIRACIÓN

Las variables fisiológicas deben ser analizadas en el tiempo ya que describen los cambios propios del ciclo respiratorio. Es así que es posible identificar un momento de inicio y fin de inspiración y por lo tanto, un tiempo inspiratorio (Ti). Luego, los ciclos se suceden en el tiempo con una frecuencia que puede ser variable. De la misma forma, se identifica un punto de inicio y otro de fin de espiración que delimitan el tiempo espiratorio (Te). La suma de los tiempos inspiratorio y espiratorio conforma el tiempo total (Ttot) o duración total del ciclo ventilatorio. La duración total de un ciclo es del orden de 4 a 6 segundos. La relación “tiempo inspiratorio: tiempo espiratorio” (Ti/Te) es generalmente 1:2, vale decir que la espiración suele durar el doble que la inspiración. Otra forma de expresarlo es en términos de Ti/Ttot, cuyos valores normales son de 0.3 a 0.4.

## RESISTENCIAS AL FLUJO AÉREO

Cualquier flujo de gas que entra o sale del aparato respiratorio durante la respiración debe vencer fuerzas que se le oponen. La resistencia de la vía aérea es la relación entre el gradiente de presión aplicada sobre el flujo aéreo resultante.

$$Rva = \Delta P / V'$$

Se expresa en unidades de presión/volumen/unidad de tiempo (cm H<sub>2</sub>O/L/s).

En general, la resistencia de un elemento cilíndrico es proporcional a su longitud e inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio r. Dado que el radio de las vías aéreas puede cambiar muy significativamente en las enfermedades con obstrucción al flujo aéreo, la resistencia de vías aéreas Rva se verá muy afectada por estos cambios (9, 12). Designando con L la longitud del elemento y con  $\rho$  su viscosidad:

$$Rva = (8 L \rho) / \Pi r^4$$

El valor de Rva es variable durante el ciclo respiratorio dado que el calibre de la vía aérea es mayor en la inspiración que en la espiración. Además, cualquier obstáculo que obstruya la luz bronquial aumentará notablemente la resistencia al flujo aéreo. En la vía aérea superior y alrededor de todo el árbol bronquial existen fibras de músculo liso que se contraen o se relajan en respuesta a diferentes estímulos fisiológicos. De esta manera se modula la velocidad del flujo aéreo a través de toda la vía aérea. Enfermedades como el asma bronquial se caracterizan, entre otras cosas, por una notable broncoconstricción por aumento del tono del músculo liso peribronquial. La medida de Rva toma entonces particular relevancia en el estudio de las enfermedades con limitación del flujo aéreo cuya disminución puede ser la consecuencia de broncoconstricción, acumulación de secreciones dentro del árbol bronquial, edema de la mucosa bronquial por el proceso inflamatorio acompañante o pérdida de la retracción elástica pulmonar en patologías como el enfisema, donde se pierde la fuerza de tracción radial sobre las vías aéreas, que las mantiene abiertas sobre todo en la espiración.

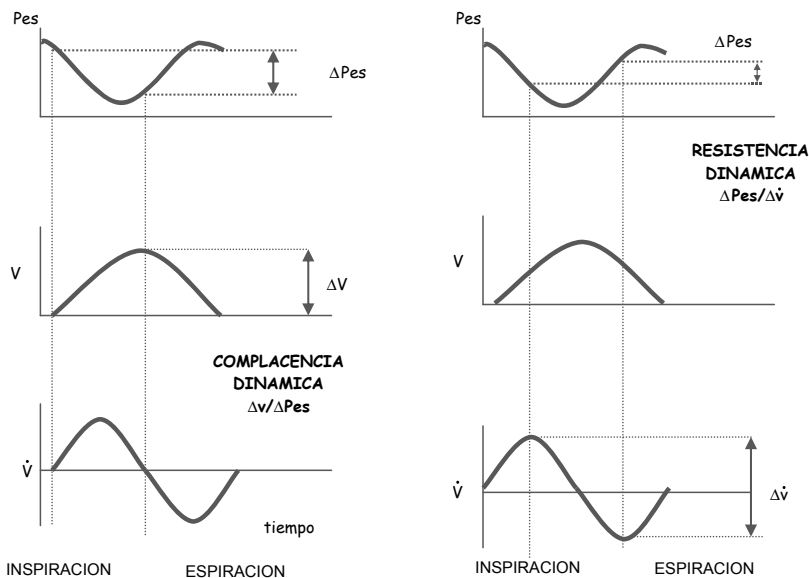
## COMPLACENCIA O RESISTENCIAS ELÁSTICAS

El parénquima pulmonar contiene tejido elástico. Normalmente, sacado de su compartimiento torácico que lo mantiene abierto, el pulmón tiende a colapsarse. Así, para lograr que el aire penetre en su interior durante una inspiración, es necesario vencer su resistencia elástica. Esta fuerza que se opone al movimiento de gas puede medirse a través del estudio de la **elastancia pulmonar** (presión necesaria para generar un cambio de volumen,  $E = \Delta P / \Delta V$ ) o su inversa, la **complacencia pulmonar** ( $C = \Delta V / \Delta P$ ). La complacencia  $C$  es entonces una magnitud que representa las resistencias elásticas del aparato respiratorio que se opone a la deformación de sus estructuras anatómicas. Se determina estimando el cambio de volumen producido por un cambio de presión. En términos estrictos,  $C$  debe ser medida en condiciones de estática, en ausencia absoluta de flujo aéreo, cuando las presiones pulmonares están en equilibrio. Un parénquima pulmonar afectado por un proceso patológico que sustituye sus espacios aéreos por elementos líquidos o sólidos, será un pulmón más pesado, más difícil de distender en la inspiración y por tanto, de menor complacencia. En otros términos, se requerirá mayor presión para generar el mismo cambio de volumen (9, 13). No existe un valor de complacencia que caracterice con un solo dato todo el comportamiento mecánico del aparato respiratorio ya que se distinguen la complacencia del parénquima pulmonar, la de la caja torácica y otra para el conjunto parénquima-caja torácica o complacencia del aparato respiratorio. Además, el valor de la complacencia es distinto cuando se mide a diferentes volúmenes pulmonares (en referencia a la capacidad pulmonar total), siendo menor cuando los volúmenes pulmonares son muy bajos o muy altos. Finalmente, en muchas circunstancias y por cuestiones prácticas, la complacencia no puede ser medida en condiciones estáticas y se la mide durante la respiración, sin cesación del flujo aéreo. Ello hace que la variación de la presión en el sistema sea más alta, afectando el cálculo de la complacencia.

$$C = \Delta V / \Delta P$$

La complacencia se expresa en unidades de volumen por unidades de presión (mL/cm H<sub>2</sub>O).

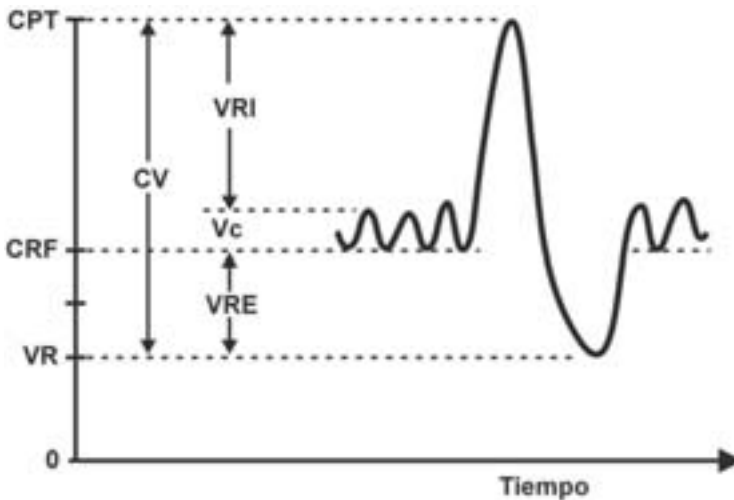
Sin recurrir a procedimientos de cálculo numérico sobre las señales, es posible determinar los valores de R y C dinámicas en forma gráfica a partir de las curvas de volumen, flujo y presión durante la respiración espontánea. En la Figura 8.4 se representan las curvas de V', V y Pes durante la respiración espontánea. Sobre la curva de V' se identifican los puntos de flujo aéreo nulo que corresponden a los puntos de inicio de inspiración y espiración. Proyectando estos puntos a las curvas de Pes y de Volumen, se obtiene un  $\Delta P$  y  $\Delta V$  que permiten calcular la complacencia pulmonar dinámica. Se toman momentos de flujo aéreo nulo porque al cesar todo flujo aéreo, el componente resistivo de la vía aérea queda minimizado y se evalúan mejor las resistencias elásticas del sistema. Sin embargo, lo ideal para medir la Complacencia es hacerlo en condiciones de absoluta estática del aparato respiratorio. Ello requiere técnicas especiales de medida (1) que no describiremos en este capítulo. Por otra parte, para calcular las resistencias de la vía aérea R, se toman medidas en los momentos en el que flujo aéreo es máximo. Se toman valores de  $\Delta P$  en la presión esofágica, para momentos de igual volumen de las curvas, correlacionando aquel cambio con la variación de flujo  $\Delta V'$ . Estos procedimientos de cálculo de R y C dinámicas fueron utilizados en la clínica y la investigación (23) hasta la generalización de equipos para su determinación automática.



**Figura 8.4 – Esquema para la evaluación gráfica de la Complacencia (C) y Resistencia (R) pulmonares dinámicas.** Se entiende por “dinámica” la situación de medida en el transcurso de la respiración, sin detenerla. Para la C se determina la  $\Delta V$  y  $\Delta Pes$  en el momento de cero flujo y para R los  $\Delta V'$  y  $\Delta Pes$  en momentos de flujos máximos.

## VOLUMEN Y CAPACIDAD PULMONAR

El estudio de la fisiología (y de la clínica que de ella deriva) ha definido con diversos términos los volúmenes de gas del aparato respiratorio en diferentes situaciones. El volumen residual (VR) es el que queda dentro del aparato respiratorio luego de una espiración máxima. La capacidad residual funcional (CRF) es el volumen al fin de una espiración tranquila e incluye el VR más el volumen de reserva espiratoria (VRE). La capacidad pulmonar total (CPT) (del orden de 5 litros en un adulto normal) es el resultado de una inspiración máxima voluntaria e incluye el volumen de reserva inspiratoria (VRI), el volumen corriente ( $V_c$ ), el volumen de reserva espiratoria (VRE) y el volumen residual (VR). La Capacidad vital (CV) es el volumen total de gas que puede ser exhalado luego de una inspiración máxima e incluye el VRI,  $V_c$  y VRE. La Figura 8.5 contiene la definición de los volúmenes pulmonares en una sucesión demostrativa.

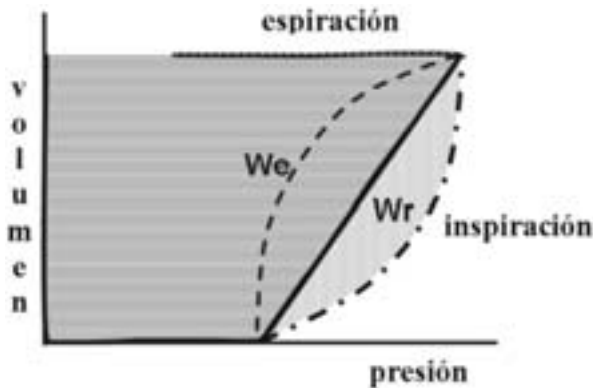


**Figura 8.5 – Volumen pulmonar y capacidades en diferentes situaciones.** En la ventilación espontánea el volumen pulmonar oscila con una amplitud llamada “volumen corriente”  $V_c$  que se suma a la capacidad residual funcional (CRF). En la señal de volumen  $V = f(t)$  se distinguen por sus siglas en español: CPT, capacidad pulmonar total; VR volumen residual y CV capacidad vital =  $CPT - VR$ . La referencia es el pulmón totalmente colapsado que constituye el cero de la gráfica. Figura adaptada de Webster (25).

## TRABAJO RESPIRATORIO

De la misma manera que el trabajo es el producto de una fuerza por la distancia recorrida, en mecánica de los fluidos y en fisiología respiratoria, el trabajo respiratorio  $W$  es el producto del volumen por la presión a lo largo de una parte o de un ciclo respiratorio completo. El trabajo se calcula como la integral del flujo aéreo por la diferencia de presión que lo provoca. Dado que la espiración es generalmente un fenómeno pasivo, sólo tiene sentido medir el trabajo inspiratorio. Ello se hace

a partir de las curvas de volumen y presión de la vía aérea en la inspiración. En un sistema de coordenadas como el de la Figura 8.6, la curva de volumen contra presión, en la inspiración, define un área cuyo tamaño representa el trabajo respiratorio. Al unir los puntos de comienzo y fin de inspiración, se define una recta  $\Delta V/\Delta P$ , que no es otra cosa que la complacencia dinámica del aparato respiratorio (C). El sector encerrado a la derecha de esta recta es el trabajo resistivo ( $W_r$ ) o sea el trabajo necesario para vencer la resistencia de la vía aérea. El sector a la izquierda de la recta C es el trabajo elástico ( $W_e$ ) realizado para distender las estructuras del aparato respiratorio más allá de su condición de reposo (9, 14, 15). El trabajo respiratorio total (W) es la suma de los trabajos resistivos y elásticos. Situaciones patológicas diversas pueden afectar individualmente cada uno de estos trabajos por separado o de manera simultánea como se puede apreciar en bucles de formas diversas.



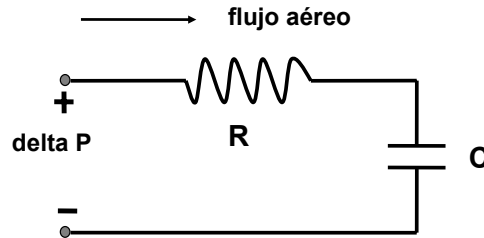
**Figura 8.6 – Bucle de Presión/Volumen.** Se construye a partir de las señales de volumen (V, integral del flujo  $V'$ ) y de diferencia de presión  $\Delta P$ . El área de la superficie rayada (vertical y horizontalmente) representa la integral del producto  $V \times \Delta P$  con respecto al tiempo, proporcional al trabajo inspiratorio  $W_e + W_r$ . El trabajo resistivo  $W_r$  se disipa en cada ciclo, mientras el trabajo elástico  $W_e$  es acumulado en las estructuras anatómicas que se deforman para luego volver a su estado de reposo.

## 8.4 MODELOS DE LA MECÁNICA VENTILATORIA

Las características fisiológicas del aparato respiratorio pueden ser representadas con diferentes modelos mecánicos. El más simple es el modelo lineal de un solo compartimiento, en el que la vía aérea es única y está conectada a un único balón elástico que representa todos los espacios aéreos y la pared torácica. En este modelo, las resistencias de la vía aérea R y la complacencia C permanecen constantes para cualquier valor de flujo o de volumen pulmonar. El producto entre ambos componentes, que caracteriza la mecánica del aparato respiratorio, es la constante de tiempo del sistema respiratorio (RC). Este modelo con una única constante de tiempo RC puede ser de utilidad para representar la mecánica de un aparato respiratorio normal. Su aplicación en situaciones patológicas es cuestionable. El modelo RC de un compartimiento puede ser asimilado a un circuito eléctrico compuesto por



una resistencia en serie con un capacitor, por los cuales circula una corriente que equivale al flujo aéreo, mientras la diferencia de presión es asimilada a la diferencia de potencial (ddp) aplicada al circuito, como se muestra en la Figura 8.7.



**Figura 8.7 – Modelo RC de la mecánica ventilatoria.** Las resistencias de las vías aéreas R son modeladas con un resistor, la complacencia por un condensador, el flujo aéreo por la corriente y la diferencia de presión entre la boca y la pleura con la diferencia de potencial aplicada al circuito. Este modelo que no distingue los comportamientos mecánicos en inspiración y espiración no permite evaluar los matices de las situaciones patológicas. Se puede obtener un par de valores R y C para la inspiración y otro para la espiración, en forma promediada o en cada ciclo.

Para reflejar asimetrías es necesario recurrir al modelo lineal bi-compartimental formado por una vía aérea que se divide en dos bronquios conectados cada uno de ellos a un balón elástico. Este modelo sin embargo necesita medidas de flujo parcial para determinar los parámetros R y C de cada rama, que también permanecen constantes para cualquier flujo y presión. Cada parte tiene su propia constante de tiempo RC, que puede implicar que un compartimiento sea más rápido que el otro si su R o su C están alterados. Para un cambio dado de presión, el compartimiento con RC más baja se equilibrará más rápido. Este modelo puede representar mejor las situaciones patológicas en las que existe enfermedad de la vía aérea o compromiso pulmonar unilateral.

Los parámetros del modelo sin embargo no pueden ser considerados constantes a lo largo del ciclo y tampoco a lo largo de la fase inspiratoria o espiratoria. La resistencia de la vía aérea y la complacencia varían con los cambios de flujo y de volumen, fenómenos que son modelados con **circuitos de parámetros no constantes**. Una situación donde la resistencia se mantiene relativamente constante pero la complacencia va disminuyendo a medida que aumenta el volumen (“sobre-distensión”), podría representar mejor los fenómenos de las enfermedades de carácter restrictivo como el síndrome de distress respiratorio agudo o la fibrosis pulmonar.

---

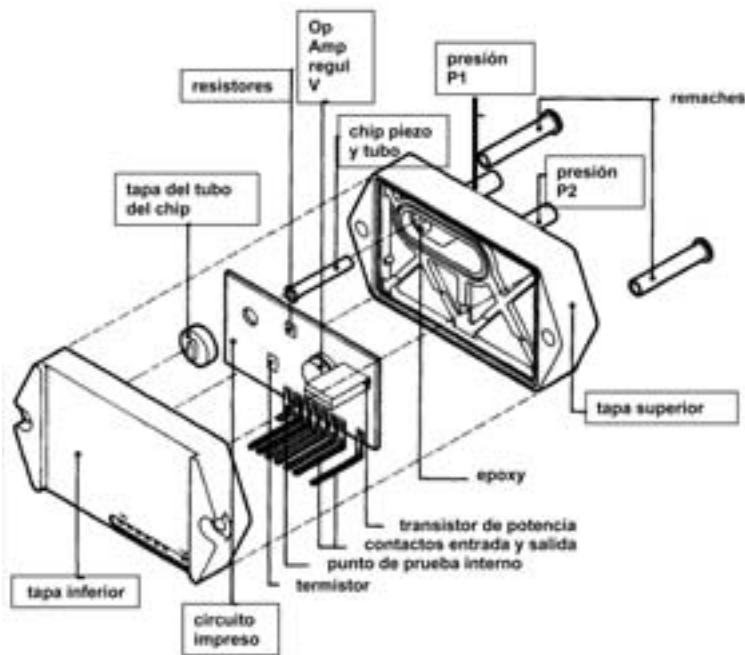
## 8.5 TRANSDUCTORES DE PRESIÓN

---

El transductor de presión es un elemento que transforma la presión en un punto determinado del cuerpo del paciente en una señal eléctrica, para ser registrada y utilizada en cálculos de los parámetros que se derivan de ella. En las medidas ventilatorias interesan las presiones de gases en el aparato respiratorio, comúnmente llamadas presiones aéreas. La conexión entre el punto de medida y el dispositivo

sensible a la presión debe hacerse con un elemento no comprimible (en el rango de presiones fisiológicas) como el agua o el suero fisiológico. Se mide por lo tanto la presión esofágica con un catéter lleno de agua en cuya extremidad se encuentra un balón de látex. La presión en las cercanías de la boca del paciente (habitualmente denominada presión “de vía aérea”) es medida directamente por el elemento sensible a la presión.

El principio de medida utilizado es el de los transductores de presión piezoresistivos, por sus características de bajo costo, tamaño pequeño, linealidad y bajo consumo, desde el momento en que fueron fabricados como circuitos integrados. Para obtener una señal proporcional a la presión (en realidad diferencia de presión) se mide la resistencia de un cristal que cambia según se lo deforma (Figura 8.8).

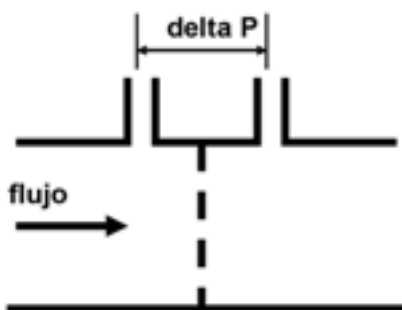


**Figura 8.8 – Transductor piezoresistivo.** Existen dos conexiones para tubos (o catéteres) que permiten someter el elemento sensible a una diferencia de presiones, por ejemplo entre la vía aérea y la atmósfera o entre ambos lados de la grilla de un neumotacógrafo. Las dimensiones de este transductor son 30 x 60 mm aproximadamente. Figura tomada del catálogo de MicroSwitch Corp,

## 8.6 EL NEUMOTACÓGRAFO

Para medir el flujo de aire se recurre al efecto que produce su pasaje por un obstáculo, que debe ser mínimo para no alterar el propio flujo objeto de la medida. El efecto es una diferencia de presión entre ambos lados del obstáculo. Se denomina “neumotacógrafo” (de *pneuma* = soplo o aire y *pneumon* = pulmón, *tacos* = rápido por velocidad y *grafos* = escribir o dibujar) el dispositivo que mide la velocidad

del aire o sea el flujo aéreo. La Figura 8.9 muestra el esquema con una de las dos construcciones posibles, mediante una simple malla, (la otra sería con un conjunto de tubos). La presión diferencial es luego medida con un transductor de presión piezoresistivo y transformada en unidades de flujo mediante una constante de calibración, propia del neumotacógrafo que es válida en un rango determinado de flujos. Por lo tanto se utilizan neumotacógrafos de calibre y malla diferentes para recién nacidos, pacientes adultos o atletas en situación de esfuerzo máximo: el flujo aéreo de un recién nacido de 2 Kg de peso es del orden de 500 mL/min mientras que el adulto llega a 15 L/min.



**Figura 8.9 – Esquema de un neumotacógrafo.** Su función es la de entregar una diferencia de presión muy pequeña provocada por el pasaje del flujo de aire por un obstáculo que no altera las condiciones de flujo laminar en el tubo. Al introducir un neumotacógrafo en serie en el circuito de ventilación de un paciente se introduce una “resistencia” adicional, cuyo valor es pequeño en comparación con las resistencias de las vías aéreas del paciente.

---

## 8.7 PROYECTO DE UN EQUIPO DE MEDIDAS VENTILATORIAS

---

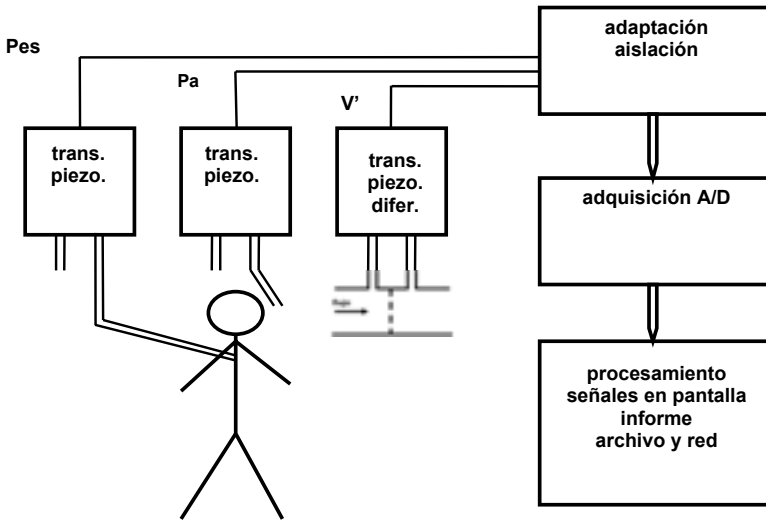
El proyecto de un equipo para la determinación automática de los parámetros de la mecánica ventilatoria pone en práctica los conceptos detallados en los párrafos precedentes en una solución segura para el paciente y útil a los fines diagnósticos, de seguimiento y de documentación. Siguiendo los pasos descritos en el capítulo 1 sobre “Proyecto”, se estudia el fenómeno a medir y se adopta el modelo RC cuyos valores podremos determinar en diferentes momentos del ciclo respiratorio, según las necesidades clínicas. En primera aproximación se calculan los valores de R y de C en inspiración y espiración, sus valores medios, el trabajo respiratorio y otros parámetros derivados de las señales fisiológicas.

Las funciones del equipo desde el punto de vista del usuario clínico son:

- Presentación en pantalla de señales adquiridas (en función del tiempo o bucles)
- Alarma (visuales o sonoras) de ausencia o deterioro de una o más señales
- Cálculo y presentación del patrón respiratorio en ventilación espontánea o mecánica

- Almacenado de señales en archivos digitales para revisión en diferido
- Generación de informes sobre el estado ventilatorio, con bucles presión/volumen y flujo/volumen
- Generación de curvas normalizadas para la historia clínica electrónica

Para cumplir estas funciones se plantea un esquema general como el de la Figura 8.10 donde se resumen los bloques funcionales del equipo.



**Figura 8.10 – Equipo para la determinación de parámetros de la mecánica ventilatoria.** Diagrama en bloques para su proyecto. La presión en vía aérea  $P_a$  es tomada en la tubuladura cerca de la boca del paciente, la presión esofágica  $P_{es}$  en un catéter colocado en el esófago del paciente; ambas presiones son medidas por transductores piezoresistivos con respecto a la presión ambiente. La diferencia de presión generada por el flujo  $V'$  que pasa por el neumotacógrafo es medida con un transductor diferencial. La aislación del paciente comprende los circuitos de señal y los circuitos de alimentación eléctrica. Tomado de MECVENT (23).

El proyecto integra las siguientes partes, algunas de las cuales están disponibles en el mercado y otras deben ser desarrolladas:

- Transductores de presión: 2 transductores de presión para vía aérea y esófago (desde  $-10$  hasta  $+10$  mL  $H_2O$ ) y uno para el neumotacógrafo (hasta 2 mL  $H_2O$ )
- Neumotacógrafo para cada tipo de paciente
- Alimentación de transductores
- Adaptación y aislamiento de señales (offset y ganancia para el A/D, separación galvánica de fuente y señal, pruebas de aislamiento 3000 V y medida fugas menores de 1 microA para recién nacidos y menor de 10 microA para adultos)
- Adquisición de señales de presión y de flujo (alcanza con 8 bits, 20 muestras por ciclo @15 cpm son 300/min = 5 Hz para 3 señales son menos de 1 Kmuestras/segundo)

- Dispositivo de presentación de señales y de medidas
- Capacidad de cálculo y de coordinación (computador o microcontrolador)
- Programación (sistema de tiempo real, cálculos, informe para la Historia Clínica Electrónica, atención del operador por teclado, calibración, comunicación en la red local, LAN y bases de datos)

El proyecto de los circuitos de alimentación de transductores y de adquisición de señales contempla lo especificado en el capítulo 2 sobre seguridad del paciente, lo que implica la elección de amplificadores aislados y la disposición de elementos constructivo de tal manera que sean mínimas las corrientes de fuga y que las consecuencias de una primera falla en el equipo no sean potencialmente letales.

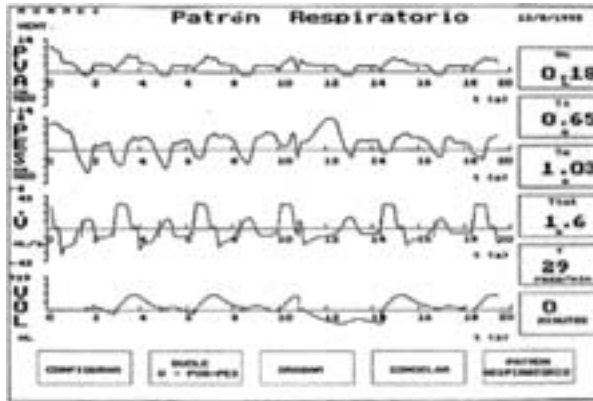
---

## **8.8 EQUIPOS DESARROLLADOS EN URUGUAY**

---

Desde 1985 fueron proyectadas y construidas tres versiones de MECVENT, inicialmente limitado al estudio de la mecánica ventilatoria de recién nacidos (17) quienes, al no poder cooperar con el médico en las maniobras de inspiración y espiración forzadas, demandaban equipos que pudieran operar en ventilación espontánea, por entonces inexistentes en el mercado. Esta línea de equipos, luego ampliada para medidas en pacientes adultos, permitió establecer los valores normales de resistencia, complacencia y trabajo ventilatorio pediátricos (23, 24). La empresa uruguaya SAMAY instala sistemas de medidas respiratorias para Medicina Intensiva desde 2003. A esta línea se agregan en 2006 unos ventiladores para animales pequeños y medianos. Un prototipo de monitor de señales de presiones hemodinámica, MONSE (28), fue ampliado en 1990 para incluir las señales de flujo y presión aéreas como paso intermedio para el proyecto de MONRES, monitor respiratorio con pantalla sensible al tacto (19) que muestra por primera vez en Uruguay el patrón respiratorio de pacientes ventilados o en respiración espontánea en 1995.

En la búsqueda de ampliar la disponibilidad de información colateral disponible sobre los pacientes en terapia intensiva se desarrolla en 2001 un “MONitor no invasivo de señales de uso CLÍnico para pacientes en terapia intensiva”, MONICLI (20). A las señales ventilatorias usuales se suma el registro de los movimientos torácicos, del electromiograma cutáneo (EMG) y la saturación arterial de hemoglobina por oximetría de pulso. MONICLI presta servicios desde entonces y la Figura 8.3 es la réplica de su pantalla en uso, cuyo antecedente MONRES está representado en la Figura 8.11.



**Figura 8.11 – Presentación del patrón respiratorio de un paciente en ventilación mecánica: flujo, presión de vía aérea y volumen corriente.** La señal de Volumen fue obtenida de la de Flujo integrándola numéricamente. En esta pantalla tomada de MONRES (19), se muestra el patrón respiratorio en la columna de la derecha. Comparar esta presentación con la Figura 8.3, desarrollada seis años después.

Además de la medicina intensiva, las medidas ventilatorias son de utilidad en medicina del deporte y para el seguimiento de la recuperación postoperatoria, entre otras situaciones. Se reducen las medidas ventilatorias en estos casos a la capacidad efectiva del paciente para generar presiones máximas de vía aérea en inspiración y espiración, lo que llevó a proyectar un equipo portátil de bajo costo, PREMAX (21). PREMAX incluye también la medida y el documento del “sniff” nasal, para evaluar indirectamente la fuerza muscular inspiratoria.

## 8.9 CONOCIMIENTO DE LA FUNCIÓN RESPIRATORIA

Los conocimientos sobre la fisiología de la respiración han evolucionado a gran velocidad en los últimos años. Hemos podido identificar y definir las distintas variables que gobiernan los fenómenos de la respiración. Se han cuantificado estas variables en condiciones de salud y de enfermedad. Poder medir los parámetros respiratorios nos ha dado una manera de objetivar el grado de severidad de las enfermedades y evaluar la respuesta a los tratamientos. Además, el estudio de la fisiología respiratoria ha sido la base para crear tecnologías de distinta complejidad, mediante las cuales el ser humano ha podido seguir respirando en situaciones muy adversas. Así, ha sido posible incursionar en las grandes alturas, donde la presión atmosférica y la presión inspirada de oxígeno son extremadamente bajas. Ha sido posible bucear en las profundidades de los mares, volar en aviones a miles de metros de altura y aventurarse a vivir en el espacio, más allá de los confines del planeta. Sin embargo, los mayores logros han sido en el estudio de la fisiopatología de las enfermedades del aparato respiratorio. Más aún, hemos aprendido a sustituir total o parcialmente una ventilación anormal o insuficiente, por técnicas de ventilación mecánica o artificial, apoyadas por aparatos que reproducen diferentes modos o patrones respiratorios. En

el campo de la ventilación artificial quedan todavía muchas cosas por desarrollar. Dada una situación de fallo respiratorio, es posible por ejemplo, poner en reposo los músculos del paciente y mantener el patrón respiratorio con un ventilador mecánico que provea el volumen, el flujo aéreo, las presiones y las frecuencias respiratorias necesarias. Estos equipos artificiales han tenido gran desarrollo, impulsados por nuevas tecnologías que incorporan circuitos, válvulas y sensores capaces de monitorear simultáneamente muchas variables respiratorias. En un intento de automatizar algunas funciones, como lo harían los centros neurológicos del propio paciente, han sido propuestos patrones que se retroalimentan y ajustan con información obtenida en tiempo real. Pero en el afán por crear nuevas utilidades, se han inventado opciones o modalidades nunca probadas en la práctica clínica y que por ahora, no dejan de ser curiosidades tecnológicas. Por ejemplo el control automático de los parámetros del ventilador en base a variables derivadas del pacientes ( $\text{CO}_2$ ) tiene el atractivo teórico de poder ajustar en todo momento la frecuencia respiratoria y la presión de soporte, sin que se hayan encontrado beneficios clínicos tangibles. En 1996 fue desarrollado un prototipo con estas características AUTOVENT (18), cuya utilidad fue la de demostrar que la idea teórica no tuvo el correlato de validación clínica que le diera continuidad. En este sentido, vemos que la tecnología tiene la obligación de proveer los medios para ahondar el conocimiento fisiológico antes de introducir equipamiento inédito en los departamentos clínicos.

No obstante todo lo comentado y a pesar de reconocer los grandes avances alcanzados desde los orígenes de la ventilación mecánica, creemos que aún los ventiladores más modernos siguen siendo aparatos relativamente toscos y primitivos. La mayor parte del tiempo, estos equipos reproducen de forma monótona un patrón respiratorio que no reconoce ni respeta la situación cambiante del paciente: no se adapta a las variantes de los estados metabólicos, no puede interpretar los estados de malestar, dolor o ansiedad, ni son sensibles a interactuar con el paciente para lograr la adaptación fisiológica. Muchos de los ajustes deben ser hechos por el equipo médico que determina concentraciones de gases, distribución de los tiempos, valores de presiones en vía aérea, volúmenes y flujos sobre la base de, a veces, muy poca información.

---

## 8.10 PERSPECTIVAS DE FUTURO

---

En el terreno de la ventilación mecánica, debemos pensar en aparatos más sensibles y capaces de monitorear más variables fisiológicas en tiempo real. Por ejemplo, podrían incluir la indicación de la presión parcial de oxígeno ( $\text{pO}_2$ ) o la concentración de anhídrido carbónico en aire espirado ( $\text{CO}_2$ ) y hasta integrar imágenes de distribución de agua y aire en cortes tomográficos por impedancia (22,26,27). La tendencia plausible es que, además de mostrar más variables, combinen los datos para dar respuestas inteligentes. Por otra parte, dados los riesgos de cualquier tecnología invasiva, habrá que pensar en realizar la ventilación mecánica con las técnicas menos invasivas posibles (con máscaras en lugar de tubos intratraquea-

les), reduciendo con ello las posibles complicaciones secundarias. Actualmente los equipos de ventilación son comandados por el médico con quien interactúan poco y no toman en cuenta casi para nada al paciente. Los intentos de control automático del ventilador en base a variables del paciente (18,25) esperan desarrollos mayores para lograr la adaptación del equipamiento a la fisiología del paciente. En el futuro esperamos por lo tanto aparatos que se comuniquen más con el equipo tratante y con el propio paciente, para alcanzar el objetivo de mantener la respiración. Esta comunicación podrá lograrse mediante la incorporación de pantallas (por ejemplo bucles de presión/volumen, imágenes tomográficas y sugerencias de sistema experto) en los paneles de control.

Finalmente, la tecnología también ha buscado la simplificación de algunos equipos de ventilación mecánica para permitir que, en circunstancias especiales, puedan ser usados fuera de las unidades de tratamiento intensivo. Hoy se encuentran aparatos muy simples en diferentes áreas del hospital, para el manejo de casos poco complejos. También existen aparatos diseñados para uso domiciliario, en el tratamiento de afecciones crónicas que no necesitan hospitalización por ninguna otra indicación. En este sentido, la ventilación estará asegurada por aparatos más pequeños, con mayor independencia de la red eléctrica y de fuentes de oxígeno. Se acoplarán los ventiladores artificiales con compresores de aire y concentradores de oxígeno. Se usarán baterías de mayor duración y circuitos aéreos con válvulas menos complicadas, pero sobre todo serán implementadas modalidades de ventilación más fisiológicas. Los conocimientos en mecánica respiratoria, la circulación pulmonar y el intercambio gaseoso deberán seguir integrándose y darán origen así a equipos que apoyen mejor a la función respiratoria.

---

## 8.11 BIBLIOGRAFÍA

---

- 1 West J.B. Respiratory Physiology. Ventilation, blood flow and gas exchange. In: John F. Murray, Jay A. Nadel, editors. *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998: 51-89.
- 2 Milic-Emili J. Drive and timing components of ventilation. *Chest* 1976; 70:131-133.
- 3 Milic-Emili J. Recent advances in clinical assessment of control of breathing. *Lung* 1982; 160:1-17.
- 4 Piriz H Nuevos aspectos del estudio del control de la respiración. *Anest Analg Reanimac* 1986; 3:48-54.
- 5 Berger A.J. Control of breathing. In: Murray J NJ, editor. *Textbook of respiratory medicine*. Philadelphia 1988: WB Saunders, 1988: 179-196.
- 6 Curuana-Montaldo B. The control of breathing in clinical practice. *Chest* 2000; 117(205):225.
- 7 Whitelaw WA. Airway occlusion pressure. *J Appl Physiol* 1993; 74:1475-1483.
- 8 Iotti G.A. y Braschi A. Signals for respiratory mechanics measurements. In: Giorgio A. Iotti, Antonio Braschi, editors. *Measurements of respiratory mechanics during mechanical ventilation*. Rhazuns: Hamilton Medical Scientific Library, 1999: 19-35.
- 9 West J.B. Mecánica Respiratoria. In: West JB, editor. *Fisiología Respiratoria*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2002: 87-113.



- 10 West J.B. Ventilación. Cómo llegan los gases a los alvéolos. In: John B. West, editor. Fisiología respiratoria. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2002: 11-20.
- 11 Gallagher C. Measurements of respiratory pressures. In: Martin J. Tobin, editor. Principles and practice of intensive care medicine. New York: MacGraw-Hill, Inc, 2004: 81-90.
- 12 Nunn J.F. Resistance to gas flow and airway closure. In: J. F. Nunn, editor. Applied respiratory physiology. Londres: Butterworths & Co, 1987: 46-71.
- 13 Nunn J.F. Elastic forces and lung volumes. In: J. F. Nunn, editor. Applied Respiratory Physiology. Londres: Butterworths & Co, 1987: 23-45.
- 14 Hurtado J, Mazza N. Trabajo respiratorio en Asistencia Respiratoria Mecánica. Pac Critico 1992; 5:216-228.
- 15 O'Donnell D WK. Measurements of respiratory flow and volume. In: Martin J. Tobin, editor. Principles and practice of intensive care medicine. New York: McGraw-Hill, Inc., 1998: 63-80.
- 17 Basalo S, Deambrosi H, Estol P, Piriz H y Simini F "MECVENT sistema para la determinación automática de parámetros de la mecánica ventilatoria neonatal" Proyecto de fin de Carrera, Facultad de Ingeniería, Montevideo, 1987.
- 18 Crego F, Giusto A, Pérez JJ, Artucio H, Rivara D, Hurtado J y Simini F "AUTOVENT control automático de la presión de soporte y de la frecuencia ventilatoria por capnografía de aire espirado", Proyecto de fin de Carrera, Facultad de Ingeniería, Montevideo, 1992.
- 19 Facelli MG, Gesto L, Rego R., Rivara D, Hurtado J y Simini F "MONRES monitor para medicina intensiva con pantalla sensible al tacto", Proyecto de fin de Carrera, Facultad de Ingeniería, Montevideo, 1995.
- 20 Alonso R, Cigarán JC, Diaz L. Hurtado J. Santos C y Simini F "MONICLI, monitor no invasivo para medicina intensiva" Proyecto de fin de Carrera, Facultad de Ingeniería, Montevideo, 2001.
- 21 Forellius Y, Churi N, Hodos A, Piriz H y Simini F "PREMAX equipos para la medida de presiones máximas de inspiración y espiración", Proyecto de fin de Carrera, Facultad de Ingeniería, Montevideo, 2003.
- 22 Hartman R, Lobo J, Ruétalo M, Olivera W y Simini F "IMPETOM-I - Reconstrucción tomográfica de imágenes de impedanciometría del tórax" Proyecto de fin de Carrera, Facultad de Ingeniería, Montevideo, 2002.
- 23 Estol P, Piriz H, Basalo S, Simini F and Grela C "Oro naso pharyngeal suction at birth: effects on respiratory adaptation of normal term vaginally born infants J. Perinat Med 20:297-305, 1992.
- 24 Estol, P; Simini, F; Piriz, H. Espirometría dinámica en 200 niños menores de 6 años, sin patología: una aproximación a los patrones normales. Rev. Méd. Uruguay; 13(3):191-200, 1997.
- 25 Webster J.G. Medical Instrumentation, application and design, J. Wiley, New York, third edition, 1998.
- 26 Ferreira A, Rodríguez A, Mazzara P, Nieto F y Simini F "IMPETOM-C - Obtención de matriz de impedancias del tórax" Proyecto de fin de Carrera, Facultad de Ingeniería, Montevideo, 2002.
- 27 González S, Liguori A, Hurtado J y Simini F "IMPETOM - Tomógrafo por impedancias" Proyecto de fin de Carrera, Facultad de Ingeniería, Montevideo, 2005.
- 28 Chapt L, Chapt J, Sanguinetti R, Artucio H y Simini F "MONSE - Monitor de señales para terapia intensiva" Proyecto de fin de Carrera, Facultad de Ingeniería, Montevideo, 1991.

# 9

## FUNCIÓN RENAL Y PROYECTO DE UN EQUIPO DE DIÁLISIS

José Pedro Podestá y Liliana Gadola

---

La función renal es muy compleja ya que de ella dependen varios parámetros que permiten la vida: desde la eliminación controlada de agua y de desechos hasta el equilibrio de ciertos iones. En este capítulo se describe brevemente la anatomía y fisiología de los riñones para comprender la función renal. En ocasiones esta función no se cumple en forma satisfactoria o es completamente ausente, lo que motiva recurrir a métodos y equipos que la realicen. La segunda parte del capítulo presenta la estructura de un equipo de diálisis, desde el punto de vista de su proyecto y construcción. Se menciona no solamente la hemodiálisis sino también la diálisis peritoneal. Finalmente se presentan los conceptos de mantenimiento del instrumental de diálisis.

### A. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA RENAL

Liliana Gadola

---

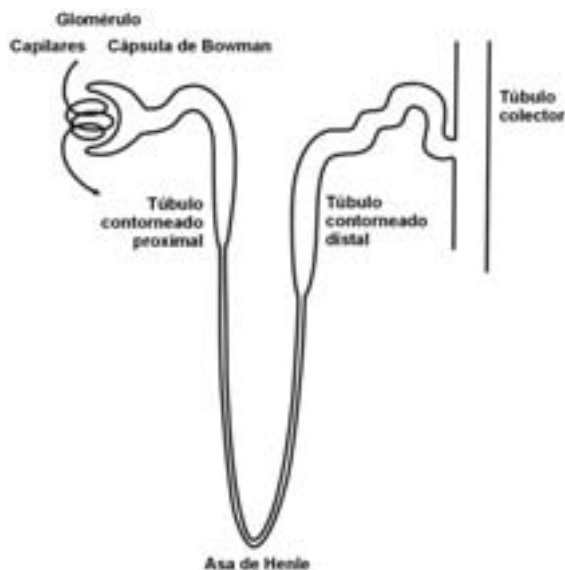
#### 9.1 FUNCIÓN RENAL

---

El aparato urinario se encuentra en el retroperitoneo y está constituido por el parénquima renal (riñones derecho e izquierdo) y las vías urinarias: uréteres correspondientes, vejiga y uretra. La función primordial del parénquima renal es mantener constante la composición del medio interno corporal: el volumen hídrico, la osmolalidad, la acidez y los iones, entre otros parámetros, mediante la eliminación urinaria de estas sustancias, en equilibrio con su ingesta o su producción. A nivel renal se excretan numerosos metabolitos, toxinas y productos finales del metabolismo celular, como la urea y el ácido úrico.

Cada riñón está irrigado por la arteria renal correspondiente y el flujo sanguíneo venoso sale por la vena renal. En el parénquima renal, en corte sagital, se distinguen dos zonas: corteza (donde se encuentran los glomérulos y los túbulos) y la médula (donde transcurren las asas de Henle y los túbulos colectores). La unidad funcional renal es la nefrona. Cada riñón humano está formado por un millón doscientos mil ( $1.2 \times 10^6$ ) nefronas. Cada nefrona se inicia en el glomérulo y se continúa por los

siguientes túbulos: contorneado proximal, asa de Henle, contorneado distal y colector (cortical y medular) como se muestra en la Figura 9.1.



**Figura 9.1 – Esquema de una nefrona.** En el glomérulo se produce el pasaje de agua y metabolitos de la sangre de los capilares hacia la cápsula de Bowman y por el sector tubular hacia la pelvis renal.

La sangre arterial llega por la arteria renal que se subdivide en ramas: arterias interlobulares, arcuatas, interlobulares hasta llegar a las arteriolas aferentes glomerulares. Luego de los capilares glomerulares se forma la arteriola eferente de cada glomérulo, que lleva la sangre a una segunda red capilar (los capilares peritubulares) que se encuentran en la médula renal. Las arterias arcuatas delimitan la corteza de la médula renal. El flujo sanguíneo renal normal es aproximadamente 1.2 l/min (que representa entre 20 y 25% del gasto cardíaco) que en el 90% se distribuye en la corteza, dejando a la médula poco irrigada.

Un glomérulo está constituido por un ovillo de capilares glomerulares que se encuentran entre la arteriola aferente y la arteriola eferente y que están rodeados por el espacio urinario y la cápsula de Bowman. La función glomerular es la de producir un ultrafiltrado a partir de la sangre capilar que contiene agua y sustancias disueltas, pero no elementos formes (leucocitos ni glóbulos rojos) y sólo mínimas cantidades de proteínas (que serán reabsorbidas en su totalidad a nivel tubular). Este ultrafiltrado constituye el inicio de la formación de la orina. El filtrado glomerular normal es 120 ml/min (o sea 180 l/día) y una vez formado pasa al sector tubular. Los túbulos (contorneado proximal, asa de Henle, distal y colector) están formados por células epiteliales cúbicas, polarizadas, ya que presentan una superficie luminal (la que recubre la luz del túbulo) y una superficie laterobasal. Estas superficies son estructural y funcionalmente diferentes y permiten cumplir la función de reabsorción o secreción específica de diferentes sustancias que ajustarán la excreción final

de agua y solutos a las necesidades del organismo. A través de los transportadores específicos que se encuentran en estas diferentes células tubulares se puede regular con exactitud la cantidad de agua excretada (capacidad de dilución o concentración urinaria), la excreción de sustancias tóxicas (urea, creatinina, ácido úrico), de potasio, fósforo o hidrogeniones. La glucosa, por ejemplo, es filtrada y se reabsorbe en el túbulo proximal, salvo que un exceso de glucosa supere la capacidad tubular de reabsorción y entonces aparece glucosa en la orina. A través del filtrado glomerular o secreción tubular también pueden excretarse sustancias tóxicas que han penetrado al organismo por diferentes vías (acción detoxicante).

El agua filtrada a nivel glomerular (180 l/día) va a ser parcialmente reabsorbida a lo largo de la nefrona. En los túbulos colectores existen canales (acuaporinas) que permitirán o no la reabsorción de agua contra el gradiente osmótico que existe a nivel medular, de acuerdo a los niveles plasmáticos de hormona antidiurética existentes en cada situación. La hormona antidiurética es producida en el encéfalo (hipófisis) al aumentar la osmolalidad plasmática y determina la apertura de los canales de agua mencionados, por lo cual aumenta la reabsorción de agua tubular y por ende, disminuye la excreción de agua renal. Se elimina entonces una orina escasa de agua y con alta concentración (osmolalidad).

El parénquima renal además de sus funciones de eliminación de sustancias de deshecho y agua es capaz de sintetizar hormonas: la eritropoyetina (que estimula la producción de glóbulos rojos por la médula ósea), la vitamina D3 activa ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , que tiene importancia en el metabolismo del calcio) y a nivel del aparato yuxttaglomerular (zona de mácula densa del túbulo contorneado distal, contigua a arteriolas glomerulares) se produce la renina, determinante de la síntesis de angiotensina I y por ende de angiotensina II (vasoconstrictora) y de aldosterona, hormona fundamental para la regulación del metabolismo hidrosalino.

Las vías urinarias conectan al parénquima renal con el exterior. Los túbulos colectores drenan en las pelvis renales correspondientes las cuales dan origen a los respectivos uréteres derecho e izquierdo. Ambos tienen un trayecto retroperitoneal y desembocan en la vejiga que tiene la capacidad de distenderse y contener la orina hasta alcanzar un volumen determinado y por un mecanismo reflejo, pero con control neurológico central, se produce la micción a través de la uretra. La diuresis (volumen urinario) normal oscila entre 800 y 2000 ml/día, de acuerdo a las ingestas hídricas realizadas, de manera que se mantiene constante el contenido corporal total de agua, así como de los diferentes solutos que se excretan por vía urinaria (sodio, potasio, fósforo, hidrogeniones, ácido úrico, urea, creatinina, entre otros).

---

## 9.2 NEFROPATÍAS

---

Diversas noxas pueden afectar el parénquima renal, su irrigación o las vías urinarias y por lo tanto determinar una falla en sus funciones. En esta situación los riñones no son capaces de mantener la homeostasis del medio interno y las diferentes sustancias que normalmente se eliminan por vía renal se acumulan en el organismo y producen

alteraciones en múltiples órganos y sistemas como la piel, el corazón, los pulmones, el aparato digestivo, el nervioso, o la sangre, entre otros. Se llama insuficiencia renal la falla de las funciones renales. Si se instala en un lapso breve, por ejemplo en pocos días, se denomina insuficiencia renal aguda, pero en algunos casos la pérdida de la función renal se produce en forma progresiva a lo largo de años, por lo que se denomina insuficiencia renal crónica. La severidad de estas afecciones puede ser variable e ir desde un nivel leve (filtrado glomerular inferior a 90 pero superior a 60 ml/min) hasta llegar a una situación extrema, con filtrado glomerular inferior a 5 ml/min, que es incompatible con la vida por lo cual se requiere un tratamiento de sustitución de la función renal.

Los tres métodos de sustitución de la función renal conocidos son la hemodiálisis, la diálisis peritoneal y el trasplante renal, que pueden realizarse en forma sucesiva, en un mismo paciente, en diferentes circunstancias a lo largo de su vida.

---

### 9.3 TRASPLANTE RENAL

---

El trasplante renal es una intervención quirúrgica en la cual se injerta en un paciente con insuficiencia renal extrema un riñón sano extraído de un donante vivo emparentado (padres o hermanos) o de un donante cadavérico compatible del punto de vista inmunológico. En ambos casos se requiere un tratamiento inmunosupresor de por vida. En tanto un paciente espera un posible donante o que por diversas razones no está apto para recibir un trasplante, debe realizarse un tratamiento de sustitución para mantener la vida y evitar las diferentes complicaciones derivadas de la insuficiencia renal.

---

### 9.4 TRATAMIENTOS DE SUSTITUCIÓN

---

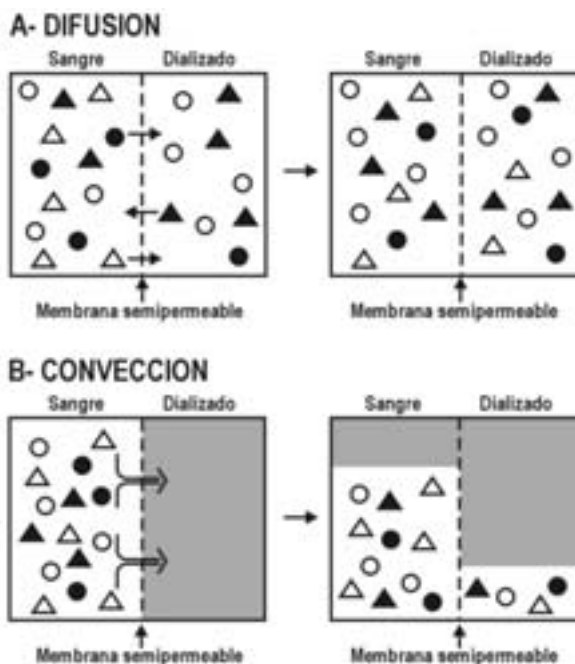
Las dos modalidades de tratamiento de sustitución de la función renal disponibles son la hemodiálisis y la diálisis peritoneal. Los procesos fisicoquímicos fundamentales en ambos son la **diálisis** de las sustancias tóxicas y la **ultrafiltración** del agua retenida.

**La Difusión** es el pasaje de moléculas en solución por difusión a través de una membrana semipermeable por gradiente de concentración (o electroquímico). Los solutos pasan a través de poros de la membrana. Este fenómeno es denominado **Diálisis**.

En general la **Filtración** es el proceso por el cual pasa un solvente a través de una membrana semipermeable por gradiente de presión hidrostática u osmótica.

**La Convección** es el proceso por el cual se produce el pasaje **pasivo** de solutos acompañando al solvente. La fuerza determinante del pasaje del solvente (agua) con los solutos acompañantes puede ser la presión hidrostática (en la hemodiálisis) o la presión osmótica (en la diálisis peritoneal). Este fenómeno es denominado **Ultrafiltración**.

En la Figura 9.2 se resumen las características de la difusión y de la convección, fenómenos conocidos en nefrología como DIALISIS y ULTRAFILTRACION.



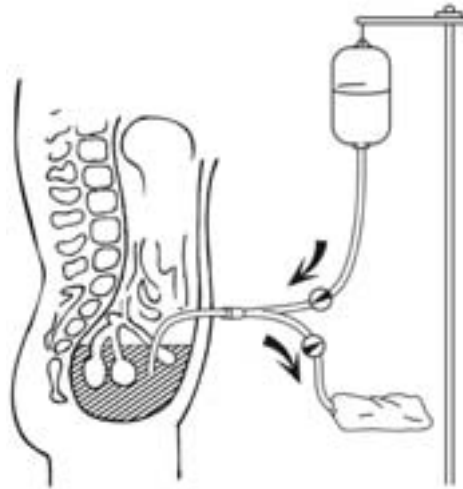
**Figura 9.2 - Esquema físico químico de la diálisis y de la ultrafiltración.** En la difusión (A) los solutos atraviesan la membrana semipermeable en ambos sentidos tendiendo a emparejar sus concentraciones, fenómeno conocido como DIALISIS o transporte por gradiente de concentración. El otro efecto (B) consiste en que el agua con todos sus solutos atraviesan la membrana desde la sangre hacia el líquido dializado, fenómeno conocido como ULTRAFILTRACION debido a la diferencia de presión entre ambos lados de la membrana. (Dialysis and Transplantation, Ed. Owen, Pereira and Sayegh,2000)

## 9.5 DIALISIS PERITONEAL

La Diálisis peritoneal (Figura 9.3) utiliza como membrana semipermeable el peritoneo del paciente. El peritoneo es la serosa (membrana) que cubre el interior de la cavidad abdominal y los órganos intraabdominales. En condiciones normales sólo contiene escasos mililitros de trasudado pero es capaz de aceptar la infusión de hasta 3 litros de solución de diálisis (máximo 1.5 l/m<sup>2</sup> de superficie corporal). El agua y las toxinas pasan desde los capilares mesentéricos (pequeños vasos cuya pared está formada sólo por una capa de células endoteliales) hacia el líquido de diálisis infundido en la cavidad peritoneal y que carece de dichas sustancias, como la urea y el ácido úrico. Las toxinas urémicas pasan por gradiente de concentración. El agua pasa por gradiente osmótico dado que las soluciones de diálisis peritoneal contienen glucosa en concentración superior a la plasmática (Figura 9.2).

Para realizar el tratamiento con diálisis peritoneal se debe colocar un catéter peritoneal de material biocompatible a través del cual infundir y drenar las soluciones

de diálisis. La solución infundida se deja en permanencia en la cavidad peritoneal del paciente entre 4 y 8 horas y luego se drena y se descarta. Existen dos modalidades de diálisis peritoneal: la Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (DPCA), en la cual el paciente siempre tiene líquido intraperitoneal y la Diálisis Peritoneal Intermitente Automatizada (DPIA) en la cual el paciente se dializa durante un tiempo prolongado (por ejemplo 12 horas) mediante una máquina denominada “Ciclador”, que realiza el drenaje e infusión del líquido de diálisis en forma automatizada por gradiente de presión hidrostática. En la mayoría de los aparatos la presión que mueve el dializado hacia el paciente y luego fuera del paciente es la diferencia de presión gravitacional que resulta de la posición de las bolsas, una colgada más arriba del paciente y la otra más abajo, como se muestra en la Figura 9.3.



**Figura 9.3 – Diálisis peritoneal.** Se coloca un catéter permanente que comunica el abdomen del paciente con el exterior, unido a un “set de transferencia”, verdadero intermediario cuya asepsia debe ser cuidada en extremo. Al “set” se conecta la tubuladura por la cual entra y sale alternativamente la solución de diálisis, ya sea por maniobras del paciente o por obra del Ciclador.

---

## 9.6 HEMODIALISIS

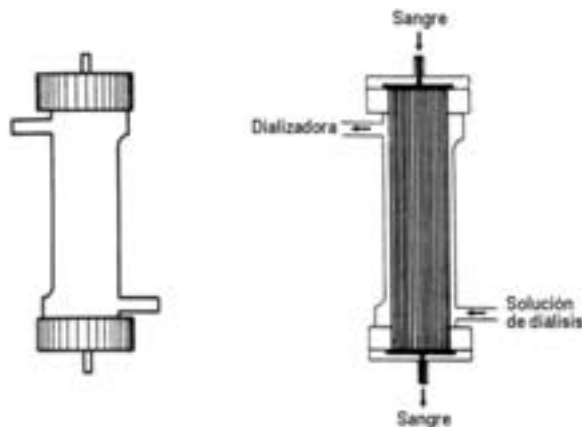
---

En una hemodiálisis (Figura 9.18) la sangre del paciente sale por una vena central como la yugular o subclavia mediante un catéter o por una aguja apropiada de una vena de grueso calibre previamente “arterializada”. Para facilitar el acceso a una vena periférica se realiza quirúrgicamente una fístula arteriovenosa con antelación como se ve en la Figura 9.4. La sangre impulsada por una bomba peristáltica pasa por un filtro (Figura 9.5) denominado “dializador” donde se ponen en contacto a través de la membrana semipermeable (de diálisis) el líquido de diálisis (que circula a contracorriente por la periferia de los capilares del filtro) y la sangre del paciente que luego de circular por los tubos capilares regresa al torrente sanguíneo a través de otra aguja o catéter venoso.



**Figura 9.4 – Fístula arteriovenosa.** El procedimiento quirúrgico consiste en poner en comunicación directa una vena con una arteria para obtener un mayor flujo de sangre, que será derivado al equipo de diálisis. Tomado de (Dialysis and Transplantation. Ed Owen, Pereira, Sayegh. 2000).

Se facilita la circulación de la sangre en este circuito extracorpóreo mediante la perfusión continua de anticoagulantes (por ejemplo heparina sódica), que evitan la coagulación de la sangre en contacto con las superficies sintéticas. Se realiza así la depuración de las sustancias tóxicas acumuladas por el pasaje desde la sangre a través de la membrana semipermeable de material sintético (por ejemplo acetato de celulosa o polisulfona) al líquido de diálisis, que luego se descarta. Este proceso de difusión por gradiente de concentración es la **diálisis** propiamente dicha. Simultánea o sucesivamente se elimina el agua por gradiente de presión hidrostática entre el compartimento sanguíneo (con presión positiva) y el compartimento de baño (con presión negativa): es la **ultrafiltración** simultánea o secuencial. El volumen ultrafiltrado por unidad de tiempo dependerá de la permeabilidad y superficie de la membrana de diálisis y de la presión transmembrana existente.



**Figura 9.5 – Filtro dializador.** Para evitar la contaminación este filtro debería ser destruido luego de cada uso. En general es re-utilizado para el mismo paciente en lapsos de pocos días para lo cual se conserva en solución desinfectante.

La depuración de solutos dependerá de las características de la membrana de diálisis (tipo de material sintético, poros, espesor), de las características de la sustancia en cuestión (peso molecular, carga, concentración), del flujo de sangre



(habitual 350 – 400 ml/min) y del flujo de la solución de diálisis (500 ml/min). La solución de diálisis tiene una composición determinada de acuerdo a las características del paciente. Se produce en el monitor de diálisis por la unión en relación constante para cada aparato (por ejemplo 1 parte de volumen en 35 partes, 1/35) de un concentrado de solutos y agua “tratada” (desionizada por un sistema de filtros y ósmosis inversa). En algunos monitores puede regularse la concentración de sodio de acuerdo a las necesidades, por ejemplo, con un gradiente decreciente desde el inicio a la finalización de la diálisis. La concentración de potasio puede oscilar entre 2.5 y 3.5 mEq/l y la solución puede contener o no glucosa. La temperatura del baño debe mantenerse constante a 36°C para mejorar la tolerancia y evitar el enfriamiento del paciente durante la circulación extracorpórea (de un volumen aproximado de 350 ml de sangre). Además de una composición iónica adecuada y constante, a una temperatura adecuada, la solución de diálisis debe cumplir requisitos microbiológicos estrictos para evitar la contaminación del paciente.

La mayoría de las membranas asegura una eliminación razonable de los solutos de bajo peso molecular como la urea. Sin embargo, la eficacia de la eliminación de solutos disminuye a medida que aumenta su peso molecular. Así la aclaración de vitamina B 12 que tiene un peso molecular de 1350 D, rara vez excede los 40 a 60 ml/min. Una hemodiálisis habitual dura entre 4 y 5 horas y en los pacientes en situación de insuficiencia renal crónica en etapa de tratamiento de sustitución debe repetirse habitualmente 3 veces por semana. La tolerancia a la hemodiálisis ha mejorado en los últimos 10 años al introducir monitores que utilizan solución de diálisis con bicarbonato y “ultrafiltración controlada”. El uso de bicarbonato en la solución de diálisis contribuye a corregir la acidosis metabólica de la insuficiencia renal y evita los efectos deletéreos del acetato utilizado anteriormente. Los monitores con “ultrafiltración controlada” utilizan sistemas volumétricos controlados por microcircuitos electrónicos que permiten una extracción de volumen exacta, que se define de acuerdo a la situación clínica del paciente (ganancia de peso o volumen interdialisis, por ejemplo). Estas dos modificaciones han permitido disminuir la frecuencia de episodios de hipotensión arterial intradiálisis, una de las complicaciones más frecuentes. La circulación extracorpórea a un flujo sanguíneo 350 a 400 ml/min, con un volumen en el circuito de 350 ml implica riesgo de hemorragia grave si se produce una desconexión accidental o riesgo de embolia gaseosa si penetra aire accidentalmente en el circuito, por lo cual los monitores deben registrar y dar alarma al detectar una pérdida de presión o burbujas de aire y los pacientes deben ser estrictamente controlados clínicamente durante estos procedimientos.

---

## 9.7 SITUACION Y PERSPECTIVAS DE LA DIALISIS

---

El tratamiento de la insuficiencia renal crónica con diálisis se inició en la década de 1960 en Estados Unidos y en Europa, pero recién se extendió a partir de 1970. En Uruguay el Programa de Diálisis para el tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal crónica comenzó en 1980 con la creación, por la Ley 14897, del

Fondo Nacional de Recursos que permitió financiar la diálisis y el trasplante renal a toda la población del país sin restricciones. Se estima que previamente fallecían en insuficiencia renal 400 personas por año por esta causa, en una población de 3 millones de habitantes, lo que representa una tasa de 1.3 por 10 mil habitantes, similar a lo publicado en la literatura para otros países. La prevalencia de pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento de sustitución en Latinoamérica en diciembre 1999 era 291 PMP (por millón de población), con variación entre países. En ese año en Uruguay se dializaban 648 PMP (unas 2200 personas, 10% de las cuales en diálisis peritoneal), proporción similar a las de países desarrollados (1). En Argentina, Brasil y Paraguay el registro de diálisis no es obligatorio por lo que no se dispone de datos tan fiables y no existen estimaciones nacionales.

La estimación de la prevalencia de pacientes en tratamiento de sustitución por diálisis para el 2015 (calculada según incidencia, tasa de mortalidad y número de trasplantes) sería entre 2200 y 3200 PMP, según se considere una incidencia constante o incidencia con incremento anual. Prolongar y mejorar la calidad de vida de esta población son desafíos no sólo médicos, sino también socioeconómicos (por el elevado costo de los insumos) y de ingeniería biomédica, por la necesidad de mejorar e innovar en los tratamientos de sustitución.

## **B. PROYECTO DE UN EQUIPO DE DIÁLISIS**

**José Pedro Podestá**

---

### **9.8 ESPECIFICACIONES DE UN EQUIPO PARA HEMODIÁLISIS**

---

Un equipo para Hemodiálisis debe realizar:

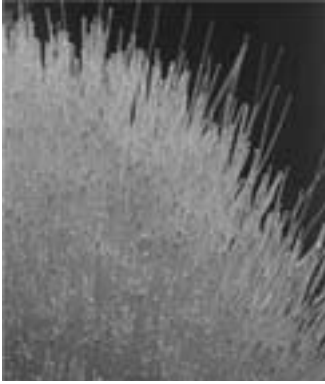
- 1. Transporte de la sangre** para producir el intercambio en la membrana semipermeable
- 2. Circulación de baño** (un preparado concentrado diluido en agua) para producir el intercambio con la sangre a través de la membrana semipermeable.

**La membrana Semipermeable**, para favorecer el intercambio, debe tener una gran superficie de contacto, por lo que está compuesta por cientos o miles de tubos capilares, por cuyo interior se hace circular la sangre y por cuyo exterior el baño<sup>1</sup>.

Las membranas se componen de diferentes materiales (acetato de celulosa, polisulfona) y presentan variadas superficies de intercambio (de 0,4 a 2,4 m<sup>2</sup>) y coeficientes de ultrafiltración (de 2 a 60 ml/h x mmHg). Al igual que las tubuladuras que se utilizan, las membranas vienen diseñadas para un solo uso, pero eso sólo se aplica

---

<sup>1</sup> Por estos motivos recibe indistintamente los siguientes nombres: Membrana (por su función), Filtro (por su función), Dializador (por su función), Fibra (por su material), Capilar (por su composición), Placa (antiguamente por su forma).



en algunos países de Europa, en Japón y otros. En el resto de los países, y en especial en países de bajos recursos, se reprocesan las membranas para su reuso no intercambiándose entre pacientes. En Uruguay el promedio es del orden de los 20 reusos, por lo que cada paciente crónico utiliza aproximadamente una membrana por mes.

Figura 9.6 – Tubos Capilares.

## 9.9 CIRCUITO SANGUÍNEO

Consideremos el esquema básico de un circuito sanguíneo y luego de un circuito de baño, para analizar las funciones y controles de un equipo de Hemodiálisis, con la finalidad de guiar en su diseño. En la Figura 9.7 se utilizan dos tubuladuras, una Arterial que viene del paciente y se conecta al extremo superior de la membrana, y otra Venosa, que se conecta al extremo inferior de la membrana y le devuelve la sangre al paciente.

**Flujo Sanguíneo:** La sangre debe ser impulsada desde el paciente a un flujo ajustable entre 0 y 500 ml/min (en algunos casos hasta 600 ml/min), según la pauta de tratamiento establecida por el médico. De todas formas, se ha comprobado que aún cuando se aumente mucho el flujo sanguíneo (y/o el del baño), la hemodiálisis necesita un tiempo mínimo de contacto para lograr el intercambio, por lo que cada diálisis insume un tiempo del orden de las 3,5 a 4 horas.

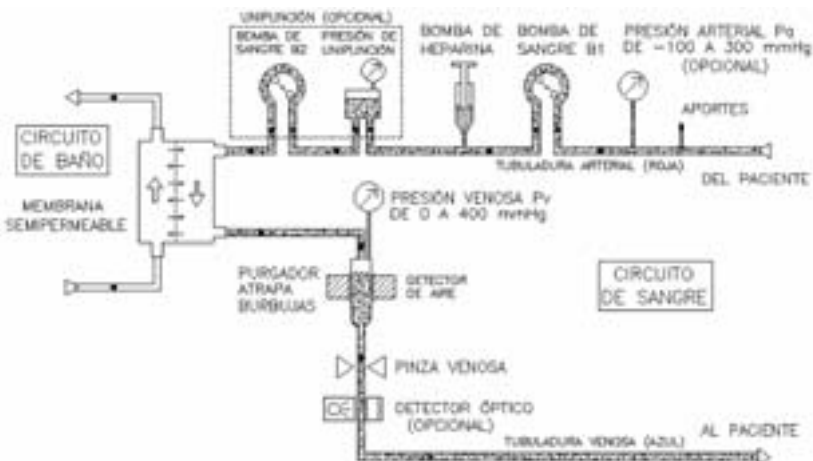
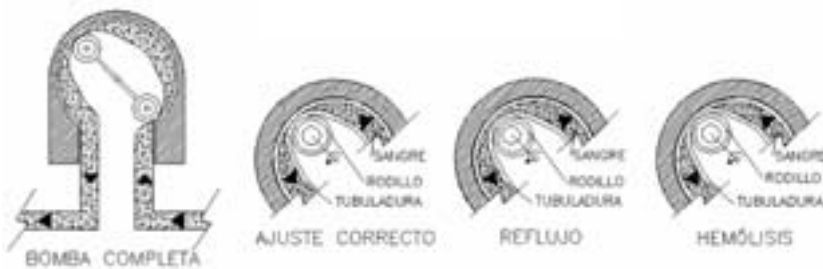


Figura 9.7 – Circuito de sangre.

**Bomba de Sangre B1:** Para lograr un determinado flujo sanguíneo, se utiliza una Bomba B1 que bombee la sangre sin contaminarla, por lo que no debe tener contacto directo con ella. Se emplea entonces una bomba peristáltica, es decir una bomba rotatoria, con un rotor que impulsa dos rodillos que presionan la tubuladura contra una superficie curva. Todas las bombas cuentan con verificación de rotación y protección térmica.

El volumen bombeado al girar el rotor es el volumen interior de la tubuladura que queda entre los rodillos, por lo que el caudal depende de la velocidad de la bomba y del diámetro interior de la tubuladura (por lo general 6,4 mm u 8 mm, salvo en diálisis pediátricas en las que se usan tubuladuras de menor diámetro).

La Bomba de Sangre (Figura 9.8) necesita un buen control de rotación, por lo que se utiliza en general un motor paso a paso (Stepper Motor), con un reductor de velocidad por engranajes. El conteo de las vueltas se realiza mediante un relé o switch magnético tipo Reed (actúa por efecto Hall), disponiendo el rotor de un imán para accionarlo. Todo el conjunto cuenta con una tapa de protección, que al ser abierta detiene la bomba, ya sea mediante un switch de accionamiento mecánico o magnético.



**Figura 9.8 – Bomba de sangre.** Su característica debe ser de no dañar los componentes sólidos de la sangre, como los glóbulos rojos. Siendo una bomba peristáltica sus rodillos comprimen la tubuladura empujando su contenido, sin agresiones mecánicas, siempre y cuando esté bien regulada la separación entre rodillo y concavidad.

La pared de la tubuladura tiene un espesor del orden de 1,5 mm, por lo que la separación entre el rodillo y la superficie debe ser igual a 3 mm. Si hubiera más separación habría reflujo, perdiendo eficiencia y además la bomba no ocluiría, y si hubiera menos separación se apretarían muchos glóbulos de la sangre, destruyéndolos en un proceso llamado hemólisis.

**Medida de Presión Arterial:** El control de la presión arterial (Pa) es previo a la Bomba B1, la cual será negativa al funcionar B1. Este control es opcional y funciona de manera similar al Medidor de Presión Venosa, salvo que su rango en general es de -300 a + 300 mmHg (medida manométrica). Se le pueden fijar los límites superior e inferior dentro del cual debe operar, dando alarma en caso de traspasarlos y deteniendo B1. Algunos equipos efectúan este control no mediante una medida, sino mediante un pequeño compartimiento (vulgarmente llamado “Raviol” por su

forma) sobre el cual se apoya un pulsador ajustable que acciona un microswitch. En caso de falta de sangre, se vacía el compartimiento, el pulsador se mueve y da alarma. Esto se debe a que no es tan importante la lectura de la Pa sino una indicación de que no se descebe la B1, por algún problema en la punción (de ahí que este control sea opcional). Si no se cuenta con este control opcional, de todas formas al descebarse B1, también va a descender la Presión Venosa (Pv), por lo que de todas formas habrá una alarma.



**Figura 9.9 – Sensor de Presión.** Una placa que tiene adosado un Puente de Wheatstone, varía sus resistencias al deformarse por la presión ejercida sobre ella.

El funcionamiento del sensor de presión (Figura 9.9) es el de una placa metálica que tiene adosado un divisor resistivo tipo Puente de Wheatstone, que varía sus resistencias al deformarse la placa debido a la presión (o vacío) ejercida sobre ella.

**Aportes:** Previo a la Bomba de Sangre B1, al generarse presión negativa, se ubica un punto para Aportes de Suero (también se usa para el ingreso de suero durante el cebado de la membrana, y para transfundir y retransfundir la sangre del y hacia el paciente) y también para el aporte de medicamentos.

**Bomba de Heparina:** Para evitar la coagulación de la sangre, debe estar siempre en movimiento, por lo que la bomba de Sangre sólo puede detenerse durante unos segundos. Con todo, dependiendo del paciente, la sangre al circular por un circuito extracorpóreo puede tender a la coagulación, que se evita con heparina. En algunos casos la heparina puede ser aportada junto con el suero, en el punto de entrada anterior a la bomba B1. Por lo general resulta conveniente el aporte gradual de la heparina, para lo que se instala una bomba de heparina, de las cuales hay al menos de dos tipos:

**Bomba Peristáltica:** Similar a la bomba de sangre, pero con menos controles ya que el aporte no es tan riguroso. Estas bombas funcionan con motores paso a paso para obtener una adecuada regulación del caudal y suelen tener problemas de reflujo.

**Bomba de Pistón:** Se dispone de un pistón que empuja el émbolo de una jeringa, en general de 20 ml. El pistón es impulsado por un motor paso a paso y se selecciona internamente su desplazamiento para cada tamaño de jeringa (20, 30 o 50 ml).

El aporte de heparina normalmente es ajustable entre 0,5 y 10 ml/hora, con una programación de hasta 10 horas. Se permite el agregado de un Bolo, es decir en un determinado momento a voluntad se puede realizar un aporte de un cierto volumen de heparina entre 0,1 ml y 3 ml. En una diálisis estándar, de unas 4 horas, con un aporte

de 3,5 ml/h, se utilizarían 14 ml, por lo que la jeringa de 20 ml es suficiente. Todas las bombas tienen verificación de rotación o traslación y protección térmica.

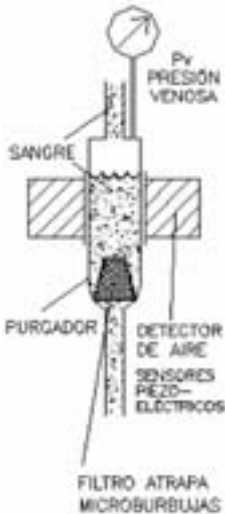
**Diálisis con Unipunción o Aguja Única (Single Needle):** Se utiliza una única aguja para cierto tipo de pacientes con problemas en su fistula. En todos los casos, la sangre sale del paciente en un determinado momento, y se le devuelve en otro. Las tubuladuras de sangre de entrada y salida se conectan mediante una pieza en “Y”, a la aguja. El tratamiento no es continuo, por lo que la eficiencia es mucho menor, tanto en la purificación de la diálisis como en la extracción de líquido. Se emplean dos tipos de unipunción, de doble bomba o mono bomba.

**Unipunción Doble Bomba:** Es el mejor sistema ya que la extracción y devolución de la sangre son muy parejas, pero se agrega una segunda Bomba de Sangre B2, un compartimiento para la expansión y un sensor adicional de presión, para medir su presión Pu. La Bomba de Sangre B1 extrae la sangre del paciente mientras la otra Bomba B2 está detenida, haciendo que la Presión de Unipunción Pu se eleve, utilizando un compartimiento de expansión. Cuando se llega a cierto valor de Pu, la Bomba B1 se detiene y B2 comienza a devolver la sangre al paciente, aliviando la Pu. Una vez que se llega al valor mínimo de Pu seleccionado, se repite el proceso.

**Unipunción Mono Bomba (o Clic-Clac):** Utiliza sólo una bomba, mientras que el circuito se cierra mediante una Pinza Venosa que ocluye la tubuladura. La presión medida ahora es la Presión Venosa Pv dentro del purgador. Al funcionar la bomba B1 con la pinza a la salida del purgador cerrada aumenta la presión Pv, hasta que se llega a un límite superior prefijado. Luego al detener la bomba la presión Pv se libera y desciende cuando se abre la Pinza Venosa, repitiéndose luego el proceso en forma secuencial. Este procedimiento no es tan parejo como el anterior, sobretodo en el momento de devolver la sangre al paciente.

**Purgador:** Una vez que la tubuladura arterial (roja) se conecta a la membrana, la sangre sale por el otro extremo a través de la tubuladura venosa (azul). En la membrana, al haber dos conexiones del circuito de sangre es factible que pueda accidentalmente entrar aire al torrente sanguíneo en los puntos de aporte, aire que si llega al paciente puede traer varias complicaciones como por ejemplo una embolia. Para evitarlas, se dispone de un compartimiento llamado Purgador o Atrapa-burbujas (Figura 9.10), de modo que el aire al ser más liviano que la sangre tiende a quedar en la parte superior. En la parte inferior dentro del purgador también existe un filtro, para que micro burbujas que puedan llegar hasta ahí queden atrapadas y al unirse a otras vuelven a subir.

**Medida de Presión Venosa:** Es el control de la presión venosa (Pv) en el Purgador, es decir la presión con que se devuelve la sangre al paciente. Esta presión será positiva siendo este control obligatorio. Funciona de manera similar al Medidor de Presión Arterial, salvo que su rango en general es de -50 a + 500 mmHg (medida manométrica). Se pueden fijar los límites superior e inferior dentro del cual debe operar, dando alarma en caso de extenderse de los mismos, y deteniendo B1.



**Figura 9.10–Purgador o atrapa-burbujas.** Se trata de un compartimiento más ancho que la tubuladura donde el aire puede separarse por gravedad y accionar un detector de aire por ultrasonido.

En caso de falta de sangre, al descebarse B1, también va a descender la Presión Venosa (Pv), dando entonces alarma y parando la bomba B1. En el otro sentido, al flujo sanguíneo se le opone la resistencia venosa que se ejerce al intentar retornar la sangre al torrente sanguíneo del paciente, lo cual depende en general del paciente, de la fistula y del diámetro interior de la aguja. A mayor resistencia, mayor indicación de presión venosa, y si supera ciertos límites se da alarma y se detiene B1. El funcionamiento del sensor de presión es el de una placa con un divisor resistivo adosado tipo Puente de Wheatstone, como el ya visto para el Medidor de Presión Arterial.

**Detector de Aire:** De todas formas, si por algún motivo vinieran muchas burbujas pudiendo correr el riesgo de salir por la parte inferior del purgador, se instala un sistema Detector de Aire (también llamado Detector de Nivel) que funciona por Ultrasonido (Figura 9.10). Este sistema utiliza la propiedad del sonido de transmitirse a diferentes velocidades en un líquido como la sangre, y en el aire, traduciéndose esa diferencia de velocidad en un desfase entre una señal que va directa entre el emisor y receptor, y la misma señal que pasa a través de la sangre con aire.

El emisor y receptor son dos elementos iguales piezoeléctricos: uno emite un sonido al recibir la señal, y el otro genera una señal al recibir el sonido. Normalmente y al igual que otros sistemas en equipos biomédicos, este sistema es redundante, por lo que se envían dos señales en forma secuencial, y se analizan por medio de circuitos diferentes. En caso de detectarse aire en la sangre, se da alarma, se pinza inmediatamente la tubuladura venosa (para evitar que el aire pase al paciente) y se dispone a detener la Bomba de Sangre B1, para que no se genere una presión Pv creciente en el purgador.

**Pinza Venosa (Clamp):** Para evitar que posibles burbujas de aire puedan llegar al paciente, el Detector de Aire sensa el pasaje de aire y da alarma, pero es necesario instalar un sistema de Pinza para la tubuladura Venosa, que la ocluya en forma inmediata (Figura 9.11). Normalmente es posible destrabar la pinza manualmente, en caso de desmontar la tubuladura para retrasfundir la sangre al paciente. Esta pinza actúa en forma rotatoria o por traslación de un pistón y es generalmente operada por un potente electroimán.

**Detector Óptico:** Este Detector no es estándar en los equipos de hemodiálisis y su función es detectar la presencia de sangre en la tubuladura venosa. En caso de no haber sangre y haber suero, la Hemodiálisis aún no ha comenzado, y se encuentra en cebado de tubuladuras. Una vez que la sangre comienza a fluir por las tubuladuras,

al llegar a este punto el equipo la detecta y da por comenzada la diálisis, para el conteo del tiempo. Al finalizar el tiempo, se comienza la retransfusión de sangre al paciente, llenándose nuevamente la tubuladura con suero. Una vez que se detecta el suero en este punto, se da por finalizada la retransfusión. Por lo explicado, este Detector Óptico (Figura 9.11) no necesita ser muy riguroso, y está formado por un sensor óptico, con un emisor de luz infrarroja (tipo Led) y un receptor infrarrojo (tipo fototransistor o fotodiodo) que mide la turbidez del líquido que, al estar más oscuro atenúa la señal, que hace cambiar el detector de estado.

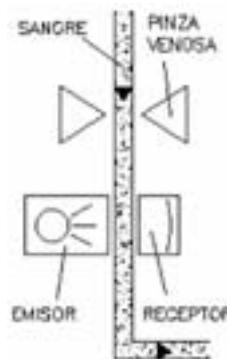


Figura 9.11 – Pinza Venosa y Detector Óptico.

## 9.10 CIRCUITO DE BAÑO

Además del circuito de sangre, para realizar la diálisis se debe hacer circular un baño por el otro lado de la membrana semipermeable, de modo que se produzca el intercambio con la sangre. A través de la membrana el intercambio se produce por tres procesos, Gradientes de Concentración, Ósmosis y Gradientes de Presión.

Habiendo **gradientes de concentración**, las concentraciones de los iones tienden a igualarse por difusión entre el circuito de sangre y el circuito de baño. La difusión se da desde donde hay más iones Sodio hacia donde hay menos iones.

La **ósmosis** es un proceso en el cual los líquidos que pueden pasar a través de la membrana disuelven ciertos iones del otro lado (estos iones normalmente no la atraviesan) y una vez disueltos la pueden atravesar de regreso.

Los **gradientes de presión** generan una Presión Transmembrana (PTM, o TMP por su sigla en inglés) que es negativa. Esta  $TMP = P_b - P_v < 0$ , es decir la presión del baño menos la presión venosa, y al ser negativa se utiliza para extraer líquido sobrante de la sangre, en un proceso llamado Ultrafiltración (ver 9.4).

Estos tres procesos logran las dos tareas de la Diálisis, que son purificar la sangre y extraer el líquido que no es eliminado por la orina. Como referencia en cada diálisis y dependiendo del paciente, se pueden extraer entre 0 y 6 litros, que es el excedente del líquido que el paciente adquirió en los dos o tres días entre tratamientos (hay pacientes que ingieren poco líquido, por estar en dietas estrictas, y además puede ser que sus riñones algo funcionen y eliminen al menos parte del líquido). Para mejorar el proceso de intercambio, se realiza la circulación de baño a contracorriente con respecto a la sangre. Se ha comprobado que al circular en el mismo sentido se produce una saturación del baño, reduciendo la eficiencia de la diálisis.

Por lo expresado el baño debe ser un preparado específico, de modo de aportarle al paciente los iones que le falten y extraerle los que tiene en exceso, es decir



que el preparado debe ser lo más parecido posible a la composición deseada de la sangre. Para la preparación del baño se utiliza agua tratada, no agua común ya que contiene de por sí iones que pueden no ser deseables para el paciente (por ejemplo aluminio). El agua utilizada es filtrada previamente en filtros de arena y de carbón y desionizada por ósmosis inversa. Esta agua tiene un grado de pureza bastante elevado y su contenido de iones es muy bajo para no afectar el baño.

El baño total utilizado en una diálisis de 4 horas, más 30' de preparación, para un flujo de baño de 500 ml/min = 0,5 l/min = 30 l/h, es de unos 150 litros. Los primeros equipos contaban con un gran recipiente tipo batea (algunos actualmente todavía en uso en Uruguay) en los que se preparaba la cantidad total de baño (150 a 180 litros), vertiendo el concentrado y mezclándolo con una especie de remo. Se hacía la dilución en forma volumétrica y se verificaba el estado correcto del baño mediante análisis de iones de laboratorio o midiendo la conductividad del baño. Actualmente todos los equipos realizan su propia dilución, ya sea en forma volumétrica o bien por medida de conductividad. Los preparados que se diluyen en agua tratada se presentan o bien en forma de concentrado líquido o bien de preparado en polvo. Se utilizan básicamente dos tipos de baños, el de acetato y el de ácido con bicarbonato.

**Baño de Acetato:** Este tipo de baño casi no se usa actualmente ya que es poco tolerado por los pacientes. Utiliza un concentrado único diluido en agua tratada en la relación 1+34, es decir 1 parte de concentrado en 34 de agua, o dicho de otra forma 1:35, aunque existen otras posibles diluciones. El concentrado de acetato puede contener:

Na <sup>+</sup> mmol/l	K <sup>+</sup> mmol/l	Ca <sup>++</sup> mmol/l	Mg <sup>+</sup> mmol/l	Cl <sup>-</sup> mmol/l	Acetato <sup>-</sup> mmol/l
138	2,00	1,750	0,50	109,50	35,00

También se dispone de concentrados con otras proporciones de Na<sup>+</sup> (entre 135 y 140 mmol/l), o ricos en K<sup>+</sup>, o con glucosa, según el tipo de tratamiento. En realidad el Sodio, Potasio, Calcio y Magnesio están en forma de Cloruros, por lo que todos aportan Cloro.

**Baño de Ácido y Bicarbonato:** Se emplean dos concentrados, uno ácido y otro básico con bicarbonato. Se realiza la dilución en puntos diferentes del circuito hidráulico para evitar que los concentrados se combinen entre sí (el proceso químico de combinación hace que se precisen dos concentrados y no alcanza con uno único). Por lo general el concentrado ácido viene para ser diluido en 1:35, mientras que el bicarbonato para ser diluido aproximadamente 1:28,57, pero existen otras combinaciones de dilución. El concentrado de Ácido puede contener:

Na <sup>+</sup> mmol/l	K <sup>+</sup> mmol/l	Ca <sup>++</sup> mmol/l	Mg <sup>+</sup> mmol/l	Cl <sup>-</sup> mmol/l	Ácido Acético mmol/l
79,0	2,0	3,5	1,5	86,0	4,0

También se dispone de concentrados con otras proporciones de  $\text{Na}^+$  (para sumar con el concentrado de bicarbonato entre 135 y 140 mmol/l), o ricos en  $\text{K}^+$ , o con glucosa, según el tipo de tratamiento. A veces en lugar de ácido acético se utiliza ácido láctico, en proporciones similares. En realidad el Sodio, Potasio, Calcio y Magnesio están en forma de Cloruros, por lo que todos aportan Cloro. El concentrado de Bicarbonato puede contener:

$\text{Na}^+$ mmol/l	$\text{Cl}^-$ mmol/l	<b>Bicarbonato</b> mmol/l
59,0	20,0	39,0

Acá también el Sodio está en forma de Cloruro ( $\text{NaCl}$ ) y también con el Bicarbonato (Bicarbonato de Sodio) por lo que ambos aportan sodio. Como se ve, este bicarbonato junto con el ácido anterior suma 138 mmol/l de Sodio.

La diálisis **Baño de Ácido y Bicarbonato** es la que se utiliza actualmente (en Uruguay al menos en un 80 %) ya que es mejor tolerada por los pacientes durante el propio tratamiento, conlleva mejoras en la vida diaria y tiene mayor esperanza de vida.

## DILUCIÓN DE CONCENTRADOS

De todos los componentes citados, el sodio tiene un papel preponderante del punto de vista eléctrico, ya que el agua sin sodio prácticamente no conduce electricidad, mientras que el agregado del sodio la hace conductora. Dado que existe una gran linealidad entre el sodio y la conductividad del líquido, puede ser evaluado por mediciones de conductividad eléctrica. Una buena medida de la cantidad de sodio da una idea si el aporte de los concentrados fue correcto. Como los concentrados son fabricados por laboratorios, el resto de los componentes se mantendrá en la misma proporción, ya que el equipo lo único que varía es la dilución y por ende la concentración. Por lo tanto, algunos equipos utilizan la medida de conductividad para la regulación del aporte de cada concentrado. Otros equipos prefieren realizar la dilución en forma volumétrica, que en principio sería lo más adecuado ya que los laboratorios fabrican los concentrados de esa forma, o sea para ser diluidos en cierta proporción (por ejemplo 1 + 34) y no para dar cierta conductividad.

## CONCENTRACIÓN DE IÓN HIDRÓGENO (pH)

Puede surgir un problema si al hacer ambas diluciones el equipo falla en la proporción de uno de los concentrados. En efecto, como el concentrado **bicarbonato** aporta menor cantidad de sodio que el **ácido**, una reducción en la proporción de bicarbonato afecta en menor proporción al sodio total, y por ende a la conductividad. Como resultado, el pH de la mezcla será considerablemente menor, lo que puede producirle una acidosis al paciente. El equipo de diálisis no mide el pH, pero sí puede evaluar la proporción entre el concentrado ácido y el bicarbonato. Como recordatorio, el pH mide la concentración de ión hidrógeno. El ión hidrógeno es una

de las sustancias más activas que existen, por lo que la velocidad de casi cualquier reacción química es afectada por la concentración de iones hidrógeno que haya alrededor. El ser humano depende de miles de reacciones químicas en la sangre, cuyas velocidades deben ser las convenientes, por lo que la concentración deseable se ubica un poco del lado alcalino (mayor de 7), más que en la neutralidad del pH 7. Si la concentración de hidrógeno se eleva un 35 % o se reduce en un 25 %, la química corporal se altera lo suficiente como para producir la muerte. La variación representada es logarítmica, es decir, una solución con pH 6,0 tiene una concentración de iones hidrógeno 10 veces mayor que la neutra, mientras que una con pH 8,0 tendrá diez veces menor concentración de iones hidrógeno. El pH de la sangre es del orden de 7,4 y no debe bajar a menos de 7,32 ni subir por encima de 7,46 por lo que el pH del baño debe ser similar.

## CONDUCTIVIDAD

La medida de la conductividad en un líquido es proporcional a su salinidad. En el caso del baño de diálisis resulta proporcional a la concentración de sodio, de tal manera que para una concentración de sodio de 138 mmol/l, la conductividad a 25 °C es de unos 14,0 mS/cm y se observa una linealidad en el rango de las medidas habituales. Como recordatorio, los materiales presentan una resistividad al paso de la corriente, que se mide en ohm.m ( $\Omega$ .m). Para una cierta longitud del material por la cual circula la corriente, se obtiene la resistencia de ese material, medida en ohm ( $\Omega$ ). Análogamente, se puede hablar de conductancia de un material, definida como la inversa de la resistencia, que se mide en 1/ohm o mho, o Siemens (S). Por lo tanto, se define la medida de conductividad como la inversa de la resistividad, es decir en 1/ohm.m, o bien en mho/m o en S/m. A fin de obtener un número que refiera a la concentración de sodio (salvo en un factor 10), la unidad utilizada en un equipo de diálisis es por convención mS/cm, en lugar de S/m.

La conductividad, al igual que la resistividad depende de la temperatura del material. La temperatura del baño es ajustable en cierto rango, por lo que la indicación o control de conductividad varía también. Para ello, se extrapolan todas las medidas de conductividad a 25 °C, de modo que la indicación no variará al ajustar la temperatura. Como referencia, la variación de conductividad es de un 2 % por grado de temperatura C, que representa un valor muy alto para no ser compensado. Normalmente dentro del equipo parte del flujo limpio es recirculado, hecho que estabiliza la conductividad, evitando oscilaciones que darían frecuentes estados de alarma.

## MEDIDA DE CONDUCTIVIDAD

Para el control de la concentración de sodio en el baño, el equipo de diálisis debe medir la conductividad en el baño, mientras circula. Para ello se utiliza una Celda de medida, consistente en un tubo con dos anillos de material conductor (puede ser carbón) ubicados a una cierta distancia y entre los cuales se mide la resistencia.

Para la medida de la resistencia se utiliza la Ley de Ohm: se hace circular una cierta corriente y se mide el voltaje entre los anillos (o podríamos aplicar un cierto voltaje y medir la corriente que circula). Algunos equipos disponen de una segunda y tercera celdas que se emplean para la regulación de la mezcla de los concentrados ácidos y bicarbonatos, midiendo primero el aporte de sodio por el concentrado ácido, y luego el aporte total de ambos concentrados. En este caso los equipos pueden usar bombas del tipo peristáltico para el ingreso de los concentrados, cuyas revoluciones son reguladas según la conductividad lograda. También cuando se utilizan concentrados en polvo, se pueden realizar medidas de conductividad para determinar el grado de saturación del líquido obtenido al mezclar el polvo con el agua tratada. El valor central de conductividad es 14 mS/cm y se pueden fijar límites de alarma inferiores y superiores (es conveniente que no baje de 13,5 ni supere los 15 mS/cm, pero es el médico que fija estos límites de acuerdo al paciente y al tratamiento).

## **MEDIDA DE TEMPERATURA**

Para el control y medida de la temperatura del baño, se colocan sondas de medida en el baño, cerca de las celdas de conductividad, ya que también se utilizan para la compensación a 25 °C. Los sensores son resistencias calibradas que varían su valor con la temperatura, en forma lineal en cierto rango, llamadas termistores. Los más comunes son del tipo PT100, que significa que a temperatura de 25 °C son de 100 ohm, y varían en forma positiva, es decir aumentan su valor al aumentar la temperatura. Existen termistores con otros valores iniciales y también del tipo NT, es decir que disminuyen su valor al aumentar la temperatura.

La temperatura del baño debe ser regulada con bastante precisión (del orden de 0,1 °C), ya que de ésta depende la temperatura de la sangre del paciente. Además como el circuito sanguíneo es extracorpóreo, con un baño frío la sangre se enfriaría y se produciría una hipotermia. Se indica la temperatura en una escala con valor central en 37 °C, es ajustable y se pueden fijar límites de alarma (además de los límites internos de control del propio equipo). Se obtiene el aumento de la temperatura con un calentador en contacto con el agua, mediante una resistencia blindada (del orden de los 1.600 W) controlada mediante optoacopladores para asegurar el aislamiento galvánico en forma redundante (blindaje y optoacopladores). También es común encontrar en algunos equipos intercambiadores de calor entre el baño que se desecha a 37 °C y el agua que entra entre 15 y 20 °C. De esta forma se obtiene un ahorro energético y además se logra estabilizar mejor la temperatura, ya que la diferencia entre la temperatura de entrada del agua fría y la temperatura final de 37 °C es menor.

## 9.11 CIRCUITO DE BAÑO ABIERTO

Muchos equipos utilizan un sistema basado en el circuito del esquema de Circuito Abierto de la Figura 9.12. En este caso el baño se prepara con la dilución correcta de concentrados ácido y bicarbonato, se controla su conductividad y su temperatura, pasa por el paciente para el intercambio en la membrana semipermeable y finalmente se desecha al drenaje.

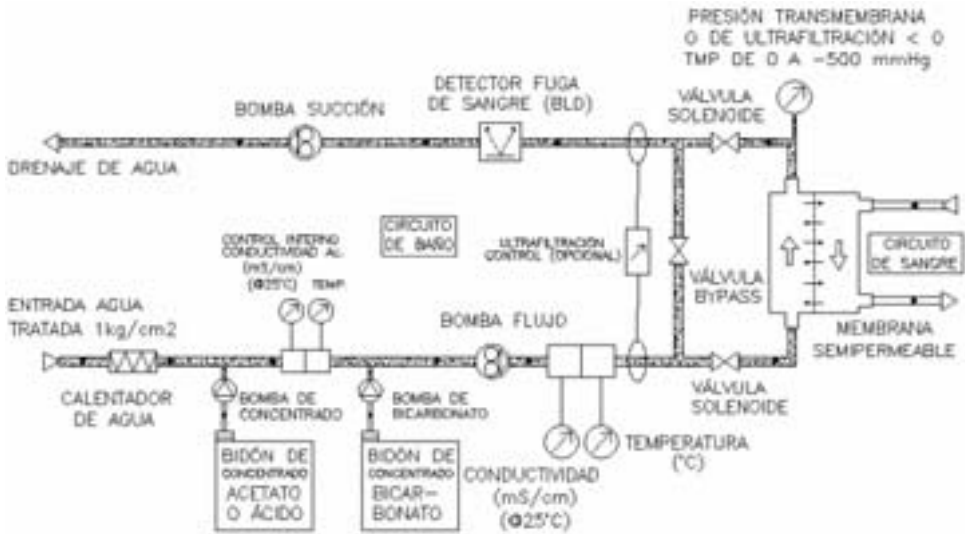


Figura 9.12 – Circuito de Baño Abierto.

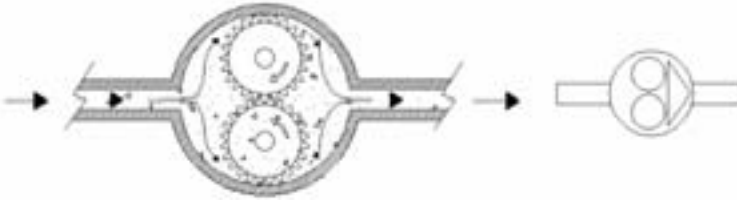
### VÁLVULAS SOLENOIDE

Las válvulas solenoide tienen un émbolo que las acciona y están presentes en todo equipo. El émbolo conforma el núcleo de un electroimán arrollado a su alrededor, que al energizarse lo obliga a moverse, operando la válvula. Disponen además de un resorte que lo lleva a su posición inicial cuando se desenergiza. Habitualmente, estas válvulas son Normalmente Cerradas, de modo de no ofrecer pérdidas de agua ante el fallo de energía y son alimentadas por una tensión de 24 Vcc, pero existen otros valores, siempre inferiores a 50 V de tensión de toque.

### BOMBAS DE FLUJO Y SUCCIÓN

Las bombas de flujo y succión deben ser capaces de bombear flujos altos (hasta 1,5 a 2 l/min, dado que se producen recirculaciones dentro del equipo) y a presiones a veces superiores a los 2 Kg/cm<sup>2</sup>. Para lograr los flujos y presiones deseados se utilizan bombas de engranajes (Figura 9.13), tanto de impulsión para forzar el flujo como de succión para obtener una presión negativa o degasificadora. Como la presión dentro del circuito de baño debe ser negativa para obtener una ultrafiltración

(o sea extracción de líquido del paciente), se debe regular la bomba de succión a mayor potencia que la de impulsión.



**Figura 9.13 – Bomba de Engranajes.** Consiste en una cavidad con dos engranajes que se acoplan entre sí y sellan las paredes de la cavidad. A la derecha la representación esquemática de la bomba de engranajes.

La bomba de engranajes no es volumétrica pero obtiene una mayor potencia y continuidad que la de solenoide. Consiste en una cavidad con dos engranajes que se acoplan entre sí y sellan las paredes de la cavidad (Figura 9.13). Como el acople entre los engranajes forma un sello diente a diente, el líquido no puede circular por la parte central, y los volúmenes atrapados en cada espacio que queda entre los dientes y la pared lateral debe salir por la salida de la bomba. Estas bombas no podrían bombear contra una obstrucción, ya que ante la posibilidad de bloquearse el motor se detendría y se quemaría. Por tal motivo o bien poseen una recirculación interna o bien debe colocarse una válvula externa que permita la recirculación cuando se supere cierta presión a la salida (válvula de alivio). Los engranajes deben ajustar perfectamente entre sí, por lo que no pueden ser de materiales rígidos como el acero, sino que se utilizan fibras de carbono y otros materiales flexibles. A medida que los engranajes o la cavidad sufren desgaste, la eficiencia de la bomba disminuye ya que el líquido empieza a recircular por la parte central.

## DEGASIFICACIÓN O DEAREACIÓN

En todo sistema hidráulico se está expuesto a tener pérdidas de agua donde hay presión positiva, o entradas de aire donde hay presión negativa. Al existir conectores que se conectan y desconectan a la membrana semipermeable y lugares de introducción de concentrados, es muy factible que pueda ingresar aire al sistema que debe ser eliminado. Para ello se intercalan en el circuito tanques de expansión del líquido, o compartimientos atrapa burbujas, de modo que el aire quede atrapado y pueda ser eliminado mediante alguna bomba de extracción o válvula de alivio. Se realiza la detección del aire normalmente por contacto del nivel del agua con un par de electrodos. En caso de detectarse un circuito abierto entre los electrodos, significa que el agua no los cubre y debe ser extraído el aire. Se ubica la detección del aire luego de los puntos de introducción de los concentrados, y en lo posible luego de los conectores de la membrana semipermeable. El agua tratada es desionizada y por lo tanto muy poco conductora del punto de vista eléctrico, pero vuelve a ser conductora por el aporte de los concentrados, que introducen iones de sodio, y entonces la medida de conductividad permite detectar aire entre los electrodos.

## **PRESIÓN TRANSMEMBRANA O DE ULTRAFILTRACIÓN**

La Presión Transmembrana (PTM o TMP en inglés) es la presión del líquido de dializado, es negativa y en general se mide en mmHg. Sus valores pueden oscilar entre  $-100$  y  $-300$  mmHg y se dispone de una escala en la cual se pueden ajustar los límites de alarma. En los equipos con circuito abierto, la TMP es la responsable de lograr la Ultrafiltración del paciente, es decir la extracción de líquido, que es tan importante como la diálisis misma. Un paciente que no orina porque sus riñones no funcionan correctamente, puede traer al principio de la diálisis entre 2 y 6 Kg de más respecto a su peso normal o “peso seco”. Con todo, hay pacientes que casi no traen peso extra, y por otro lado se han dado casos de hasta 12 Kg de peso extra (para estos casos es necesario realizar una diálisis más larga para lograr la extracción total del líquido, o bien realizar más de 3 diálisis semanales).

Se define entonces:  $TMP = P_{\text{baño}} - P_{\text{venosa}} = P_b - P_v < 0$

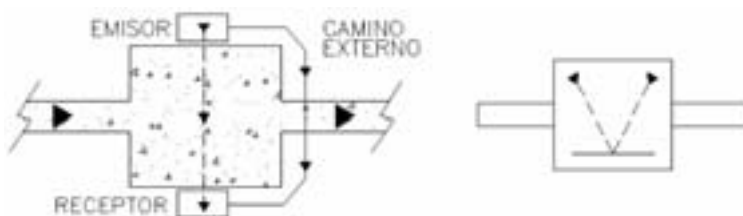
La  $P_v$  es siempre positiva y la  $P_b$  en general es negativa, por lo tanto resulta  $TMP < 0$ . Según la TMP ajustada (que ya puede tener en cuenta la Presión Venosa del Paciente), la superficie de intercambio y el coeficiente de ultrafiltración de la membrana, se puede estimar cuánto líquido el paciente puede perder por hora. Al finalizar la diálisis se vuelve a pesar al paciente y se ve efectivamente cuánto ha perdido de peso y si tiene relación con el peso seco. Para los pacientes que casi no deben perder peso, la TMP debe ser casi nula, por lo que la  $P_{\text{baño}}$  entonces será positiva para compensar la  $P_{\text{venosa}}$ , y así no extraer líquido al paciente. La medida de la presión se realiza en el circuito de baño, mediante un sensor de presión similar al que se usa para presión venosa y arterial, ya visto anteriormente (ver 9.9).

## **SISTEMAS DE ULTRAFILTRACIÓN CONTROLADA**

Algunos equipos incluyen un sistema de ultrafiltración controlada, incorporando una celda especial por la que circulan ambos líquidos, el que entra al filtro y el que sale, midiendo el flujo magnético de cada uno y obteniendo la diferencia. Dado que el sodio es conductor, al circular corriente en un sentido y en el otro producen flujos magnéticos opuestos. La diferencia de ambos flujos magnéticos es proporcional a la diferencia de caudal, o bien da la medida de la diferencia de volumen entre el baño que sale del paciente y el que entra. Estos equipos permiten entonces ajustar el volumen de ultrafiltración total, en litros o mililitros, o la ultrafiltración horaria, en litros/hora o mililitros/hora. La medida del flujo magnético diferencial se va acumulando para controlar si los valores prefijados coinciden con los obtenidos, y según la diferencia se actúa sobre la TMP. Si bien el sistema funciona con buena precisión, es un sistema complejo que necesita muchos ajustes periódicos. En ocasiones, este sistema, dado que debe ir compensando hacia arriba o hacia abajo variando la TMP, puede producir variaciones que a pesar de no ser muy bruscas, el paciente las acusa y puede sentir calambres y/o hipotensiones.

## DETECTOR DE FUGA DE SANGRE

Una falla que puede ocurrir, por suerte no muy frecuente, es que el capilar tenga una pérdida de sangre, produciéndose una merma de hematocritos durante la hemodiálisis. Esta falla puede suceder con más frecuencia cuando se utilizan más de una vez los capilares, pensados para un solo uso. Como consecuencia, el equipo debe ser capaz de detectar una fuga de sangre, para lo cual incorpora un detector óptico que analiza el cambio de coloración del baño. Los primeros equipos sólo detectaban turbidez, por lo que alcanzaba con un emisor infrarrojo tipo Led y un receptor infrarrojo tipo fotodiodo o fototransistor. Los detectores actuales son más complejos, más seguros e incluyen un autoajuste.



**Figura 9.14 – Detector de fuga de sangre.** A la derecha la representación esquemática del detector de fugas.

Para discriminar si la turbidez se debe a sangre o a otros elementos, se incorpora una doble detección, una en color rojo y la otra en color verde (por ser el color complementario del rojo), evitando falsas alarmas. El rayo de luz infrarroja además de atravesar el líquido de dializado circula por un camino externo, incidiendo en el receptor a modo de referencia de cómo partió (Figura 9.14). Así se logra un autoajuste de variaciones que puedan darse debido a suciedad en el emisor o el receptor, o a la reducción de performance o deriva de los componentes. Algunos detectores utilizan rayos infrarrojos que atraviesan el líquido y del otro lado se encuentra el receptor, pero otros optan por emitir y recibir del mismo lado, colocando un espejo al otro lado del compartimiento. Analizaremos cuándo debe un detector dar alarma. Para ello discriminaremos entre dos tipos de fugas de sangre, pérdidas de sangre menores y pérdidas de sangre masivas.

**Pérdidas de sangre menores:** Son debidas a la ruptura de uno o más capilares en el filtro. En este caso las pérdidas son de 0,1 a 2 ml/min. Nótese que una pérdida de 0,1 ml/min, en 4 horas = 240 min, sólo causará una pérdida de 24 ml de sangre, lo cual puede considerarse despreciable comparado con los 5 litros de volemia de un adulto. El estándar de seguridad para Diálisis (ISO / IEC 60 601-2-16) fija la pérdida máxima tolerable en 0,5 ml/min de hematocritos. Dado que la sangre, aún en bajas concentraciones, produce una gran coloración, los equipos por lo general aplican al estándar un factor de seguridad de 2, y permiten una pérdida de solamente 0,25 ml/min (es decir unos 60 ml durante el tratamiento). La alarma detecta pérdidas



superiores a 0,25 ml/min y da una indicación sonora y visible en forma periódica, pero permite terminar la diálisis.

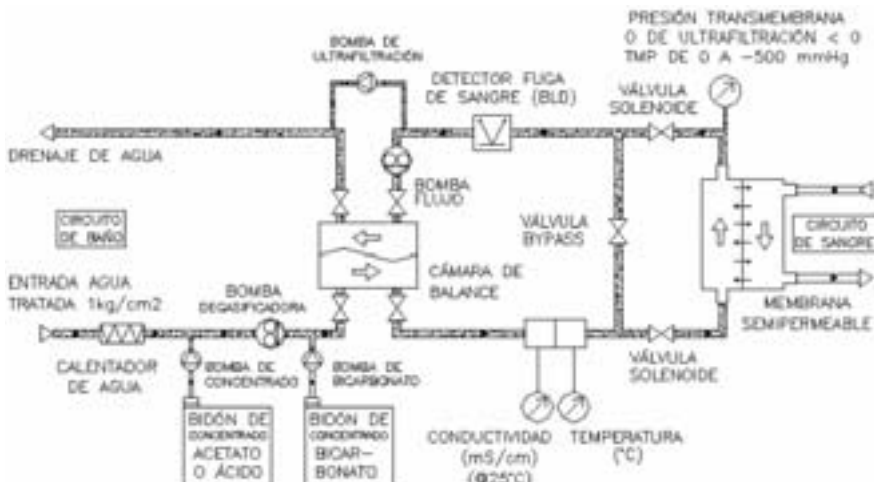
**Pérdidas de sangre masivas:** Son debidas a la ruptura o desacople del cabezal del filtro, donde se juntan todos los capilares, y las pérdidas son superiores a los 100 ml/min. Una vez que se detecta una fuga masiva de sangre, se debe cortar el flujo de baño y la ultrafiltración, parar la bomba de sangre y presionar la pinza venosa, a fin de evitar grandes pérdidas. Una vez cambiado el capilar, se puede retomar la diálisis.

## DIÁLISIS SECUENCIAL O DIÁLISIS SECA

Se emplea la diálisis secuencial cuando es necesario extraerle una gran cantidad de líquido al paciente y en general cuando el peso extra traído por el paciente es superior a 6 Kg. Esto implica que la ultrafiltración horaria sería superior a 1,5 l/hora, que no siempre es tolerado por los pacientes, ya que debe tolerar simultáneamente que se le extraiga líquido y a su vez que se purifique. La diálisis secuencial consiste en una diálisis en la cual se corta el flujo de baño (en realidad no se dializa, sólo se ultrafiltra) y se pueden obtener ultrafiltraciones horarias entre 2 y 3 l/hora. Como durante ese período el paciente no se dializa, esto no se realiza durante todo el tratamiento, sino por lo general durante lapsos de 30 minutos, en dos a cuatro períodos. Antiguamente se realizaba manualmente, pero actualmente los equipos incluyen programas de diálisis secuencial o diálisis seca.

### 9.12 CIRCUITO DE BAÑO CERRADO

El circuito de baño cerrado introduce el concepto de volumen de baño controlado y confinado en un “circuito” intermediario entre el circuito de sangre y el del baño que es generado a partir del agua tratada y luego drenado (Figura 9.15). Vimos que

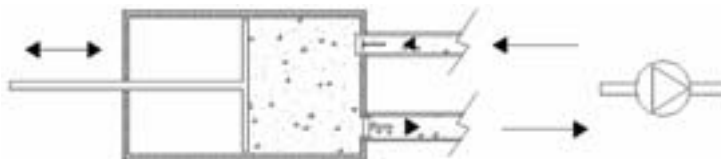


**Figura 9.15 – Circuito de baño cerrado.** El circuito intermediario entre la sangre y el baño contiene un volumen controlado de líquido de baño.

se puede controlar la dilución de los concentrados por conductividad o en forma volumétrica. El sistema de dilución volumétrica sólo es posible si el volumen de baño que circula tiene un valor fijo, y de esta forma se utiliza una bomba volumétrica para el aporte de cada concentrado. Para lograr la dilución volumétrica las bombas para los concentrados deben ser volumétricas, es decir que deben bombear un volumen constante (aunque ajustable) en cada ciclo de bombeo.

## BOMBAS DE CONCENTRADO

Las Bombas volumétricas utilizadas en general son las Bombas de Pistón que bombean un volumen determinado según el recorrido del pistón. Funcionan en base a dos válvulas, una de entrada y otra de salida. Cuando el pistón retrocede, la válvula de entrada permite el pasaje de líquido que llena la cavidad del cilindro que va dejando el pistón (entre tanto la válvula de salida permanece cerrada). Al avanzar el pistón, sucede lo inverso, queda bloqueada la válvula de entrada y el líquido sale por la de salida (Figura 9.16). Cada válvula posee además un resorte para llevarlas a su posición inicial, cuya tensión debe ser vencida por el líquido para que pueda pasar a través de ellas.



**Figura 9.16 – Bomba volumétrica o de pistón.** Cuando el pistón retrocede, la válvula de entrada permite el pasaje de líquido que llena la cavidad del cilindro que va dejando el pistón y al avanzar el cilindro que va dejando el pistón, sucede lo inverso. A la derecha la representación esquemática de la bomba volumétrica.

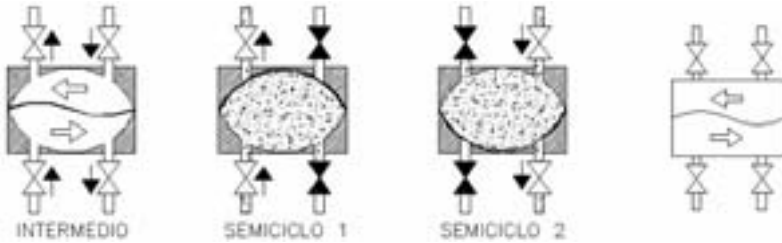
El recorrido del pistón es logrado con un electroimán en un sentido y un resorte que lo vuelve a la posición inicial. La calibración del volumen se realiza manualmente con una tuerca sobre el eje roscado del pistón, que limita en más o menos su recorrido. Otros de mayor precisión obtienen su recorrido con un motor paso a paso que lo hace avanzar y retroceder. La calibración del volumen se realiza electrónicamente aumentando el movimiento del motor paso a paso.

El problema es que debemos obtener un volumen constante en un baño que circula a un flujo de unos 500 ml/min sin detenerse, o bien que los tiempos de detención sean lo suficientemente pequeños. Por esto se emplea un circuito cerrado de baño que incorpora una Cámara de Balance.

## CÁMARA DE BALANCE

Para lograr un circuito cerrado se crea una Cámara de Balance, compuesta por una membrana impermeable y flexible que divide la cámara en dos cavidades cuyos volúmenes en conjunto suman el volumen constante de la cámara (Figura 9.17). Mediante un juego de cuatro electroválvulas que operan de a dos en forma alternada, se selecciona la entrada y salida a cada cavidad. En un semiciclo se llena una cavidad

y el líquido entrante a una cavidad impulsa al líquido de la otra cavidad a salir. En el otro semiciclo sucede lo inverso y ambos líquidos nunca se mezclan, sin contaminación posible entre el líquido “limpio” (o sea antes del paciente) y el “sucio” (o sea después del paciente). Como el volumen del líquido que va entrando a una cavidad es exactamente igual al que va saliendo de la otra, el volumen total de líquido es constante. El volumen transferido en cada semiciclo es igual al volumen total de la cámara de balance, el cual depende de cada equipo y es del orden de los 30 ml.



**Figura 9.17 – Cámara de balance.** En un semiciclo se llena una cavidad y el líquido entrante a una cavidad impulsa al líquido de la otra cavidad a salir gracias a la deformación de la membrana que se “pega” alternativamente a las dos concavidades de la cámara.

El flujo transferido será de unos 30 ml, pero el flujo de baño limpio es la mitad, y la otra mitad es baño sucio, por lo tanto habría que hacer el doble de semiciclos. Por ejemplo, para lograr un flujo de 500 ml/min, debe ocurrir un semiciclo cada 1,8 segundos, y variando la cantidad de semiciclos se puede variar el flujo. El inconveniente que presenta es que el flujo sólo circula por el paciente durante la mitad del tiempo, ya que durante la otra mitad se está enviando el baño sucio al drenaje. Para mejorar esto se incorporan dos cámaras de balance en paralelo, de modo que una funciona al revés que la otra, y el flujo entonces es más continuo. Mientras una cámara saca el baño sucio, la otra hace circular baño limpio al paciente, y viceversa. Los tiempos sin operación (“dead-time”) ahora son los tiempos de operación de las electroválvulas, lo que hace que el flujo sea lo suficientemente continuo como para que el paciente no note la intermitencia.

## ULTRAFILTRACIÓN

Se incorpora ahora una bomba de ultrafiltración, que saca directamente líquido antes de la cámara de balance y la envía al drenaje. Como el circuito es cerrado, es decir con un volumen fijo dentro del equipo, al extraer líquido mediante una bomba, este líquido sólo puede provenir del circuito externo, es decir del paciente, lográndose la ultrafiltración. Se utiliza una bomba volumétrica como las de los concentrados, que saca un pequeño volumen (1 ml) en cada pulso. De esta forma se obtiene una ultrafiltración muy pareja y suave que es muy fácilmente tolerada por los pacientes. En este caso, no se utiliza la TMP (presión transmembra) para la regulación de la ultrafiltración, sino que es su consecuencia directa. Se mide y se muestra con límites de alarma. Por ejemplo, si el filtro estuviera tapado, la TMP empezaría a descender llegando a - 500 mmHg, que desencadena la alarma del equipo.

---

## 9.13 OPERACIÓN Y MANTENIMIENTO

---

### ESTERILIZACIÓN DEL EQUIPO

Como se expresó anteriormente, las Tubuladuras y Filtro Dializador son exclusivos de cada paciente y se limpian luego de cada sesión de diálisis. Esto se aplica a todos los equipos, y lo que debe desinfectarse entre paciente y paciente es la parte hidráulica. De todas formas, no hay flujo de virus ni bacterias a contracorriente, por lo que la posibilidad de contaminación es muy baja. Previo a cada desinfección, el equipo hace un Aclarado, es decir una circulación de agua limpia para eliminar los restos de concentrados.

Se hacen dos tipos de desinfecciones: la **desinfección por calor**, que eleva la temperatura del agua a cerca de 90 °C y la hace circular durante 10 a 15 minutos y la **desinfección química** que puede ser con Formol, Hipoclorito, o peróxido de hidrógeno dosificado dentro del equipo y que se hace circular también durante 10 a 15 minutos. Al finalizar cualquiera de las desinfecciones, se hace un lavado para asegurar que no queden restos de desinfectantes, o partes muy calientes dentro del equipo. Todo el proceso dura entre 30 y 35 minutos. Si el desinfectante está siempre conectado al equipo, se agregan controles de entrada de desinfectante para verificar que no ingrese durante el tratamiento. Estos controles pueden ser hechos detectando la conductividad del desinfectante. En cualquier caso, el ingreso del desinfectante se hace después que esté desconectado el paciente.

### DESCALCIFICACIÓN

Los concentrados utilizados producen calcificaciones que deben ser eliminadas, siendo lo ideal descalcificar el equipo después de cada diálisis y por lo menos una vez al día. Para ello se hace un proceso de desinfección química, pero esta vez con Ácido Cítrico o Ácido Peracético. Se finaliza con un lavado para que no queden restos.

### PERFILES DE SODIO Y ULTRAFILTRACIÓN

Hasta ahora lo que vimos son Hemodiálisis en las cuales la conductividad (o concentración de sodio) se mantiene constante durante el tratamiento. De igual forma, la tasa de ultrafiltración en litros/hora se mantiene y no varía en la diálisis.

Como el paciente viene descansado al principio y durante el proceso de diálisis su tolerancia a la ultrafiltración va disminuyendo, existen tratamientos en los cuales se prefiere extraer mayor cantidad de líquido al principio y menor al final. Esto debe acompañarse también aportando mayor cantidad de sodio al principio que al final, manteniendo ambos promedios en lo deseado. Algunos equipos prevén entonces programas con perfiles de sodio y ultrafiltración en los que la gráfica de UF y de Na son rampas descendentes, o escalonamientos descendentes. También hay pacientes que toleran una UF alta durante un corto período (por ejemplo 30 minutos), y luego de un descanso de un cierto tiempo, pueden volver a tolerarlo. Para esto algunos equipos permiten seleccionar programas con escalones alternados con tiempos de descanso.

## MÓDULOS ACCESORIOS

Algunos equipos incorporan módulos accesorios para realizar funciones complementarias, que nombraremos sin describirlos:

- Módulo de Temperatura (medida de temperatura corporal real del paciente y medida de reflujo de sangre en la fístula, o sea la eficiencia de la diálisis)
- Módulo de Volumen (medida del volumen real de sangre en el paciente, para determinar cuánto aumentó realmente y cuánto se debe ultrafiltrar)
- Módulo de Hemodiafiltración (fabricación de suero fisiológico en línea)
- Módulo de Presión (con medida y alarma de presión Sistólica, Diastólica y de Pulso)

---

## 9.14 DIÁLISIS PERITONEAL Y CICLADORAS

---

La diálisis peritoneal puede ser realizada manualmente o con la ayuda de una **Cicladora**. Es una diálisis biológicamente mejor ya que utiliza el tejido del peritoneo como membrana (Figura 9.3). El tratamiento dura varias horas, en general durante la noche, pero puede realizarse también en forma continua de 24 horas, en forma ambulatoria.

Se ingresa al cuerpo, mediante una conexión permanente al abdomen, un líquido previamente preparado en un laboratorio, con el líquido de diálisis. La misma presión interna logra la ultrafiltración de líquido, por lo que luego de un tiempo de reposo, el volumen de líquido extraído es mayor que el que ingresó. Este tipo de diálisis exige del paciente una gran asepsia, ya que la conexión permanente necesita cuidados higiénicos constantes y rigurosos.

**CICLADORA:** cuando se emplea una Cicladora para la diálisis peritoneal se programan tres etapas, el ingreso de líquido, la espera y la salida de líquido.

Las funciones de la cicladora son:

- Transportar el líquido de las bolsas al paciente y al drenaje o bolsa de descarte, mediante la gravedad
- Controlar las etapas y contar los ciclos (mediante electroválvulas que pinzan las tubuladuras)
- Calentar el líquido previo al ingreso al paciente
- Pesar el líquido que ingresa y que sale para calcular la Ultrafiltración
- Permitir el agregado de otros elementos, en general en la “Última Bolsa”
- Permite realizar un ciclo extra durante el día

Precauciones y Seguridades

- Las tubuladuras se descartan en cada uso, por lo que no hay desinfección de elementos externos al paciente.
- El paciente y personal de enfermería debe tener especial cuidado en la asepsia de la conexión.

## 9.15 EL FUTURO DEL EQUIPAMIENTO PARA LA DIÁLISIS

La Diálisis ha ido evolucionando junto con el avance de la tecnología, ofreciendo mayores funciones y seguridades para el paciente. Hoy se puede asegurar que el tratamiento de Hemodiálisis es un tratamiento seguro y de mejor calidad que hace unos años (Figura 9.18). La expectativa de vida al inicio de un tratamiento crónico ha aumentado de 5 a 10 años que era al principio hasta más de 30 años en la actualidad.



a)



b)

**Figura 9.18 – Equipos de Hemodiálisis.** a) Equipo antiguo con tanque. b) Equipo moderno computarizado. Tratamiento de hemodiálisis. En los equipos modernos, las medidas de control durante la circulación extracorpórea de presión arterial, flujo sanguíneo, presión venosa, detección precoz de presencia de aire y medidas para evitar la contaminación son de gran importancia para asegurar el confort y evitar complicaciones para el paciente, que se somete habitualmente al tratamiento tres veces por semana.

Para el futuro inmediato se prevén algunos avances, que se pueden resumir en mejoras ya no tanto en la seguridad, sino en la comodidad, la asepsia y la biocompatibilidad. Algunas opciones existen actualmente, pero los costos no permiten hacerlas accesibles.

Algunos investigadores trabajan sobre equipos portátiles que puedan ser transportados en el brazo, para que la persona pueda hemodializarse mientras realiza otras funciones, evitando el desgaste de estar disponible durante 4 a 5 horas 3 veces semanales. Curiosamente el problema mayor no es la miniaturización, sino la disposición de líquidos y concentrados de poco volumen y peso para lograr el intercambio, lo que ha demorado esta opción.

Otras futuras mejoras no cambiarán el sistema de tratamiento, sino que mejorarán la asepsia. Gran parte de la hidráulica del equipo sería individual para cada paciente, e inclusive podría descartarse en cada diálisis, evitando así todo riesgo de contaminación entre pacientes, y eliminando además los tiempos de desinfección del equipo. Esta opción tal vez demore en llegar a países como el nuestro, pero sin duda aumentaría la esperanza de vida, mejoraría la calidad de la diálisis, y evitaría

problemas de contaminación entre pacientes. Si bien los costos de los insumos son superiores, se producen algunos abaratamientos, ya que el costo de los equipos y del servicio técnico es menor, no habría costos de desinfectantes, y se precisarían menos equipos, ya que cada equipo permitiría realizar cuatro diálisis en un día en lugar de tres. Otros avances no se hacen en los equipos sino en los materiales de los filtros dializadores, para hacerlos más eficientes y más biocompatibles.

Pero lo más complicado es especular sobre el futuro no inmediato, es decir qué puede cambiar en 10 años más de Diálisis. Básicamente, si uno mira 10 años hacia atrás, podemos decir que los avances son lentos, incorporan nuevas tecnologías pero en sus raíces son lo mismo. De esta forma seguiremos teniendo hemodiálisis de 4 horas 3 veces por semana, con equipos de tecnología electrónica e hidráulica relativamente compleja, cada vez con más funciones y más seguros.

Pero también podemos ser un poco más futuristas, y tal vez no se de en los próximos 10 años, pero creo que es lo que se debe apuntar, cuando uno piensa no en el ingeniero que diseña un equipo de diálisis, ni en el médico que elige el mejor tratamiento, ni en el enfermero que atiende al paciente, sino en el paciente mismo. Si uno fuera el paciente: ¿qué sería lo mejor para un paciente, lo más biocompatible, lo más tolerable, lo más cómodo?

Sin duda sería útil poder diseñar un equipo lo suficientemente pequeño como para que entre en el lugar dejado por el riñón, de bajo consumo para que utilice los recursos del cuerpo humano, tanto energéticos, como de líquidos y de sustancias químicas. Es decir, que realmente haga todas las funciones que realiza un riñón, con la misma calidad, precisión y celeridad. Hasta ahora esa posibilidad sólo está dada por los transplantes de riñones obtenidos de donantes, que los limita mucho, y en muchos casos con problemas de biocompatibilidad. Pero la solución real debería ser una fabricación en serie de “riñones” biocompatibles, y quizás no estemos tan lejos. Hace sólo unas décadas que se investigan soluciones para la diálisis, y los avances han sido notorios.

---

## 9.16 BIBLIOGRAFÍA

---

- 1 Owen, W., B. Pereira and M. Sayegh Dialysis and Transplantation. A companion to Brenner and Rector's The Kidney. Ed. W.Saunders Co, 2000.
- 2 Mazzuchi N, Schwedt E, Fernández J, y col. Registro Latinoamericano de Diálisis y Transplante – Informe 2001. Nefrología Latinoamericana, 9(2): 190 – 243, 2002.
- 3 Mazzuchi N, Schwedt E, González F, y col. Evaluación del Programa de Diálisis para el tratamiento de la insuficiencia renal crónica en el Uruguay. Archivos de Medicina Interna, 23 (Sup 3): 1-72, 2000.
- 4 Fondo Nacional de Recursos: <http://www.fnr.gub.uy>
- 5 Manual de Nefrología Clínica: Stanley S. Franklin
- 6 Manual Operativo y Técnico de Equipos marca Fresenius Medical Care ®
- 7 Manual Operativo y Técnico de Equipos marca Gambro®

# 10

## BIOSENSORES

Juan Bussi

---

Los biosensores forman parte de un amplio conjunto de dispositivos llamados **sensores químicos**, utilizados para detectar la presencia de sustancias y medir su cantidad en distintos medios. La simplicidad y rapidez de las medidas realizadas son sus principales atractivos frente a técnicas instrumentales de análisis, tales como las cromatográficas o espectroscópicas, así como frente a otras que requieren muchos pasos y uso de reactivos en cada uno de ellos. El éxito comercial de algunas aplicaciones, como la determinación de glucosa en sangre, ha sostenido el interés por su estudio. Aportes de distintas áreas de conocimiento, tales como bioquímica, físicoquímica, electroquímica, electrónica e ingeniería de reactores y de software, han sido necesarios para realizar nuevos desarrollos y aplicaciones. La medicina ha sido hasta el presente la mayor beneficiada por las aplicaciones de biosensores, aunque más recientemente otras áreas como las de control del medio ambiente y de calidad de los alimentos han surgido como potenciales beneficiarios de este tipo de tecnología analítica. En lo que sigue se describirán nociones básicas sobre el funcionamiento de estos dispositivos, dejando expresa constancia que la multidisciplinaridad del tema sólo permitirá una descripción superficial de los distintos aspectos.

---

### 10.1 PRINCIPIOS DE FUNCIONAMIENTO

---

En una primera aproximación, el funcionamiento de un biosensor típico puede explicarse en base a la acción combinada de dos componentes principales: el bio-receptor y el transductor (Figura 10.1). El bio-receptor es un material de origen biológico que reconoce una sustancia dada (analito), generando algún tipo de evento (por ejemplo una reacción química). El transductor es un dispositivo sensible a los cambios ocurridos cuando el analito y el bio-receptor interactúan y emite una señal que se puede medir. El bio-receptor y el transductor están acoplados en un único cuerpo material (sonda o electrodo). Todos los procesos que integran el proceso de medida son desencadenados en forma simultánea cuando la sonda se pone en contacto con el analito, haciendo posible la obtención de la medida mediante una única operación. Por ejemplo, la concentración de glucosa en la sangre puede ser medida directamente con una sonda específica que se pone en contacto directo con una muestra de sangre.



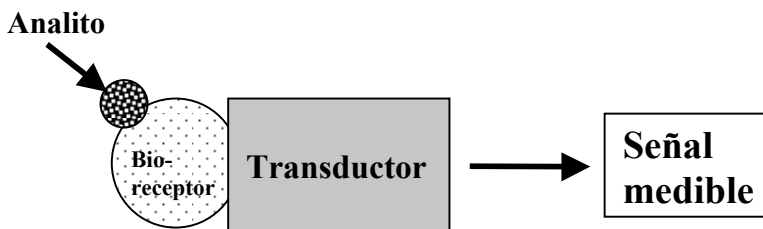
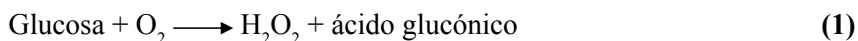


Figura 10.1 – Configuración de un biosensor.

**Bio-receptor.** En los biosensores más conocidos, el bio-receptor consiste en una o más enzimas puras o formando parte de otros materiales de origen biológico tales como células, microorganismos o tejidos. Las enzimas son proteínas de gran tamaño sintetizadas por células y con capacidad de catalizar distintas reacciones químicas. Su presencia en los organismos vivos es fundamental para que los distintos procesos biológicos transcurran normalmente.

Algunas de las propiedades típicas de las enzimas son de especial importancia para su uso en biosensores. Por un lado la especificidad, que significa que cada tipo de enzima cataliza solamente un determinado tipo de reacciones. Por ejemplo las proteasas catalizan reacciones de proteínas (más concretamente las reacciones de hidrólisis), pero no actúan sobre otro tipo de compuestos como los carbohidratos o los lípidos. Esta propiedad explica por qué la señal emitida por un biosensor es específica para un conjunto limitado de analitos sensibles a la acción catalítica de la enzima utilizada como bio-receptor. En el caso de la glucosa, la enzima utilizada es la glucosa oxidasa que cataliza la reacción de la glucosa con el oxígeno de acuerdo a la siguiente reacción química:



Otra propiedad de las enzimas, inherente a su condición de catalizador, es su regenerabilidad, que se refiere a que la enzima permanece incambiada al final de la reacción. Ello hace posible la reutilización de la sonda, con la sola precaución de eliminar los restos de analito y demás sustancias que quedan en la propia sonda luego de realizada una medición.

**Transductor.** El transductor convierte el evento generado por la enzima y el analito en una señal medible (Figura 10.2). Típicamente, esto es hecho midiendo el cambio en alguna propiedad derivada de la reacción química. Tomando nuevamente el ejemplo de la glucosa, en presencia de la enzima glucosa oxidasa ocurren los siguientes cambios: i) disminución de la cantidad de oxígeno; ii) aumento de la cantidad de los dos productos,  $\text{H}_2\text{O}_2$  y ácido glucónico. Los cambios en la cantidad de estos compuestos químicos pueden ser detectados mediante sensores que generan una señal eléctrica cuantificable. La señal así obtenida dará lugar a la medida representativa de la cantidad del analito.

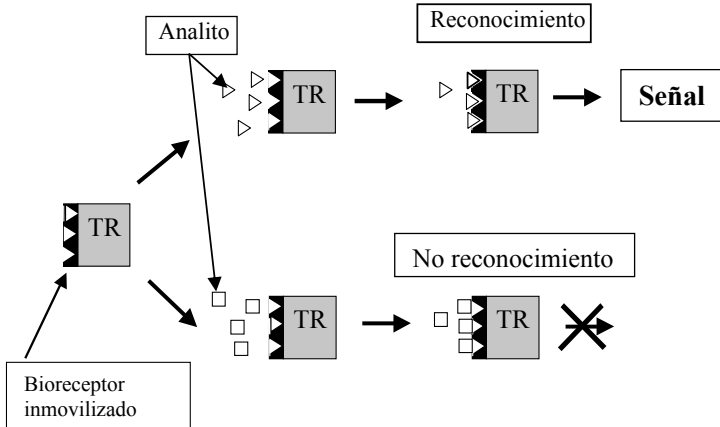


Figura 10.2 – Especificidad de un biosensor (TR: transductor)

La descripción hasta aquí realizada sobre el funcionamiento de un biosensor permite ya comprender las principales características de su funcionamiento que se resumen a continuación:

- medición directa del analito: no se requieren manipulaciones intermedias tales como preparación de soluciones y de reactivos auxiliares.
- medición in situ: para su determinación, no es necesario retirar el analito del medio original. El medio no sufre alteración luego de la medición.
- medición instantánea: la medida se obtiene al cabo de pocos minutos.
- medición continua.
- capacidad de reuso ilimitado: como todo catalizador, la enzima interviene en la reacción del analito pero es regenerada continuamente y queda en condiciones de actuar sobre otras moléculas del analito. Dado que la enzima permanece en la sonda al ser separada del analito, la misma sonda puede ser reutilizada para futuras mediciones sin necesidad de reposición de reactivos.

## 10.2 ETAPAS DE CONSTRUCCIÓN

Para la construcción de un biosensor es necesario pasar por las siguientes etapas:

### 10.2.1 SELECCIÓN DEL BIO-RECEPTOR

La química y la bioquímica permiten conocer las propiedades de distintos materiales de origen biológico y su acción sobre los analitos de interés. Además de las enzimas, otro tipo de biomoléculas denominadas anticuerpos y proteínas receptoras están siendo crecientemente incorporadas en biosensores. Mas allá de estos materiales, cualquier tipo de molécula que tenga capacidad de reconocer selectivamente algún tipo de analito y promover algún tipo de señal a través de un transductor puede ser usada como bio-receptor.

### 10.2.2 INMOVILIZACIÓN DEL BIO-RECEPTOR

Un requisito fundamental en la construcción de una sonda para biosensor es la permanencia de la biomolécula en la sonda una vez que ésta se retira del medio a analizar. De esta forma se asegura la posibilidad de reuso de la misma sonda en futuras determinaciones, así como la no alteración del medio a analizar. Es común que enzimas inmovilizadas puedan ser reutilizadas hasta 10.000 veces en un período de varios meses. Esto resulta en un considerable ahorro en términos de costos relativos frente al uso de la enzima en solución. Para asegurar la retención de la biomolécula en la sonda es necesario vencer la tendencia espontánea de la mayor parte de las enzimas y otros materiales biológicos a disolverse cuando se las pone en contacto con el agua presente en los medios fluidos en que se encuentran los analitos de interés. Distintas técnicas de inmovilización permiten reducir la libertad de movimiento de las biomoléculas y asegurar su confinamiento permanente en la sonda. Algunas de estas técnicas son la adsorción y el atrapamiento del bio-receptor.

Adsorción física y química. En este caso las biomoléculas son retenidas sobre un material sólido bajo la acción de distintos tipos de fuerzas moleculares de atracción eléctrica. Las proteínas tienen estructuras moleculares con gran cantidad de grupos cargados eléctricamente, lo que les permite interactuar fuertemente con otros compuestos y ligarse fuertemente. Las biomoléculas también pueden ser inmovilizadas mediante formación de enlaces covalentes entre grupos funcionales de su estructura y los del soporte sólido. Para ello se requiere una activación previa de grupos superficiales del soporte.

Atrapamiento o encapsulación del bio-receptor. En este caso se utilizan membranas especiales de suficiente permeabilidad para permitir el pasaje del analito y sus productos de reacción pero no el del bio-receptor. En el primer biosensor (Clark y Lyons en 1962) la enzima glucosa oxidasa se colocó entre dos membranas formando una especie de “sandwich” (Figura 10.3). Este sandwich se colocó junto al electrodo de platino del transductor que se mantenía polarizado a +0.6 V para hacer posible la generación de una corriente eléctrica a partir del  $H_2O_2$  producido por la oxidación de la glucosa catalizada por la enzima.

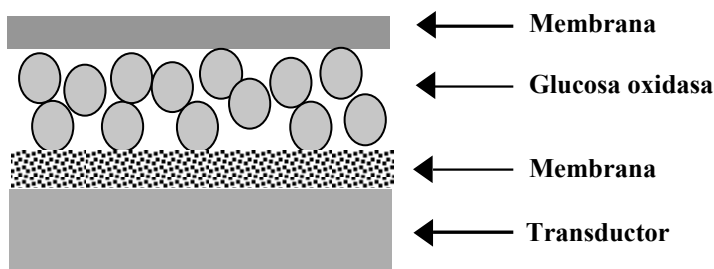


Figura 10.3 – Esquema de acople mediante membranas entre bio-receptor y transductor.

Posteriores desarrollos permitieron perfeccionar las propiedades de textura de las membranas para evitar el pasaje de otros compuestos electroactivos que interfieren en la medida (por ejemplo ácido ascórbico). En principio ésto se logró con membranas de acetato de celulosa y policarbonato. Otra forma de atrapar la enzima es mediante su incorporación en una matriz sólida preparada a base de polímeros orgánicos e inorgánicos con elevada porosidad. Para la preparación de estos polímeros existen diversas técnicas a partir de soluciones líquidas en las que también se incorpora el bio-receptor desde el comienzo. Mediante distintos tipos de transformaciones físico-químicas (precipitación, gelificación, polimerización) los precursores en solución dan lugar a los materiales sólidos con las propiedades buscadas (porosidad, conductividad eléctrica). En estos procesos, las moléculas del bio-receptor quedan retenidas en el material sólido e imposibilitadas de salir debido a su tamaño mayor que el de las aberturas. La enzima también puede quedar ligada por copolimerización o entrecruzamiento con otros agentes químicos tales como el glutaraldehído.

En muchas de estas técnicas de inmovilización, las moléculas del bio-receptor experimentan cambios en su estructura. En el caso de las enzimas, los cambios de estructura determinan un descenso de la actividad catalítica con respecto a la enzima original. Por otro lado se mejora la estabilidad de su estructura y con ello la estabilidad y reproducibilidad de la respuesta del biosensor. Aunque puede haber cierta pérdida de actividad catalítica, es gradual y puede ser predicha y fácilmente corregida en el esquema analítico mediante comparación de la respuesta con patrones del analito de concentración conocida.

### 10.2.3 TRANSDUCCIÓN

Los cambios producidos por la interacción del analito con el bio-receptor deben ser transformados en una señal eléctrica mediante algún dispositivo transductor. Para ello existen distintas técnicas que permiten obtener señales de calidad suficiente para establecer correlaciones con la cantidad del analito a ser determinado. A continuación se describen las más conocidas.

Técnicas amperométricas. Las técnicas amperométricas se basan en la detección de compuestos electroactivos que intervienen en el proceso de bio-reconocimiento de un analito dado. Por compuesto electroactivo se entiende todo compuesto con capacidad de ceder o tomar electrones en sus moléculas bajo la acción de un potencial eléctrico adecuado. Este comportamiento de los compuestos electroactivos es la base del funcionamiento de las celdas electroquímicas cuyo esquema básico se muestra en la Figura 10.4.

En estas celdas, una corriente eléctrica se origina como resultado de reacciones químicas que las sustancias electroactivas experimentan sobre la superficie de los dos electrodos que forman parte de la celda. Para la determinación de glucosa, los compuestos que intervienen en la reacción (1) son electroactivos y la aplicación

de una diferencia de potencial entre los dos electrodos genera una corriente como resultado de las siguientes semirreacciones:

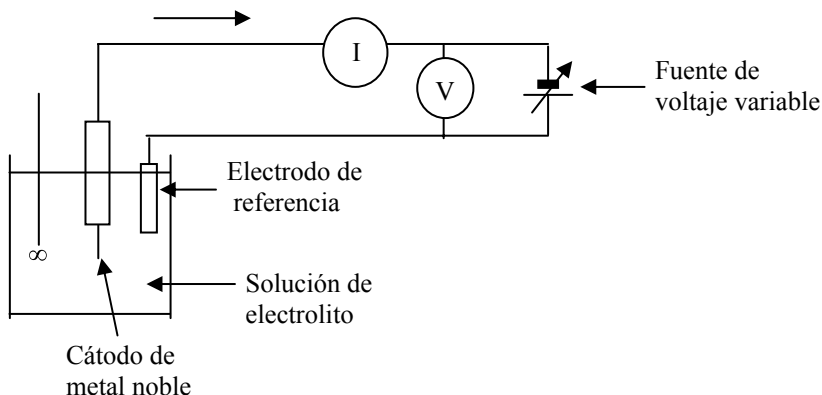
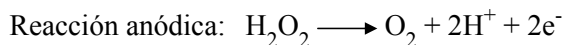
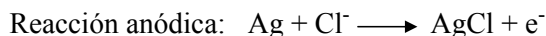
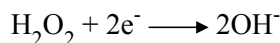
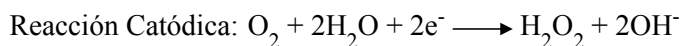


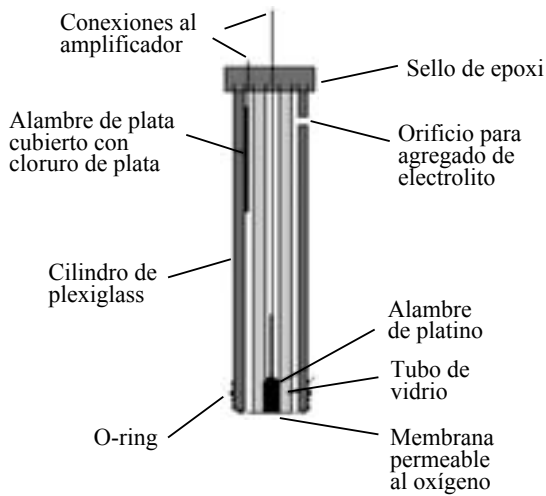
Figura 10.4 – Esquema básico de un circuito electroquímico.

Un control apropiado del potencial aplicado a la celda permite que la intensidad de la corriente resulte ser proporcional a la concentración de las especies electroactivas en un rango dado. En el caso de las semirreacciones antes descriptas el potencial al que se verifica la proporcionalidad es de +0,7 voltios. El mayor uso de este tipo de celdas es en la determinación del oxígeno disuelto en el agua. En este caso el voltaje aplicado es de -0,6 V y las reacciones que tienen lugar son las siguientes:



Dado que el oxígeno también interviene en la reacción (1), la medida de su concentración bajo la aplicación del voltaje de -0,6 V puede ser utilizada para la determinación de la concentración de glucosa. De modo que la misma celda, formando parte de una sonda de biosensor, puede ser operada a potenciales diferentes para obtener una respuesta proporcional a la cantidad de un analito determinado. Para su uso en la medición de oxígeno y como biosensor, esta celda tiene un tamaño reducido que facilita su transportabilidad y manejo. En la Figura 10.5 se muestra el electrodo de Clark que fue utilizado en la construcción del primer biosensor para medición de glucosa. Este utiliza un electrodo de platino en forma de disco y un electrodo de plata en forma de anillo que rodea al de platino. Ambos electrodos están

sumergidos en una solución de un electrolito y conectados eléctricamente al circuito externo. Este conjunto está separado de la solución de medida por una membrana permeable a las sustancias electroactivas tales como el  $H_2O_2$  o el oxígeno. Entre esa membrana y una segunda se ubica el bio-receptor. La respuesta de este tipo de sensores es lineal en rangos de 0 a 500 mg/L con tiempos de respuesta no mayores a 10 minutos. También son usados para otro tipo de analitos de interés en medicina, tales como sucrosa, lactosa, etanol y L-lactato, los que mediante contacto con la enzima adecuada dan lugar a la formación de peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ).



**Figura 10.5 – Electrodo de Clark.**

Técnicas Potenciométricas. Las técnicas potenciométricas se basan en el uso de electrodos selectivos de iones. En su forma más simple (Figura 10.6), estos electrodos tienen una delgada membrana de vidrio a través de la cual se produce el transporte de iones. Un potencial eléctrico es generado entre un electrodo interno de Ag/AgCl sumergido en ácido clorhídrico diluido y un electrodo de referencia externo. Este potencial viene dado por la siguiente expresión:

$$E = E_o + \frac{RT}{zF} \ln([i])$$

donde E es el potencial medido (en voltios),  $E_o$  es una constante característica para el sistema, R es la constante de Regnault, T es la temperatura absoluta (K), z es la carga iónica, F es la constante de Faraday e  $[i]$  es la concentración de las especies iónicas libres. Esto significa, por ejemplo, que hay un aumento en el potencial eléctrico de 59 milivoltios por cada década de aumento en la concentración de la especie iónica **i** a 25°C. La dependencia logarítmica del potencial con la concentración iónica es responsable del amplio rango de análisis y de la baja precisión y repetibilidad de

estos sensores. El rango normal de detección es  $10^{-4}$  -  $10^{-2}$  M, aunque algunos pueden alcanzar un rango menor. El tiempo típico de respuesta está entre uno y cinco minutos, permitiendo unos 30 análisis por hora.

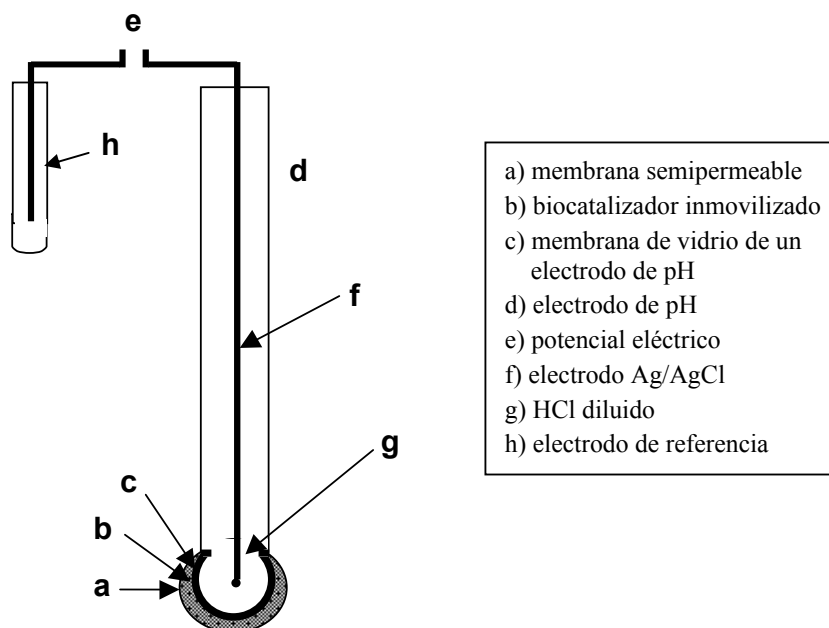


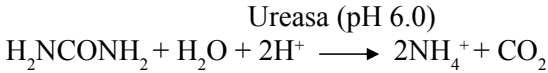
Figura 10.6 – Biosensor potenciométrico.

Hay varios tipos de electrodos selectivos de iones que se usan en biosensores:

- i) electrodos de vidrio para cationes (ejemplo el electrodo normal de pH).
- ii) electrodos de vidrio, para medida de pH cubiertos con una membrana permeable selectiva a gases como  $\text{CO}_2$ ,  $\text{NH}_3$  o  $\text{H}_2\text{S}$ . La difusión del gas a través de la membrana causa un cambio en el pH de una solución entre la membrana y el electrodo, el cual es luego determinado.
- iii) electrodos de estado sólido, en donde la membrana de vidrio es reemplazada por una fina membrana de un conductor específico de iones hecho de una mezcla de sulfuro de plata y un haluro de plata.

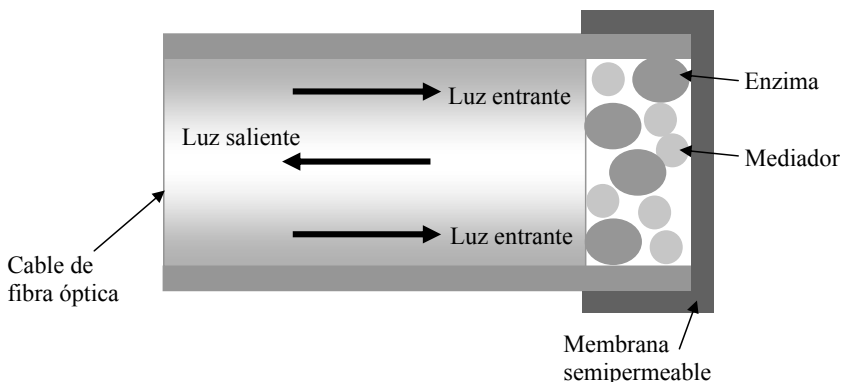
Para la construcción de un biosensor, la enzima es inmovilizada mediante membranas junto a la membrana de vidrio. En el ejemplo de la determinación de glucosa, el electrodo de pH generará un potencial eléctrico proporcional a la cantidad de iones hidrógeno producidos en la reacción (1) catalizada por la enzima glucosa oxidasa.

Otros analitos han podido ser determinados por potenciometría. Por ejemplo, la urea en sangre se descompone por la enzima ureasa según la reacción química:



Mediante un electrodo sensible al ión amonio ( $\text{NH}_4^+$ ) o al amoníaco se puede medir la concentración de estas sustancias y correlacionarlas con la de la urea en la sangre. Para medir amoníaco se requiere una membrana microporosa permeable sólo al gas amoníaco. La principal limitación de los electrodos potenciométricos es la interferencia de otros iones que siempre están presentes en medios biológicos (principalmente iones potasio y sodio).

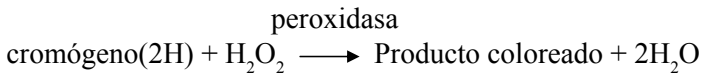
Técnicas fotométricas. Las técnicas fotométricas se basan en la medida de la luz procedente de interacciones químicas entre el analito y el bio-receptor en presencia de sustancias denominadas “cromógenos”. Estas sustancias tienen la propiedad de cambiar de color o dar lugar a fluorescencia o luminiscencia ante un cambio en el medio, tal como el cambio de pH, o por reacción química con compuestos (por ejemplo con el peróxido de hidrógeno). Estos biosensores ópticos representan versiones miniaturizadas de los clásicos espectrofotómetros que constan de una fuente de luz de una longitud de onda particular (o una franja dada), un medio de canalizar la luz hasta la muestra y un medio de medir la intensidad de la luz que pasa o se refleja en la muestra (Figura 10.7). La guía de luz está en contacto con la muestra mediante un cable de fibra óptica recubierto en uno de sus extremos con el bioreceptor y el cromógeno. La luz es introducida en la muestra a través de la fibra. Dependiendo de la longitud de onda, las moléculas del cromógeno presentes en la superficie de la fibra absorberán ciertas longitudes de onda. La luz que atraviesa o se refleja en la capa del bio-receptor dará lugar entonces a un espectro diferente al de la luz incidente. Para la determinación de glucosa, cuando la sonda es sumergida en la muestra, el espectro del cromógeno cambiará en función de la cantidad del analito que reacciona con la glucosa oxidasa. La diferencia es medida y comparada con la obtenida con una referencia conocida, dando así un valor de la cantidad del analito.



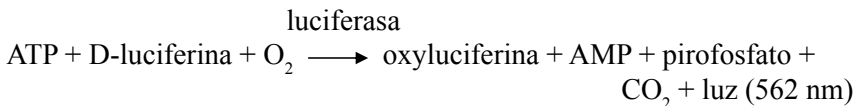
**Figura 10.7 – Biosensor óptico.**



Las técnicas fotométricas se aplican también en los biosensores de las tirillas de papel descartable y su principal uso es en el monitoreo de sangre para personas diabéticas. Las tirillas contienen la enzima glucosa oxidasa y horseradish peroxidasa, junto con un compuesto cromógeno (por ejemplo o-toluidina o 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina). El peróxido de hidrógeno producido por la oxidación aeróbica de la glucosa de la sangre oxida al cromógeno débilmente coloreado dando otro fuertemente coloreado.



Se realiza la medición de la coloración por técnicas de reflectancia, aunque se usa a menudo una comparación visual con una serie de patrones de distinta coloración. Una amplia variedad de tirillas con otro tipo de enzimas están disponibles en el mercado. Otros biosensores en base a la medición de luminescencia con el uso de la enzima denominada luciferasa (Photinus-luciferin 4-monooxygenasa) están siendo desarrollados para detectar la presencia de bacterias en muestras clínicas o en alimentos.



La luz producida puede ser detectada fotométricamente con un sistema de alto-voltaje a base de un tubo fotomultiplicador o con un sistema más económico de bajo voltaje a base de un fotodiodo. La sensibilidad de estas técnicas son del orden de  $10^4$  células/ml.

Otras técnicas de transducción. Mencionaremos brevemente otras técnicas que han sido utilizadas para generar señales a partir de cambios de alguna propiedad del sistema siempre que se produce la interacción analito-bio-receptor:

- i) Transductores piezoeléctricos. Utilizan dispositivos sensibles a cambios de masa.
- ii) Conductimetría. Basadas en el cambio de conductividad eléctrica debido a la migración de iones.
- iii) Medidas de capacitancia. Debidas a cambios en la constante dieléctrica en las vecindades del bio-receptor. Las reacciones antígeno-anticuerpo es un ejemplo de aplicación de esta técnica
- iv) Termometría. Basados en la detección de pequeños cambios de temperatura que tienen lugar cuando el analito interacciona con el bio-receptor.
- v) Transistores de efecto de campo (FET). Usados en la industria de semiconductores capaz de detectar cambios en la concentración de iones.

### 10.2.4 TRATAMIENTO DE SEÑALES

La señal obtenida en la transducción está fuertemente condicionada por varios parámetros físicos como los que se mencionan en la Tabla 10.1 y no analizaremos en detalle el significado de cada uno de ellos. En general, la señal es de baja intensidad y superpuesta a una señal de ruido alta, conteniendo una línea de base con oscilaciones aleatorias de alta frecuencia. El procesamiento de esta señal normalmente requiere la sustracción de la señal de la línea de base y su posterior amplificación y filtrado electrónico para eliminar señales indeseables. La relativamente lenta respuesta de los biosensores facilita el problema de filtración de señales aleatorias. Según el tipo de aplicación, la señal analógica puede ser enviada directamente o digitalizada y pasada a un microprocesador para su procesamiento y conversión en unidades de concentración y salida a un display o sistema de almacenamiento de datos.

**Tabla 10.1 – Parámetros que afectan la magnitud y tiempo de respuesta de la señal de un biosensor**

- Difusividad de las sustancias a través de las membranas. Determina la resistencia al pasaje del analito y de los productos.
- Difusividad de la capa de enzima.
- Cantidad y distribución de la enzima en la capa inmovilizada.
- Superficie de contacto de los electrodos con la enzima

Como ejemplo describiremos un circuito utilizado para amplificar la corriente de un sensor amperométrico. La corriente es primero convertida a voltaje por el circuito mostrado en la Figura 10.8 (la primera mitad de un amplificador operacional LF412). Este circuito tiene una ganancia de  $10^7$ :  $V_1 = I * 10^7$ . Por lo tanto, un sensor que genere una corriente de 0.1 micro amperio producirá una salida de -1V en el pin 1 del LF412 (notar que R1 puede ser cambiado para obtener otra ganancia de amplificación). La próxima etapa es un amplificador inversor con ganancia. La salida de esta etapa es:

$$V_2 = V_1 * (R2/1000) = 10.000 \times R2$$

donde R2 es la resistencia en el lazo de realimentación, que puede ser ajustado. La aplicación del voltaje de polarización es hecho por un regulador de voltaje 79L05 que convierte el voltaje de entrada de -12V a -5V. En la salida del 79L05, un divisor de voltaje (R3) es usado para convertir -5V a -0.7V, que es luego aplicado a la entrada positiva del LF412. La salida de voltaje V2 puede ser leída ya sea con un voltímetro o con una computadora equipada con un conversor análogo-digital.

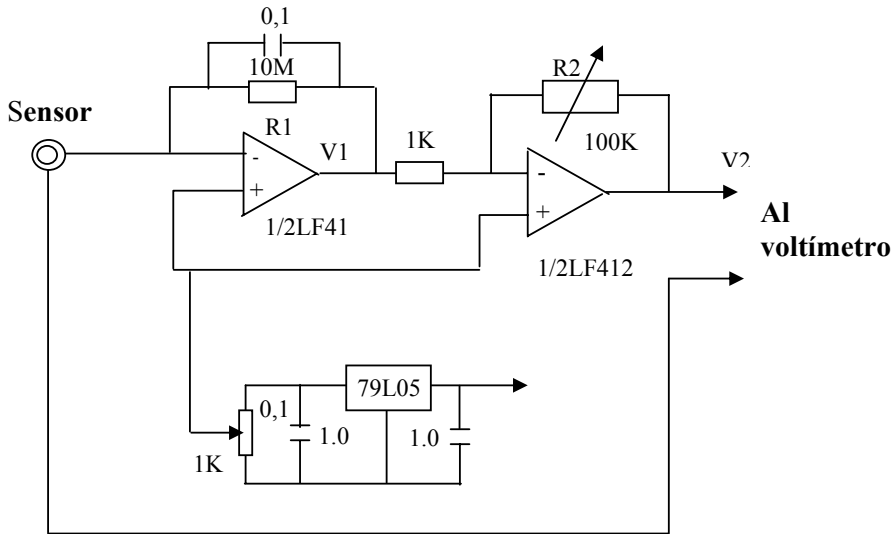


Figura 10.8 – Circuito para conversión de corriente a voltaje.

### 10.3 EVOLUCIÓN DE BIOCENSORES

Las técnicas amperométricas son las que más han sido usadas como transductores de biosensores desde su origen en la década de 1960. Sucesivas mejoras han sido introducidas en los métodos de integración del bio-receptor y el transductor, dando origen a 3 diferentes generaciones de biosensores. La primera generación es la basada en el uso de membranas y polímeros para mantener el bio-receptor anexo al resto del dispositivo electrónico. La transducción tiene lugar a partir de compuestos electroactivos formados en las reacciones entre analito y bio-receptor. Los ejemplos mostrados en este capítulo pertenecen mayoritariamente a esta primera generación. En la segunda generación se incorporan compuestos “mediadores” que transfieren electrones directamente desde la enzima al electrodo. De esta forma no es necesario recurrir a productos de la reacción del analito para la transducción. El uso de mediadores también permitió eliminar el problema generado por la dependencia que tiene la señal de la concentración del oxígeno disuelto en la solución del analito antes de comenzar la medida. También han sido importantes para la miniaturización de los dispositivos. Un conjunto de compuestos denominados “ferrocenos” reúnen las propiedades requeridas para los mediadores (inercia química, solubilidad, regenerabilidad). Otra gran ventaja que se ha encontrado con el uso de mediadores es la reducción del potencial de oxidación requerido, lo que reduce significativamente el problema de interferencia de otros compuestos presentes en fluidos biológicos. Para representar la participación de los mediadores se recurre a esquemas como el de la Figura 10.9.

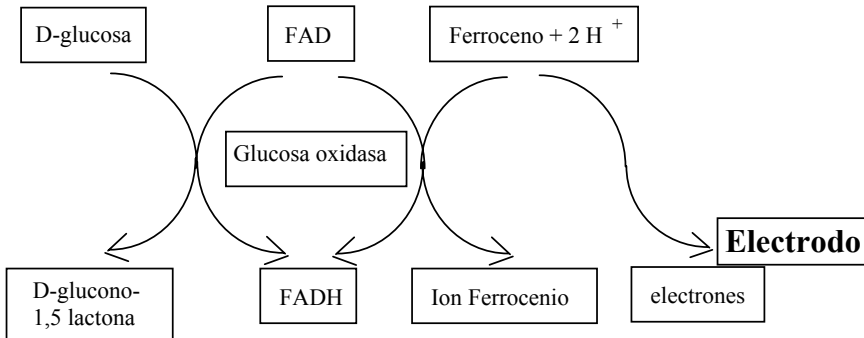


Figura 10.9 – Esquema de funcionamiento de mediadores.

En la tercera generación de biosensores la remoción de electrones desde la enzima se hace sin necesidad de mediadores. En general, la transferencia directa de electrones entre la enzima y el electrodo no es posible debido a la falta de conductividad de la matriz proteínica que compone la enzima. Sólo ciertas enzimas exhiben propiedades conductoras debido a la ubicación periférica de centros redox en la molécula. Basándose en estas observaciones se han desarrollado tratamientos sofisticados que modifican parte de la estructura molecular de una enzima por introducción de complejos del tipo ferroceno en su estructura. De esa forma la enzima desarrolla propiedades conductoras. También se recurre a conexiones eléctricas al electrodo mediante moléculas de polímeros conductores y con la suficiente flexibilidad como para amoldar su forma a la de la enzima. La funcionalización de la superficie del electrodo con reactivos especiales también permite fijar la enzima directamente.

### 10.3.1 PRESENTE Y FUTURO DE BIOSENSORES

Impulsado por las perspectivas de aplicación a otras áreas de actividad, así como por la concreción de nuevos diseños, la investigación en biosensores ofrece oportunidades de estudio en muchas disciplinas. Mencionaremos a continuación algunos ejemplos:

#### Materiales de construcción

**Polímeros.** La importancia de los polímeros se aprecia en las varias funciones que cumplen en la construcción de una sonda para biosensor: inmovilización de la enzima, permeación selectiva del analito, mediación eléctrica entre la enzima y los electrodos. Distintos tipos de polímeros son descritos en la bibliografía para estos fines. Por un lado se tienen las resinas epoxi en las que es necesario incorporar polvo de grafito, junto con la enzima para lograr conductividad eléctrica entre los electrodos. Por otra parte se tienen los polímeros conductores que tienen la capacidad de retener electrostáticamente distintos compuestos como ferrocianuro o ferrocenos que actúan como mediadores. Las limitaciones de estos filmes de polímero es que pueden ser degradados por el peróxido de hidrógeno y además pueden desprender

los grupos retenidos mediante intercambio con aniones presentes en el medio. Si se realiza la unión covalente se puede evitar este último problema pero el proceso es complejo. Otro polímero bastante usado es el nafion, un polímero cargado negativamente y que es aplicado a la superficie del electrodo. Su principal función es retener electrostáticamente la enzima y repeler sustancias interferentes tales como ácido ascórbico y úrico. También se conoce el uso de polímeros inorgánicos preparados por técnicas Sol-Gel. Mediante el uso de estas técnicas se obtienen filmes de muy pequeño espesor y con elevada porosidad apropiados para la preparación de sondas de pequeño tamaño. Estos sólidos son preparados a partir de soluciones en las que también se incorporan la enzima y el polvo de grafito, siendo este último necesario para lograr conductividad eléctrica. La elección del tipo de polímero estará determinada por el tipo de sustancia a analizar y por las interferencias que es necesario eliminar. Los polímeros de teflón y polietileno permiten el paso de oxígeno, los de policarbonato son permeables a la glucosa, pero no a las proteínas, los de acetato de celulosa son permeables al peróxido de hidrógeno.

### **Bioreceptores y mediadores**

La combinación de dos o más tipos de enzimas puede mejorar las condiciones de funcionamiento de un biosensor. Un ejemplo es el uso de la enzima horseradish peroxidasa (HP) junto con la glucosa oxidasa en la determinación de glucosa. En su estructura, la HP tiene grupos que permiten la transferencia directa de electrones al electrodo. Su utilización permite reducir el potencial aplicado al electrodo y evitar la interferencia de otras sustancias. Otro ejemplo es el análisis de colesterol para el cual se requieren 2 enzimas: colesterol esterasa y colesterol oxidasa. Distintos compuestos son empleados como mediadores. En general son compuestos organometálicos con bajo potencial redox e independiente del pH. Sistemas de reconocimiento de analitos mediante el uso de anticuerpos y proteínas receptoras están siendo crecientemente incorporadas en biosensores para uso en biomedicina.

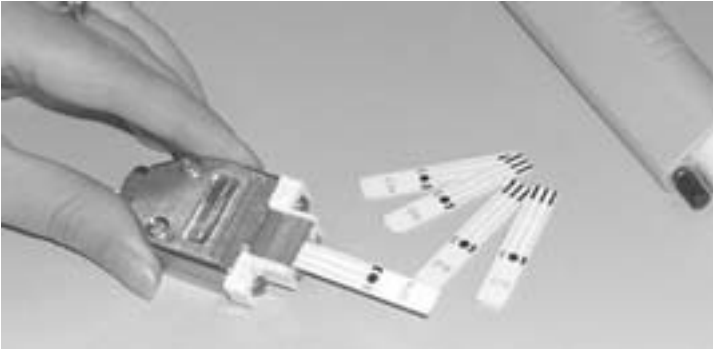
### **Electrodos**

Son construidos con metales tales como platino, oro, grafito, óxidos semiconductores. Una mención aparte merecen los electrodos de pasta de carbón que incorporan la enzima, mediadores y el carbón grafitizado como conductor eléctrico, todo lo anterior en una matriz polimérica. Distintos diseños de este tipo de electrodo permiten mejorar la estabilidad, selectividad y repetibilidad de las medidas.

### **Miniaturización**

La aplicación de técnicas de fabricación por circuitos impresos ha permitido obtener electrodos de muy pequeño tamaño y de bajo costo. Esto es considerado de importancia clave para la comercialización a gran escala debido fundamentalmente a la vida útil limitada de los electrodos. Ello es debido a los procesos de desactivación

del bio-receptor y su reemplazo es, entonces, inevitable luego de un cierto número de medidas. El uso de electrodos descartables bajo forma de tirillas es ya común en los biosensores que se comercializan para la medición de glucosa (Figura 10.10).



**Figura 10.10 – Electrodo descartable para biosensores** (extraído del sitio [www.palmsens.com/docs/PS\\_Florence\\_electrodes.doc](http://www.palmsens.com/docs/PS_Florence_electrodes.doc); acceso el 29/06/2004)

### **Biosensores implantables**

La regulación de dosis de insulina necesaria para las personas con diabetes requiere varias mediciones por día. Los riesgos de hipoglicemia son elevados y un monitoreo continuo contribuiría eficazmente a la adecuación de la administración de insulina. El uso de biosensores implantados en el tejido subcutáneo es una de las alternativas que más ha sido explorada para el monitoreo continuo. Varios inconvenientes deben ser resueltos como la biocompatibilidad de los materiales, miniaturización adecuada de la sonda, estabilidad de la señal. En este último sentido se han alcanzado períodos de utilización de hasta 24 horas, luego de lo cual, la deriva progresiva de la señal acarrea apartamientos significativos de la medida. Los inconvenientes de los biosensores implantables han planteado el desafío de desarrollar biosensores no invasivos para los mismos fines. En tal sentido, un dispositivo que combina la extracción electrosmótica de glucosa y su posterior medida por un biosensor ha dado lugar a un instrumento con aspecto de reloj de pulsera capaz de suministrar 3 lecturas de nivel de glucosa por hora durante un período de 12 horas de monitoreo continuo.

---

## **10.4 COMENTARIOS FINALES**

---

En los últimos cuarenta años se han realizado importantes progresos en el desarrollo de biosensores para aplicaciones biomédicas: se ha mejorado la confiabilidad de las medidas, se han reducido costos mediante nuevas técnicas de construcción y se ha ampliado el espectro de aplicaciones. Debido a la rapidez de las medidas, el bajo costo y la gran sensibilidad, los biosensores están llamados a ocupar espacios crecientes en sistemas de monitoreo continuo, remoto e in situ. Aunque la

determinación de glucosa sigue siendo la mayor aplicación de los biosensores, la necesidad de diagnósticos rápidos y seguros existe en un gran número de áreas de la medicina, principalmente en el área de cuidados intensivos, donde cada segundo es importante: química básica de la sangre, marcadores de infartos de miocardio, monitoreo de administración de drogas. En un nivel de menor urgencia están los diagnósticos de enfermedades infecciosas, los marcadores de cáncer y el análisis de niveles de hormonas. En la química de la sangre, moléculas complicadas como la creatinina, la urea o el etanol también pueden ser determinadas con biosensores. Para las proteínas, su reconocimiento por bio-receptores específicos es la base de los biosensores basados en anticuerpos, que a menudo es la única forma de detección específica. La generalización del uso de arreglos de biosensores, junto a sistemas más rápidos y económicos para el procesamiento, transmisión y archivo de datos, es el desafío a enfrentar para que en el futuro los biosensores sean la base de un gran conjunto de sistemas de monitoreo integral en tratamientos clínicos.

---

## 10.5 BIBLIOGRAFÍA

---

- Biosensors; Prof. Raj Mutharasan (responsable del sitio); [http://www.drexel.edu/academics/coe/ce/web\\_books/EngBio/Hidden/sensr/tocsenf.HTM](http://www.drexel.edu/academics/coe/ce/web_books/EngBio/Hidden/sensr/tocsenf.HTM); con acceso el 22/06/2004.
- Biosensors: a brief tutorial; Medical Device Technology 1994; <http://www.fraserclan.com/biosens1.htm>; acceso el 22/06/2004.
- Biosensors; C.Tonnesen, G. Withrow; <http://www.hitl.washington.edu/scivw/EVE/I.D.1.c.Biosensors.html>; acceso el 22/06/2004.
- Elements of biosensor construction; J. Daves, D. Huw Vaughan,, M.F. Cardosi; *Enzyme and Microbial Technology*, 17 (1995) 1030-1035.
- Glucose Biosensors: 40 Years of advances and Challenges; Joseph Wang; *Electroanalysis* 13(12) (2001) 983-988.
- Sensors for glucose monitoring: technical and clinical aspects; T Koschinsky, L. Heinemann; *Diabetes/ Metabolites Research and Reviews* 17 (2001) 113-123.
- Enzyme-Based Biosensors for in Vivo measurements; George S. Wilson, Yibai Hu, *Chemical Reviews* 100 (2000) 2693-2704.
- Glucose Biosensors based on oxygen electrode with Sandwich-Type Membranes; S. Yang, P. Atanasov, E. Wilkins; *Annals of Biomedical Engineering*, 23 (1995) 833-839.
- Solvent-resistant carbon electrodes screen printed onto plastic for use in biosensors; S. Kroger, A.P.F. Turner; *Analytica Chimica Acta* 347 (1997) 9-18.
- Performance of subcutaneously implanted glucose sensors for continuous monitoring; M. Gerritsen, J.A. Jansen, J.A. Lutterman; *The Netherlands Journal of Medicine* 54 (1999) 167-179.
- Biosensors: Past, Present and Future; A.P.F. Turner (responsable del sitio); <http://www.cranfield.ac.uk/biotech/chinap.htm>; acceso el 22/06/2004.
- Application of conducting polymers to biosensors; M. Gerard, A. Chaubey, B.D. Malhotra; *Biosensors&Bioelectronics* 17 (2002) 345-359.
- Sol-gel encapsulation of lactate dehydrogenase for optical sensing of L-lactate; *Biosensors&Bioelectronics* 17 (2002) 323-330.
- Detection of Hypoglycemia with the GlucoWatch Biographer; K.R. Pitzer, S. Desai, T. Dunn, S. Edelman, Y. Jayalakshmi, J. Kennedy, J. A. Tamada, R.O. Potts; *Diabetes Care* 24 (2001) 881-885.
- Biosensor arrays for simultaneous measurement of glucose, lactate, glutamate, and glutamine; I. Moser, G. Jobst, G. A. Urban; *Biosensors&Bioelectronics* 17(4) (2002) 297 – 302.

## INSTRUMENTACIÓN DEL LABORATORIO CLÍNICO

**Horacio Venturino**

---

En el Laboratorio Clínico se utilizan decenas de instrumentos, en su mayoría de medición. Se trata de instrumentos complejos que combinan electrónica, electromecánica, mecánica, hidráulica, neumática, óptica y otras ramas de la física. Adicionalmente, dado que el objetivo de la mayoría es hacer análisis de sustancias biológicas, utilizan diferentes principios de medición físico-químicos y biológicos. La descripción de todos estos instrumentos excede ampliamente las posibilidades del presente capítulo que, por su carácter introductorio, se centrará en los conceptos y principios fundamentales, comunes a la mayoría de los instrumentos, para luego tratar los equipos principales más utilizados.

---

### **11.1 CONCEPTOS BÁSICOS DEL INSTRUMENTAL DE LABORATORIO**

Las enfermedades causan cambios en el complejo bioquímico del cuerpo humano. Muchos de estos cambios pueden ser detectados por alteraciones en la concentración de sustancias en los fluidos biológicos, especialmente los extracelulares. Estos contienen una gran cantidad de sustancias de interés y en algunos casos células y seres vivos exógenos como bacterias y hongos por ejemplo. El Laboratorio Clínico se encarga de analizar muestras obtenidas de pacientes para determinar la concentración de esos elementos, a fin de proporcionar información que contribuya a diagnosticar, seguir la evolución, controlar tratamientos y/o prevenir enfermedades.

#### **11.1.1 SECCIONES DEL LABORATORIO CLÍNICO**

Las principales secciones del laboratorio clínico con sus sub-secciones son:

- Bioquímica
  - Química Clínica
  - Inmunodiagnóstico
  - Endocrinología
  - Electroforesis
- Hematología
  - Contadores de células sanguíneas



- Coagulación
- Agregación plaquetaria
- Serología
- Microbiología
  - Bacteriología
  - Parasitología
  - Micología
  - Virología
- Biología molecular
- Banco de sangre
  - Clasificación de grupos sanguíneos
  - Detección de enfermedades infecciosas

La sección de **Química Clínica** analiza suero (sangre sin células ni fibrina), orina, líquido cefalorraquídeo y otros fluidos orgánicos, para determinar la concentración (análisis cuantitativo) y/o la presencia por arriba o por debajo de un nivel umbral (análisis cualitativo), de una gran cantidad de sustancias de interés diagnóstico.

La sección de **Hematología** determina la cantidad y características de las células sanguíneas de las tres grandes series: roja (glóbulos rojos y otras), blanca (glóbulos blancos y otras) y plaquetaria. Además evalúa la función de la coagulación y la agregación de las plaquetas, ambas esenciales para mantener la sangre confinada en los vasos sanguíneos.

La **Serología** utiliza técnicas que se basan en la detección de reacciones antígeno – anticuerpo. En general, para detectar enfermedades de tipo autoinmunitario y algunas infecciosas.

La sección de **Microbiología** analiza fluidos, tejidos y desechos orgánicos para determinar la presencia de microorganismos patógenos de varios tipos. Por ejemplo bacterias, virus, parásitos y hongos.

**Biología Molecular** es la sección que se especializa en una técnica que ha revolucionado la microbiología, la oncología, la medicina forense, la criminología y hasta la arqueología. En creciente utilización, se basa en la detección y multiplicación de sectores específicos de ADN. La técnica más utilizada se basa en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) sobre un fragmento deseado de la molécula de ADN. Es utilizada para infectología en la detección de células, bacterias, hongos y virus, para detección del cáncer, enfermedades genéticas, identificación de personas, parentescos y otras aplicaciones. Cuando se quiere estudiar RNA es necesario hacer primero una transcripción del fragmento a ADN.

El **Banco de Sangre** clasifica el grupo sanguíneo de la sangre donada que guarda en reserva, y realiza pruebas buscando enfermedades infecciosas, habitualmente SIDA, Hepatitis B y C.

La mayoría de los instrumentos del laboratorio están en las secciones de Química Clínica y Hematología. Sin embargo, la presencia de instrumentos de análisis clínico

no se limita al laboratorio, hay equipos de análisis clínico dispersos en otros sectores del hospital, como por ejemplo analizadores de gases en sangre y pH, electrolitos, coagulación básica, marcadores cardíacos, glucómetros y multianalizadores portátiles, entre otros. Son utilizados en lo que se denomina NPT “Near Patient Testing” o sea el conjunto de determinaciones hechas al lado del paciente.

### 11.1.2 INSTRUMENTOS DEL LABORATORIO CLÍNICO

Los equipos médicos pueden clasificarse en dos grandes grupos: Los “diagnósticos” cuyo fin es recabar información sobre el estado del paciente y los “terapéuticos” que actúan sobre él produciendo un efecto correctivo o paliativo. Entre los primeros valen como ejemplos el electrocardiógrafo y la radiografía. Entre los segundos el riñón artificial, el desfibrilador y el electrobisturí.

Los instrumentos de laboratorio son en cambio exclusivamente del tipo “diagnóstico” y presentan las siguientes características generales:

- Control electrónico basado en uno o más microprocesadores y/o en una PC.
- Hidráulica o “fluídica” para el transporte, y mezcla de muestras y reactivos
- Robótica de complejidad variable para ejecutar las tareas mecánicas requeridas
- Sistema/s específico/s de medición adecuado/s a el/los analito/s a medir: “cámara/s de medición”
- **Entradas:** muestras, calibradores, controles de calidad, reactivos, teclados, lectores de códigos de barras, recepción de datos desde LIS (Sistema de Información de Laboratorio) y lectoras de CD para actualización del software y firmware.
- **Salidas:** resultados por pantallas, impresoras y envío serial al LIS.

El esquema de la Figura 11.1 muestra un **analizador típico** en el entorno de la necesidad clínica que satisface, así como las funciones típicas que realiza para obtener el resultado. En gris, las acciones que corresponden al laboratorio clínico.

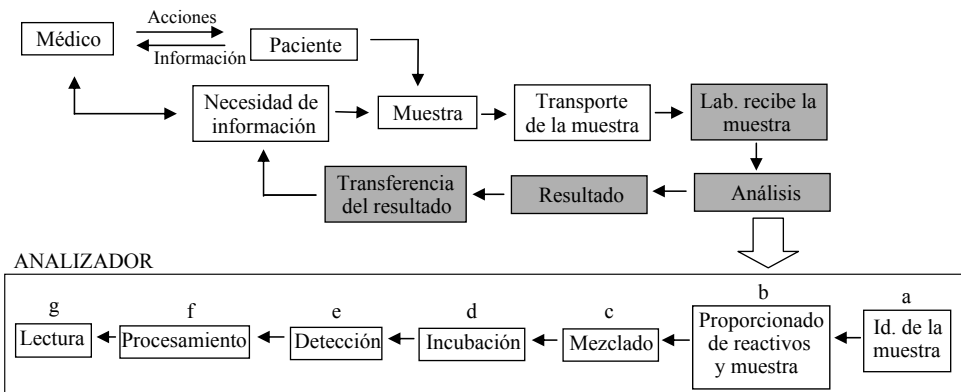


Figura 11.1 – El analizador en el entorno clínico y las fases que realiza.

Antes de describir las fases del trabajo de un analizador típico, es necesario definir algunos términos.

### 11.1.3 TERMINOLOGÍA

**Analito:** También llamado “Test”, “Parámetro” o “variable analítica”, es la sustancia problema cuya presencia o concentración se desea determinar. Son en su mayoría sustancias intermedias o finales de alguna de las muchas cadenas bioquímicas del metabolismo.

**Muestra:** Porción de fluido, gas, tejido o residuo orgánico tomado del paciente, en la cual se determinarán uno o más analitos.

**Reactivos:** Son sustancias que se agregan a la muestra para que reaccionen con el analito y provoquen un cambio en la propiedad a la que es sensible el método de medición utilizado. Son diversas sustancias, inorgánicas y orgánicas, simples o complejas. Pueden ser enzimas o anticuerpos. Habitualmente se usan de uno a tres reactivos para cada analito a medir. La relación de volúmenes entre reactivos y muestras es un factor crítico, predefinido para la prueba a realizar, que debe ser respetado absolutamente. Los reactivos deben conservarse en la forma recomendada y utilizarse dentro del plazo estipulado, de lo contrario se alteran e inutilizan.

**Consumibles:** Son partes como cubetas, cartuchos, sellos, puntas, tubos, etc. que se consumen y/o desgastan con el uso y deben ser repuestas periódicamente por el usuario. En su mayoría son piezas de plástico.

**Sistemas “abiertos” y “cerrados”:** Se les llama “abiertos” a los analizadores que pueden trabajar con reactivos, controles, calibradores y/o consumibles de muchas fuentes. Son sistemas “cerrados” los que utilizan exclusivamente insumos provistos por el fabricante del instrumento.

**Sistema de medida relativo:** Los analizadores del laboratorio clínico son sistemas de medida relativos, es decir que los resultados de las muestras problema se calculan en base al resultado obtenido por el sistema al medir valores conocidos (de muestras llamadas “patrones”, “calibradores” o “estándares”). Estos sistemas requieren ser calibrados periódicamente para cada analito que miden. Trataremos el tema de la calibración más adelante.

**Automatización:** La gran mayoría de los equipos del laboratorio clínico actual son automatizados. El término se refiere al reemplazo de instrumentos de medición manuales por otros, diseñados para seguir repetida y automáticamente la secuencia predeterminada de operaciones individuales requerida para la obtención de los resultados. Reproducen la secuencia manual óptima para efectuar cada análisis. Aumentan la eficiencia, la velocidad, la reproducibilidad y reducen los errores.

**Multianalizador:** Analizador automático que utilizando uno o más métodos de medición puede medir muchos analitos diferentes. En los laboratorios de porte

grande y mediano se utilizan habitualmente multianalizadores de química clínica, de hematología, de inmunología, de coagulación, de orina y de biología molecular.

#### **11.1.4 FASES DE TRABAJO DE UN ANALIZADOR TÍPICO**

Entendemos didáctico describir las funciones que realiza un analizador típico, que corresponde aproximadamente a un multianalizador bioquímico o inmunológico.

**Identificación de la muestra.** La muestra que entra al analizador debe ser identificada en cuanto al paciente del cual proviene y a los analitos que se han de medir. La identificación puede ser manual es decir, se ingresa vía teclado o si la muestra viene etiquetada con un código de barras, el analizador mismo la lee mediante un lector incorporado. La tendencia es hacia el uso de códigos de barras. Como veremos más adelante, los equipos actuales están conectados a un sistema de información de laboratorio o LIS. Una vez leído el código de barras de la muestra, el analizador consulta al LIS respecto a qué analitos medir.

**Proporcionado de muestra y reactivos.** Es la toma y dispensado de la muestra y de los reactivos para hacer la reacción a medir. El analizador toma una fracción de la muestra, de volumen predeterminado y la coloca en un receptáculo apropiado llamado “cubeta de reacción”. Luego hace lo propio con uno o más reactivos que corresponden a la determinación del analito a medir, y los coloca también en la cubeta de reacción. Los volúmenes de muestra y reactivos son diferentes, siendo los de muestra habitualmente menores. Como se indicó, la relación de volúmenes es crítica y su exactitud depende de la precisión y exactitud de los sistemas de proporcionado, normalmente jeringas o segmentos de tubos. El equipo incluye un habitáculo o rotor donde van los reactivos, habitualmente refrigerados (8 a 18°C) para prolongar su preservación. Como un multianalizador puede medir decenas de analitos y cada uno tiene sus propios reactivos, volúmenes de muestra y reactivos, temperatura y tiempo de incubación, lavados entre tomas, unidades para informar el resultado y otras varias características específicas del test, estos equipos tienen una base de datos en la que se especifican las condiciones para cada test. A estas tablas se les refiere con la denominación de “**metódicas**”. Los datos que contienen pueden venir prefijados de fábrica o ser ingresados por el usuario.

**Mezclado.** Tras el agregado de cada reactivo, el contenido de la cubeta de reacción es mezclado para asegurar una adecuada interacción entre las especies químicas presentes. Se hace mediante un agitador rotativo, por agitación de la cubeta, por la turbulencia creada por la adición misma de los reactivos, aspirando y reinyectando la mezcla o por simple difusión.

**Incubación.** Es un período de espera para dar tiempo a que tenga lugar la reacción química entre el analito problema en la muestra y los reactivos. El tiempo es variable pero habitualmente de 5 a 90 minutos. Se realiza a temperatura constante y controlada, habitualmente a 37°C. En algunos casos hay dos incubaciones, cada una tras el agregado de un reactivo. Se controla la temperatura mediante circuitos

que tienen resistores, transistores o elementos Peltier como actuadores y resistores NTC (“negative temperatura coefficient”), termocuplas o circuitos integrados termosensibles como sensores.

**Detección.** Es la cuantificación de la variable cuya amplitud es función de la concentración del analito a medir. Los métodos de detección empleados por los analizadores de laboratorio clínico son muy numerosos. Entre los utilizados con mayor frecuencia están la fotometría, espectrofotometría, potenciometría, amperometría, electroquimioluminiscencia, quimioluminiscencia, turbidimetría, conteo de partículas por impedancia y por difracción de luz láser, amplificación de ácidos nucleicos, inmunoturbidimetría, electroforesis, densitometría y otros. Más adelante en este capítulo trataremos algunos de ellos.

**Procesamiento.** Son pocos los instrumentos que informan como resultado directamente el valor que detectan. Lo normal es que haya un post-procesamiento cuyos objetivos son complementar el proceso de detección (por ejemplo, cálculo del área bajo una curva), la obtención de resultados en las unidades deseadas por el usuario (multiplicación del valor medido por un factor de correlación) y para compensar diferentes tipos de interferencias que afectan al método empleado.

**Lectura.** Nos referimos aquí a los métodos de presentación del resultado. Lo habitual es que los resultados se presentan al operador mediante pantallas de CRT (“Cathode Ray Tube”) o LCD (“Liquid Crystal Display”), displays LCD o de LEDs (“Light Emitting Diodes”). Los resultados se imprimen para dejar una copia documental en papel y cuando hay conexión a un LIS, se envían por comunicación serial.

### 11.1.5 REQUISITOS GENERALES Y CRITERIOS DE DISEÑO

Los equipos de laboratorio deben cumplir una serie de requisitos que surgen de la función a desempeñar y de las características del entorno en que se han de desenvolver. Estos requisitos deben ser considerados desde las etapas tempranas de la concepción de un instrumento de laboratorio clínico y no se limitan a lo estrictamente técnico.

**Conjunto funcional instrumento / insumos / operador:** Un concepto básico es que no se trata simplemente de un equipo (hardware y software) sino de un conjunto de tres factores, a saber: el instrumento mismo, sus reactivos, controles, calibradores, y muestras, y los operadores. La inadecuada ponderación y atención de cada uno resultarán en un sistema de pobre desempeño.

**Confiabledad:** Debido a que en base a los resultados de estos instrumentos se toman decisiones críticas para los pacientes, la exactitud y precisión de los resultados de las pruebas realizadas por el Laboratorio Clínico son de importancia crucial. Un resultado erróneo puede conducir a un desenlace trágico. Quienes diseñan, quienes operan y quienes mantienen estos instrumentos, deben tenerlo bien presente.

**Exactitud y precisión:** Para lograr exactitud los equipos deben ser precisos y ser calibrados regularmente contra calibradores confiables, trazables a patrones primarios o secundarios. Cada analito individual que el analizador mide debe ser calibrado con la frecuencia recomendada por el fabricante del equipo y/o del reactivo. La precisión se logra con un diseño adecuado, la construcción con materiales de calidad y el correcto mantenimiento. Es importante destacar que los analizadores de laboratorio no dan exactamente el mismo resultado cada vez que miden una misma muestra. A esto se le llama “dispersión de los resultados”. Se debe al gran número de variables involucradas en los procesos de medición electro – químico – biológicos y la existencia de ruido eléctrico e interferencias fisicoquímicas de diferente tipo. Dispersión es lo inverso a la reproducibilidad o repetibilidad.

A fin de establecer su buen funcionamiento, los equipos son probados antes de medir muestras de pacientes, haciendo determinaciones de muestras con valores conocidos es decir, hacer Control de Calidad. Este tema fundamental será tratado más adelante en el presente capítulo.

**Robustez:** Muchos instrumentos de laboratorio son sometidos a una pesada carga de trabajo. Frecuentemente trabajan las 24 horas incluyendo los fines de semana. Los operadores cambian y no todos los operan con el cuidado y conocimiento esperado. Con frecuencia no se les hace el mantenimiento preventivo que corresponde al usuario. Por ende, los equipos deben ser lo suficientemente robustos para mantener el funcionamiento y hacerlo de acuerdo a las especificaciones originales, aún en las circunstancias indicadas.

**Mínimo mantenimiento:** Dado que los mantenimientos correspondientes al usuario y al servicio técnico implican costos, tiempo fuera de servicio y que no siempre se hacen en la forma y la frecuencia adecuados, resulta ventajoso diseñar pensando en minimizar el mantenimiento necesario.

**Velocidad:** En situaciones clínicas críticas, la evolución del paciente depende de la rápida implementación de acciones terapéuticas cuya selección depende frecuentemente de los resultados de pruebas de laboratorio. Por esto, la rapidez con que un analizador obtiene los resultados es una característica importante. El rápido avance tecnológico de las últimas décadas ha permitido la introducción de equipos “automáticos”, que con una mínima participación del operador realizan rápidamente la mayoría de las acciones necesarias para determinar diferentes analitos sobre la muestra de cada paciente, de un grupo de muestras de pacientes.

**Servicio Técnico:** Todo equipo requiere reparaciones, mantenimiento preventivo, cambios de hardware y actualizaciones de software durante su vida útil. El diseño debe contemplar el permitir un acceso fácil a los distintos sectores del equipo y disponer de manuales de servicio claros, ordenados y completos. Debe haber procedimientos adecuados establecidos para cada tarea. Debe disponerse de un servicio técnico local, debidamente preparado, dotado de los repuestos, herramientas e instrumentos. El usuario adquiere una fuerte dependencia del buen funcionamiento

de los equipos y un analizador detenido que no pueda devolverse al servicio en un tiempo prudencial, ocasiona graves trastornos y pérdida de la credibilidad.

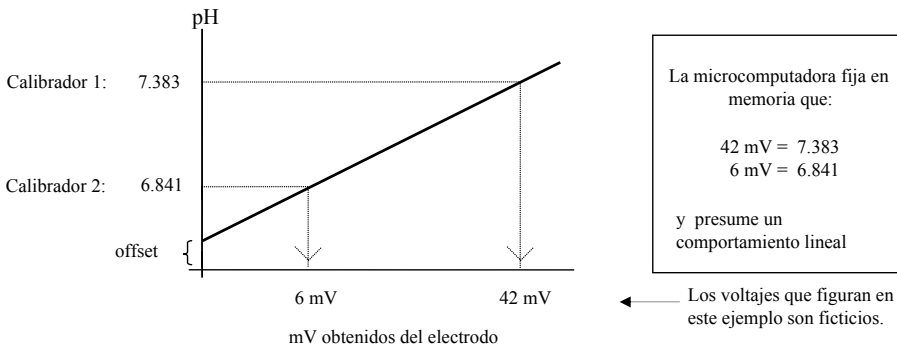
**Manuales de Operación y entrenamiento de usuarios:** Para el buen desempeño del instrumento resulta clave disponer de manuales de Operación de calidad y preferiblemente en español dado que no todos los usuarios se manejan bien con el inglés. Por otro lado, deben brindarse cursos de entrenamiento para los usuarios al tiempo de la instalación y con posterioridad, como refuerzo o para preparar personal nuevo. Estas tareas no técnicas son importantes porque pueden hacer que un muy buen instrumento desde el punto de vista tecnológico se desempeñe como un mal instrumento.

**Características incluidas e interfaz con el usuario:** El diseño del analizador debe incluir todas las características necesarias para cumplir la función prevista y aquellas requeridas por un grupo menor de usuarios destino, más exigentes. Asimismo, deben incluirse las características presentes en equipos competidores equivalentes. La interfaz con el usuario debe diseñarse para que la operación del instrumento sea lo más simple y directa posible para el uso básico. Las posibilidades adicionales deben estar escalonadas en la interfaz de usuario en orden de frecuencia de utilización.

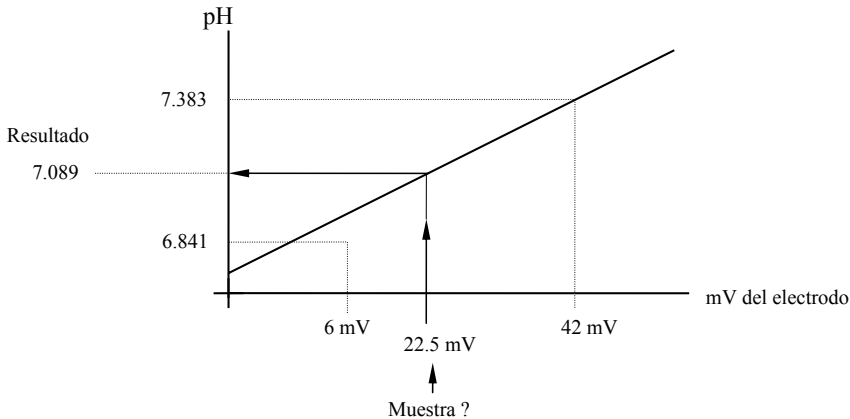
### 11.1.6 CALIBRACIÓN

Como sistemas de medida relativos, los analizadores de laboratorio clínico requieren ser calibrados periódicamente en cada uno de los analitos que miden. La razón es que con el tiempo y el uso se producen cambios en el instrumento, principalmente en el sistema de medición mismo, que de no ser periódicamente compensados afectarían progresivamente a los resultados. La calibración se hace antes de medir muestras de pacientes y consiste en medir de una a varias muestras con valores diferentes, conocidos y exactos, trazables a patrones externos universalmente aceptados. La exactitud del sistema de medida será en el mejor de los casos igual a la exactitud de los calibradores utilizados. Por esto, podemos decir que el sistema de medida siendo calibrado “hace un acto de fe” en la exactitud de los calibradores utilizados. Los sistemas que tienen respuesta lineal dentro del rango de valores a medir requieren dos calibradores. Los que tienen respuestas no lineales requieren dos o más. Habitualmente, para calibrar cada analito se usa un valor cero y un valor en el centro del rango de medida, o un valor en el centro del rango fisiológico y otro en un extremo del rango de medición. Uno de los puntos es utilizado para determinar el origen y el otro la pendiente de la recta (o curva de calibración) que tras la calibración define el comportamiento del instrumento al medir muestras de valores desconocidos. Antes de poder ser calibrado, es condición imprescindible que el sistema de medida sea preciso. Es decir, debe repetir aceptablemente el resultado, al medir repetidamente una misma muestra. Para evaluar la precisión del sistema el proceso de calibración mide cada calibrador un mínimo de 2 veces y un máximo de 4 a 6. De no repetir, no continúan con la calibración.

Algunos sistemas calibran los dos puntos habituales siempre. Es la llamada “calibración completa” o “de 2 puntos”. Otros, en los que con el uso y el tiempo varía más el origen que la pendiente, permiten una o más “re-calibraciones” o “calibraciones de 1 punto” del origen, que son más breves, dentro del intervalo de la calibración de 2 puntos. A las muestras que se usan para calibrar un instrumento se les llama “Calibradores”, “patrones” o “estándares”. Son muestras de origen y naturaleza similar a las que mide el analizador, pero con valores conocidos y exactos. Hay calibradores para un analito (monocalibradores) y los hay para varios analitos conjuntamente (multicalibradores), pero cada calibrador tiene un único valor para cada analito. Normalmente son fluidos o fluidos reconstituidos a partir de una muestra liofilizada. El gráfico de la Figura 11.2 ilustra una calibración de 2 Puntos (ejemplo con pH). En la calibración se procede como en la Figura 11.2 y luego, en la medición de una muestra según la Figura 11.3.



**Figura 11.2 – Recta de calibración de un electrodo que mide el pH.** El electrodo, al enfrentarse en forma sucesiva a cada calibrador genera un voltaje. Se confía en la exactitud de los estándares. Con estos 2 puntos se construye una recta de referencia que define el comportamiento del sistema de medida.



**Figura 11.3 – Uso de una recta de calibración para determinar un pH.** Al enfrentar el electrodo con una muestra de valor desconocido del parámetro a medir, se obtiene un voltaje. En nuestro ejemplo 22.5 mV. Con la curva de respuesta predeterminada se extrapola el resultado.



### CONTROL DE CALIDAD

Es necesario atestiguar periódicamente el buen funcionamiento de un sistema de medida en cuanto a su precisión y exactitud mediante el control de calidad (QC por su sigla en inglés). Los “controles” son muestras de valor conocido que se miden antes de proceder a medir un conjunto de muestras de paciente. No solo evalúan al analizador sino a los calibradores utilizados y a los procedimientos en que interviene el operador. Se usa uno, dos o más valores de control denominados “niveles”. Los hay también en versiones mono y multiparámetro.

Básicamente, se espera que un sistema apto para medir muestras de paciente informe resultados de controles de calidad que estén dentro de un rango de valores aceptables. Los valores de aceptación declarados de cada nivel de control están dados habitualmente por los límites de +/- 2 desvíos estándar de los resultados según fueron determinados al ser medidos por el fabricante en un equipo igual, en perfectas condiciones. El desempeño de un instrumento evaluado simplemente según el resultado de los controles “caigan” dentro del rango de aceptación, ofrece información pobre e incompleta. Deben analizarse los resultados de una serie de medidas de cada nivel.

Las formas habituales de presentar los datos de control de calidad son: tablas, valores de exactitud (diferencia del valor medio obtenido respecto al valor medio del control) de precisión (desviación estándar y coeficiente de variación), y diversos gráficos entre los cuales el más popular es el de Levey - Jenings que muestran los resultados de una serie de medidas de un mismo nivel de QC en función del tiempo.

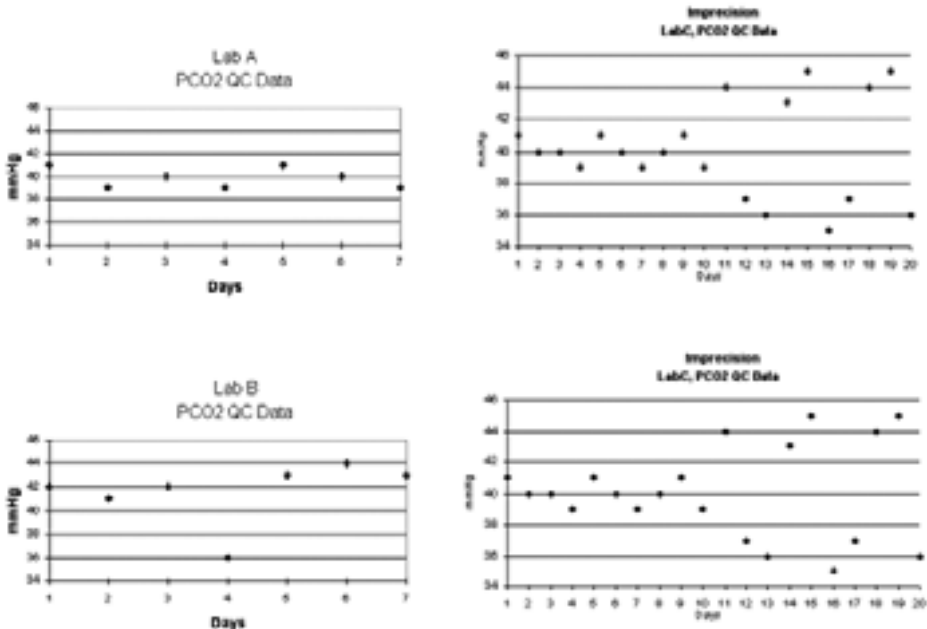


Figura 11.4 – Gráficos de Levey Jenings para analito PCO2. Control de calidad (QC) seriado. Error sistemático y aleatorio. Exactitud y Precisión.

En el análisis gráfico de QC se denomina “tendencia” al cambio gradual en una dirección, de los resultados de una misma muestra o control de calidad, repetida varias veces. “Desplazamiento o salto” es el cambio en un sistema analítico que ocurre abruptamente y permanece en el nuevo nivel. Exactitud es la coincidencia del valor medio obtenido de medir QCs y el valor indicado para los mismos. Se habla de “sesgo” cuando existe una diferencia sistemática que puede ser aceptable o no.

---

## 11.2 ESPECTROFOTOMETRÍA DE ABSORCIÓN

---

El objetivo principal de la Espectrofotometría de absorción es medir la concentración de especies químicas. Es el principio de medición utilizado por la gran mayoría de los instrumentos que analizan sustancias fisiológicas o patológicas del organismo humano. En él se basan los colorímetros más simples y los espectrofotómetros de los analizadores de Química Clínica.

### 11.2.1 ABSORCIÓN DE RADIACIÓN

Al ser atravesadas por energía luminosa las sustancias absorben luz de una o más longitudes de onda. Eso depende de su estructura atómica o molecular.

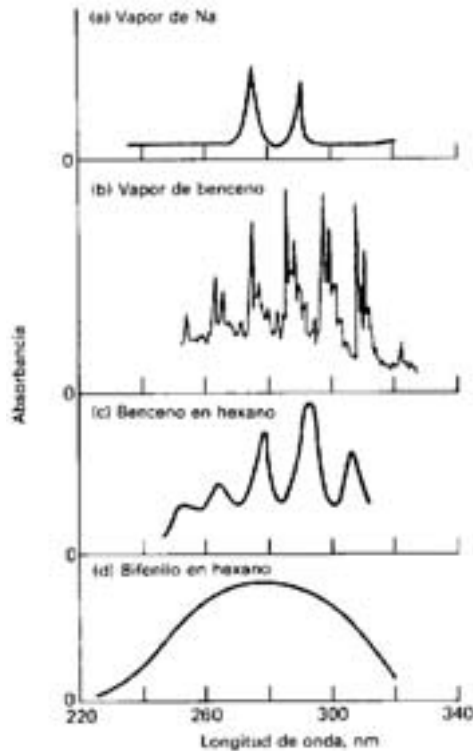
#### Absorción atómica

En las sustancias constituidas por un solo tipo de átomos la absorción se basa en el hecho de que al recibir energía luminosa, los electrones de las órbitas más externas saltan temporalmente a un nivel energético superior o estado excitado, absorbiendo de la luz la energía necesaria. El estado excitado no es estable y poco después se retorna al estado basal. En ese proceso, la energía “absorbida”, es devuelta en forma de calor o de luz de otra longitud de onda. Para lograr la transición al estado excitado se debe aplicar un nivel de energía exactamente igual a la diferencia energética entre el estado basal y el excitado. La energía de las ondas radiantes depende de su frecuencia, que se expresa más comúnmente por su longitud de onda o  $\lambda$ . A menor  $\lambda$ , más energía. Como la energía depende de la  $\lambda$ , la absorción de luz por las sustancias monoatómicas se da a una o a unas pocas  $\lambda$  bien determinadas (las transiciones posibles en las órbitas más externas son pocas). Las curvas que relacionan la absorción con la  $\lambda$  muestran picos claros y bien definidos. Vea “vapor de Na” en la Figura 11.5.

#### Absorción molecular

En el caso de sustancias constituidas por moléculas poliatómicas, la absorción, además de deberse al salto de electrones a órbitas más exteriores, es causada por cambios vibracionales y rotacionales de las uniones covalentes dentro de la molécula. Esto determina un comportamiento mucho más complejo y ocasiona que pueda haber varios picos de absorción, o que la absorción no se dé a longitudes de onda

específicas sino dentro de un cierto rango, o espectro de longitudes de onda. Vea el espectro de absorción del benceno y el difenilo en hexano de la Figura 11.5.



**Figura 11.5 – Algunos espectros de absorción característicos.** De “Análisis Instrumental” Skoog & Leary

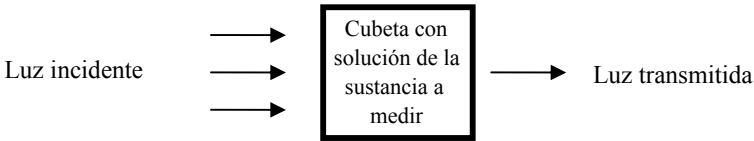
Dado que la energía necesaria para saltar a un estado excitado depende de la sustancia que absorbe y de la longitud de onda, cuando se conoce la longitud de onda a la que la sustancia absorbe, se puede identificar y cuantificar la presencia de la sustancia.

Así, la medición de la absorbancia lumínica a una determinada longitud de onda, permite cuantificar la concentración de una sustancia. Esta técnica es la esencia de la “fotometría de absorción”.

### 11.2.2 MEDICIÓN DE LA ABSORCIÓN

Habitualmente, se realiza la medición haciendo pasar luz monocromática de longitud de onda apropiada a través de la muestra. La longitud de onda cuya luz es absorbida determina el color que presenta la muestra. Cuando se absorbe luz no visible (ultravioleta o infrarroja) la sustancia se ve transparente. Cuando la sustancia absorbe luz de una única longitud de onda, la sustancia muestra un color. Ese color es el complementario al color absorbido. Así por ejemplo, si se absorbe el rojo, la sustancia se ve verde, si se absorbe el azul se verá amarilla.

La longitud de onda a utilizar es una que pase cerca del máximo de absorción, tratando de evitar los picos muy estrechos ya que un leve desplazamiento de la longitud de onda causaría un error grande. Cuanto mayor la concentración de la sustancia a medir, mayor es la absorción y mayor la intensidad del color percibido. La absorción no puede medirse directamente, sino debe deducirse de la luz incidente y de la transmitida.



La relación entre la luz transmitida y la luz incidente se denomina “transmitancia”. El valor es menor de 1.

$$T = \frac{\text{Intensidad de luz transmitida}}{\text{Intensidad de luz incidente}}$$

En general se la expresa porcentualmente, como  $T \times 100$  o  $T\%$ .

Cuanto mayor la concentración de la sustancia a medir, menos luz atraviesa la sustancia. Por eso, entre la transmitancia y la concentración, hay una relación inversamente proporcional, aunque no es lineal.

La luz incidente choca sucesivamente con las moléculas de la sustancia que atraviesa que absorben una fracción constante de la luz remanente. Por eso, la relación entre la concentración y la luz transmitida es inversa y logarítmica (Figura 11.6).

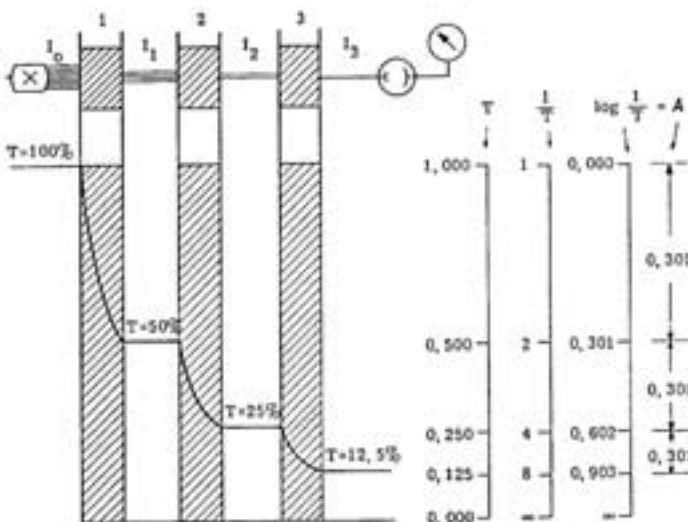
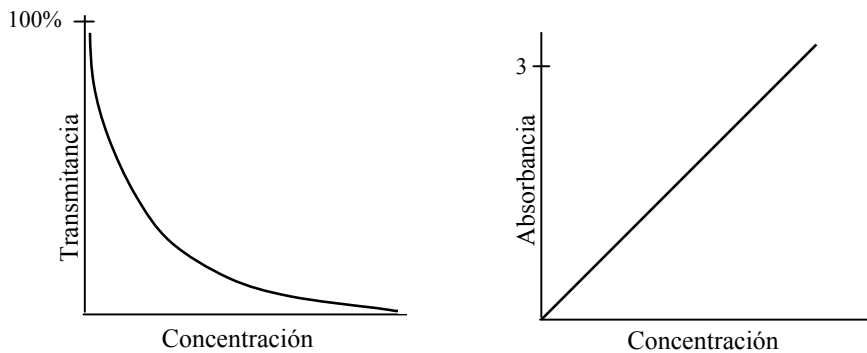


Figura 11.6 – Reducción de luz transmitida por una sustancia que la absorbe.

La solución cuya absorción se estudia está aquí dividida en tres secciones. Simbolizan los distintos átomos o moléculas que la luz va atravesando. En cada una de estas “capas” la intensidad de la luz eferente decrece según la luz incidente se absorbe. La relación resultante se define como:

$$A = -\log T = \log \frac{1}{T} = \log \frac{\text{Intensidad de luz incidente}}{\text{Intensidad de luz transmitida}}$$

otra forma de expresarla es:  $A = 2 - \log T\%$



**Figura 11.7 – Relación entre concentración, transmitancia y absorbancia.**

La absorción no tiene unidad. Hay una proporcionalidad directa entre absorción y la concentración de la sustancia problema en la solución. También la hay entre la absorción y el espesor de la muestra. Esto está dado por la Ley de Lambert - Beer:

$$A = \Sigma \cdot c \cdot d$$

Donde: **A** es absorción

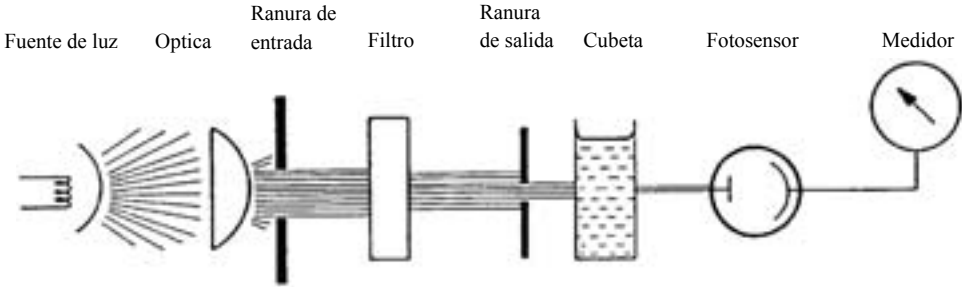
$\Sigma$  es coeficiente de absorción molar específico de la sustancia a la longitud de onda que se mide

**c** es concentración

**d** es espesor de la muestra (espesor de la cubeta)

En la práctica la absorción representa la concentración, dado que el coeficiente  $\Sigma$ , y el espesor de la muestra son fijos. La distancia de la vía óptica es de 0,4 a 1cm. La Figura 11.8 muestra un fotómetro simple.

La absorción es directamente proporcional a la concentración de la sustancia que absorbe, pero no igual. En el caso más común, para poder expresar el resultado como concentración, es necesario multiplicar la concentración por un factor



**Figura 11.8 – Fotómetro de haz simple para medir absorción.**

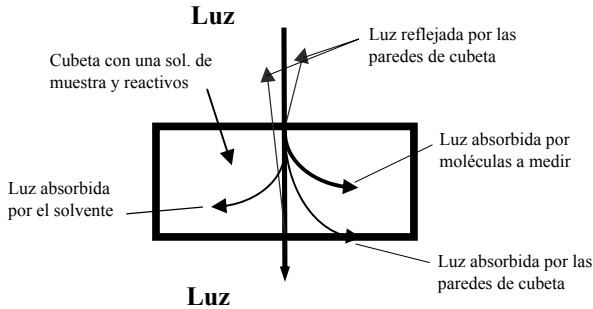
de correlación, que se obtiene al determinar la absorbancia de una sustancia usada como calibrador, cuya concentración se conoce con exactitud. Se obtiene entonces el factor de proporcionalidad.

$$\text{Abs. calib.} / \text{Abs. sustancia problema} = \text{Conc. calib.} / \text{Conc. sustancia problema}$$

por lo que:

$$\text{Conc. de la sustancia problema} = \text{Abs. de la sustancia problema} \cdot \text{Conc. calib.} / \text{Abs. calib.}$$

La transmitancia de la cubeta no depende solamente de la absorción por la reacción. Una parte se absorbe por otras causas. Cuando la luz incide sobre la cubeta sucede lo que ilustra la Figura 11.9.

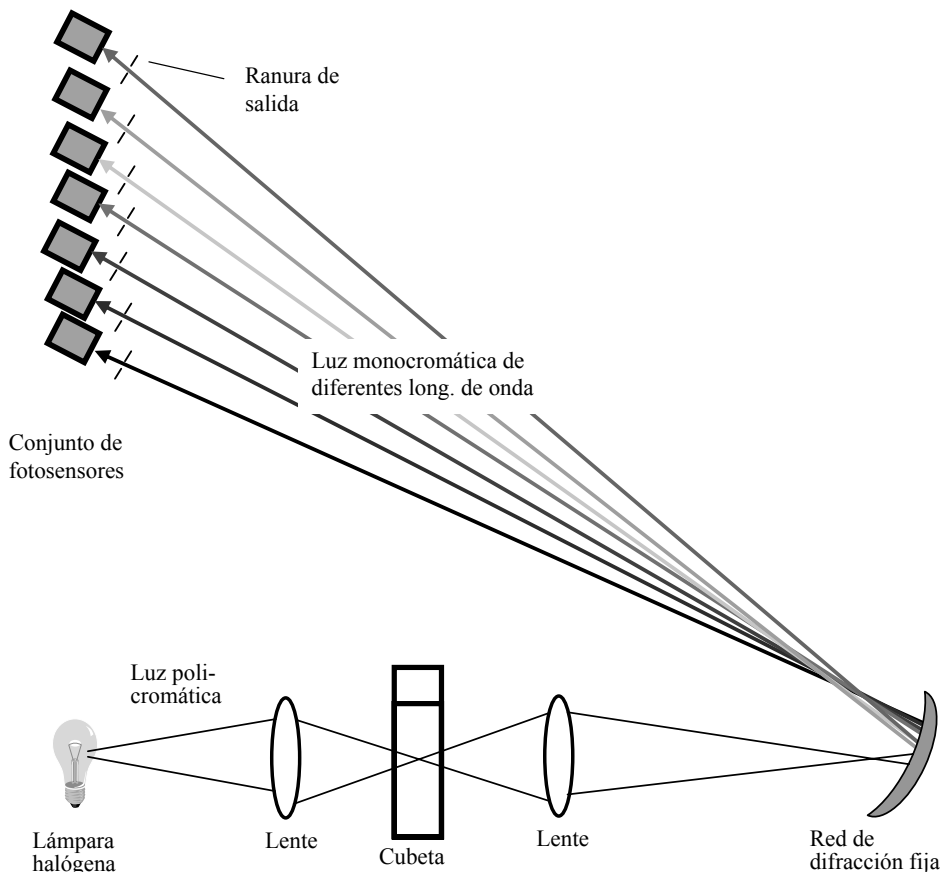


**Figura 11.9 – Cubeta de medida fotométrica y fuentes de error a cancelar.**

Es necesario tomar en consideración estos efectos. Para cancelar el efecto de la absorción por las paredes de la cubeta y del solvente de la muestra, antes de medir la absorción de la muestra se mide la absorción de la cubeta con agua. A esa medida se le denomina “blanco” y luego se la resta de la absorción de la muestra. El espectro de longitudes de onda requerido por un espectrofotómetro para aplicación clínica va de 320 a 800 nm. Abarca la luz visible y el ultravioleta cercano. Algunos equipos tienen monocromadores que brindan cobertura continua del espectro. La mayoría sin embargo, tienen de 8 a 15 longitudes de onda discretas que son las que requieren las técnicas para medir sustancias biológicas. Los espectrofotómetros de los multianalizadores presentan diverso grado de complejidad sin sustraerse al principio básico descrito. Véase la Figura 11.10.

### 11.2.3 COMPONENTES DE UN FOTÓMETRO

La fuente de luz más utilizada es la lámpara halógena. 15 a 25W de potencia y voltaje de alimentación de 6 a 12V. Cubren el espectro visible, algo del ultravioleta cercano y algo del infrarrojo cercano (300 a 800nm). La ampolla es de cuarzo porque presenta una mayor transmitancia a la luz ultravioleta. El espectro de emisión no es plano y decrece mucho al ingresar en el sector ultravioleta. La presencia del gas halógeno (bromuro o yoduro) permite que casi todo el tungsteno que se vaporiza del filamento incandescente sea devuelto al mismo. Esto determina una duración mayor conservando la emisión original y retrasando la metalización de la cara interna de la ampolla. Otras fuentes de luz menos utilizadas son las lámparas de deuterio y de hidrógeno que permiten trabajar hasta los 190nm y las lámparas de Xenón que tienen gran potencia de emisión en el espectro UV. Cuando se requieren pocas longitudes de onda se usan diodos emisores de luz de  $\lambda$  específicos, Láser o comunes.



**Figura 11.10. – Espectrofotómetro de multianalizador Hitachi.** La cubeta es iluminada con luz policromática y la reacción absorbe a cierta longitud de onda. El monocromador con graticula de difracción fija proyecta la luz sobre 13 fotodiodos, cada uno dispuesto para recibir una longitud de onda. La electrónica atiende al sensor de la longitud de onda a la que se sabe absorbe la reacción.

**El monocromador** tiene como propósito aislar la luz policromática en bandas estrechas de longitudes de onda, para así seleccionar la longitud de onda a utilizar. Los hay de varios tipos. En su forma más simple consiste de una serie de filtros seleccionables de cristal coloreado o de gel coloreado entre láminas de cristal, que se interponen entre la fuente de luz y la cubeta. Permiten seleccionar un ancho de banda de 30 a 60nm.

Otro método para seleccionar longitudes de onda, con menor ancho de banda, es utilizar un prisma para dispersar la luz en sus diferentes longitudes de onda constituyentes, y entre ellas, sensar la de interés. Mediante refracción el prisma produce una dispersión no lineal. Por este motivo se prefieren las gráticulas de difracción cuya dispersión es lineal. Estas son superficie de aluminio o vidrio con surcos paralelos, de lados inclinados, igualmente espaciados (600 a 2000 surcos/mm). La luz policromática difractada por los surcos interacciona con la de otros surcos y por el fenómeno de interferencia se obtienen haces de luz monocromática.

**La cubeta** es el contenedor donde está la reacción cuya absorbancia se quiere medir. Sus paredes son de cuarzo o de plásticos con alta transmitancia en el espectro requerido. La distancia entre las paredes es la “vía óptica” que habitualmente es de .4 a 1 cm y constante.

**Fotosensores.** Son los transductores cuya función es recibir la luz transmitida. Habitualmente se usan fotodiodos o conjuntos CCDs (“Charge Coupled Devices”) y fotomultiplicadores cuando se requiere mucha sensibilidad. Los fotómetros que dispersan la luz y que tienen un solo sensor deben rotar el dispositivo de difracción para proyectar la luz de la longitud de onda de interés sobre el sensor. Los que disponen de un conjunto de sensores trabajan con el dispositivo de difracción fijo. Son más estables mecánicamente (Figura 11.10). Frente a los sensores se coloca una **ranura “de salida”** cuyo ancho determina el ancho de banda, cuanto más estrecha menor ancho de banda. El objetivo de la **ranura de entrada** es permitir que sólo los rayos paralelos entre sí y perpendiculares a la cubeta, la alcancen.

**La señal del fotosensor** es una corriente o un voltaje de CC proporcional a la transmitancia. Por eso los circuitos que les amplifican son de CC, es decir de acoplamiento directo. Esto conlleva riesgo de deriva cuando la ganancia es alta. Por eso algunos analizadores interpone una hélice (“chopper”) entre la celda y el fotosensor cuyas aspas interrumpen periódicamente la señal luminosa. La señal del fotosensor puede entonces amplificarse como una señal de CA. Sea la señal una CC o una AC, como lo que interesa es la absorbancia, la señal del sensor alimenta un amplificador con transferencia antilogarítmica, a cuya salida la señal es proporcional a la absorbancia. Esta alimenta un conversor A/D y lo que continúa es procesamiento digital. Cabe indicar que normalmente no se hace una sino muchas medidas de la absorbancia. Esto permite reducir el ruido por promediación.



### 11.2.4 COMPONENTES DE UN MULTIANALIZADOR BASADO EN FOTOMETRÍA DE ABSORCIÓN

Además del fotómetro, un multianalizador fotométrico requiere lo necesario para recibir un conjunto de muestras, identificarlas, hacerle a cada una las pruebas indicadas e informar los resultados. Para ello tienen un rotor en el que se alojan las muestras, los controles y los calibradores, y uno o más rotores para alojar los reactivos necesarios. El o los rotores de reactivos son refrigerados, así como la parte del rotor de muestras en donde van los controles y calibradores. Un circuito hidráulico compuesto por una sonda y una jeringa permite aspirar el volumen exacto de muestra para cada caso. Otro circuito similar hace lo propio con los reactivos. Las sondas son llevadas hasta el líquido a aspirar por un mecanismo con movimientos X e/o Y y Z. A su vez los rotores de muestras y reactivos giran para colocar el contenedor correspondiente bajo los sitios de descenso de las sondas. El agua que ceba los circuitos mencionados debe idealmente ser degasificada para reducir errores volumétricos. Las sondas están eléctricamente conectadas a circuitos llamados LLD "Liquid Level Detector" que les permiten detectar la presencia y nivel, o ausencia de líquido en el contenedor. Los movimientos son efectuados por motores por pasos trabajando en lazo abierto o menos frecuentemente, motores de CC con codificadores, trabajando en lazo cerrado. En ambos casos se usan mecanismos reductores y detectores de posición de origen (a veces también de límite) para el control de los movimientos. Los sistemas de toma de muestras y reactivos dispensan estos líquidos en la cubeta de reacción. La misma está semi sumergida en un baño o colocada en un bloque de aluminio termostatazados cuya función es incubar la reacción. Transcurrido el período de incubación, se efectúa la medida de absorbancia en la cubeta de reacción misma, o en algunos analizadores, es aspirada hacia una "celda de flujo" en la que se hace la medición. El instrumento dispone de circuitos hidráulicos y electrónicos para controlar la temperatura de incubación. Tras la medición la reacción es descartada, para lo que se requiere un sistema de vaciado, descarte y lavado de las celdas de reacción. Para esto se usan bombas de circulación de agua y de vacío.

---

### 11.3 ESPECTROFOTOMETRÍA DE REFLECTANCIA

---

La concentración de una sustancia puede ser también determinada midiendo la luz reflejada. La luz que incide sobre una sustancia puede ser absorbida, transmitida, dispersada o reflejada. La suma de toda la luz reflejada es la reflectancia total ( $R_T$ ). La Reflectancia se define como la relación de luz reflejada a luz incidente ( $I_O$ ).  $R = R_T/I_O$ . Los analizadores que utilizan este principio para medir concentración se llaman "reflectómetros". El método se utiliza en los multianalizadores de orina y en los de bioquímica seca. Estos equipos usan tiras reactivas que tienen una pequeña almohadilla con reactivos secos específicos para el analito a medir. Tras dispensar la muestra de paciente sobre la almohadilla se produce la reacción. Al insertar la

tira en el analizador, éste la termostatiza a 37°C para hacer una breve incubación. Luego la ilumina con luz difusa de la longitud de onda adecuada para la prueba a realizar. La reacción absorbe luz a esa longitud de onda por lo que la luz reflejada depende de la concentración del analito bajo medición. La concentración de una sustancia se relaciona inversa y logarítmicamente con la reflectancia. Es similar a la relación de la concentración con la transmitancia. Solo una pequeña fracción de la luz incidente es reflejada por lo que no se puede medir la  $R_t$ .

La reflectancia de una sustancia problema y la de un calibrador se relacionan mediante:

$$R = R' / R_{cal}$$

donde:  $R$  = reflectancia

$R'$  = reflectancia medida de la muestra

$R_{cal}$  = reflectancia medida del calibrador

Conociendo la concentración del calibrador se deduce la concentración de la muestra.

Una de las posibles cámaras de medida utilizadas para este método es la esfera de Ulbricht. Se trata de una esfera hueca con un color interior blanco perfectamente homogéneo. Tiene una abertura que se apoya sobre la almohadilla de la tira reactiva. La luz incidente proviene de tres LEDs, cada uno de los cuales emite luz monocromática y se enciende según el analito a medir. Uno es verde otro rojo y el tercero infrarrojo y están dispuestos a 120° entre sí. La luz incidente se refleja repetidamente en la cara interna de la esfera proyectando luz uniforme sobre la tira reactiva y sobre dos fotosensores interiores, idénticos entre sí y a igual distancia del centro de la esfera. Uno de los sensores está dispuesto de forma que la luz reflejada por la muestra no la alcance. Es el de referencia. El otro, está dispuesto de forma de recibir la luz reflejada en la muestra. Dado que ninguno de los dos puede recibir la reflectancia total, la diferencia entre ambas permite evaluar la luz absorbida por la muestra.

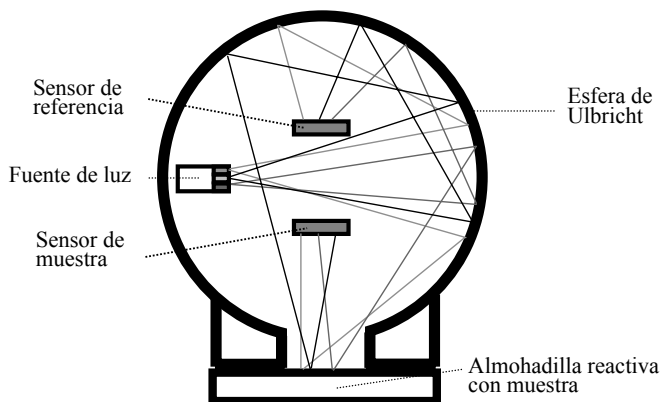


Figura 11.11 – Reflectómetro de analizador de química seca Reflotron Roche.

---

## 11.4 ANALIZADORES HEMATOLÓGICOS

---

### 11.4.1 LA SANGRE

La sangre consiste de agua, proteínas, electrolitos y otras sustancias en solución. Además tiene células en suspensión. Su distribución por los vasos sanguíneos permite que llegue a todo el organismo. De hecho no hay ninguna célula que esté a más de 30  $\mu\text{m}$  de alguna ramificación vascular. A grandes rasgos, transporta nutrientes, oxígeno, hormonas, otras sustancias y células de defensa hacia los tejidos; y trae de éstos desechos y dióxido de carbono. Las células sanguíneas son: glóbulos rojos o RBC (red blood cells), blancos o WBC (white blood cells), plaquetas o PLT (platelets) y células precursoras de las mencionadas. La función principal de los **glóbulos rojos** es transportar oxígeno desde los pulmones a las células del organismo y dióxido de carbono desde éstas a los pulmones. La presencia de una proteína especializada, la **Hemoglobina** o Hgb en los glóbulos rojos es lo que les permite transportar esos gases. La función principal de los **glóbulos blancos** está relacionada a la defensa contra gérmenes patógenos. Hay cinco tipos de glóbulos blancos: linfocitos, monocitos y granulocitos (que se dividen en neutrófilos, basófilos y eosinófilos), cada uno con funciones específicas. Las **plaquetas** son un elemento clave para la contención de la sangre en los vasos sanguíneos. Cuando se produce una solución de continuidad en los mismos, se agrupan rápidamente con el fin de bloquear la zona dañada y tratar de impedir la salida de sangre. La coagulación complementa esta acción produciendo una malla de fibrina que literalmente une y da sostén al “tapón” de plaquetas. Tras los primeros momentos el “tapón” de fibrina pasa a ser el principal responsable de la contención de la sangre. Para estudiar el complejo mecanismo bioquímico de la coagulación existen multianalizadores de coagulación que no trataremos aquí. Otros analizadores estudian la capacidad de las plaquetas de agruparse o “agregarse”.

### 11.4.2 PARÁMETROS MEDIDOS POR LOS ANALIZADORES HEMATOLÓGICOS

Esta sección trata de los instrumentos que estudian la cantidad, concentración, porcentaje relativo y algunas otras características de las células sanguíneas. Por eso se les llama habitualmente “contadores”.

Algunos parámetros son medidos y otros son calculados a partir de los medidos. Los analizadores más simples informan 8 parámetros y los más sofisticados, más de 20, algunos de los cuales están listados en la Tabla 11.1.

La característica básica que miden los contadores hematológicos es la concentración de células, es decir la **cantidad** de células por unidad de volumen, usualmente, microlitros ( $\mu\text{l}$ ). También se mide el tamaño de las células. Así es posible saber el volumen medio de los glóbulos rojos o **MCV** (mean corpuscular volume) y el volumen medio de las plaquetas **MPV** (mean platelet volume). Conociendo el volumen medio y la cantidad glóbulos rojos se calcula el hematocrito o **Hct**, que es

la relación del volumen celular total al volumen de la muestra. Expresa qué parte de una muestra de sangre, son células. Está determinado principalmente por los RBC porque son las células mayoritarias.  $Hct \text{ en } \% = (MCV \text{ en fl.} \cdot RBC \text{ en millones}) / 10$ . Normalmente:  $90 \cdot 5 / 10 = 45$

**Tabla 11.1 – Parámetros básicos determinados por los analizadores hematológicos.**

	Significado	Valores típicos
<b>Serie blanca</b>		
WBC	Cantidad total de glóbulos blancos / $\mu\text{l}$ .	4.5 - 10 mil / $\mu\text{l}$
<b>Serie roja</b>		
RBC	Cantidad total de glóbulos rojos / $\mu\text{l}$ .	3.6 - 6 millones / $\mu\text{l}$
Hgb	Concentración de hemoglobina en la sangre	12 – 17.5 g/dl
Hct	Expresa qué parte de una muestra de sangre, son células	36 - 53 %
MCV	Volumen promedio de los glóbulos rojos	80 - 100 fl
MCH	Cantidad promedio de hemoglobina en cada glóbulo rojo	25 – 34 pg
MCHC	Concentración promedio de hemoglobina en cada glóbulo rojo	32 – 36 %
<b>Serie plaq.</b>		
PLT	Cantidad de plaquetas / $\mu\text{l}$	150 – 400 mil / $\mu\text{l}$

**Nota:** Todas estas cifras presentan variaciones según sexo y edad

La cantidad de células y sus volúmenes se miden por uno o ambos métodos de medición principales en que se basan los contadores de partículas en general y los contadores hematológicos en particular, a saber:

- 1. Resistencia a CC:** Detecta la variación de resistencia a CC de un corto canal u “orificio” por el que circula una corriente constante, cuando pasan por él células individuales.
- 2. Citometría de flujo:** Detecta las deflexiones de un haz de luz Láser cuando pasan células individuales frente al mismo. Trataremos ambos métodos más adelante.

Para evaluar la capacidad de transporte de oxígeno es importante conocer la concentración de Hemoglobina o **Hgb**. Esta se mide por fotometría de absorción, a una única longitud de onda cercana a 550 nm y se expresa en gramos por decilitro. Otros valores calculados, en relación a la Hgb son la MCH y la MCHC.

La **MCH** (cantidad media de Hgb en un RBC) =  $10 \text{ Hb en g/dl} / \text{cantidad de RBC en millones por } \mu\text{l}$ .

Normalmente:  $10 \cdot 15 \text{ g/dl} / 5 \text{ millones} = 30 \text{ pg}$

La **MCHC** (concentración media de Hgb en cada RBC) =  $100 \text{ Hb} / \text{Hct}$ .

Normalmente:  $100 \cdot 15\text{g/dl} / 45\% = 33.3\%$

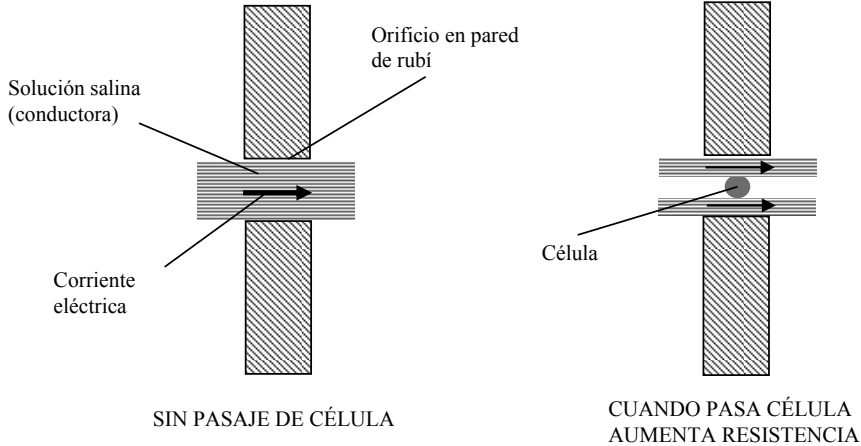
**Tabla 11.2 – Parámetros adicionales determinados por los analizadores hematológicos.**

	Significado	Valores típicos
<b>Serie blanca</b>		
#LYM	Cantidad de linfocitos / $\mu\text{l}$	1 – 4 mil / $\mu\text{l}$
#Mono	Cantidad de monocitos / $\mu\text{l}$	0 – 0,8 mil / $\mu\text{l}$
#Neut	Cantidad de granulocitos neutrófilos / $\mu\text{l}$	2 - 7.5 mil / $\mu\text{l}$
#Eos	Cantidad de granulocitos eosinófilos (se tiñen con eosina) / $\mu\text{l}$	0 – 0,5 mil / $\mu\text{l}$
#Bas	Cantidad de granulocitos basófilos (se tiñen c/hematoxilina) / $\mu\text{l}$	0 – 0,2 mil / $\mu\text{l}$
%LYM	Porcentaje de linfocitos (en el total WBCs)	25 – 33 %
%Mono	Porcentaje de monocitos (en el total WBCs)	3 – 7 %
%Neut	Porcentaje de granulocitos neutrófilos (en el total WBCs)	55 – 68 %
%Eos	Porcentaje de granulocitos eosinófilos (en el total WBCs)	1 – 3 %
%Bas	Porcentaje de granulocitos basófilos (en el total WBCs)	0 – 0,8 %
<b>Serie roja</b>		
RDW	Ancho de distribución de tamaños de los glóbulos rojos	11.5 – 14.5 %
<b>Serie plaq.</b>		
PDW	Ancho de distribución de tamaños de las plaquetas	4 fl
MPV	Volumen promedio de las plaquetas	6 – 10 fl

La mayoría de los parámetros adicionales (Tabla 11.2) resultan de clasificar los WBC según sus características morfológicas. Según su tamaño, es posible dividirlos solamente en tres grupos: neutrófilos, linfocitos y medios. Los medios agrupan un conjunto de células de tamaño intermedio entre los neutrófilos y los linfocitos. Es la mejor clasificación que se puede lograr con el método de Resistencia a CC. Para completar la clasificación es necesario examinar visualmente (por el operador) un frotis de sangre en un microscopio. En cambio, los instrumentos que analizan los WBC con Citometría de flujo estudian el tamaño celular y su densidad. Así, pueden discriminarlos en 5 grupos y no se requiere examen microscópico, salvo ante dudas de los resultados.

### 11.4.3 MÉTODO DE RESISTENCIA A CC

Es el método más ampliamente utilizado y el de menor costo. Detecta la variación de resistencia de un orificio inmerso en una solución salina conductora, por el que circula una CC constante, al ser atravesado por células individuales. Cuando una célula (que no es conductora), pasa por el orificio, su volumen desplaza un volumen equivalente de solución conductora, causando una caída de la conductividad del orificio o aumento de su resistencia a la CC. La variación de resistencia es proporcional a la variación del voltaje de salida de la fuente de corriente constante y proporcional al volumen celular. La Figura 11.12 ilustra el principio.



**Figura 11.12 – Variación de resistencia de un orificio inmerso en una solución.** Por el orificio circula una CC constante, al ser atravesado por células individuales. Al pasar, las células aumentan la resistencia eléctrica del orificio en proporción al tamaño celular.

### Cámara de conteo por resistencia a CC

La cámara de conteo está formada por dos espacios, A y B (Figura 11.13), llenos de una solución salina conductora. Los espacios están unidos por un pequeño orificio de 60 a 100  $\mu\text{m}$  de diámetro. La solución contiene un volumen predeterminado exacto de sangre, disuelto en agua con sal a una concentración isotónica con respecto al líquido intracelular. De no ser así las células se hincharían o se constreñirían por ósmosis. El grado de disolución es tal que estadísticamente sea difícil que por el orificio pasen dos células al mismo tiempo, aunque puede ocurrir. El diámetro del orificio es en relación al diámetro de las mayores células que pasan por él, como el de un aro de basketball a una pelota de tenis. Hay un borne de una fuente de corriente constante en cada espacio. Entre los bornes circula una corriente constante que pasa por el orificio o abertura. La mayor parte de la resistencia eléctrica está dada en el orificio. Cuando no pasan células la corriente permanece en un valor basal. Cuando pasan células la resistencia del orificio aumenta en proporción al volumen celular y para mantener la corriente constante, la fuente eleva el voltaje de salida. Cada célula produce así un pulso de voltaje cuya amplitud es proporcional a su volumen. El número de pulsos de un rango de amplitudes corresponde a la cantidad de células de un tipo que pasaron. Mediante procesamiento de las señales, en forma analógica y digital, se separan los pulsos para clasificar y contar las células de cada tipo. Típicamente un contador hematológico clasifica los WBC, según su volumen, en unos 500 tamaños distintos. Para ello define “canales de tamaños” en registros de un sector de RAM que se van incrementando durante el conteo, con cada célula que corresponde a cada tamaño. Con el conjunto de canales se elabora un histograma de volumen vs. cantidad. Se hace lo mismo con los RBC/PLT. El histograma de RBC/PLT se divide en dos grandes partes. Células con volúmenes menores a 20 fl son consideradas como PLTs y mayores de 36 fl como RBCs. Dos

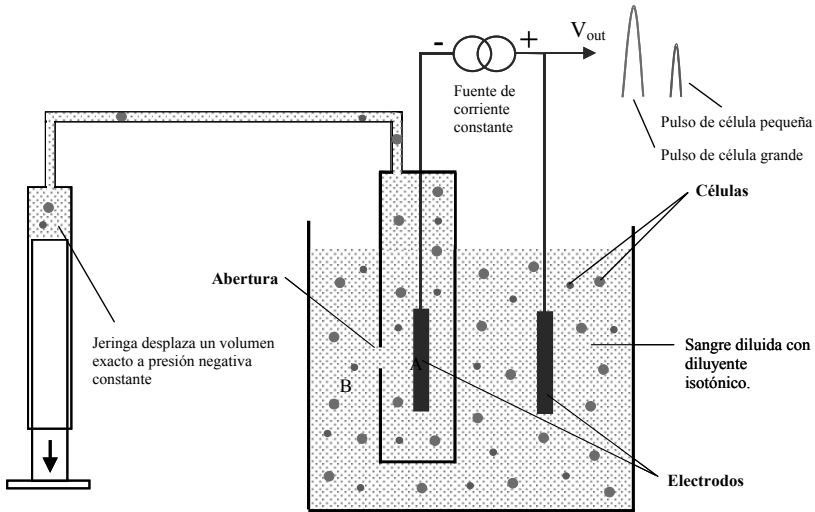


Figura 11.13 – Conexiones hidráulicas y eléctricas para la medición de resistencia.

células que pudieran coincidir al pasar por el orificio generan un pulso muy ancho y/o de excesiva amplitud. El procesamiento de señales lo reconoce y no lo cuenta como célula. Los contadores hematológicos tienen dos de las cámaras descritas, una para contar WBCs y otra para contar RBCs y PLTs. Esto se hace así porque aproximadamente  $\frac{1}{4}$  de los linfocitos tienen un tamaño similar a los RBCs.

### Diluciones necesarias para conteo por Resistencia a CC

Para poder contar y clasificar células sanguíneas por el método de Resistencia de CC es necesario previamente, tratar y diluir la muestra de sangre en una forma apropiada. Diferentes equipos lo hacen en forma distinta, pero el proceso es similar. Describiremos aquí el de un instrumento típico. El proceso es como sigue e ilustra la Figura 11.14.

La muestra de sangre contiene EDTA para evitar la coagulación. El instrumento aspira 135  $\mu\text{l}$  de sangre, de los que separa exactamente 28  $\mu\text{l}$  en un segmento de tubo en forma de asa. Los diluye agregándole 6000  $\mu\text{l}$  de una solución (“diluyente”), isotónica con el interior celular. La dilución 1:215 contiene RBCs, WBCs y PLTs. Para poder contar y medir el tamaño de los WBCs hay que eliminar antes los RBCs. Esto se logra mediante el agregado de un agente (lisígeno) que destruye las membranas de los RBCs y PLTs pero no la de los WBCs. La dilución en este punto o “1ra dilución” es de 1:246. 350  $\mu\text{l}$  de la misma pasan a través de un orificio, hecho con Láser, en un rubí. Al pasar, cada célula genera un pulso cuya amplitud es proporcional a su volumen. Al destruir las membranas de los RBCs, la hemoglobina que contiene se vierte a la solución y se diluye en ella. Así es posible medirla por fotometría. La fuente de luz y el fotodiodo en la Figura 11.14, indican la medida de hemoglobina. La vía óptica de ésta medición pasa a través de la cámara de WBC misma.

De la dilución 1:215 se tomaron 500  $\mu\text{l}$ , de los que exactamente 35  $\mu\text{l}$  fueron separados en un asa. A ellos se le agregan 6000  $\mu\text{l}$  de diluyente con lo que se logra una dilución de 1:172 o “2da dilución”. Esta contiene RBCs, WBCs y PLTs y se va a utilizar para medir RBCs y PLTs. Los WBCs presentes pueden ignorarse, dado que su concentración es unas 1000 veces menor que la de los RBCs y por su tamaño, el instrumento no los confundirá con PLTs. El tiempo de lectura en cada cámara es de 10 a 20 s, constantes en cada cámara y en cada instrumento. La capacidad de trabajo típica de un contador hematológico es de unas 60 muestras por hora.

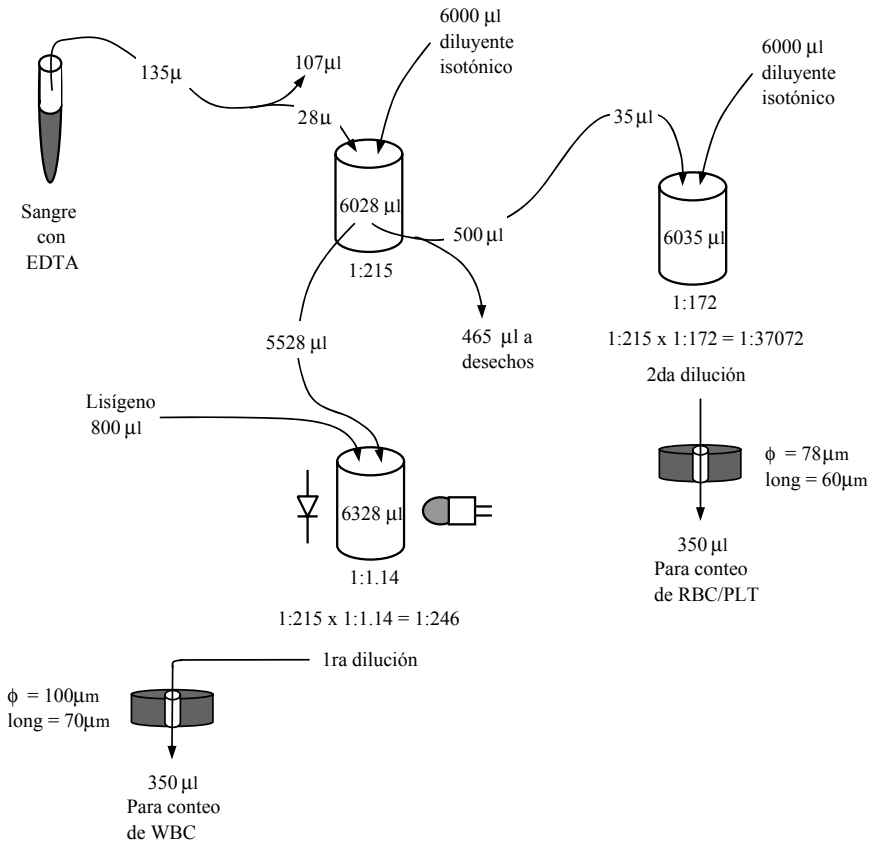


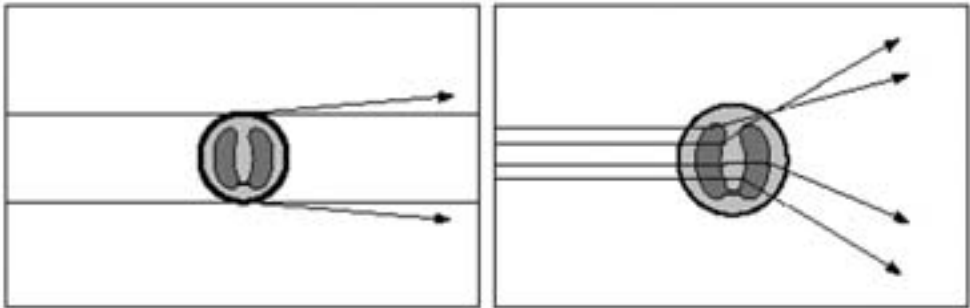
Figura 11.14 – Diluciones de la muestra antes de contar sus células por resistencia.

### 11.4.4 MÉTODO DE CITOMETRÍA DE FLUJO

Este método es utilizado por los equipos más sofisticados para contar y clasificar los WBCs en 5 grupos. Los instrumentos con citometría de flujo tienen en general una cámara de medición por resistencia a CC en la que miden los RBCs y PLTs. Como se mencionara previamente, este método detecta el volumen celular y la densidad de las estructuras intracelulares. Un volumen predeterminado y exacto de



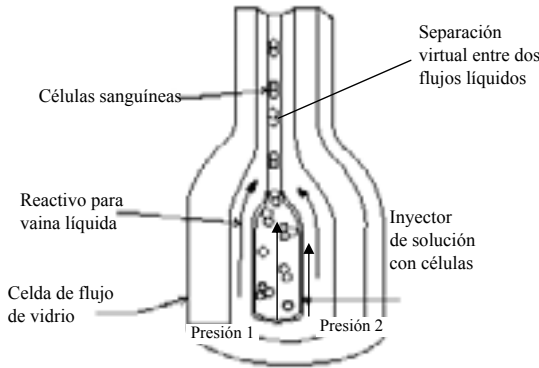
solución con células en suspensión pasan frente a la luz de un Láser semiconductor. Cuando cada célula individual pasa frente al haz de luz, éste se dispersa en varios ángulos. Diferentes instrumentos recogen la luz dispersada en dos o más rangos de ángulos de interés. Un equipo típico con citometría de flujo es el Sysmex SF-3000. Analiza la luz dispersada en un ángulo bajo ( $1-6^\circ$ ) y en un ángulo alto ( $8-20^\circ$ ). La membrana celular causa dispersión en ángulo bajo y las estructuras intracelulares, más densas, lo hacen en ángulo alto. Véase la Figura 11.15. Reconociendo el patrón de energía / tiempos en ambos rangos de ángulos, se identifica cada tipo de célula de la serie blanca.



**Figura 11.15 – Dispersión de la luz Láser en ángulos bajo y alto al incidir sobre una célula.** Del Manual de Operación de Sysmex SF-3000

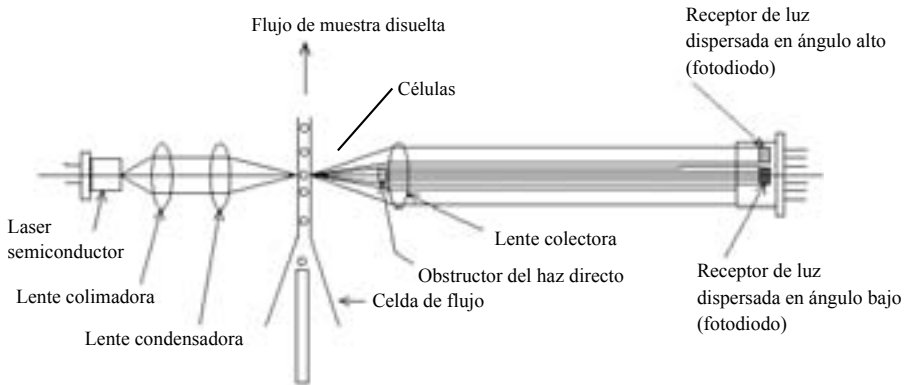
Antes de aplicar el método, la muestra de sangre debe ser preparada. Inicialmente es disuelta en una proporción adecuada y luego tratada con un agente lisígeno para disolver los RBCs. Hasta aquí es similar a la dilución que se hace para contar WBC con el método de resistencia a CC. La solución es entonces dividida en dos partes, a cada una de las cuales se le aplica un reactivo diferente que causa un cambio morfológico en las células. Tenemos así dos soluciones con WBCs cuya morfología ha sido alterada de forma de resaltar distintas características. En el Sysmex SF-3000 se llaman “Diff” y “WBC Baso”. Un volumen predeterminado y exacto de cada una se hará pasar separadamente por la celda de flujo.

Para alinear las células de forma de que pasen “en fila” por el haz de luz se utiliza la técnica de **enfoque hidrodinámico**. En éste, la solución con las células es inyectada en una celda de flujo (cámara cónica) rodeada de una vaina de líquido transparente, libre de partículas. La disposición de las estructuras de la celda, la relación de las presiones y de viscosidades de los líquidos, permiten lograr el alineamiento de las células. La Figura 11.16 muestra el principio del enfoque hidrodinámico. La Figura 11.17 ilustra el principio de conteo e identificación de células por dispersión de luz Láser.



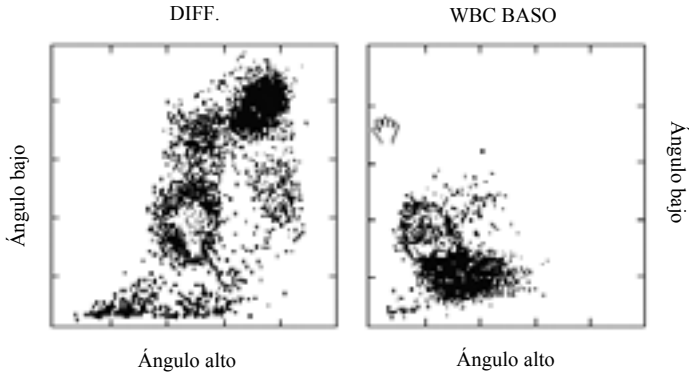
**Figura 11.16 – Principio del enfoque hidrodinámico.** Del Manual de Operación de Sysmex SF-3000

De cada solución, la información de ángulo bajo (representando tamaño celular) y la de ángulo alto (representando densidad de estructuras intracelulares) son combinadas en un “dispersograma” (“Scattergram”). Véase Figura 11.18.

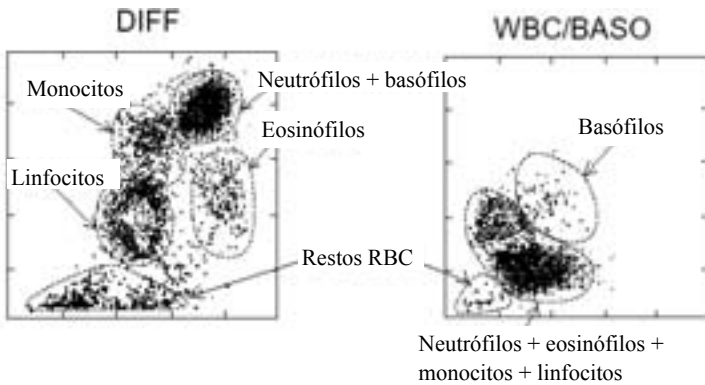


**Figura 11.17 – Principio del conteo e identificación de células por dispersión de luz Láser.** Del Manual de Operación de Sysmex SF-3000

Cada punto corresponde a una célula y su posición, a sus características. Cada conglomerado de puntos corresponde entonces a una familia celular. La Figura 11.19 muestra este hecho. La computadora del instrumento divide los dispersogramas en áreas (no se ven en la Figura) que corresponden a cada familia celular. El dispersograma DIFF permite discriminar correctamente 3 familias: linfocitos, eosinófilos y monocitos, mientras que los neutrófilos se confunden con los basófilos. El dispersograma WBC BASO permite discriminar los basófilos. Los neutrófilos son calculados mediante la expresión:  $\text{Neutrófilos} = (\text{Neutrófilos} + \text{basófilos}) - \text{basófilos}$ .



**Figura 11.18 – Dispersogramas ángulo bajo (tamaño) vs. ángulo alto (densidad).** Del Manual de Operación de Sysmex SF-3000.



**Figura 11.19 – Distribución de glóbulos blancos en los dispersogramas.** Del Manual de Operación de Sysmex SF-3000

---

## 11.5 BIBLIOGRAFÍA

---

- 1 Kaplan y Pesce. Clinical Chemistry: Theory Analysis, Correlation. 4ta edición, 2003. Editorial Mosby.
- 2 Skoog y Leary. Análisis Instrumental. 4ta edición, 1995. Editorial Mc Graw Hill Interamericana.
- 3 Tietz y col. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3ra edición, 1999. Editorial Saunders.
- 4 Ward, Lehmann & Leiken. Clinical Laboratory Instrumentation and Automation. 1a edición, 1994. Editorial Saunders.
- 5 Robert Hicks. Laboratory Instrumentation. 2da edición, 1993. Editorial Harper & Row
- 6 Mary C. Heaven. Laboratory Instrumentation. 4ta edición, 1994. Editorial John Wiley & Sons.
- 7 Larry Schoeff. Principles of Laboratory Instruments. 1993. Editorial Mosby.
- 8 J. Webster. Medical Instrumentation Application and Design. 3ra edición 1998. Editorial Wiley.
- 9 Reflotron Roche. Manuales de Operación y de Servicio de Hitachi 911 y 912, Sysmex SF-3000.

# 12

## ELECTROENCEFALOGRAMA Y ESTADOS DE CONCIENCIA

**Daniel Cibils**

---

En este capítulo trataremos el estudio de la relación entre la actividad eléctrica espontánea del cerebro (denominada electroencefalograma, sigla: “EEG”) y su correlato con el estado de conciencia de un individuo. Posteriormente abordaremos las medidas instrumentales que nos aporta la ingeniería biomédica de esta compleja señal neurofisiológica. Como punto de partida necesitamos una definición y una explicación de qué se entiende por “conciencia”. Además, las bases neurales de cómo se genera el EEG y posteriormente cuales son las medidas disponibles para esta señal biológica.

---

### 12.1 ESTADOS DE CONCIENCIA

---

El estudio de la conciencia se puede abordar tanto como un fenómeno metafísico o simplemente, como lo encararemos en este artículo, como “un estado de vigilia en el que existe una aptitud que permite a un sujeto recibir los estímulos del medio ambiente y de atribuirles un significado”. Usualmente existe una indistinción entre las expresiones; “estar despierto”, “estar vígil”, “estar conciente” o “estar lúcido”. Digamos que el estado psíquico más simple es “estar despierto”. No presupone ningún contenido en la psiquis en ese momento. El “estar lúcido” implica además de “estar despierto”, poseer orientación en el tiempo y en el espacio. Saber dónde se encuentra el sujeto y en que hora aproximada se encuentra del día, mes, etc. A esto le llamamos generalmente, estar conciente.

Dos componentes neurofisiológicos rigen la conducta consciente del ser humano: la capacidad de estar conciente y el contenido de la conciencia. “Una actividad consciente normal requiere de la capacidad para la conciencia, también conocido como despertar, estrechamente vinculada a la vigilia. Las bases neurales de este componente se encuentran en el sistema reticular activador ascendente (SRAA), que genera impulsos ascendentes activadores de la corteza cerebral, a partir del segmento protuberancial, del hipotálamo posterior y del tálamo. El cambio más discernible que ocurre con el despertar es la apertura de los ojos.

El contenido de la conciencia representa la suma de las funciones mentales cognitivas, afectivas y otras funciones síquicas superiores y denota el conocimiento de la existencia de uno mismo y el reconocimiento de los mundos internos y

externos (10). El aspecto de la conciencia que vamos a tratar en este capítulo será el estar vígil, (despierto) y además generalmente “estar lúcido”.

En contraposición a este estado denominado “conciente”, existirá un estado inconciente, (palabra que usaremos aquí exclusivamente como “ausencia de la conciencia”). Como dijimos anteriormente la conciencia estaba basada en una “capacidad” de estar conciente, dada por el funcionamiento de estructuras nerviosas definidas. Los agentes anestésicos actuando sobre el cerebro en forma global y en estas estructuras en particular, hacen desaparecer la “capacidad de estar despierto” y la conciencia no reaparecerá hasta que dicho efecto farmacológico cese.

No se debe confundir esta inconciencia provocada por un agente artificial, (“químico”), que deprime la actividad de un sistema imprescindible para la función de estar despierto, con otra actividad natural del cerebro que es “el Sueño”, (fenómeno neurobiológico, normal, activo y espontáneamente reversible). Tampoco es lo mismo anestesia que inconciencia.

La ANESTESIA puede ser definida como: “un estado de inconciencia con ausencia de respuesta somática y visceral al dolor”. Modernamente, la definición de anestesia incluye la suma de 3 aspectos:

- La PARALISIS (relajación muscular que se obtiene por drogas del tipo “curare” que actúan bloqueando la unión de los nervios con los músculos)
- La INCONCIENCIA ( ya definida; su variación se expresará como “profundidad” de la anestesia)
- La ANALGESIA (ausencia de dolor, que se obtiene por la administración de drogas analgésicas)

El paciente puede estar inconciente pero presentar respuesta al dolor, que se manifiesta por reflejos diversos en su organismo, tanto en forma de movimientos simples de su cuerpo o de sus extremidades como también por variaciones viscerales como su presión arterial, su pulso, su sudoración o la secreción de lágrimas.

Cuanto mayor sea la concentración del fármaco que actúa deprimiendo la actividad del cerebro, más “profundo” será el nivel de la anestesia. En los niveles más profundos de la anestesia no hay ya respuesta inconciente al dolor pero la depresión de la actividad del cerebro, sumada al efecto del fármaco directamente sobre el corazón y los cambios de circulación sanguínea pueden colocar al paciente en una situación médica inestable e inconveniente.

Mientras que habitualmente en una anestesia se mide continuamente (“monitoreización”) la actividad del corazón, la respiración, la concentración de anestésico y de los principales gases de la ventilación pulmonar, la presión arterial, la concentración de oxígeno en la sangre, no existen habitualmente monitores que informen de la acción de los agentes anestésicos directamente sobre el cerebro, midiendo de esta forma directamente los diferentes “planos anestésicos”. La acción sobre el cerebro se evalúa indirectamente por sus efectos sobre el cuerpo.

## 12.2 EL ELECTROENCEFALOGRAMA

Para ilustrar solamente la compleja estructura que genera las señales electroencefalográficas recordaremos que en un solo milímetro cúbico de nuestro cerebro hay unas 40.000 neuronas y 1.000 millones de conexiones de fibras nerviosas. Estas unidades funcionales no son iguales entre si ni están dispuestas espacialmente en una única configuración. Cada neurona posee cientos o miles de conexiones funcionales (sinapsis) de varios tipos funcionales (excitatorias o inhibitorias) y que utilizan a su vez diferentes mediadores químicos para transmitir su mensaje. Cada una de esas sinapsis generan por si solas o por su efecto sobre las neuronas campos eléctricos del orden de fracciones de microvoltio durante unos pocos milisegundos. Estos millones de micro-dipolos se suman en el espacio y en el tiempo. Pueden sumarse y también neutralizarse de acuerdo a su orientación y/o carga.

Para que a nivel del cuero cabelludo se pueda registrar un potencial de EEG de unos 20-70  $\mu\text{V}$ , que es la amplitud habitual del EEG estando despierto, se deben sumar en el espacio y en el tiempo enorme cantidad de estos impulsos en una determinada superficie de tejido cerebral que generalmente es de varios centímetros cuadrados. Una parte importante de estos potenciales generados en la corteza cerebral, se pierden por efecto del filtrado de frecuencia o por atenuación en su amplitud durante la difusión de estos potenciales desde su generación en la masa cerebral al difundirse pasivamente a través de las meninges, el cráneo, el cuero cabelludo hasta ingresar a nuestro instrumento de registro.

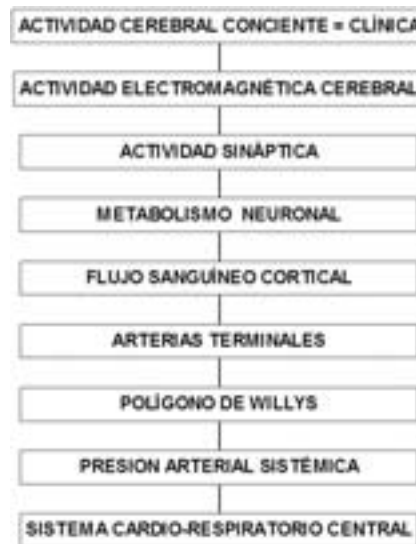


Figura 12.1 – Niveles neurobiológicos que sustentan el electroencefalograma (EEG)

La Figura 12.1 es un diagrama que ilustra los diferentes niveles neurobiológicos que sustentan el EEG y la actividad conciente. El nivel superior es la actividad

consciente. El segundo nivel es el análisis del EEG, como una singular metodología, parcial y compleja del universo de funciones que es posible estudiar en el cerebro. El nivel tercero refiere a la actividad sináptica que genera el EEG y su dependencia del metabolismo neuronal y su modulación por los fármacos, por ejemplo los anestésicos. Los niveles más inferiores corresponden a la circulación general y encefálica que sostiene esta actividad metabólica.

En el tercer nivel de la Figura 12.1 (actividad sináptica) actuará sobre el cerebro el fármaco cuya interferencia con la actividad normal provocará los cambios en el funcionamiento cerebral que determinarán el paso de actividad consciente a inconsciente. La “ventana” a cambio en el funcionamiento normal del cerebro lo obtendremos del estudio de la actividad EEG. Los campos eléctricos que se registran sobre el cuero cabelludo (EEG) se obtienen mediante amplificadores instrumentales de tipo diferencial que generalmente amplifican las señales obtenidas por dos sensores (electrodos) por 20.000. La banda clásica de la electroencefalografía son frecuencias entre 0.5 y 70 Hz y se divide a su vez en sub-bandas (banda delta, entre 0.5-3.5 Hz; banda theta, de 4-7.5 Hz; banda alfa entre 8-13 Hz y banda beta entre 14-30 Hz).

---

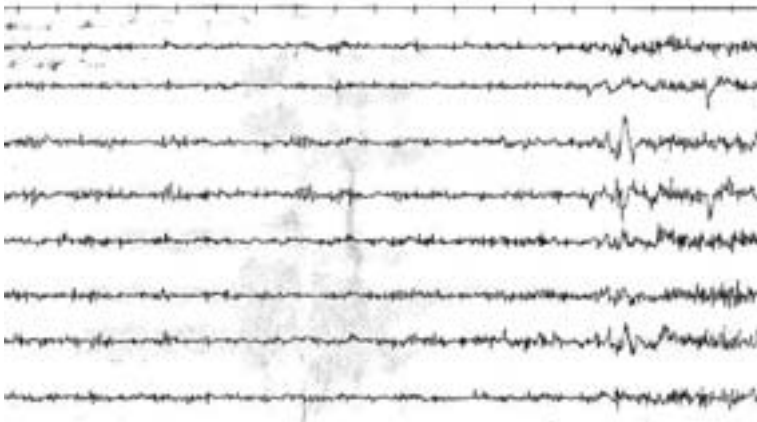
## 12.3 NIVELES DE ANESTESIA

---

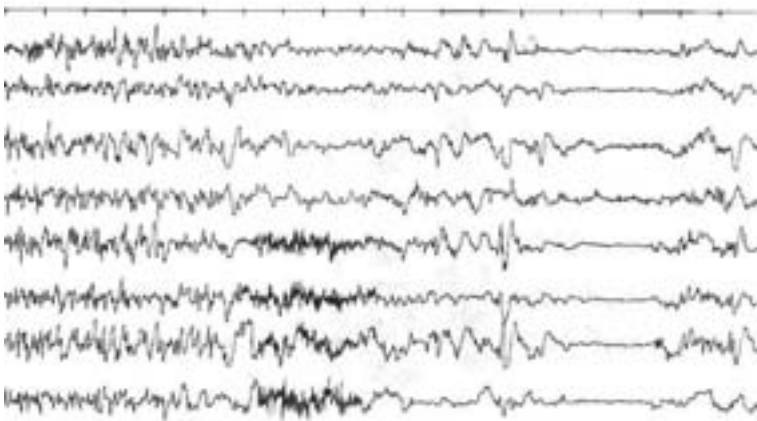
Un sujeto despierto presenta una actividad electroencefalográfica normal en vigilia que se caracteriza por un ritmo en la banda “alfa” (8-13 Hz) mezclado con frecuencias en la banda “beta” (14-30 Hz) Eso puede ser observado en los primeros 10 segundos de la Figura 12.2a.

La administración intravenosa del fármaco anestésico hace que se difunda en todo el cerebro simultáneamente, lo que se objetiva por el hecho que los cambios en el EEG son prácticamente los mismos en todas las regiones.

La acción del fármaco sobre el cerebro sigue una curva ascendente hasta un máximo, siendo posteriormente metabolizada (inactivada) por el metabolismo neuronal. Las Figura 12.2a y b ilustran los cambios EEG producidos por una dosis única de un agente anestésico mostrando los cambios EEG producidos por el efecto acumulativo de la droga al llegar al cerebro. Se producen cambios en la amplitud de la señal EEG y en sus componentes de frecuencia. Como esquema general hay un corrimiento hacia la izquierda de las frecuencias dentro de la banda de la EEG convencional que va entre 0.5 - 70 Hz. Este enlentecimiento progresivo va definiendo los sucesivos niveles cada vez más profundos de la anestesia, hasta llegar a los niveles en que la señal EEG se hace discontinua, con períodos de actividad EEG y períodos de inactividad. (ver últimos segundos de la Figura 12.2b.)



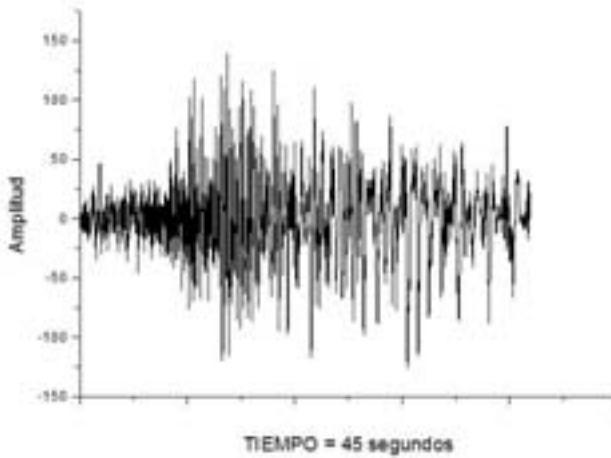
**Figura 12.2a – Fragmento de EEG.** Sujeto despierto con una actividad electroencefalográfica normal.



**Figura 12.2b – Fragmento de EEG (continuación).** Sujeto despierto con una actividad electroencefalográfica normal.

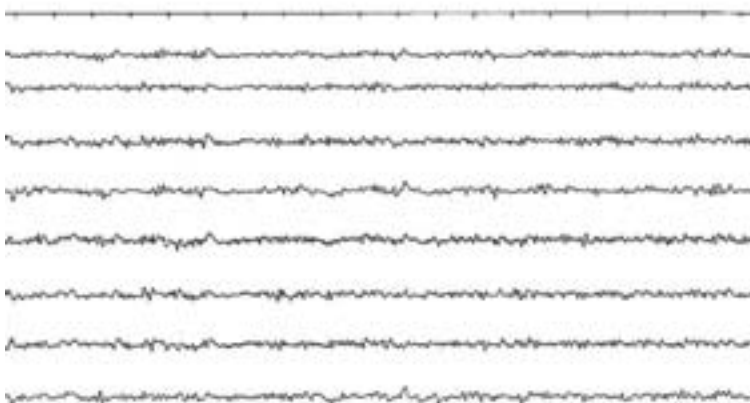
Las Figuras 12.2a y 12.2b ilustran los cambios EEG producidos por una dosis única de un agente anestésico al llegar al cerebro. Los trazos #1 en ambas figuras son la marca de tiempo, uno por segundo. Los trazos #2 al # 9 son registros de la actividad EEG obtenidos de 8 amplificadores diferenciales en diferentes áreas del cuero cabelludo. La evolución temporal resumida del efecto del agente anestésico sobre el EEG es mejor observado en la Figura 12.3.





**Figura 12.3 – Señal EEG de un solo canal amplificador.** La base de tiempo es de 45 segundos y la amplitud está indicada en microvoltios.

Cuando el paciente se encuentra estabilizado durante decenas de minutos en un determinado nivel anestésico, el ojo humano diagnostica los componentes de frecuencia que se hallan presentes. La Figura 12.4 muestra tres planos típicos de la anestesia en un sujeto estabilizado: **el plano superficial** caracterizado por frecuencias “rápidas” y escasa proporción de ondas “lentas”. **Un plano intermedio** típico o “clásico” de la anestesia, donde predominan las frecuencias lentas (Figura 12.4b). Finalmente **un plano profundo** donde se genera el llamado trazado intermitente o trazado tipo “salva-supresión”, donde la “salva” representa la generación de ondas lentas de alto voltaje y la “supresión” representa la disminución casi a cero de los potenciales electroencefalográficos (Figura 12.4c).



**Figura 12.4a – Nivel anestésico superficial.** Ejemplo clínico.

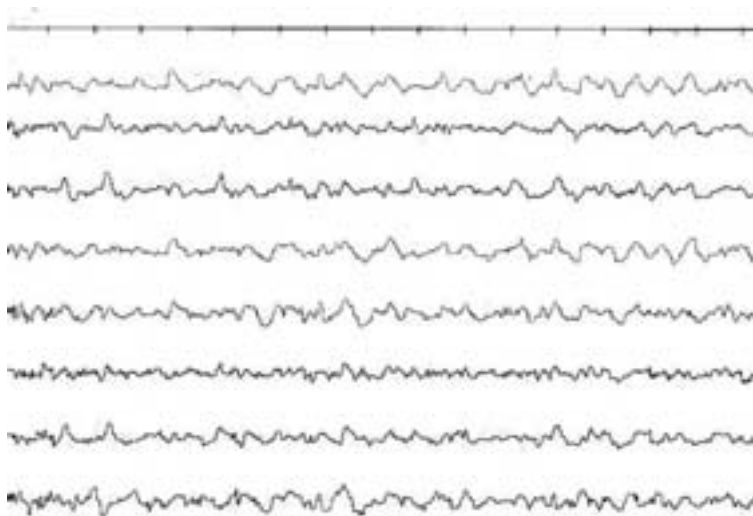


Figura 12.4b – Nivel anestésico intermedio. Ejemplo.

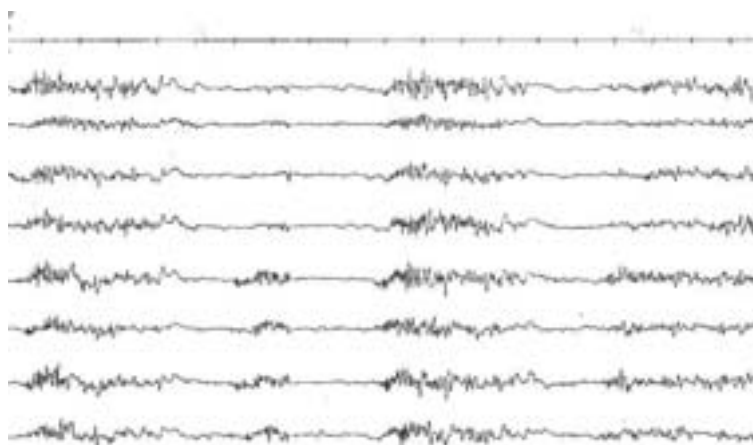
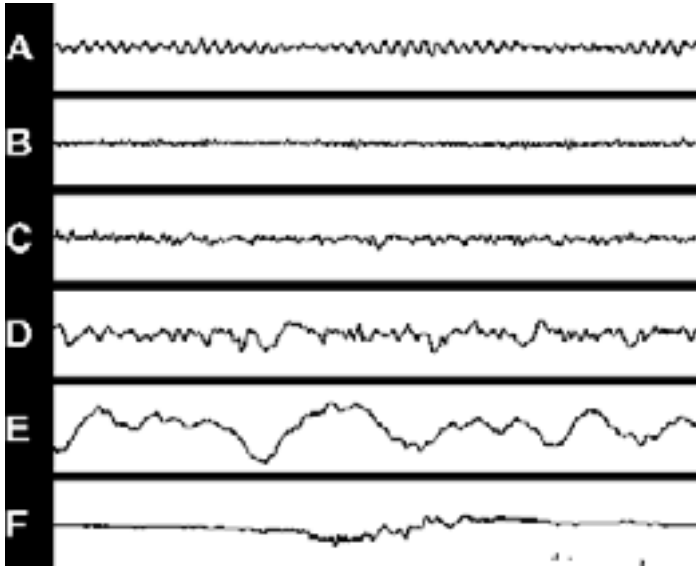


Figura 12.4c – Nivel anestésico profundo. Ejemplo.

Han sido creadas diferentes escalas para clasificar visualmente la profundidad anestésica. Una de las más difundidas es la de Kugler, (9) que establece 6 niveles entre el estado de vigilia y la anestesia profunda. Los 6 niveles se denominan con las 6 primeras letras del alfabeto, con F para el nivel extremo:

Niveles de profundidad anestésica	
A	vigilia
B	sedación farmacológica
C	anestesia superficial
D	anestesia general o clásica
E	anestesia general profunda.



**Figura 12.5 – Niveles de anestesia según Kugler.** Cada letra ilustra un trazado EEG típico de cada estadio.

---

## 12.4 DISEÑO DE UN MONITOR DE ANESTESIA

---

El diseño de una máquina que clasifique la profundidad anestésica y sustituya la presencia de un electroencefalografista es un desafío aun parcialmente solucionado por la ingeniería biomédica. Un monitor de anestesia ideal debería:

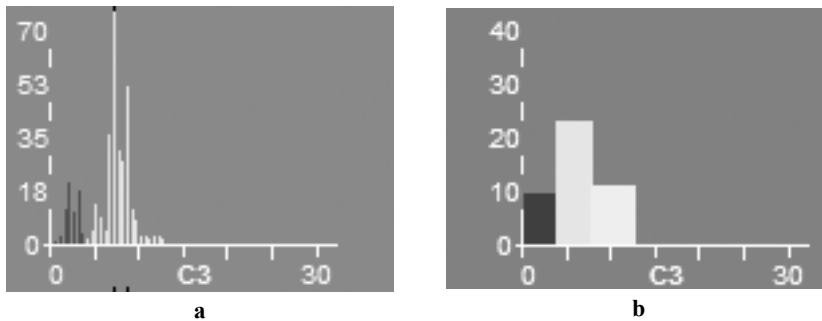
- Detectar los diferentes niveles de inconciencia para ayudar al anestesista a evitar los niveles muy superficiales y los niveles muy profundos.
- Ser útil con una gran variedad de agentes anestésicos o permitir un ajuste instrumental fácil, para cada agente.
- Ser sensible a cambios mínimos entre el estar despierto y el estar semi-inconiente.
- Ser fácil de leer por médicos no especializados en electroencefalografía y aun por personal no médico.
- Ser fácil de colocar en el paciente.
- Poseer algoritmos de supresión de artificios.
- Poseer capacidad de archivo de los datos.
- Poseer la capacidad de evaluar la calidad de la señal de EEG entrante y la buena colocación de los sensores.

## 12.5 TECNOLOGÍAS PARA EL ANÁLISIS DE LA SEÑAL DE EEG

### Transformada de Fourier

La transformada de Fourier puede ser definida como una “Serie temporal que corresponde a un proceso estacionario por lo menos débil, es decir que su esperanza y su varianza se mantienen constantes en el tiempo (5). La transformada reaplica a un proceso acotado en el tiempo o cíclico: su descripción en una base de senos y cosenos se extienden en todo el espacio temporal de la señal original (5). Con la Transformada de Fourier se tiene una ubicación absoluta de las frecuencias y absoluta “deslocalización” en el ámbito temporal (Desigualdad de Parseval) (5). La Transformada de Fourier ha permitido resolver muchos problemas, en particular ha creado otro dominio de representación de las señales eléctricas (5).

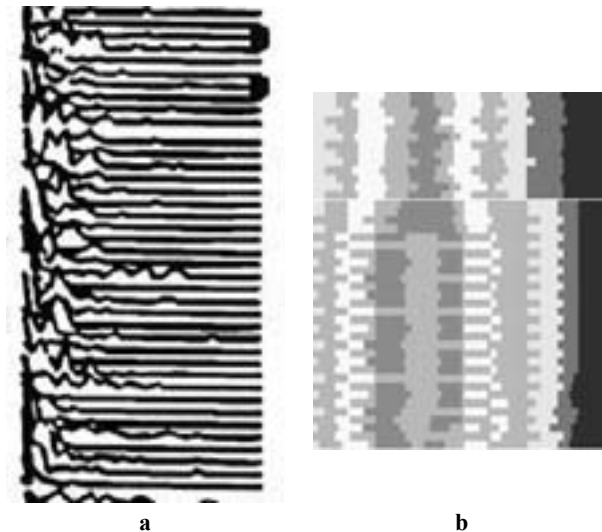
Se analiza por Fourier la señal EEG cada 2 - 20 segundos y se muestran los histogramas de frecuencia en la banda de 0.5 – 70 Hz ; ya sea en cada frecuencia de la descomposición (Figura 12.6a) o en las cuatro bandas clásicas del EEG (Figura 12.6b).



**Figura 12.6 – Espectro de frecuencias de un trozo de EEG.** En abscisas se muestran las frecuencias en Hz y en ordenadas unidades de energía arbitrarias. En la gráfica (a) se indica la energía en cada frecuencia y en (b) se agrupan en las cuatro bandas clásicas del EEG: banda delta, banda theta, banda alfa y banda beta.

Existen varias maneras de mostrar el análisis en frecuencia de señales continuas en el tiempo:

- **SERIE DE ESPECTROS DE FRECUENCIA YUXTAPUESTOS (Compressed Spectral Array o CSA).** Es un display pseudo-tridimensional de espectros de frecuencia secuenciales, uno por cada muestra. Cada línea resulta del pico máximo de las frecuencias del espectro. Figura 12.7a
- **SERIE DE DENSIDAD ESPECTRAL (Density Spectral Array (DSA))** Es un gráfico continuo de líneas de color o escala de grises donde cada línea horizontal representa una muestra y en código de colores o de grises se representa la potencia de cada frecuencia. Figura 12.7b



**Figura 12.7 – Presentación del análisis espectral en el tiempo.** Serie de espectros de frecuencia yuxtapuestos o CSA (a) y serie de densidad espectral o DSA (b).

Los parámetros secuenciales que definen a un espectro más utilizados son:

- La FRECUENCIA DEL BORDE ESPECTRAL (Spectral edge frequency (SEF)). Es la frecuencia más alta del espectro por debajo de la cual está acumulada el 95 o el 97 % de toda la potencia del espectro.
- La mediana del espectro de potencia. (Median power frequency (MPF)). Es la frecuencia por debajo de la cual se encuentra la mitad de la potencia del espectro.
- El pico del espectro de potencia. (Peak power frequency (PPF)). Es la frecuencia individual que tiene más potencia, en cada muestra.
- Porcentaje de cada una de las sub-bandas (delta, theta, alfa, beta).
- COCIENTES ENTRE SUB-BANDAS SELECCIONADAS. Algunos cocientes entre sub-bandas son especialmente útiles para definir la evolución temporal del espectro, entre los cuales los más utilizados son:
  - Relación Frecuencias lentas / Frecuencias rápidas: definiendo por ejemplo las lentas en la sub-banda 0.5 a 7 Hz y la sub-banda rápida de 8 a 30 Hz, este cociente aumenta cuando el paciente profundiza su nivel anestésico y disminuye al despertarse.
  - Relación Alfa/theta. Es uno de los cocientes más utilizados en los pacientes para quienes interesa la transición vigilia- sueño.
  - Cociente Beta. Puede ser definido de varias formas. Se basa en que los anestésicos aumentan la potencia de esta banda en etapas superficiales. Un cociente utilizado es el porcentaje de banda beta del total de espectro. El equipo Aspect MR define el “beta ratio” como el logaritmo de las potencias entre las sub-bandas 30 a 47 Hz y 11 a 20 Hz.

## Cuantificación de la sincronía entre frecuencias dentro de un espectro o entre espectros diferentes

Este tipo de análisis se refiere a la cuantificación del acoplamiento funcional entre diferentes frecuencias de un espectro o entre frecuencias de diferentes espectros. Presupone la existencia de diferentes generadores en el seno de la estructura nerviosa y que existe un acoplamiento funcional variable entre ellos. Por ser el EEG una señal compleja es lógico presumir que sus diferentes frecuencias tengan origen en circuitos neuronales diferentes y que es posible que dichos circuitos se encuentren más o menos interrelacionados de acuerdo a cómo interfieran los agentes anestésicos.

Entre las técnicas más usadas está el “análisis biespectral” (12) (14) que estudia el acople de frecuencias en un mismo espectro y la “función de coherencia” entre dos espectros diferentes (6) (7).

### A) ANALISIS BIESPECTRAL

El análisis biespectral es una técnica de procesamiento de señales que cuantifica características NO lineales, (acoplado de fase) entre los componentes de una misma señal (15). Esta técnica fue descrita y usada especialmente en el sistema de monitorización anestésica ASPECT MR, (13) para el cual dice Rampil (13): “Bispectral analysis has several additional characteristics that may be advantageous for processing EEG signals: Gaussian sources of noise are suppressed, thus enhancing the signal-to-noise ratio for the non-gaussian EEG, and bispectral analysis can identify non-linearities, which may be important in the signal generation process. The bispectrum quantifies the relationship among the underlying sinusoidal components of the EEG. Specifically, bispectral analysis examines the relationship between the sinusoids at two primary frequencies,  $f_1$  and  $f_2$ , and a modulation component at the frequency  $f_1 + f_2$ . This set of three frequency components is known as a triplet ( $f_1$ ,  $f_2$ , and  $f_1 + f_2$ ). For each triplet, the bispectrum,  $B(f_1, f_2)$ , a quantity incorporating both phase and power information, can be calculated. The bispectrum can be decomposed to separate out the phase information as the bicoherence,  $BIC(f_1, f_2)$ , and the joint magnitude of the members of the triplet, as the real triple product,  $RTP(f_1, f_2)$ .”

### B) COHERENCIA ENTRE ESPECTROS

Entre las definiciones de coherencia electroencefalográfica en la literatura neurofisiológica encontramos una muy conceptual de D. Walter; “la COHERENCIA es la “cuantificación de la interdependencia”. Gotman (6) (7) dice que la coherencia “mide la fuerza de relación entre dos canales en una determinada frecuencia”. La COHERENCIA electroencefalográfica mide la interrelación cortical entre “pares” de electrodos. La coherencia se define como la correlación espectral entre dos series temporales. Por ser un valor normalizado está comprendido entre 0 y 1. Un valor de 1 significa que ambos espectros de frecuencia son iguales; uno predice totalmente

al otro. La coherencia mide “similitud” o la “vinculación” entre la actividad de dos electrodos.

Para su cálculo se obtienen los espectros de potencia de cada canal ( $G_{xx}$ ,  $G_{yy}$ ) y el espectro de potencia cruzado, ( $G_{xy}$ ). Con ellos se calcula la coherencia, (COH).

$$\text{COH}_{xy} = \frac{[G_{xy}]^2}{G_{xx} G_{yy}}$$

Mientras que el biespectro nos permite estimar la vinculación funcional entre generadores en un mismo lugar, la coherencia nos permite medir la vinculación funcional entre áreas distantes.

### **Estudios de la entropía espectral**

El estudio de la entropía espectral ha sido incorporado en los últimos años al análisis de la actividad EEG durante la anestesia (3), (11), (16). Admitamos que la conciencia implica la combinación de información en el cerebro de múltiples sistemas sensoriales así como su integración, su correlación con el pasado (memoria) y su combinación con otras informaciones que se consideran relacionadas.

Toda esta compleja información está continuamente fraccionada en distintos procesos que tienen lugar en diferentes áreas y/o en diversos subsistemas donde se extrae información de sus diferentes componentes. Esto implica una abundante interacción de sistemas. La información se presenta por niveles de sincronización entre poblaciones neuronales y de la coherencia entre generadores que se diferencia del ruido de fondo. La entropía del EEG es una medida de la dispersión de los datos. Una señal con una distribución de probabilidad amplia, tiene alta entropía. La conciencia de un sujeto implica en su función múltiples microestadios funcionales corticales. La anestesia produce una simplificación de la señal de EEG que se manifiesta por una disminución progresiva de la entropía que corresponde a la profundización progresiva del plano anestésico. Es una evidencia que la anestesia produce una simplificación de la señal de EEG con menor cantidad de microestadios. Aplicada al EEG, la entropía es otro descriptor de la variabilidad.

La Figura 12.8a (5) ilustra los primeros 40 segundos de una inducción anestésica y la Figura 12.8b el análisis de su entropía espectral.

### **Análisis por wavelets del EEG**

Hasta ahora hemos analizado el EEG como si fuera un fenómeno estacionario. Pero el EEG es un fenómeno dinámico. En los diferentes estadios de actividad existen transitorios generados por los estímulos externos como por ejemplo los producidos por el dolor o el estiramiento durante la anestesia. Todos ellos generan “reactividad” en el EEG donde se manifiestan por transitorios variables de conformación, duración y frecuencia, con importancia diagnóstica.

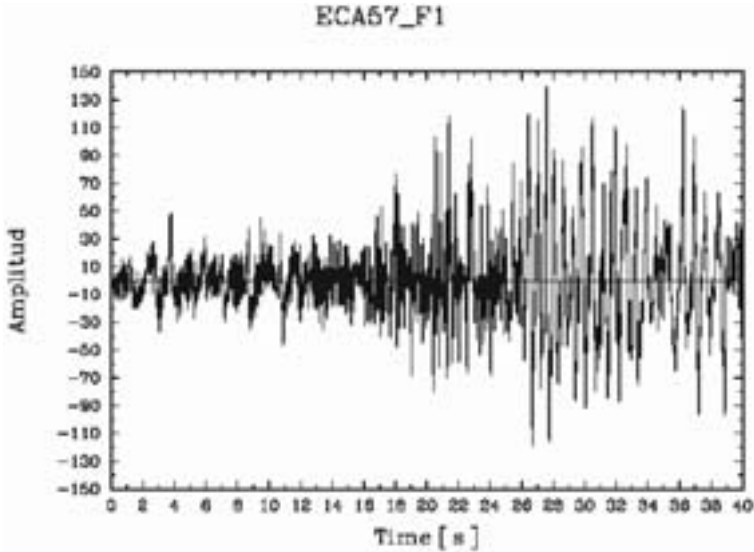


Figura 12.8a – EEG de una inducción anestésica (primeros 40 segundos).

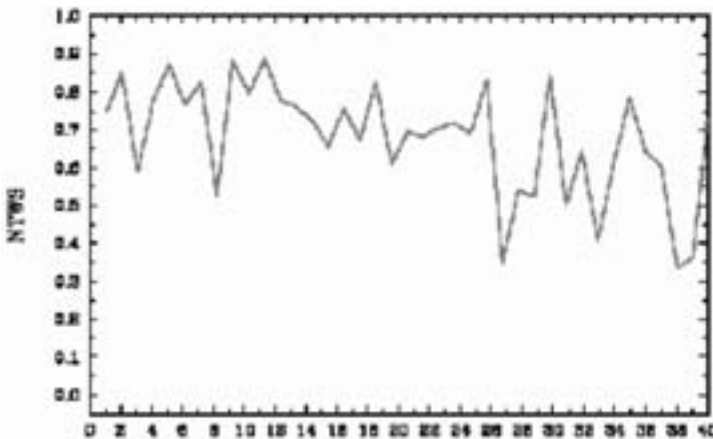


Figura 12.8b – Entropía del EEG durante la inducción anestésica. Puede observarse la disminución de la entropía espectral con la profundización del plano anestésico.

El FFT de varias muestras de EEG que incluyen estos transitorios no permite su análisis y por lo tanto escapan al diagnóstico. Es por esta razón que se han desarrollado análisis con otras herramientas como el “FFT ventaneada” y últimamente el análisis con “wavelets” (5)(2). En qué consiste una función wavelets?

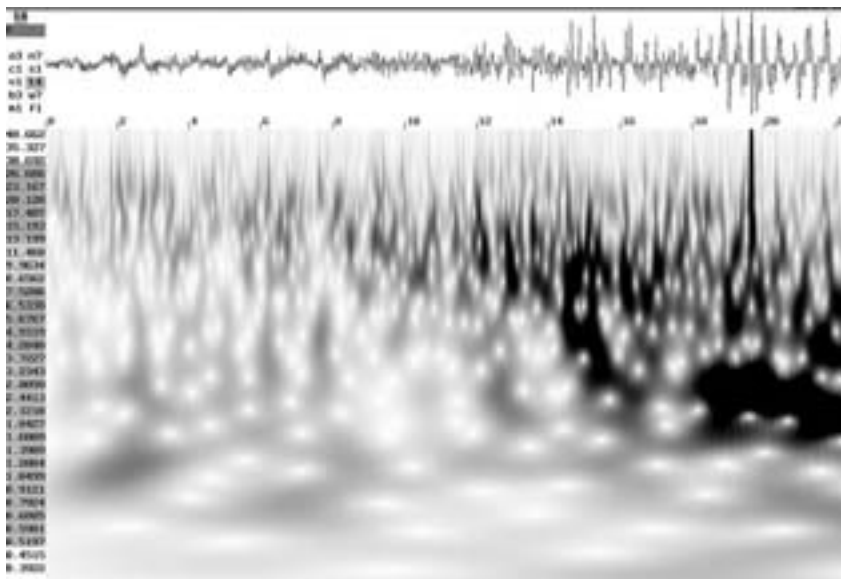
- “Consiste en desplazar una función wavelet a lo largo de la serie de datos, y haciendo operaciones de correlación entre esta función y los datos de la serie. La correlación es una comparación entre lo que se parecen la serie y la wavelet.



Si se parece mucho el coeficiente es alto, si no se parece es pequeño. Como se desplaza en el tiempo nos informa cuando la correlación es alta o baja.

- La función puede contraerse o dilatarse sin perder su forma básica. Cuando la wavelet es estrecha, sirve para detectar fenómenos rápidos, cuando es ancha para los fenómenos lentos.
- Cada vez que se correlaciona la wavelet con los datos, se generan dos series de coeficientes que funcionan como filtro pasaltos y filtro pasabajos” (5).

El análisis mediante wavelets del EEG nos permite una ubicación perfecta en el tiempo de los diferentes componentes de frecuencia de una señal como el EEG. La Figura 12.9 muestra un ejemplo de análisis de una inducción anestésica mediante wavelets.



**Figura 12.9 – Análisis de una inducción anestésica mediante wavelets.** Parte superior de la figura, señal de EEG. Parte inferior de la figura, análisis wavelets. Ordenadas = análisis wavelets entre 0.3 y 48 Hz. Abscisas = tiempo, hasta 22 segundos.

La Figura 12.9 muestra 22 segundos de una acción anestésica. Se observa el cambio de componentes de frecuencia de la señal en cada momento. Análisis por wavelets utilizando el soft BWview de J. Peters. (4).

El análisis mediante wavelets del EEG permite:

- Mejor diagnóstico y cuantificación de los transitorios
- Una mejor definición de los niveles anestésicos (Esto permitirá evolucionar hacia una mejor clasificación de los niveles usando los transitorios)
- Su uso como complemento del análisis de Fourier

- La detección y eliminación de artificios biológicos (parpadeo, electrocardiograma, electromiograma, etc.)

Los artificios pueden ser biológicos, ambientales, instrumentales. Los artificios “biológicos” son otras señales biológicas que constituyen parte del “ruido” que contamina nuestra señal EEG. Las señales biológicas como el electrocardiograma (ECG), el electromiograma (EMG), los movimientos oculares y la sudoración son todos potenciales biológicos con diferentes componentes de frecuencia que son conceptualmente “ruidos” que deterioran la señal en estudio (EEG) contaminándola con potenciales que no son EEG. Existen además artificios provocados por movimiento de los electrodos o interferencias de la red eléctrica.

---

## 12.6 SITUACIÓN ACTUAL Y PERSPECTIVAS

---

Al inicio de este capítulo presentamos un panorama de la complejidad de la estructura del sistema nervioso desde su estructura de circuitería neuronal hasta niveles superiores de su integración en una función como es la conciencia. Hay una asimetría que asombra entre el funcionamiento de esta estructura anátomo-funcional y nuestras herramientas disponibles para su estudio.

En el campo de la neurofisiología, hemos tratado en los últimos 70 años de comprender este sistema gracias al desarrollo de la electrónica y la computación. Mucho de lo que hemos avanzado en las últimas dos décadas se debe al desarrollo de la ingeniería en sus diversas ramas. El análisis de Fourier (base de la electroencefalografía cuantitativa) revolucionó el análisis y las aplicaciones del EEG que hasta la década del 1970 era realizado solamente de modo visual y cualitativo. Esta primera cuantificación del EEG fue realizada “como si” el EEG fuera un fenómeno estacionario.

En los últimos años el análisis del EEG mediante wavelets ha abierto la posibilidad de detección, clasificación y cuantificación no solamente de los transitorios neurofisiológicos sino además de los artificios que contaminan la señal que son también transitorios. La detección, clasificación y eliminación de artificios es un aspecto muy importante en todo procesamiento de señales neurofisiológicas.

A ello sumamos nuevas herramientas para abordaje de la “red” que es el cerebro, mediante técnicas de análisis biespectral o de coherencia entre señales más cercanas o más distantes. Nos aproximamos al mar de los micro-estadios cerebrales que subyacen a cada proceso inteligente con el análisis de la entropía.

Hoy el control directo del cerebro con técnicas automáticas durante la anestesia es escaso y caro. Existen a nivel internacional pocos proveedores de equipos cuyo costo no permite incluirlos en todos los instrumentos de anestesia de las salas de operaciones, como sería deseable. La mayoría de los equipos disponibles utiliza una combinación de análisis de frecuencia en épocas (por FFT), asociada a analizadores del voltaje de la señal.

El análisis de la entropía espectral y de los transitorios por wavelets en el EEG recién comienza. El futuro está en las herramientas de análisis y modelado de la red que constituye el cerebro.

---

## 12.7 BIBLIOGRAFIA

---

- 1 Barlow J.S.: Artifact processing in EEG data processing, Clinical applications of Computer Analysis of EEG and Other Neurophysiological Signals. Edited by Lopes Da Silva FH, Storm van Leeuwen W, Remond A. Amsterdam, Elsevier, 1986, pp. 15-62
- 2 Blanco S., Figliola A., Quian Quiroga R., Rosso O., Serrano E. Time-frequency analysis of electroencephalogram series. III Wavelets packets and information cost function. *Physical Rev.* 57 (1) 932-940, 1998
- 3 Bruhn J., Lehmann L., Ropcke H., Bouillon T., Hoeft A. Shannon entropy applied to the measurement of the electroencephalographic effects of desflurane. *Anesthesiology* 2001, 95, 30-35
- 4 BWview soft. 2002 Jim Peters, GNU General Public License version 2 as published by the Free Software Foundation, <http://uazu.net/bwview/>
- 5 Figliola A., Rosso O., Cibils D., y cols. (Enviado para publicación, 2006)
- 6 Gotman J. Interhemispheric relation during bilateral spike and wave activity. *Epilepsia*, 22, 453-466, 1981
- 7 Gotman J. Measurement of small time differences between EEG channels: method and application to epileptic seizure propagation. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 56, 501-514, 1983
- 8 Hjorth B: EEG analysis based on time domain properties. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol* 1970; 29:306-10
- 9 Kugler, 1981. El EEG en la clínica y en la práctica. Ed. Thieme. Stuttgart, NY
- 10 Machado C. Libro: Muerte Cerebral. Cuba. 2002
- 11 Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:2297-2301
- 12 Proakis JG, Rader CM, Ling F, Nikias CL: Signal analysis with higher order spectra, *Advanced Digital Signal Processing*. New York, Macmillan, 1992, pp. 550-89
- 13 Rampil, Ira J., A Primer for EEG Signal Processing in Anesthesia, *Anesthesiology*, 89(4), pp 980-1002, 1998
- 14 Rosow C, Manberg PJ: Bispectral index monitoring. *Anesth Clin North Am* 1998; 2:89-107
- 15 Sigl JC, Chamoun NG: An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit* 1994; 10:392-404
- 16 Sleigh J., Olofsen E., Dahan A., de Goede J., Steyn Ross A. Entropies of the EEG. The effects of general anaesthesia. En [www.phys.waikato.ac.nz/cortex](http://www.phys.waikato.ac.nz/cortex) visitado agosto 2006.

# 13

## SISTEMA DEL EQUILIBRIO: INSTRUMENTOS DE MEDIDA

**Hamlet Suárez, Franco Simini y Pablo Musé**

---

El ser humano tiene la habilidad de mantener el control de la posición bípeda y de desplazarse con una marcha precisa gracias a lo que se denomina el sistema del equilibrio. Este sistema recibe información a través de múltiples receptores, como la visión, el sistema vestibular y los receptores somatosensoriales y luego la procesa en el sistema nervioso central. Las manifestaciones de este procesamiento de información son la estabilización de la imagen en la retina y el control de la postura y de la marcha. En este capítulo se describen las estructuras y funciones que aseguran el equilibrio en forma integrada con la visión del entorno y con los movimientos del propio cuerpo humano. Se caracterizan las señales involucradas y se aborda el proyecto de equipos que permitan recogerlas, analizarlas y presentarlas con fines diagnósticos y de seguimiento del paciente. Los temas analizados abarcan el Electronistagmograma (ENG) que registra la respuesta del sistema vestibular y oculomotor y la posturografía que es el registro de la evolución del centro de masa del paciente al recibir diferentes tipos de estímulos.

---

### 13.1 DEFINICIONES

---

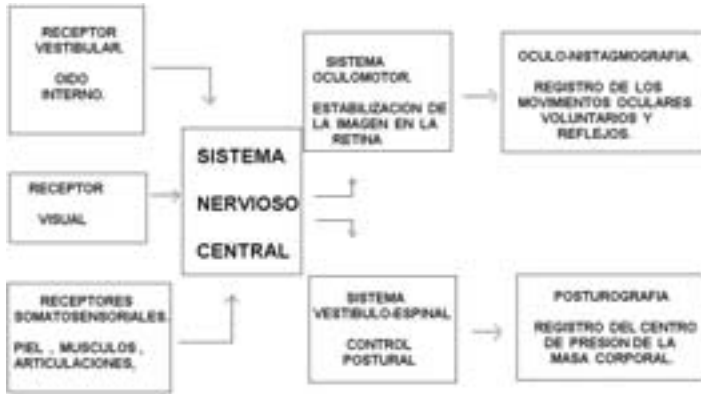
El sistema oculomotor y el sistema vestibulo-espinal responden a los estímulos recogidos por los receptores por intermedio del sistema nervioso central. En la Figura 13.1 se muestran los diferentes sistemas relacionados con el equilibrio y sus interacciones.

Antes de abordar el estudio del equilibrio, presentamos la definición de los **receptores sensoriales**:

**Visión:** Los ojos establecen una relación con lo que nos rodea y consecuentemente permiten la estimación de la posición del cuerpo en el espacio.

**Receptores vestibulares:** Son dos mecano-receptores ubicados en el oído interno y que dan información sobre las aceleraciones de la cabeza en el espacio. Las máculas otolíticas dan información acerca de las aceleraciones lineales y las crestas de los canales semicirculares informan sobre las aceleraciones angulares.

**Receptores somatosensoriales:** Son mecano-receptores de estiramiento y presión ubicados en el tronco y en los miembros (superiores e inferiores) donde se los encuen-



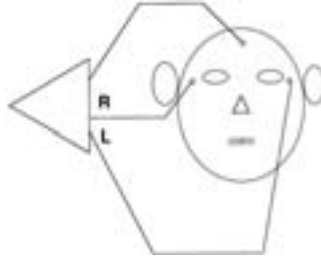
**Figura 13.1 – Interacción de los sistemas sensoriales con la capacidad de mantener el equilibrio.** El sistema vestibular contiene detectores de aceleraciones (lineales y angulares) y el sistema propioceptivo informa sobre la posición y tensión de los miembros.

tra en la piel, las articulaciones y en los músculos. Los receptores somatosensoriales generan información sobre los desplazamientos del cuerpo en todos los ejes.

### 13.2 NECESIDAD DE DIAGNÓSTICO

Distintos tipos de enfermedades (genéticas, inflamatorias, degenerativas, lesiones traumáticas, tumorales, entre otras) pueden alterar los receptores sensoriales o el sistema nervioso central y por lo tanto pueden producir alteraciones en la postura o en la marcha. Como complemento de la observación clínica, la Medicina necesita instrumentos de medida de estos trastornos funcionales para la elaboración de diagnósticos. Para esta evaluación funcional es necesario medir el comportamiento del sistema oculomotor (con el registro de los movimientos oculares, la óculo-electronistagmografía, ENG) y del centro de masa del cuerpo (COP por su sigla en inglés, “centre of pressure”) en respuesta a estímulos sensoriales. Se denomina “posturografía” el registro de la proyección en el plano horizontal del centro de masa del paciente. El nistagmus (del griego “nustagma”, acción de bajar bruscamente la cabeza) es el conjunto de movimientos cortos, repetitivos y en sacadas que realiza el ojo en determinadas situaciones. La ENG permite registrar una señal que da cuenta de la dirección de cada globo ocular a lo largo del tiempo, como se muestra en la Figura 13.2.

Se puede realizar el registro de los movimientos oculares de dos maneras: mediante ENG en los planos horizontal y vertical o con una cámara de video. Para el registro ENG en el plano horizontal, se colocan electrodos a ambos lados de los ojos en las hendiduras palpebrales externas con un electrodo de referencia en el centro de la frente. Para el registro vertical se colocan electrodos de contacto colocados sobre la piel por encima y debajo de los párpados. El registro obtenido es el del ojo que se comporta como un dipolo eléctrico, teniendo la cornea una carga positiva y la retina una carga negativa. Los movimientos de los ojos en un plano u otro producen cambios



**Figura 13.2 – Obtención de señales de Oculo-Electrónistagmografía (ENG).** Se obtiene mediante electrodos aplicados en la zona temporal conectados a pre-amplificadores, con un electrodo de referencia en la frente. Los electrodos laterales se ubican en las hendiduras palpebrales externas para el registro de movimientos horizontales y por encima y por debajo de los párpados para los movimientos verticales.

en el campo eléctrico generando una señal del orden de los milivoltios de amplitud. Esta señal es llevada por los electrodos de contacto hasta el preamplificador, donde es amplificada y filtrada con un filtro pasa-bajos de 2 Hz para eliminar todas las otras señales más rápidas generadas en la zona provenientes de los campos encefálicos (Electroencefalograma, EEG) y de los músculos (Electromiograma, EMG). La presentación del ENG (1) fue en sus inicios hecha por medio de un registro sobre papel milimetrado, luego en un osciloscopio de memoria y finalmente en un monitor de un instrumento digital que permite además su análisis durante la adquisición (modalidad llamada a veces “en línea” para distinguirla de la modalidad “en diferido”).

Para registrar los movimientos oculares a través de una micro cámara de video se la debe colocar delante del globo ocular de tal forma que abarque toda la excursión del movimiento del ojo. La secuencia de imágenes es llevada a un procesador para el reconocimiento automático de la forma del iris, lo que produce en todo momento sus coordenadas, asociadas a direcciones del eje de visión.

Para estudiar la respuesta de los ojos a estímulos visuales, éstos deben ser perfectamente controlados y conocidos. Se solicita al paciente que siga con la vista un blanco móvil puesto a una distancia normalizada y con la cabeza inmóvil. Mientras el paciente sigue con los ojos el movimiento del blanco móvil, se registra la posición de los globos oculares adquiriendo la señal ENG de ambos lados (Figura 13.2). La implementación del blanco móvil puede ser hecha con una columna de diodos emisores de luz (LED por “light emitting diode”) que se encienden uno por vez comandados por el programa.

El equipamiento que registra y analiza la respuesta ocular a un estímulo visual móvil comprende, además del estímulo, los preamplificadores ENG, un programa de adquisición de señales, la presentación de señales en pantalla, la atención de órdenes del operador, una aplicación de procesamiento y un sistema de tiempo real que ordene la simultaneidad de estas acciones. El sistema debe tener además la capacidad de calibración de ángulos y señales.

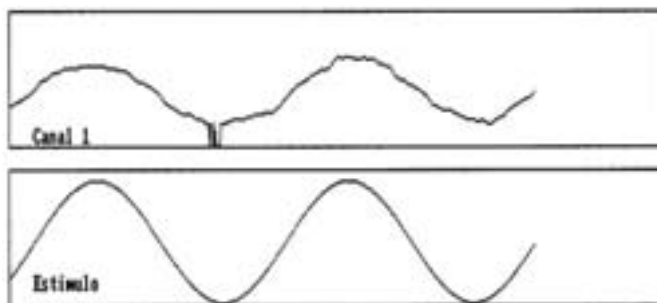
La Figura 13.9 muestra los bloques de un sistema para la adquisición y procesamiento de señales oculares en respuesta a diferentes estímulos. VESTI90 incluye am-

plificadores de señales ENG y su adquisición digital, periféricos de estimulación del paciente y un programa que integra todas las funciones y produce informes clínicos (12,13). El procesamiento de las señales que indican en todo momento la posición de los ojos conjuntamente con las señales que comandan el estímulo hacia el paciente permite cuantificar la respuesta dinámica del sistema vestibular a los estímulos.

Mediante este equipo se pueden analizar aspectos de interés clínico en el área de la neurología y de la otorrinolaringología, vinculados con el estudio del sistema vestibular. Estos estudios son presentados aquí desde el punto de vista del análisis de sistemas lineales y del equipamiento y programas que los ponen en práctica.

### 13.3 ANÁLISIS DEL SISTEMA DE MOVIMIENTO OCULAR LENTO

El sistema de movimiento ocular lento procesa la señal visual desde el tronco cerebral en distintos niveles según sea para movimientos en el plano vertical u horizontal y el movimiento ocular es controlado por el cerebelo. El sistema ejecuta el movimiento ocular cuando el estímulo visual es un objeto que se desplaza en el espacio a una velocidad menor de 30 grados por segundo. El objetivo del sistema fisiológico es el de colocar en forma estable la imagen del objeto sobre la parte central de la retina (en la fovea, o parte central y sensible), durante toda su excursión. Este sistema se altera en numerosas enfermedades del sistema nervioso central y para estudiarlo se lo modela como un sistema lineal que recibe un estímulo (un blanco móvil) y entrega un resultado en la forma de la dirección de los ojos (la señal ENG). Para que las medidas puedan ser reproducidas y comparadas en el tiempo para un mismo paciente y entre diferentes laboratorios, fueron establecidas ciertas normas como la distancia del paciente al plano en el cual se mueve el estímulo (1 metro) y la excursión, también de 1 metro del blanco móvil. El ancho de banda del sistema fisiológico abarca de 0.1 Hz a 1.5 Hz. Para la prueba se somete al paciente a un estímulo de una sinusoide simple y se registra la respuesta de cada ojo, que es

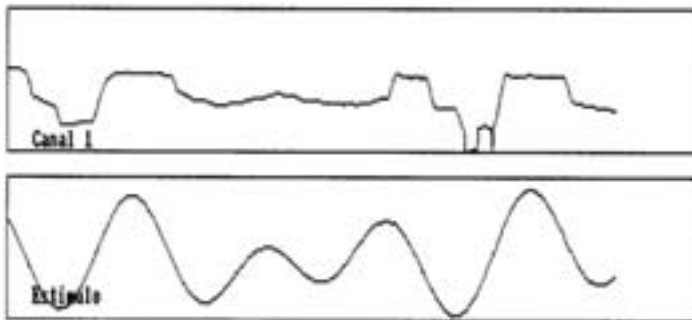


**Figura 13.3 – Señales de ENG de seguimiento lento.** El canal 1 es la respuesta ocular de un paciente frente al cual se mueve un blanco móvil (estímulo) a una frecuencia de 0.6 Hz (el tiempo entre dos crestas es de 1.7 segundos). Notar que la respuesta del paciente sigue de cerca el estímulo, con irregularidades y un episodio de artefactos probablemente debido al contacto del electrodo con la piel. En la hipótesis de sistema lineal, la sinusoide de entrada genera una sinusoide de salida eventualmente atenuada y alterada en fase. Tomado del equipo VESTI90 (12).

bastante próxima a una senoide también (Figura 13.3). El sistema de seguimiento ocular lento es un servosistema de velocidad con una latencia estímulo-respuesta despreciable (2) (3), para el cual se miden los parámetros siguientes:

- Ganancia estímulo-respuesta
- Fase de la respuesta con respecto al estímulo.

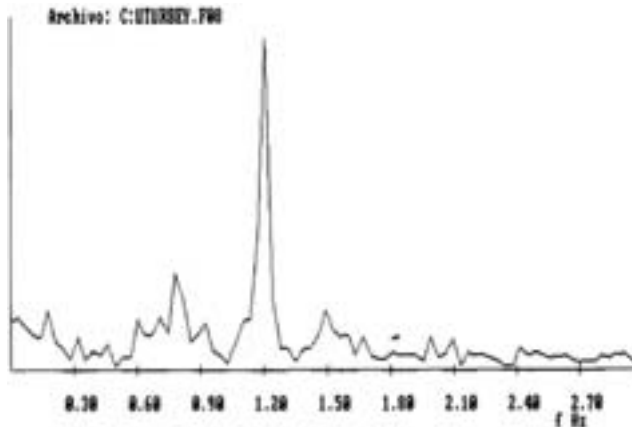
Para evaluar la respuesta del sistema vestibular sin que interfieran niveles cognitivos superiores como la anticipación de la posición del estímulo predecible como es una senoide regular, se somete al paciente a un estímulo visual no predecible. Un estímulo que no puede predecirse fácilmente es constituido por ejemplo por la suma de tres sinusoides de amplitud y fases constantes. El resultado se muestra en la Figura 13.4 con la respuesta del paciente. Bajo la hipótesis de sistema lineal, la respuesta a una suma de sinusoides debería también evidenciar las mismas frecuencias, eventualmente atenuadas si llegan al límite del ancho de banda del sistema de respuesta del paciente.



**Figura 13.4 – Señales de ENG de seguimiento ocular no predecible.** El canal I es la respuesta de un paciente frente al cual se mueve un blanco móvil (estímulo) obtenido mediante la suma de 0.2 Hz ( $A=20$  unidades) + 0.8 Hz ( $A=30$  u) + 1.2 Hz (100 u). La respuesta no sigue con tanta facilidad la posición del blanco móvil como en el caso de seguimiento lento de una senoide pura. Tomado de VEST190 (12).

La respuesta del seguimiento no predecible es analizada en frecuencia para establecer cuales de las componentes de entrada son seguidas por el paciente, lo que equivale a determinar su respuesta en frecuencia mediante un diagrama de Bode. La Figura 13.5 muestra el espectro de potencia de la respuesta presentada en la Figura 13.4. La relación entre las amplitudes de las sinusoides componentes del estímulo no predecible y las amplitudes de las componentes de la respuesta permite determinar en forma cuantitativa el funcionamiento del sistema vestibular del paciente y, dado que se trata de un método no invasivo, permite repetir la evaluación de funcionamiento del sistema.





**Figura 13.5 – Espectro de frecuencia de la respuesta a un estímulo no predecible.** En este ejemplo de respuesta en frecuencia de un paciente normal sometido a un estímulo no predecible, la señal presentada al paciente es la suma de 0.2 Hz, 0.8 Hz y 1.2 Hz. Se distinguen los picos alrededor de las mismas frecuencias, junto con “no linealidades” esperables de un sistema biológico.

---

### 13.4 MOVIMIENTOS SACÁDICOS

---

El sistema oculomotor de movimientos rápidos, o movimientos sacádicos es un servosistema de posición que hace que ante un estímulo visual espacial el ojo se dirige hacia él con el objetivo de colocar su imagen en la fovea de la retina. Se usa este sistema oculomotor en forma permanente para ubicar un objeto en el espacio, para el reconocimiento de un rostro, para la lectura, entre una gran variedad de situaciones. La entrada de la información al sistema es visual y su manifestación (salida) es la posición de los ojos. El sistema tiene una representación en las áreas frontales de la corteza cerebral y la coordinación del movimiento está en el tronco cerebral regulado por estructuras del cerebelo. Por lo tanto, lesiones en diversas estructuras del sistema nervioso central pueden producir alteraciones funcionales de los movimientos sacádicos.

Los movimientos sacádicos son estudiados mediante la presentación de estímulos visuales en el plano horizontal y vertical y se mide la velocidad del movimiento ocular y el tiempo de latencia entre la presentación del estímulo y la respuesta oculomotora, como se muestra en la Figura 13.6.

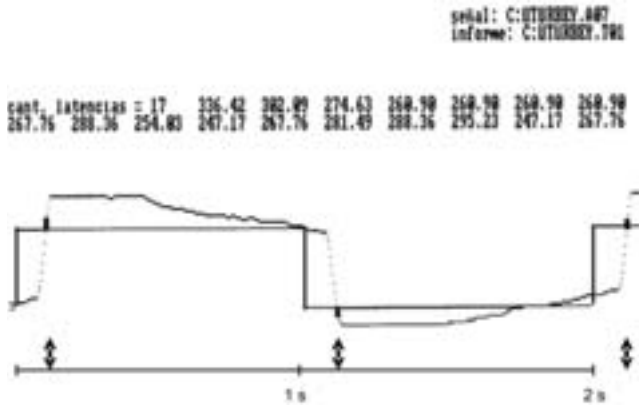
---

### 13.5 MOVIMIENTOS REFLEJOS

---

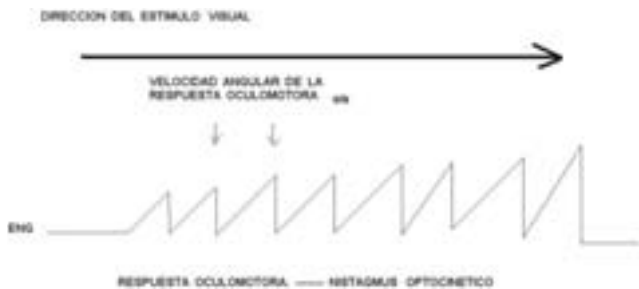
Los movimientos reflejos, no voluntarios, de los ojos son generados a partir de estímulos que se producen en el campo visual (reflejo optocinético) y también como consecuencia de movimientos del cuerpo o de la cabeza (reflejo vestibulo-oculomotor).

El reflejo optocinético se produce cuando un objeto se desplaza en el campo visual, lo que desencadena un movimiento lento de los ojos en el sentido del des-



**Figura 13.6 – Señal de movimientos sacádicos de un paciente normal.** La onda cuadrada representa la posición (ordenadas positivas para la izquierda y ordenadas negativas para la derecha del paciente). Las flechas indican los momentos en que la respuesta ocular se enfrenta con el blanco móvil, con una latencia calculada por VESTI90. En este ejemplo se muestran 17 latencias (en unidades de muestreo) cuyo promedio en milisegundos será incluido en el informe diagnóstico. Tomado de VESTI90 (12).

plazamiento del objeto móvil y una recorreción rápida para volver al punto de inicio del movimiento a fin de recomenzar la respuesta refleja. Esta respuesta es denominada Nistagmus Optocinético y su función es la de mantener estable la imagen de un campo visual que se mueve. La señal de posición de los ojos (ENG) es un “diente de sierra” (Figura 13.7) en la que interesa medir la relación de velocidad entre estímulo visual y respuesta oculomotora. En la Figura 13.7 se muestran señales que representan la posición de un blanco en movimiento y la posición instantánea de los ojos. Este reflejo es alterado, al igual que los movimientos sacádicos y los movimientos lentos, por numerosas enfermedades del sistema nervioso central ya que su regulación involucra múltiples estructuras.



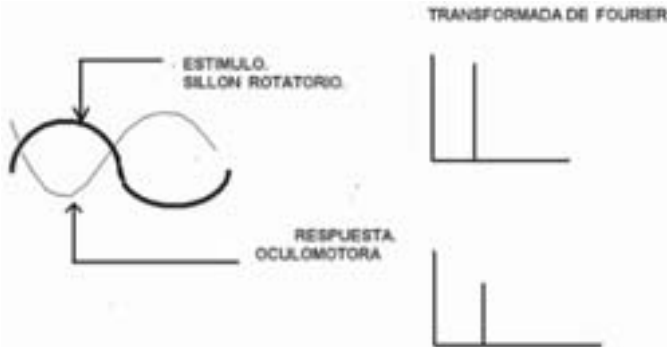
**Figura 13.7 – Nistagmus Optocinético.** El reflejo optocinético se produce como movimiento lento de los ojos en el sentido del desplazamiento del objeto móvil y una recorreción rápida para volver al punto de inicio del movimiento a fin de recomenzar la respuesta refleja. El nistagmus optocinético es no voluntario y se produce al estar sometida la visión a un objeto en movimiento.

El reflejo vestibulo-oculomotor se manifiesta cuando el paciente mueve la cabeza en cualquiera de los planos del espacio. El movimiento activa los mecano-receptores de canales semicirculares del oído interno (crestas de los canales) que generan un

estímulo sobre las neuronas oculomotoras del tronco cerebral y éstas a su vez producen una acción de la musculatura ocular que lleva el ojo en el sentido contrario al movimiento de la cabeza con la misma velocidad angular a fin de mantener la estabilidad del campo visual sobre la retina. Este reflejo es alterado en enfermedades del oído interno y del sistema nervioso central produciendo síntomas secundarios a la inestabilidad de la imagen en la retina como mareos, vértigos e inestabilidad.

El reflejo vestibulo-oculomotor es estudiado produciendo un movimiento rotatorio sinusoidal (menos de 0.75 Hz) del paciente alrededor de un eje vertical (Figura 13.10). El paciente está sentado en una silla montada sobre un eje solidario con un motor que imprime el movimiento deseado. La cabeza está sostenida para que reciba exactamente el estímulo de posición que un motor de pasos imprime al conjunto. Mediante contactos deslizantes o por telemetría se registran en forma simultánea la posición de la silla y la posición de los ojos mediante señales ENG. Las señales obtenidas (sinusoide de estimulación y casi sinusoides de respuestas oculares) están aproximadamente en oposición de fase como se ve en la Figura 13.8.

También se puede medir separadamente la función del vestibulo derecho e izquierdo mediante la irrigación del oído externo con agua a una temperatura 7 grados por encima o por debajo de la del cuerpo humano, generando movimientos de convección de los líquidos del oído interno, y sus respuestas reflejas oculomotoras, llamadas “nistagmus calórico”.



**Figura 13.8 – Estimulación rotatoria alrededor de un eje vertical.** La sinusoide que representa la posición angular de la silla y la “casi sinusoide” de la posición de los ojos en respuesta al estímulo. Asimilando el reflejo vestibulo-oculomotor a un sistema lineal, se determinan su ganancia y fase como elementos diagnósticos, además de evaluar las no linealidades.

---

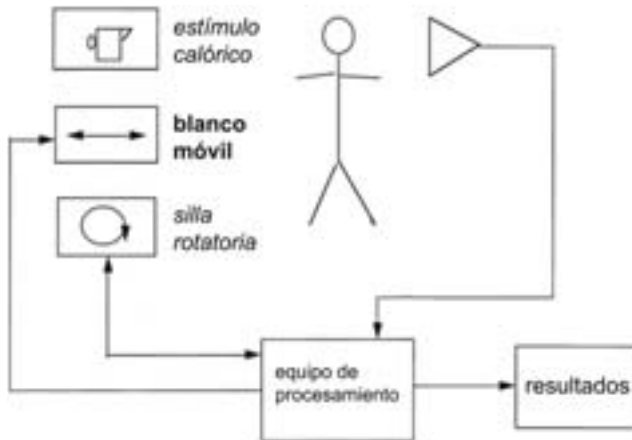
### 13.6 PROYECTO DE INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN VESTIBULAR

---

Las tres pruebas diagnósticas descritas, movimientos lentos, sacádicos y reflejos, son representativas de una serie numerosa de procedimientos diagnósticos disponibles. Nos proponemos desarrollar un prototipo que permita analizar los movimientos sacádicos y lentos de pacientes que puedan colaborar y generar un informe de las

medidas en un archivo informático de historia clínica. Los elementos a tener en cuenta en el proyecto son:

- Preamplificadores y amplificadores ENG con banda pasante de 0.02 Hz a 5 Hz, una ganancia total de 1000 a 5000 y constante de tiempo del orden de 1 segundo.
- Aislamiento galvánico para protección del paciente y del operador.
- Secuencia de calibración de ángulos que permite determinar luego la posición de los ojos del paciente midiendo la señal ENG.
- Blanco móvil comandado por una función determinada por el operador.
- Silla de estimulación angular con comando de posición del eje de un motor de acuerdo a una función determinada.
- Resolver la transmisión de señales de un paciente en rotación (protocolos digitales inalámbricos -telemetría- sustituyen los contactos deslizantes).
- Adquisición de señales ENG simultánea con la generación de estímulos.
- Presentación de señales “en línea” para su control por parte del operador.
- Cálculo de la “función de transferencia” de la respuesta del paciente.
- Programar la generación del informe para la historia clínica del paciente.



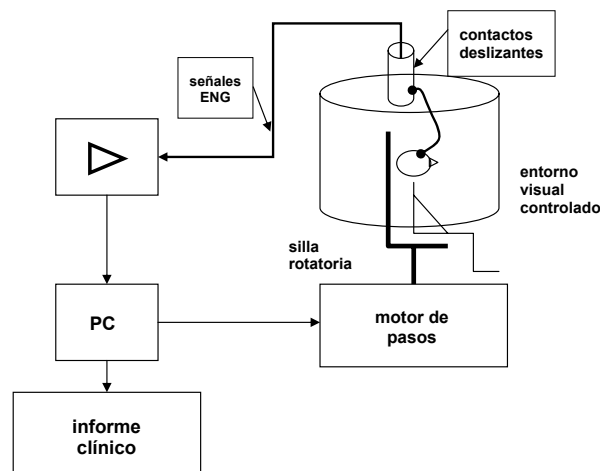
**Figura 13.9 – Esquema de un equipo de estudio de la respuesta vestibular.** Mediante diferentes estímulos el equipo determina automáticamente la función de transferencia del sistema vestibular. El procesamiento de señales oculares en respuesta a estímulos visuales, calóricos y rotatorios permite generar un informe clínico. El blanco móvil es una barra de diodos emisores de luz (LED) que se encienden uno por vez, como estímulo visual puesto a una distancia estándar del paciente.

El proyecto integra las siguientes partes, a desarrollar o ya disponibles:

- Electrodo para fijar en las sienas del paciente
- Amplificadores de ENG
- Blanco móvil (barra de LEDs o galvanómetro con haz de luz)

- Adaptación y aislamiento de señales (offset y ganancia para el A/D, separación galvánica de fuente y señal, aislamiento 3000 V y fugas <math>< 10\text{ mA}</math>)
- Adquisición de señales de ENG (a 8 bits por muestra, 20 muestras por ciclo @ 5 Hz de frecuencia de repetición del estímulo son 100 Hz por 2 señales = 200 Hz <math>< 1\text{ KHz}</math>)
- Dispositivo de presentación de señales y de medidas
- Motor de pasos y su controlador
- Silla rotatoria
- Capacidad de cálculo y de coordinación (computador o microcontrolador)
- Programación (sistema de tiempo real, generación del estímulo, cálculos sobre señales adquiridas, informe para la Historia Clínica Electrónica, atención del operador por teclado, calibración, comunicación en la red local, LAN y bases de datos)

El proyecto de los circuitos de alimentación de transductores y de adquisición de señales contempla lo especificado en el capítulo 2 sobre seguridad del paciente, lo que implica la elección de amplificadores aislados y la disposición de elementos constructivo con corrientes de fuga mínimas y que las consecuencias de una primera falla en el equipo no sean potencialmente letales. Para cumplir estas funciones se plantea un esquema general como el de la Figura 13.9 donde se resumen los bloques funcionales del equipo.



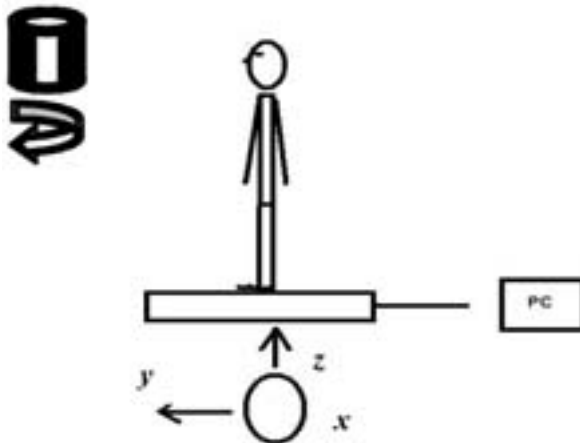
**Figura 13.10 – Elementos de la silla de estimulación rotatoria.** Para evaluar la respuesta del sistema vestibular del paciente, el uso de un motor de pasos (“step motor”) permite programar el movimiento con una función precisa, como por ejemplo una aceleración angular constante hasta llegar a una velocidad angular constante por 2 segundos y luego una desaceleración también constante, en una prueba de duración total de 30 segundos. Tomado de ROTAOT, proyecto de silla rotatoria, 1988. Actualmente el entorno visual controlado sería implementado con cascos y visores de “realidad virtual”.

Para someter al paciente a un estímulo de rotación, mediante aceleraciones angulares conocidas, el proyecto del equipo se completa con una silla rotatoria

comandada por el programa del instrumento. En décadas anteriores, del punto de vista constructivo se debía resolver el contacto rotatorio de las señales fisiológicas, modalidad que está siendo sustituida por transmisión telemétrica del ENG, con protocolos digitales inalámbricos.

### 13.7 SEÑALES DE MEDIDA DE LA POSTURA

El estudio de la postura del paciente (posturografía) y su ajuste en respuesta a estímulos simples o complejos se hace mediante modelos de sistemas de control. Estas representaciones presentan dificultades ya que varios componentes del sistema de control de la postura no son lineales. Estas alinealidades son consecuencia de orígenes tan diversos como la mecánica del cuerpo, las características de respuesta de los sistemas sensoriales, los retardos en el procesamiento y transmisión neuronales además de las propiedades de activación muscular. En segundo lugar, si el cuerpo fuera modelado rigurosamente como una estructura de múltiples grados de libertad (tobillos, rodillas, etc.) las ecuaciones de movimiento serían extremadamente complicadas, lo que atentaría contra una comprensión intuitiva del mecanismo de la posición. Por lo tanto se usan modelos simplificados como los que describen Dichigan (4) y Peterka (5).



**Figura 13.11 – Plataforma para la determinación del centro de presión.** El centro de presión de un paciente es la proyección del baricentro sobre el piso (COP “Centre of Pressure”). El eje “y” apunta hacia delante del paciente, el eje “z” hacia arriba y el “x” indica posiciones hacia la derecha e izquierda (en la figura se aleja del lector). La plataforma contiene varios sensores de presión piezoeléctricos y un circuito electrónico de integración que entrega a la computadora (PC) tres señales, x, y, z que representan el COP y el peso del paciente. El tambor en el ángulo superior izquierdo con rayas verticales representa el estímulo visual al que se somete el paciente con elementos de realidad virtual.

En la actividad clínica se necesita cuantificar el control postural en respuesta a estímulos visuales, somatosensoriales o vestibulares. El paciente que evidencia estrategias erróneas en el control de la postura y de la marcha en presencia de cambios

en la información sensorial del entorno, está sujeto al mecanismo productor de la inestabilidad y por lo tanto a caídas, situación de relevancia particular en el anciano (6). Nashner y Horak describieron y cuantificaron por medio de la posturografía (7) alteraciones en el equilibrio de personas añasas y en pacientes con lesiones del sistema nervioso central. El control postural fue descrito en respuesta a diferentes estímulos visuales (6) y fue documentada su variación en pacientes sometidos a tratamientos de rehabilitación (8).

---

### **13.8 SISTEMA DE ADQUISICIÓN DE LA SEÑAL DE POSICIÓN**

---

El objetivo del sistema de adquisición es registrar en el tiempo la posición del centro de presión (Center of Pressure, COP) de un individuo. El COP es la proyección vertical del centro de masa sobre el piso. Se representa el COP con sus coordenadas en el plano horizontal, perpendicular a los planos medio-lateral (ML) (abscisa COPx) y ántero-posterior (AP) (ordenada COPy) del paciente. Es así que la variable  $x$  indica las desviaciones a la derecha e izquierda del paciente y la variable  $y$  indica desviaciones hacia adelante y atrás del paciente. Para determinar el COP se dispone de una plataforma que sensa presiones con elementos piezoeléctricos o piezoresistivos, conectada a una computadora que calcula el COP en todo momento. La Figura 13.11 muestra un esquema de conexiones de una plataforma para el estudio de las oscilaciones del COP en pacientes parados y eventualmente sometidos a estímulos visuales, vestibulares o somatosensoriales.

---

### **13.9 PROCESAMIENTO DE LA SEÑAL DE POSICIÓN**

---

El sistema de control de la postura opera en base a oscilaciones que en el paciente normal parado son tan pequeñas que no se perciben en la experiencia cotidiana. Para cuantificar estas oscilaciones se analizan los registros del COP que se mueve en el plano  $(x,y)$ . Las oscilaciones se dan en todas las direcciones y para cuantificarlas se determina una “elipse de confianza al 95%” cuyos semi ejes son el percentil 95 de la distribución de cada coordenada de las nubes de los sucesivos puntos (COPx, COPy). Se aplican además técnicas de análisis tiempo-frecuencia. Presentamos a continuación un ejemplo de análisis tiempo-frecuencia, ya que la determinación de las nubes de puntos es una técnica habitual en estadísticas.

Las señales COPx y COPy no son estacionarias, lo que permitiría aplicar el análisis de frecuencias por transformada de Fourier. Es necesario entonces considerar representaciones tiempo-frecuencia de las señales, que consisten en funciones del tiempo y de la frecuencia  $f(f,t)$  que muestran la evolución del espectro de frecuencias a lo largo del tiempo. Para obtener representaciones tiempo-frecuencia se calcula el espectrograma como transformada de Fourier de trozos de señal a los cuales se aplica una “ventana”. El espectrograma representa la densidad de energía asociada a cada componente en ese intervalo de tiempo.

En toda representación tiempo-frecuencia, se verifica el principio de incertidumbre de Heisenberg-Gabor (9) ya que el producto de las resoluciones en tiempo ( $\Delta t$ ) y en frecuencia ( $\Delta f$ ) está acotado según la relación:

$$\Delta t \cdot \Delta f \geq 1/(4\pi).$$

Esta relación indica que ambas resoluciones no pueden ser arbitrariamente finas. Una mejora en la resolución temporal se traduce en una pérdida de resolución en frecuencia, y viceversa.

Una densidad de energía tiempo-frecuencia muy utilizada en virtud de sus propiedades de resolución es el *escalograma* (10). El escalograma de una señal  $x$ , llamado aquí  $SCAL_x$ , es la versión energética de la transformada Wavelet:

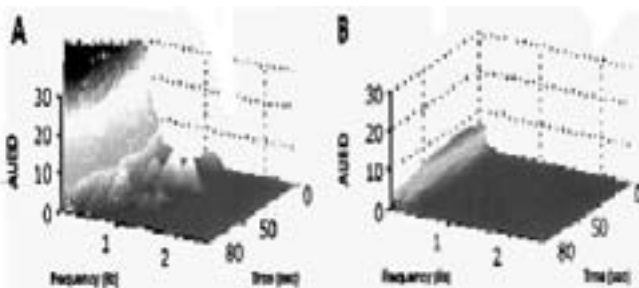
$$SCAL_x(t, f) = \left| \int_{-\infty}^{+\infty} x(u) \sqrt{\frac{f}{f_0}} \psi^* \left( \frac{f}{f_0}(u-t) \right) du \right|^2,$$

donde  $\Psi(t)$  es la wavelet madre (una función de energía finita, centrada en  $t = 0$  con pasabanda de frecuencia central  $f_0$ ). Para el análisis tiempo-frecuencia de las señales COPx y COPy se utilizó un escalograma con wavelet de Morlet (11)

$$\psi(t) = e^{-u^2/2} e^{2i\pi f_0 t},$$

por ser la wavelet que optimiza la resolución tiempo-frecuencia  $\Delta t \cdot \Delta f$ .

La Figura 13.12 muestra el escalograma de un registro del COP en un paciente con trastornos del equilibrio que fue sometido a un tratamiento de rehabilitación.



**Figura 13.12 – Escalogramas de un registro del centro de presión COP.** En (A) se muestra el escalograma de un paciente con trastornos del equilibrio y en (B) el escalograma una vez que el paciente recibiera un tratamiento de rehabilitación.

En la Figura 13.12 el escalograma previo al tratamiento tiene componentes de frecuencia hasta 2 Hz y amplitudes en las frecuencias más bajas de hasta 30 unidades arbitrarias (UA). En la misma Figura 13.12 el escalograma del paciente luego del tratamiento muestra que fueron reducidos los componentes de frecuencia menores



de 0.2 Hz y que la amplitud de las frecuencias bajas es menor de 10 UA. A menor contenido de frecuencias por encima de 0.2 Hz y menor amplitud en las frecuencias bajas, más adecuadas son las estrategias de mantenimiento de la postura por parte del paciente. El escalograma tiene la capacidad de evaluar el comportamiento postural en distintos momentos del registro, ya que se refiere a una “ventana de tiempo” y por lo tanto se puede repetir luego de determinados estímulos presentados a los ojos (como receptor visual), a los receptores vestibulares o somatosensoriales.

---

### 13.10 REFERENCIAS

---

- 1 Baloh R, Honrubia V. “Electronystagmography” In Baloh-Honrubia Editors “Clinical Neurophysiology of the Vestibular System”. Phyladelphia. PA: Davis. 1979:125-161.
- 2 Suárez H, Macadar O, Cibils D. Analyse Dynamique de la Poursuite Oculaire Horizontale et son Application Clinique. Revue Otoneuroophthalmologie. 1980:143-146.
- 3 Suárez, H- Pereda A- Macadar O. The Clinical Value of Phase Relation in non Predictive Eye Tracking. The Journal of Laryngology and Otology. 1983:97:593-597.
- 4 Dichigan J, Diener H C. The contribution of vestibula-spinal mechanism to the maintenance of human upright posture. Acta Otolaryngol (Stockh) 1989:107; 338-345.
- 5 Peterka R J. Simple model of sensory interaction in human postural control. Multisensory Control of Posture. 1995:281-288.
- 6 Suárez H, Musé P, Suárez A and Arocena M. Assessment of the risk of fall, related to Visual Stimulation in Patients with Central Vestibular Disorders, Acta Otolaryngol. (Stockh), 2001:121;220-224.
- 7 Nashner L M , Shupert C L , Horak F B , Black F O. Organization of Posture Controls: an analysis of sensory and mechanism constraints. “Progress in Brain Research. 1995;80;441-418.
- 8 Suárez H, Arocena M, Suárez A, Artagaveytia TA, Musé P, Gil J Changes in Postural Control Parameters after Vestibular Rehabilitation in Patients with Central Vestibular Disorders. Acta Otolaryngol. 2003;123;143-147.
- 9 Papoulis A. Signal Analysis. New York. McGraw-Hill. 1977.
- 10 Mallat S. A. Wavelet Tour of Signal Processing. Academic Press. 1998.
- 11 Kronland-Martinet R. Mortlet and Grossman A. “Analysis of sound pattern through wavelets transform “J. Pattern Recognition. Artificial Intell.1987, vol .1:273;3-1.
- 12 Delisante D, Delprato P, Simini F, Suárez H y Utrubey W “VESTI90: Equipo para el estudio de la respuesta oculomotora a estímulos periódico y aleatorios”. In: XVI Congreso Mexicano de Ingeniería Biomédica; Durango, México, 1993.
- 13 Delisante D, Delprato P, Simini F, Suárez H y Utrubey W “VESTI90: equipo para el estudio de la respuesta oculomotora a estímulos periódicos y aleatorios”. VI Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias; Piriápolis, Uruguay, Oct. 1991.
- 14 Parmentier J. “The Physics of Labyrinthine Motion Stimulus”, Neurologic Clinics, 1990:8;2;261-268.

# 14

## NAVEGACIÓN GUIADA POR IMÁGENES EN NEUROCIRUGÍA

**Alvaro Gómez y Gregory Randall**

---

Al momento de la realización de operaciones de neurocirugía, el cirujano cuenta usualmente con las imágenes de estudios previos (una selección de cortes de tomografía computada (TC) o resonancia nuclear magnética (RNM) impresos en un film) y la información visual del propio paciente. Con dicha información el cirujano debe determinar la ubicación espacial de las estructuras a las que desea llegar y decidir la mejor trayectoria para alcanzarlas. La integración mental de toda esta información requiere una dosis importante de experiencia y ubicación espacial. Una desventaja adicional es el uso limitado de los estudios pues utiliza solo cortes cuya orientación es diferente a la que él tiene respecto al paciente.

---

### 14.1 DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA

---

La navegación guiada por imágenes en cirugía (20, 23, 21, 14, 5) se basa en determinar las coordenadas de los instrumentos de cirugía en la mesa de operaciones y mostrar su posición en las imágenes de estudios previos de TC o RNM. Esta técnica permite desplegar la ubicación de los instrumentos sobre las imágenes para guiar al cirujano en zonas de difícil visibilidad o acceso. Brinda una realimentación visual de la posición del instrumento y la trayectoria que se está siguiendo, lo que favorece y simplifica la toma de decisiones.



**Figura 14.1 – Ejemplo de navegador óptico en neurocirugía.**

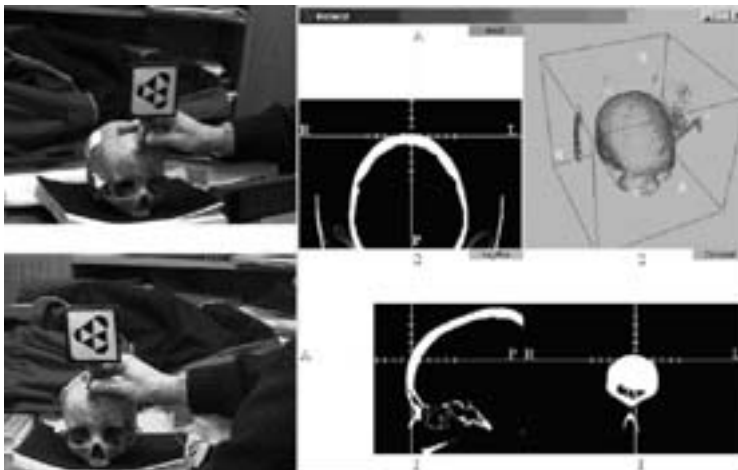
La Figura 14.1 muestra un ejemplo de navegador óptico utilizado en neurocirugía (neuronavegación).

La neurocirugía (15, 16) tiene características que han facilitado el desarrollo de la neuronavegación. La rigidez del cráneo permite realizar estudios previos y utilizarlos para ubicar las estructuras a alcanzar. Se puede suponer razonablemente que las estructuras conservan la misma posición entre el estudio y la cirugía. Esto simplifica el cálculo de la relación entre las coordenadas en el estudio y en el espacio, que se suponen un movimiento rígido.

La neuronavegación involucra varias tareas:

1. En forma previa a la cirugía se realizan los estudios necesarios para determinar con precisión la ubicación de las estructuras de interés.
2. Si se realiza más de un tipo de estudio, se registran las imágenes para integrar toda la información.
3. Se segmentan las estructuras de interés y se generan modelos de superficie 3D.
4. Se analizan los estudios visualizando los modelos 3D o los cortes 2D en diversas direcciones. Esto permite planificar la operación y elegir la mejor trayectoria hacia una estructura objetivo.
5. Antes de la intervención se registran las imágenes de los estudios previos con respecto al paciente.
6. Se comienza la navegación en la cual se sigue un puntero 3D y se muestra su posición sobre los estudios previos y los modelos de superficie.

En las próximas secciones se mostrará una posible solución a la neuronavegación a través de la descripción del desarrollo realizado dentro del Grupo de Tratamiento de Imágenes (GTI) del Instituto de Ingeniería Eléctrica (IIE) en colaboración con



**Figura 14.2 – Navegador 3D.**

la Cátedra de Neurocirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República (8). El trabajo consistió en construir un prototipo de *Navegador 3d* basado en visión estéreo pasiva que permite mostrar la posición de un puntero en contacto con el paciente, sobre la posición correspondiente en un estudio imagenológico previo. El prototipo desarrollado permite resolver las tareas 3 al 6 de la lista previa mediante una solución de bajo costo y utilizando equipos estándar.

La Figura 14.2 muestra el uso del prototipo sobre un cráneo phantom al cual se le ha realizado un estudio de TC previo. La escena es tomada por dos cámaras, la posición del puntero sobre el cráneo es detectada y reflejada sobre los cortes del estudio y el modelo de superficie.

En las próximas secciones describiremos las características de la solución implementada. Luego se mencionarán las ideas básicas de varios módulos: detección de características, sistemas de referencia involucrados y sus relaciones, estereoscopia, calibración. Finalmente se presentan algunos resultados experimentales y conclusiones.

## 14.2 CARACTERÍSTICAS DEL SISTEMA

### 14.2.1 Bloques del prototipo

La Figura 14.3 muestra un diagrama en bloques con las tareas que desarrolla el prototipo. Parte de estas tareas se realizan en línea y parte antes de la navegación.



Figura 14.3 – Diagrama de bloques del sistema de neuronavegación. Los bloques centrales (en color claro) se ejecutan en línea. Los bloques laterales (en oscuro) se ejecutan fuera de línea.

Tareas previas a la navegación:

**Calibración del sistema estéreo** Determinación de los parámetros de las cámaras y de la geometría del par estéreo.

**Asociación patrón-instrumento** Determinación de la posición del instrumento en el referencial del patrón.

**Registrado estudio-paciente** Determinación de la transformación rígida que relaciona las coordenadas del espacio físico con las coordenadas del estudio.

Durante la navegación, el sistema ejecuta cíclicamente los siguientes bloques:

**Captura de imágenes.** Adquisición de imágenes desde ambas cámaras.

**Detección de características en las imágenes.** En cada imagen se detecta la proyección del patrón. Esta tarea se descompone en:

- Detección de esquinas mediante el algoritmo de Harris.
- Se estructuran las esquinas detectadas mediante triangulación de Delaunay.
- Detección del patrón usando sus características geométricas conocidas.

**Determinación de la posición del patrón en el espacio.** Por triangulación se calcula la posición en el espacio del patrón a partir de su posición en las imágenes 2D y de la calibración.

**Cálculo de la posición del puntero en el espacio.** Se calcula a partir de la posición 3D del patrón y de la posición del puntero respecto del patrón.

**Determinación de la posición del puntero sobre el estudio.** Se calcula la posición del puntero en el referencial del estudio haciendo uso del registrado paciente-estudio.

**Visualización de la posición sobre el estudio.** Se despliega la posición sobre distintos cortes del estudio y sobre los modelos de superficie.

---

### **14.3 DETECCIÓN DE LA POSICIÓN DEL PUNTERO EN EL ESPACIO**

---

La posición del puntero en el espacio se infiere a partir de la posición de una figura plana, que llamaremos patrón, adosado rígidamente al mismo (como se aprecia en la Figura 14.2). El puntero está formado por una pieza metálica esterilizable con una punta suficientemente larga para penetrar en el paciente mientras es sostenida por el cirujano y una zona achatada en la cual se pega el patrón a ser detectado. El patrón está impreso en papel que es desechado al finalizar la intervención.

Se debe diseñar un método robusto y sencillo para garantizar la detección del patrón en las imágenes. En consecuencia, el diseño del patrón y el método de segmentación utilizado están íntimamente relacionados.

### 14.3.1 Diseño del patrón

El patrón debe tener características fácilmente reconocibles en las imágenes y que lo diferencien de otros objetos de la escena. Para trabajar en tiempo real, la detección debe ser sencilla. Se decidió utilizar como características a detectar las esquinas del patrón. Para ello se diseñó el patrón con los siguientes criterios:

- Permite la detección precisa de esquinas.
- Las esquinas se presentan en una configuración identificable en la imagen y permiten determinar la orientación del patrón en el espacio.
- Es sencillo y poco costoso de realizar. Se compone de figuras geométricas en blanco y negro y puede imprimirse en una impresora laser.
- Se adapta a los requerimientos de esterilización.



**Figura 14.4 – Patrón utilizado.** Se han marcado las esquinas que se usan en la detección.

Para la configuración de los puntos de interés se debe tener en cuenta la proyección perspectiva que realizan las cámaras y utilizar las invarianzas de ese tipo de transformación. Se usó la alineación de puntos que es conservada por esta transformación.

El patrón utilizado puede apreciarse en la Figura 14.4. Se diseñó una geometría que permita la discriminación del patrón respecto del resto de la escena:

- Esquinas alineadas 3 a 3.
- Una esquina central con seis a su alrededor.
- Esquema alternado de contraste en torno al centro del patrón.

El patrón tiene una forma similar a un hexágono. La asimetría es importante para detectar giros en el plano del patrón.

### 14.3.2 Detección del patrón en las imágenes tomadas por las cámaras

Las características detectables del patrón son las esquinas que forman los triángulos negros y blancos y su disposición geométrica.

## Detección de esquinas

Para detectar las esquinas en las imágenes se utiliza el algoritmo de Harris (9) que busca puntos de la imagen donde la autocorrelación local es alta.

Si el punto  $(x, y)$  es una esquina, la imagen varía cuando nos apartamos en cualquier dirección de  $(x, y)$ . Una forma de encontrar puntos esquina usando la autocorrelación es:

- Para cada pixel de  $I$  calcular la autocorrelación  $E$  en todas las direcciones.
- Encontrar los puntos en que  $E$  sea máximo.
- Marcar como esquina si el máximo supera cierto umbral.

## Detección del patrón

Para detectar la presencia del patrón en una imagen, se debe extraer del conjunto de esquinas detectadas información de cercanía y alineación. Esto hace necesario pasar de un conjunto desordenado de esquinas a un conjunto estructurado donde ese tipo de información sea fácilmente reconocible. Para lograr el objetivo, se calcula una triangulación de Delaunay de la imagen con las esquinas como vértices. Esta triangulación conecta cada esquina con sus vecinas más cercanas. Una vez estructuradas las esquinas es sencillo evaluar las propiedades descritas en 14.3.1 y segmentar el patrón en la imagen.

### 14.3.3 Determinación de la posición del patrón en el espacio

La detección de la posición 3D de un objeto en el espacio se puede resolver mediante visión estéreo pasiva. Se adquiere la escena donde se mueve el objeto con dos cámaras. A partir de las proyecciones del objeto en las imágenes 2D y usando los parámetros estimados en la calibración del sistema, es posible determinar su posición mediante la resolución de un problema geométrico.

La geometría de un par estéreo se denomina geometría epipolar (ver Figura 14.5). Dado un punto en el espacio  $X$ , no perteneciente a la línea base ( $CC'$ ), queda

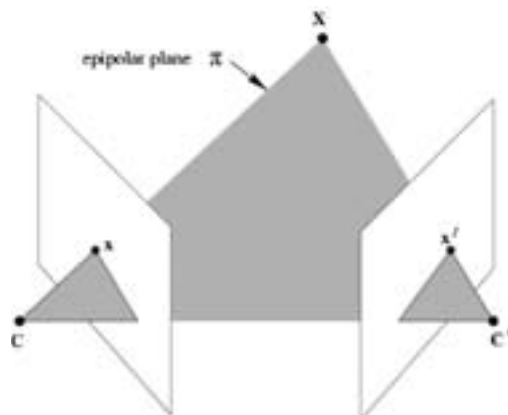


Figura 14.5 – Geometría epipolar. (Imagen tomada de (11))

determinado el plano epipolar que pasa por  $X$  y los centros de las cámaras  $C$  y  $C'$ . Este plano corta cada imagen en una línea llamada línea epipolar.

Si conocemos la geometría del sistema estéreo a través de la calibración podemos usar este tipo de restricciones al momento de buscar puntos correspondientes entre dos imágenes 2D. Conocidas las correspondencias se puede reconstruir la posición del punto en el espacio por triangulación.

### Modelo de una cámara

El modelo completo de una cámara CCD tiene 11 parámetros de los cuales 5 dependen de la cámara en sí (parámetros intrínsecos) y 6 dependen de la posición de la cámara en el espacio (parámetros extrínsecos).

Modelamos las cámaras CCD con el modelo “pinhole”. Esto significa que mapean el espacio 3D en un plano 2D mediante una proyección perspectiva. El centro de proyección es el centro de la cámara  $C$ . El plano de la imagen está a una distancia focal ( $f$ ) del centro de la cámara. La Figura 14.6 muestra un esquema de la proyección perspectiva.

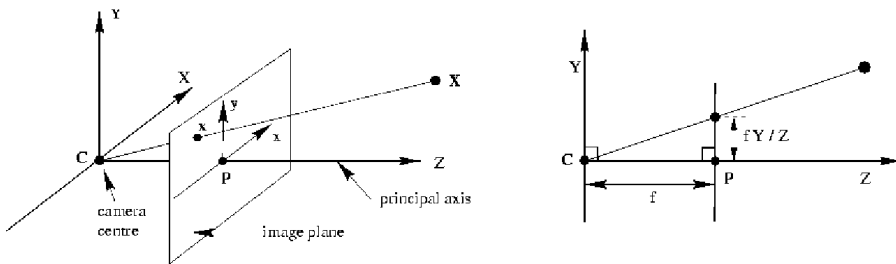


Figura 14.6 – Proyección perspectiva. (Imagen tomada de (11))

La relación entre un punto del espacio expresado en el sistema de coordenadas del mundo y su proyección en la imagen expresada en el sistema de coordenadas pixel es:

$$\mathbf{x} = \begin{pmatrix} x \\ y \\ 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \alpha & \gamma & x_0 \\ 0 & \beta & y_0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} (R_{3 \times 3} \quad T_{3 \times 1}) \begin{pmatrix} X \\ Y \\ Z \\ 1 \end{pmatrix} = \mathbf{K}[R|T]\mathbf{X} \tag{1}$$

$$\mathbf{x} = \mathbf{P}\mathbf{X} = \mathbf{K}[R|T]\mathbf{X} \tag{2}$$

La matriz  $\mathbf{P}_{3 \times 4}$  se puede descomponer en las matrices  $\mathbf{K}_{3 \times 3}$  y  $[R|T]_{3 \times 4}$  que contienen respectivamente los parámetros intrínsecos y extrínsecos. Los parámetros intrínsecos están resumidos en la Tabla 14.1.



**Tabla 14.1 – Parámetros intrínsecos contenidos en la matriz  $K_{3 \times 3}$**

$\alpha$	Distancia focal en términos del tamaño de pixel en la dirección $x$
$\beta$	Distancia focal en términos del tamaño de pixel en la dirección $y$
$\gamma$	No ortogonalidad de los ejes de la imagen
$(x_0, y_0)$	Coordenadas pixel del punto principal ( $p$ en la Figura 14.6).

Los parámetros extrínsecos son la rotación  $R$  y traslación  $T$  de la cámara con respecto al mundo.

El modelo pinhole es ideal. Los sistemas ópticos reales presentan diversas distorsiones geométricas. Las distorsiones radiales son las más comunes y causan que un punto aparezca en la imagen a una distancia distinta del centro a la predicha por el modelo. Se modelan como:

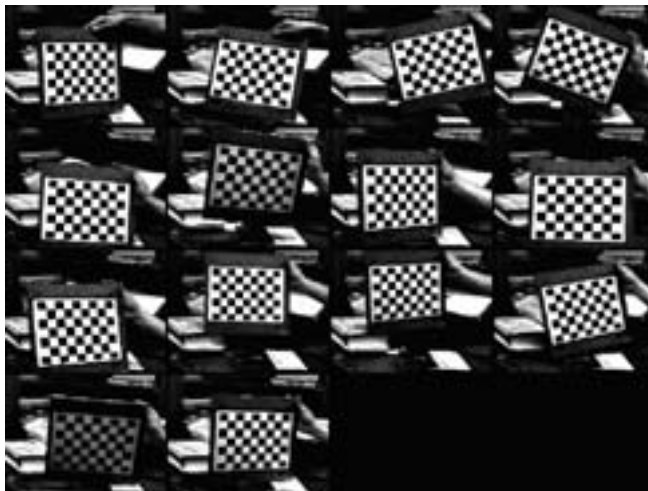
$$\delta x = x(k_1 r^2 + k_2 r^4 + \dots) \tag{3}$$

$$\delta y = y(k_1 r^2 + k_2 r^4 + \dots) \tag{4}$$

donde  $r^2 = x^2 + y^2$  y las coordenadas  $x$  e  $y$  se miden desde el centro de distorsión. Se asume que el centro de distorsión coincide con el punto principal.

### 3.3.2 Método de calibración de cámaras

Para calibrar las cámaras se utiliza un método de calibración propuesto por Zhang (26) que usa un patrón de calibración plano. En nuestro caso formado por un damero de cuadros blancos y negros. El patrón se coloca en diferentes posturas frente a la cámara y se toman las imágenes correspondientes como se muestra en la Figura 14.7.



**Figura 14.7 – El patrón de calibración en varias posiciones.**

Como el patrón de la calibración es plano, las esquinas de los cuadrados del patrón (puntos del modelo) y los puntos proyectados en el plano imagen (puntos de la imagen) están relacionados por una homografía que se puede calcular si conocemos por lo menos cuatro correspondencias de puntos entre ambos planos.

El cálculo de los parámetros intrínsecos se realiza en dos pasos:

1. Se obtiene una solución inicial resolviendo un sistema lineal. Dado que la matriz  $R$  de rotación es ortogonal, cada homografía da dos restricciones sobre los parámetros intrínsecos (dos ecuaciones para el sistema lineal). Puesto que tenemos cinco parámetros se necesita un mínimo de 3 imágenes para alcanzar una solución.
2. Se refina la solución inicial minimizando la suma de distancias cuadradas entre los puntos detectados y los proyectados por el modelo. La minimización se realiza respecto de los parámetros (intrínsecos y extrínsecos) y de las posiciones de los puntos detectados. Este es un problema no lineal que se resuelve por métodos iterativos utilizando la solución inicial como semilla (por ejemplo el algoritmo de Levenberg-Marquardt). En este paso se puede considerar también la distorsión causada por la lente.

Para el caso del sistema estéreo debemos calcular los 5 parámetros intrínsecos de cada cámara más los 6 parámetros de la posición relativa entre ambas. El procedimiento más usual es realizar la calibración de cada cámara por separado, pero utilizando el mismo set de imágenes. Esto da un punto inicial a partir del cual se realiza un refinamiento imponiendo la condición que las dos cámaras ven las mismas características en las imágenes del set.

#### **14.3.4 Determinación de la posición del puntero en el espacio**

Conocida la posición del patrón en el espacio es posible inferir la posición del puntero ya que los dos están rígidamente unidos. La relación entre ambos puede ser determinada previo a la navegación.

Para determinar la posición de la punta del puntero respecto al patrón, se ubica la misma en un punto fijo y se calculan varias posiciones del patrón mientras se pivotea el puntero sobre ese punto fijo. La posición de la punta se calcula como el punto más invariante del rígido patrón-puntero en el conjunto de movimientos. La Figura 14.8 muestra un esquema del pivoteo.

Para obtener una buena calibración por este método es necesario realizar un pivoteo lo más amplio posible o el problema de la determinación del punto más invariante queda mal condicionado.

Este método de calibración permite determinar 3 de los 6 grados de libertad del instrumento. El resto de los grados de libertad puede determinarse fácilmente una vez conocida la posición de la punta del instrumento. La dirección longitudinal puede determinarse midiendo varias posiciones de la punta en un movimiento restringido a esa dirección.

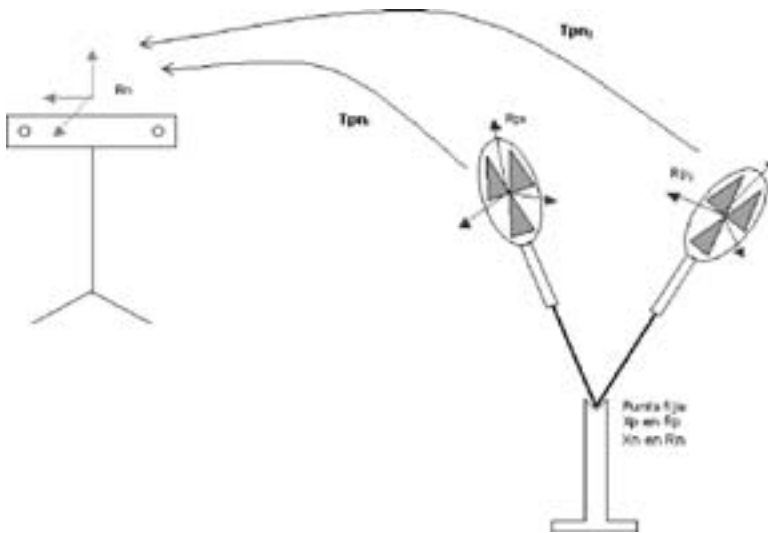


Figura 14.8 – Cálculo de la posición del instrumento en el referencial del patrón. Notar el pivoteo, detalles en (8)

## 14.4 DETERMINACIÓN DE LA POSICIÓN DEL PUNTERO

Es necesario poner en correspondencia las coordenadas tridimensionales del puntero, calculadas por visión estéreo, con las coordenadas del estudio preoperatorio y con la posición física del paciente.

### 14.4.1 Sistemas de referencia

Los sistemas de coordenadas básicos que participan en la navegación se pueden apreciar en la Figura 14.9.

$R_n$  Sistema de coordenadas del navegador.

$R_m$  Sistema de coordenadas del paciente (sistema de coordenadas del mundo).

$R_p$  Sistema de coordenadas del patrón solidario al puntero 3D.

$R_e$  Sistema de coordenadas del estudio clínico.

Para seguir el puntero durante la cirugía y desplegar su posición sobre las imágenes de un estudio, es necesario relacionar las medidas realizadas en los distintos sistemas de coordenadas lo cual requiere procesos de registrado y calibración.

Durante la navegación se detecta el patrón en el espacio y se calcula su posición en el referencial  $R_n$ . Para calcular la posición del puntero respecto a  $R_n$  es necesario conocer su posición respecto a  $R_p$ . Para desplegar la posición del puntero sobre el estudio es necesario expresar su posición en  $R_e$ . Por tanto es necesario conocer la transformación que relaciona  $R_n$  y  $R_m$  y la que relaciona  $R_m$  y  $R_e$ .

La transformación  $T_{nm}$  relaciona coordenadas del navegador y coordenadas del mundo. Para determinarla se utiliza un patrón que se fija al paciente.

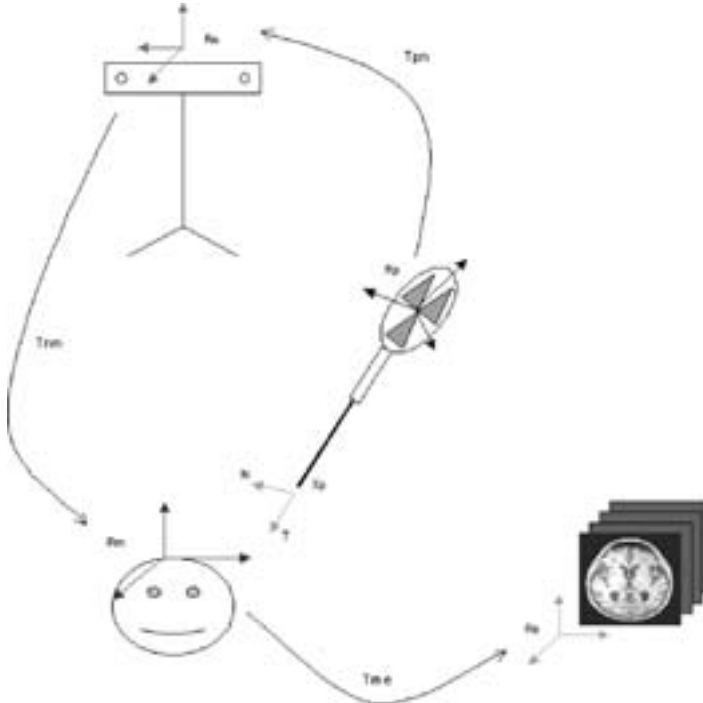


Figura 14.9 – Sistemas de coordenadas de la navegación.

La transformación  $T_{mc}$  es la transformación entre coordenadas del mundo y coordenadas del estudio. Para determinarla es necesario registrar el paciente con el estudio. Para esto, un conjunto de puntos solidarios al paciente es alineado con los puntos correspondientes del estudio.

La transformación  $T_{pn}$  relaciona coordenadas referidas al patrón a coordenadas del navegador. Esta queda determinada al detectar la posición del patrón en el espacio utilizando el par estéreo.

Si  $X_p = [x_p, y_p, z_p]^t$  son las coordenadas de la punta del instrumento en el referencial  $R_p$  entonces las coordenadas de ese punto en el referencial del estudio en el instante  $t$  quedan dadas por:

$$X_c(t) = T_{mc} \circ T_{nm}(t) \circ T_{pn}(t)(X_p) \tag{5}$$

$X_p$  y  $T_{mc}$  se calculan fuera de línea y  $T_{nm}$  y  $T_{pn}$  se calculan en línea.

En nuestro caso los referenciales  $R_n$  y  $R_m$  coinciden y por lo tanto la ecuación (5) se simplifica a:

$$X_c(t) = T_{mc} \circ T_{pn}(t)(X_p) \tag{6}$$

La ventaja de desacoplar  $R_n$  y  $R_m$  reside en que permite la reubicación del sistema de navegación sin la necesidad de volver a registrar el paciente con el estudio. La

reubicación del navegador dentro de la sala de operaciones puede ser necesaria en caso de que la cirugía requiera un cambio de postura del cirujano que interrumpa la línea de vista original.

#### 14.4.2 Registrado paciente-estudio

La determinación de la transformación de coordenadas entre el paciente y el estudio puede realizarse buscando la transformación rígida que mejor alinea un conjunto de puntos localizables con buena precisión tanto en el estudio como sobre el paciente.

Las posiciones de esos puntos fiduciaros se obtienen a partir de marcadores (marcadores fiduciaros) que pueden ser propios del paciente (puntos fácilmente identificables de la anatomía) o pueden ser aplicados artificialmente (marcadores adheridos a la piel o al hueso).

La determinación de la transformación rígida se realiza buscando el movimiento que minimiza la distancia RMS entre puntos fiduciaros correspondientes. Se trata de determinar una rotación  $R$  y una traslación  $T$  que alinee dos conjuntos de  $N$  puntos  $\{x_i\}$  e  $\{y_i\}$  tal que minimice:

$$FRE = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \|y_i - (Rx_i + T)\|^2} \quad (7)$$

$FRE$  es el error de registrado de los puntos fiduciaros

Existen métodos iterativos y directos para encontrar los  $R$  y  $T$  que minimizan (7). Los dos algoritmos directos más utilizados se deben a Horn (13) y a Arun et al. (1). Se implementó el algoritmo de Arun en el cual las rotaciones se representan mediante matrices ortogonales y para llegar a la solución se realiza una descomposición en valores singulares a partir de la cual se construye la matriz de rotación solución.

---

### 14.5 VISUALIZACIÓN DE LA POSICIÓN DEL PUNTERO

---

Para ver las imágenes de los estudios previos y poder desplegar la posición de un instrumento, se utiliza el software 3D-Slicer (18). Es un software de código abierto desarrollado en el MIT por David T. Gering (5). Está desarrollado sobre OpenGL, usa VTK para el procesamiento y Tcl/Tk para la interfaz gráfica.

El 3D-Slicer permite abrir archivos de imágenes de TC, RNM y cualquier estudio médico disponible en formato DICOM. Las imágenes de un estudio pueden desplegarse en el plano axial, plano sagital, plano coronal o definido por el usuario. Permite generar modelos de superficie tridimensionales a partir de segmentaciones de los cortes bidimensionales. Tiene la posibilidad de desplegar la posición de un puntero sobre los cortes bidimensionales y sobre los modelos de superficie.

Para poder conectar la información de la salida del navegador con 3D-Slicer se decidió pasar los datos a través de un archivo en el cual se establecen las coordenadas del puntero y su giro representado por el vector colineal y el vector normal. En el modo de navegación, el Navegador3D calcula continuamente la posición del puntero y escribe la información a este archivo. El 3D-Slicer lee periódicamente este archivo y actualiza su interfaz gráfica mostrando la posición del puntero sobre los cortes del estudio y sobre el modelo de superficie.

La parte derecha de la Figura 14.2 muestra una imagen del 3D-Slicer. Se aprecian los cortes axial, coronal y sagital de la TC del cráneo utilizado para las pruebas. En la parte superior derecha se observa un modelo 3D de la superficie del cráneo. La posición del puntero se puede observar sobre los cortes como la intersección de las reglas graduadas. La posición también se aprecia sobre el modelo 3D como una barra en forma de “L”.

---

## 14.6 ANÁLISIS DE ERRORES

---

El error de posicionamiento en un sistema de neurocirugía guiada por imágenes está dado por la diferencia entre la posición de un puntero y la correspondiente posición sobre un estudio clínico. La cuantificación de esta incertidumbre es muy importante en la validación de estos sistemas. Existen diversas fuentes de error que hacen que la posición desplegada en el estudio sólo refleje en forma aproximada la posición física real del puntero. Algunas son:

- Error en la determinación de la posición del puntero en el espacio
- Error de registrado entre el paciente y el estudio
- Error por deformación de las estructuras intracraneanas

Otras fuentes de error son: distorsión geométrica en las imágenes, movimientos del paciente durante el estudio o durante la cirugía (17).

### 14.6.1 Error en la determinación de la posición del instrumento

Este error está determinado por:

- El error en la determinación de la posición del patrón en el espacio. Que depende del error en:
- Los parámetros del par estéreo.
- En la detección de las características del patrón.
- El error en la posición del puntero con respecto al patrón.

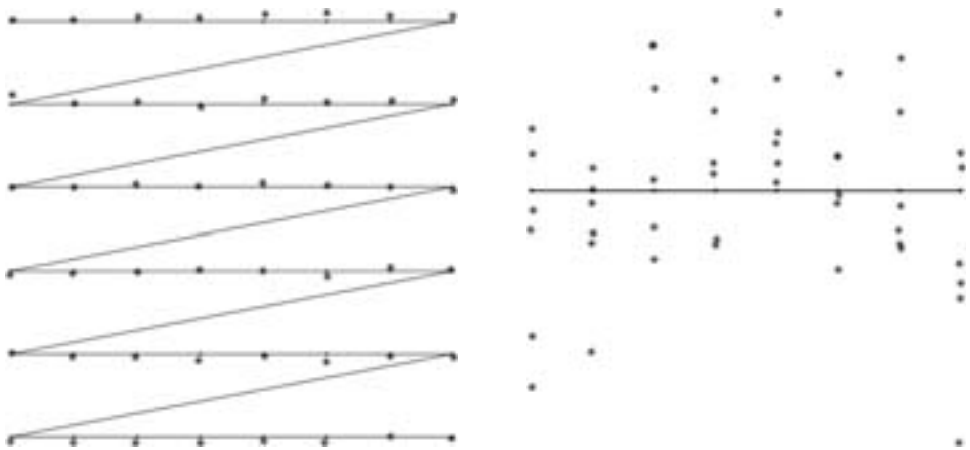
La determinación del error de posicionamiento en el espacio implica la realización de pruebas contra un equipo de localización independiente o según normas (2). Esto requiere equipamiento especializado con el cual realizar un conjunto importante de medidas en todo el volumen de trabajo ((22), (6)). En este prototipo se han realizado medidas para estimar el error de posicionamiento. Estas medidas constituyen únicamente indicadores aproximados de estos errores.

### Estimación del error de localización de puntos en el espacio

Se realizaron medidas de la posición de la punta del puntero sobre un plano. Las posiciones detectadas se compararon contra las teóricas. El procedimiento seguido fue el siguiente:

- Fijar el plano.
- Detectar el conjunto de posiciones sobre el plano.
- Registrar el conjunto de posiciones detectadas con las posiciones teóricas
- Determinar el error entre las posiciones detectadas y las teóricas

Las Figura 14.10 muestra las posiciones detectadas y teóricas para una corrida con el plano a una distancia de 1.5 mts. del centro de las cámaras. El plano se ubica de tal manera que la coordenada Z apunta hacia el centro del par estéreo. La tabla 14.2 muestra los resultados correspondientes.



**Figura 14.10 – Errores de localización.** a) Error de localización de puntos en un plano, b) Error de localización de puntos en un plano.

**Tabla 14.2 – Error de localización de puntos en un plano.**

Error (mm.)	máximo	media	mediana	desviación
Global	3.38	1.44	1.39	0.75
Según eje X	1.17	0.46	0.37	0.28
Según eje Y	0.93	0.26	0.19	0.21
Según eje Z	3.31	1.24	1.20	0.84

### 14.6.2 Error de registrado entre el paciente y el estudio

Se busca poner en correspondencia toda la información de dos conjuntos de datos; para lograrlo se alinean unos pocos puntos y se espera que esta alineación se cumpla para el resto de los puntos. En neurocirugía se puede utilizar un conjunto de marcadores superficiales (sobre la piel o implantados en el cráneo) para después

navegar hacia un objetivo en una región profunda dentro del cráneo. En este caso es importante conocer el error que se comete al localizar el objetivo. Este error depende del número de puntos fiduciaros, la configuración de los mismos, el error de localización de estos puntos en cada espacio (imagen y físico) y de la posición de la estructura objetivo (4, 24, 25, 17).

### 14.6.3 Error por deformación de las estructuras intracraneanas

En la neuronavegación se asume que la cabeza es rígida y que las estructuras que se aprecian durante la cirugía conservan la misma posición que al momento del estudio clínico previo. La hipótesis de rigidez de las estructuras intracraneanas es razonable a menos de pequeños movimientos propios del cerebro y de los cambios que se pueden producir posteriores a una craneotomía. La cuantificación de estos cambios se estudia en trabajos como (12, 19, 10). No es posible corregir estos errores sin el uso de técnicas imagenológicas en línea como ultrasonido o resonancia magnética intraoperatoria y por tanto dicho error no es considerado en este trabajo.

### 14.6.4 Error punta a punta del sistema

Desde el punto de vista de la utilización de un sistema de neuronavegación, la estimación de la incertidumbre punta a punta es la medida más importante ((22), (7)). Para estimar este error es necesario realizar pruebas con phantoms cuidadosamente diseñados ((3), (17)).

En (3) puede encontrarse un estudio comparativo de la exactitud de tres sistemas de navegación guiada por imágenes que utilizan principios diferentes para la localización espacial (óptico, magnético y mecánico). Se utiliza un phantom especialmente diseñado al cual se le practican RNM. Se realiza un registro por puntos y se localizan ciertos puntos objetivo en el phantom y en las imágenes de los estudios. La tabla 14.3 muestra los errores determinados para los distintos sistemas.

**Tabla 14.3 – Error punta a punta de localización.**

Sistema	Media del error (mm)	Desviación del error (mm)
Mecánico	1.67	0.43
Óptico	2.26	0.83
Magnético	1.90	0.70

Datos del estudio comparativo de Bernardete (3).

En (17) se reportan menores errores en pruebas con phantoms utilizando un navegador óptico.

El error de registro es uno de los componentes más importante en el error global. En los artículos mencionados se muestra que para obtener errores globales del mismo orden en experiencias clínicas es necesario utilizar marcadores implantados al cráneo.

No es posible hacer un estudio punta a punta del error de localización del prototipo pero podemos realizar una estimación gruesa del error de localización en base



a las estimaciones de los diversos errores del sistema. Este error es del orden de los 6 mm. Este nivel de exactitud puede ser adecuado si el sistema se utiliza como guía para llegar a una estructura fácilmente identificable pero puede resultar insuficiente para realizar una tarea más delicada. Para lograr errores similares a los reportados es preciso dividir por 3 el error estimado cosa que parece alcanzable dado que se trata de una primera aproximación con el mínimo de inversión.

---

## 14.7 CONCLUSIONES

---

El estudio y el prototipo desarrollado constituyen un primer paso en el trabajo en estos temas. Para convertir este prototipo en un instrumento utilizable en sala de operaciones queda aun un largo camino por recorrer. En particular es necesario realizar una validación exhaustiva de la exactitud del prototipo. Esto implica la realización de pruebas contra un equipo de localización cuya exactitud sea conocida o pruebas de acuerdo a alguna de las normas que se aplican a las máquinas de medición de coordenadas.

El prototipo implementado puede considerarse un estudio de factibilidad que muestra la posibilidad de realizar un sistema de navegación por imágenes a un bajo costo, con equipos convencionales y software de código abierto. Para pasar a un sistema utilizable por los médicos (aún a nivel experimental) se requiere de un estudio y selección cuidadosos de los componentes de hardware y software, y su adecuación al ambiente hospitalario y al uso médico.

La principal lección de esta experiencia es que es posible construir soluciones a los problemas que tenemos poniendo a trabajar conjuntamente grupos de diversas disciplinas y confiando en nuestra capacidad. Las tecnologías de tratamiento de señales y de imágenes en aplicaciones médicas, cada vez más presentes, requieren sistemas de adquisición, de tratamiento y de despliegue de datos. El hardware necesario para la adquisición, el procesamiento y el despliegue se puede comprar y es accesible. Las tareas de integración de partes y elaboración de algoritmos de tratamiento y visualización pueden ser encaradas por ingenieros locales con una formación adecuada y acceso a la información científica disponible a nivel internacional.

Cada día aparecen nuevos elementos de alta tecnología en la neurocirugía (15, 16). Una parte importante de estas tecnologías tiene que ver con el uso sofisticado de estudios previos (RNM, TC, angiografía, etc.). Cada vez será más posible planificar las operaciones, entrenar a los médicos y realizar las intervenciones utilizando estos datos de manera inteligente y amigable. Las soluciones tecnológicas a estos problemas incluyen aspectos ligados a la adquisición, el análisis y el despliegue de los datos. Parece difícil, aunque no imposible, que se desarrollen equipos de adquisición competitivos en la región. Sin embargo el desarrollo de tecnologías para el tratamiento y el despliegue de la información, así como la integración de soluciones puede ser encarado con el uso intensivo de personal calificado con el que cuentan nuestros países. Una parte muy importante del costo de estos equipos

médicos está justamente en el conocimiento altamente especializado condensado en algoritmos y en software. Pensamos que los grupos de investigación universitarios y los ingenieros locales tienen las capacidades para ocupar este nicho y crear soluciones adaptadas a nuestra realidad.

---

## 14.8 BIBLIOGRAFÍA

---

- 1 Arun, K. S., T. S. Huang, and S. D. Blostein. Least-squares fitting of two 3-d point sets. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 9(5):698–700, 1987.
- 2 ASME. The American Society of Mechanical Engineers. <http://www.asme.org/>. Último acceso: diciembre de 2003.
- 3 Benardete, Ethan A., Michael A. Leonard, and Howard L. Weiner. Comparison of frameless stereotactic systems: Accuracy, precision, and applications. *Neurosurgery*, 49(6):1409–, 2001.
- 4 Fitzpatrick, J., Jay B. West, and Calvin R. Maurer, Jr. Predicting error in rigid-body point-based registration”. *IEEE Trans. on Medical Imaging*, 17(5):694–702, October 1998.
- 5 Gering, David T. A System for Surgical Planning and Guidance using Fusion and Interventional MR. Msc, M.I.T., 1999.
- 6 Glossop, N., F. Banovac, E. Levy, D. Lindisch, and K. Cleary. Accuracy evaluation of the aurora magnetic tracking system. <http://www.traxtal.com/>. Último acceso: Diciembre de 2003.
- 7 Glossop, N., and R. Hu. Clinical use accuracy in image guided surgery. <http://www.traxtal.com/>. Último acceso: Diciembre de 2003.
- 8 Gómez, Alvaro. Navegación 3d mediante visión estereo pasiva y su aplicación a la cirugía guiada por imágenes. Ingeniería eléctrica, Facultad de Ingeniería - Universidad de la República, Montevideo, Uruguay, 2003.
- 9 Harris, C. G. and M. Stephens. A combined corner and edge detection. *In Proc of the 4th Alvey Vision Conference*, pages 147–151, 1988.
- 10 Hartkens, T., D.L.G. Hill, A.D. Castellano-Smith, D.J. Hawkes, C.R. Maurer, Jr., A.J. Martin, W.A. Hall, H. Liu, and C.L. Truwit. Measurement and analysis of brain deformation during neurosurgery. *MedImg*, 22(1):82–92, January 2003.
- 11 Hartley, Richard and Andrew Zisserman. *Multiple View Geometry*. Cambridge, 2001.
- 12 Hill, Derek L.G., C.R. Maurer, Jr., Robert J. Maciunas, John A. Barwise, J. Michael Fitzpatrick, and Matthew Y. Wang. Measurement of intraoperative brain surface deformation under a craniotomy. *Neurosurgery*, 43(3):514–, 1998.
- 13 Horn, Berthold K.P. Closed-form solution of absolute orientation using unit quaternions. *J. Opt. Soc. Amer*, 4(4):629–642, April 1987.
- 14 Leventon, M. A registration, tracking, and visualization system for image-guided surgery. Msc, M.I.T., 1997.
- 15 Liu, Charles Y., and Michael Apuzzo. The genesis of neurosurgery and the evolution of the neurosurgical operative environment: Part i-prehistory to 2003. *Neurosurgery*, 52(1):3–, Jan. 2003.
- 16 Liu, Charles Y., Mark Spicer, and Michael Apuzzo. The genesis of neurosurgery and the evolution of the neurosurgical operative environment: Part ii-concepts for future development, 2003 and beyond. *Neurosurgery*, 52(1):20–, Jan. 2003.
- 17 Maurer, C.R., Jr., J. M. Fitzpatrick, M. Y. Wang, R. L. Galloway, Jr., R. J. Maciunas, and G. S. Allen. Registration of head volume images using implantable fiducial markers. *IEEE Trans. on Medical Images*, 16(4):447–462, Aug. 1997.
- 18 MIT. 3D Slicer. Open-source software for visualization, registration, segmentation, and quantification of medical data. <http://www.slicer.org>. Último acceso: Diciembre de 2003.

- 19 Nimsy, Christopher, Oliver Ganslandt, Simon Cerny, Peter Hastreiter, Günther Greiner, and Rudolf Fahlbusch. Quantification of, visualization of, and compensation for brain shift using intraoperative magnetic resonance imaging. *Neurosurgery*, 47(5):1070–, 2000.
- 20 Peters, Terry M. Image-guided surgery: From x-rays to virtual reality. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 4(1):27–57, 2000.
- 21 Taylor, Russell H., Stéphane Lavallé, Grigore C. Burdea, and Ralph Mösges (editors). *Computer-Integrated Surgery. Technology and Clinical Applications*. The MIT Press, 1996.
- 22 Traxtal. Practical accuracy issues in image guided and computer assisted surgery. <http://www.traxtal.com/>. Último acceso: Diciembre de 2003.
- 23 Viergever, M. A., (editor). Special issue on image guidance of therapy. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Oct. 1998.
- 24 West, Jay B., and J. Michael Fitzpatrick. Point-based rigid registration: clinical validation of theory. *Proc. SPIE Medical Imaging 2000*, San Diego, CA , vol. 3979, 353-359 (Feb 2000).
- 25 West, Jay B., and J. Michael Fitzpatrick. The distribution of target registration error in rigid-body, point-based registration. *Lecture Notes in Computer Science*, 1613:460–, 1999.
- 26 Zhang, Zhengyou. A flexible new technique for camera calibration. *Microsoft Research, Technical Report MSR-TR-98-71*, 12 1998.

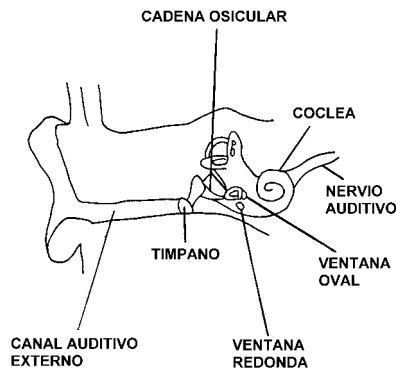
# IMPLANTES COCLEARES

Mario Svirsky y Hamlet Suárez

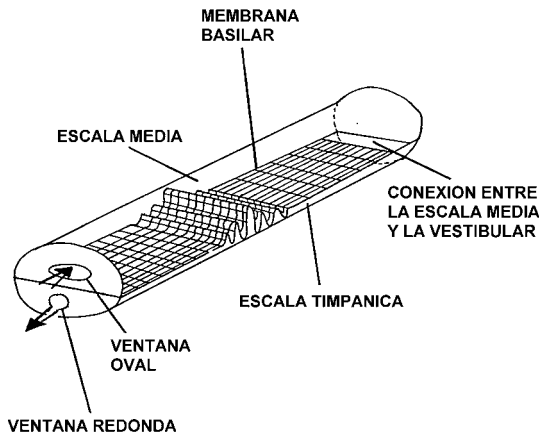
Este capítulo intenta dar un breve resumen sobre los artefactos llamados implantes cocleares (IC's). Los IC's son el ejemplo más exitoso de prótesis neural, o sea un dispositivo artificial que reemplaza una función del sistema nervioso. En este caso la función reemplazada es la audición, ya que los IC's provocan sensaciones auditivas mediante la estimulación eléctrica directa del sistema nervioso. En sucesivas secciones intentaremos dar respuesta a las siguientes preguntas: ¿Cómo funciona un oído normal, y de qué formas puede fallar? ¿Qué características de la señal acústica nos permiten diferenciar los sonidos del habla? ¿Cómo funcionan los implantes cocleares, y cómo transmiten las características mencionadas anteriormente? ¿Qué pacientes pueden beneficiarse de un implante coclear, y cuáles son los resultados para distintas clases de pacientes? Finalmente, ¿qué nos deparará el futuro de la tecnología en prótesis sensoriales?

## 15.1 CÓMO FUNCIONA EL OÍDO NORMAL

El oído es el órgano encargado de transformar las ondas acústicas en impulsos nerviosos que son procesados por el sistema nervioso central. La Figura 15.1 muestra las distintas partes del oído. Las ondas acústicas llegan a través del canal auditivo externo y causan desplazamiento del tímpano, la membrana que separa el oído ex-



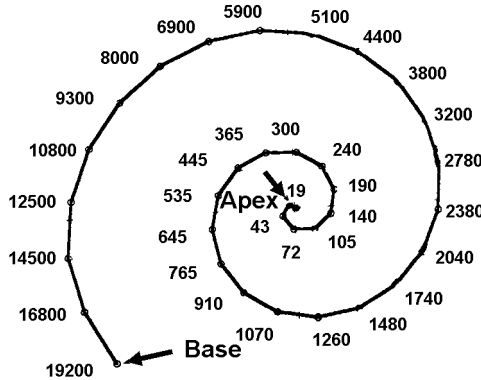
**Figura 15.1 – Partes del oído humano.** El oído externo está formado por el pabellón y el canal auditivo externo. El tímpano separa al oído externo del oído medio. La cadena osicular, ubicada en el oído medio, transmite el sonido hacia la cóclea (que es parte del oído interno) a través de una membrana llamada ventana oval. En conjunto, este sistema funciona como adaptador de impedancia mecánica. (Tomado de Svirsky y Loizou (1), con permiso).



**Figura 15.2 – Cóclea desenrollada.** La onda se desplaza por la membrana basilar desde la base hacia el ápex de la cóclea. (Tomado de Svirsky y Loizou (1), con permiso).

terno del oído medio. El sonido se propaga desde el tímpano a la cóclea (ubicada en el oído interno) mediante una cadena osicular cuyos tres huesos se llaman martillo, yunque y estribo. El estribo está conectado a otra membrana, llamada ventana oval, que separa a la cóclea del oído medio. El sistema formado por el tímpano, la cadena osicular y la ventana oval es un adaptador de impedancia mecánica. En otras palabras, permite que se transmita la mayor cantidad de energía de la vibración sonora hacia el interior de la cóclea, que está llena de fluido perilinfático.

Para ver qué sucede con la onda sonora una vez que ésta penetra en la cóclea, es útil examinar la cóclea desenrollada tal como aparece en la Figura 15.2. Simplificando las cosas, podemos imaginar la cóclea como un tubo lleno de fluido y separado en dos partes por la membrana basilar que comienza en la base (donde están la ventana oval y la ventana redonda) y se extiende casi hasta la punta o ápex de la cóclea. La ventana oval conecta el oído medio con la escala media de la cóclea y la ventana redonda conecta con la escala timpánica (la cóclea también incluye la escala vestibular, como ya veremos, pero no es necesario incluirla en esta discusión simplificada). Cuando la vibración sonora es transmitida por la cadena osicular a la ventana oval se produce una perturbación en la membrana basilar que se transmite desde la base al ápex de la cóclea. Si las propiedades mecánicas de la cóclea no variarían a lo largo de su longitud, esta perturbación se movería a velocidad y amplitud constantes, independientemente de la frecuencia. Por suerte, esto no ocurre así. La rigidez de la membrana basilar cerca de la base es 100 veces mayor que en el ápex, variando en forma monótona. Otros parámetros mecánicos también cambian a lo largo de la membrana basilar, pero el cambio de rigidez es dominante y determina que la impedancia mecánica del sistema varíe en forma monótona desde la base hasta el ápex. Esto es importante porque hace que la cóclea sea un verdadero analizador de frecuencia. En general, el lugar de estimulación máxima dentro de la cóclea para un tono puro depende de la frecuencia: los sonidos de alta frecuencia estimulan en



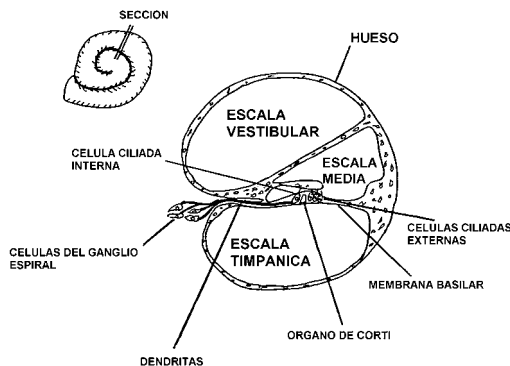
**Figura 15.3 – Representación de la estructura “tonotópica” de la cóclea.** Notar la indicación de las frecuencias acústicas a las cuales vibran las células ciliadas internas. En la base de la cóclea se detectan las frecuencias elevadas (19 KHz) mientras que en el ápex se transmiten frecuencias tan bajas como 19 Hz.

forma máxima las neuronas más basales de la cóclea (ver Figura 15.3). De esa forma, los tonos puros de distintas frecuencias tienden a estimular distintos grupos de neuronas. Este mecanismo de análisis de frecuencia se denomina *código espacial*. Hay además otros mecanismos de análisis de frecuencia en el oído.

Las neuronas de la cóclea que detectan el sonido (vale decir las vibraciones de la membrana basilar) y lo transforman en impulsos nerviosos se llaman células ciliadas internas. La respuesta de estas células tiende a estar en fase con las vibraciones de la membrana basilar: la probabilidad de envío de un impulso nervioso es máxima a una cierta fase y mínima en la fase opuesta de las vibraciones de la membrana basilar. De esta forma las señales que van por el nervio auditivo acompañan la vibración acústica. Este mecanismo se denomina *código temporal*.

*¿Cómo se traduce la vibración de la membrana basilar a impulsos nerviosos?*

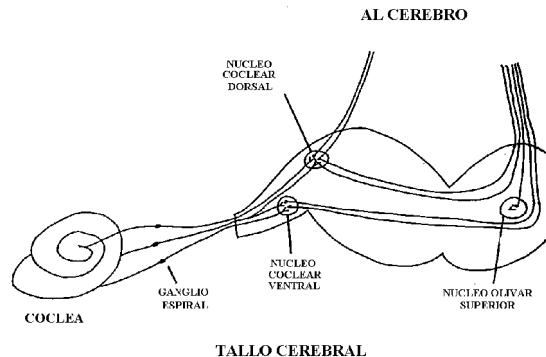
Para responder esta pregunta examinemos la Figura 15.4 que muestra una sección transversal de la cóclea. Sobre la membrana basilar, entre la escala media y esca-



**Figura 15.4 – Sección transversal de la cóclea.** (Tomado de Svirsky y Loizou (1), con permiso).

la timpánica, se encuentran las células ciliadas internas. Al ser deformadas estas células por el movimiento de la membrana basilar cambia su actividad eléctrica. Por lo tanto, las células ciliadas internas son las encargadas de la importante tarea de transformar una señal acústica en una señal neurofisiológica que será enviada al cerebro. Las células ciliadas pueden ser afectadas por múltiples patologías, y en casos extremos las audioprótesis convencionales no tienen utilidad puesto que por más que se amplifique la señal acústica, ésta no será transformada en una señal que se pueda transmitir al cerebro. Es éste precisamente el caso en el que puede estar indicada una prótesis coclear. La Figura 15.4 también muestra la conexión entre las células ciliadas internas y las células del ganglio espiral, ubicadas en el modiollo, que son la siguiente estación en el camino de la información acústica hacia el sistema nervioso central.

La Figura 15.5 muestra algunas de las estaciones posteriores al ganglio espiral, tales como los núcleos cocleares (ventral y dorsal) y el núcleo olivar superior, que se encuentran en el tallo cerebral.



**Figura 15.5 – Parte de las vías auditivas.** Las células ciliadas de la cóclea envían impulsos nerviosos a las células del ganglio espiral, las cuales a su vez los envían a varios núcleos en el tallo cerebral. Estos impulsos nerviosos luego llegan al cerebro a través de un número de neuronas intermedias. (Tomado de Svirsky y Loizou (1), con permiso).

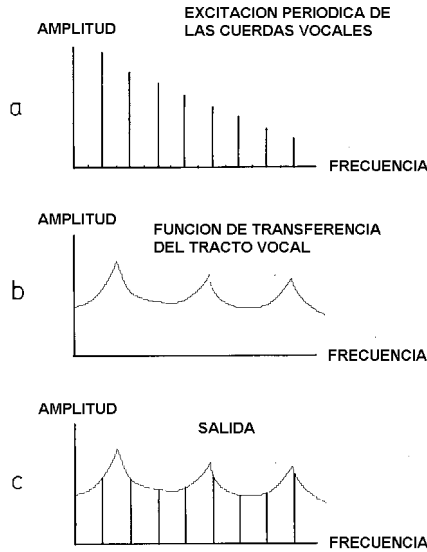
A pesar de lo somero de esta descripción vemos que el sistema auditivo es sumamente complejo y por lo tanto puede fallar de muchas formas diferentes, causando pérdidas auditivas. Dependiendo de la patología, hay distintas intervenciones médicas y quirúrgicas que pueden solucionar muchos de estos problemas. De todas maneras, la sordera sensorineural profunda, causada por la destrucción de las células ciliadas internas, no tenía solución hasta que las prótesis cocleares hicieron su aparición.

---

## 15.2 LA SEÑAL ACÚSTICA DEL HABLA

---

El objetivo de esta sección es presentar las características acústicas que permiten distinguir los diferentes sonidos del lenguaje hablado. Por una descripción más com-



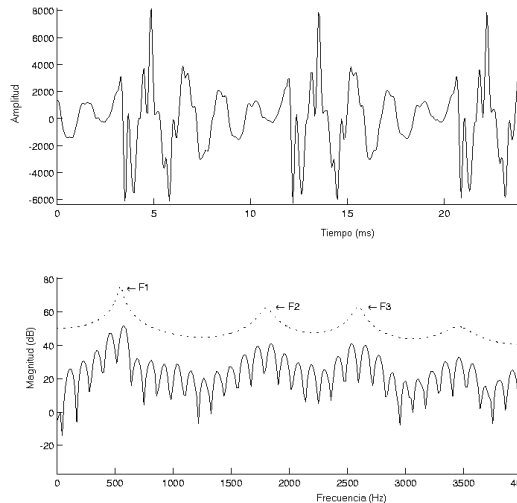
**Figura 15.6 – Espectro de un sonido por vibración de las cuerdas vocales:** (a) espectro de la señal de excitación provocada por la vibración cuasi periódica de las cuerdas vocales, (b) función de transferencia del tracto vocal, que es determinada por la posición de los articuladores (lengua, labios, etcétera), (c) señal acústica del habla que se produce por la combinación de la excitación y la función de transferencia. Los picos de la envolvente de este espectro de frecuencia se denominan formantes. (Tomado de Svirsky y Loizou (1), con permiso).

pleta de este tema sugerimos consultar Kent & Read (2), Ladefoged & Maddieson (3), o Stevens (4). Un buen resumen del tema, en español, se encuentra en Guirao (5) mientras que Quilis & Fernandez (6) lo tratan más extensamente.

La señal del habla puede ser vista como una señal de excitación multiplicada por una función de transferencia, siendo esta última determinada por la configuración del tracto vocal. La Figura 15.6 ilustra este concepto cuando la señal de excitación es generada por la vibración de las cuerdas vocales. Esta vibración es casi periódica, con una frecuencia fundamental que depende de la masa de las cuerdas vocales y de la tensión de los músculos laríngeos (las cuerdas vocales de los hombres en general tienen mayor masa que las de las mujeres, lo cual explica que éstos tengan voces más graves). La Figura 15.6 (a) muestra el espectro de frecuencia de la señal acústica emitida por la laringe cuando las cuerdas vocales vibran. La Figura 15.6 (b) ilustra la función de transferencia del tracto vocal, que es determinada por la posición de los labios, la lengua, la faringe y la nasofaringe. La Figura 15.6 (c) muestra el espectro de frecuencia de la señal resultante que es emitida por el hablante. Los picos de este espectro se denominan formantes y contienen mucha información acústica de importancia.

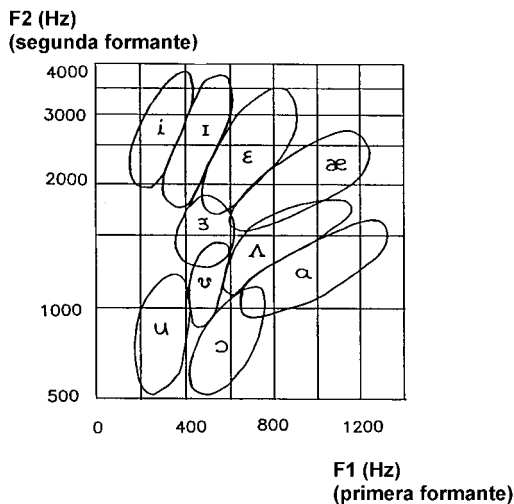
El panel superior de la Figura 15.7 muestra un trozo de 25 milisegundos de un sonido vocal pronunciado por un hombre. El panel inferior muestra el espectro de frecuencia correspondiente a las tres primeras formantes indicadas mediante las abreviaturas de uso común: F1, F2 y F3. Un ejemplo que muestra la importancia



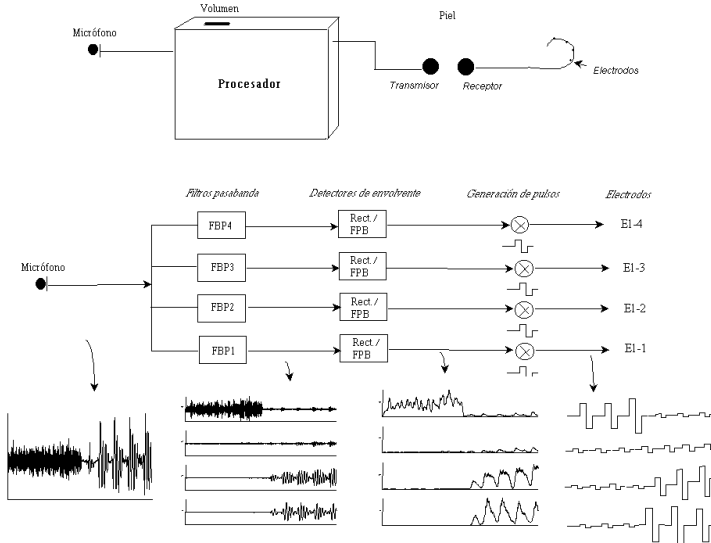


**Figura 15.7 – Trozo de 25 ms de un sonido vocal pronunciado por un hombre.** Arriba: señal temporal. Abajo: espectro de frecuencia con las tres primeras formantes F1, F2 y F3. La línea sólida fue obtenida usando la transformada de Fourier y la punteada usando análisis de predicción lineal. (Tomado de Svirsky y Loizou (1), con permiso).

de las dos primeras formantes para identificar vocales es ilustrado en la Figura 15.8, que reproduce los resultados de un estudio clásico de Peterson y Barney (7). En ese estudio se midió la primera y la segunda formante de 10 vocales inglesas producidas en contexto h-vocal-d (o sea las palabras inglesas “heed”, “hood”, et-cétera) por varios hombres, mujeres y niños. Los investigadores encontraron que,



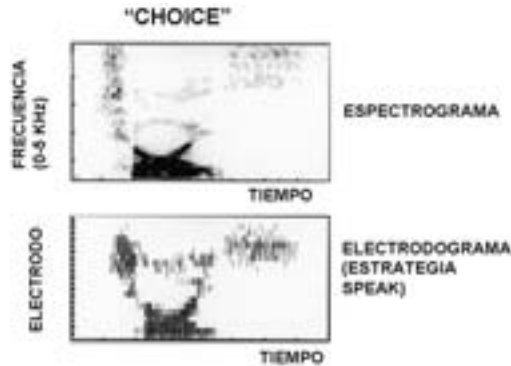
**Figura 15.8 – Distribución bidimensional de las dos primeras formantes de vocales del habla inglesa.** Tomado de Peterson y Barney (7). Los valores de las dos primeras formantes proporcionan información muy útil para identificar las vocales, en todos los idiomas del mundo. (Tomado de Svirsky y Loizou (1), con permiso).



**Figura 15.9 – Implante coclear que usa la estrategia “Continuous Interleaved Sampling” (CIS).** El sonido ambiente es captado por un micrófono, procesado y enviado por radio frecuencia a un receptor implantado que estimula la cóclea mediante electrodos contenidos en una pequeña vaina. La parte del medio de la figura muestra un diagrama de bloques de una implementación simplificada de la estrategia CIS usando la sílaba “sa” como entrada. La señal pasa primero por un conjunto de filtros pasabanda que divide la onda acústica en cuatro canales. Las envolventes de cada canal son detectadas por rectificación y filtrado pasabajos. Finalmente se generan pulsos de corriente cuyas amplitudes son proporcionales a las envolventes de cada canal. Las formas de onda en la parte inferior de la figura muestran como cambia la señal luego de cada etapa de procesamiento. (Tomado de Svirsky y Loizou (1), con permiso).

independientemente del hablante, cada vocal ocupa una zona distinta del plano F1-F2, lo cual quiere decir que es posible identificar una vocal con bastante precisión simplemente determinando el valor de las dos primeras formantes.

En la esquina inferior izquierda de la Figura 15.9 se ve la forma de onda producida por la palabra “sa”. Se distingue claramente la vibración no periódica, de alta frecuencia, producida durante el sonido “s” de la vibración casi periódica (y de mayor intensidad) producida durante la vocal. Finalmente, es importante señalar que muchas características acústicas de algunos sonidos se ven más claramente en el dominio de la frecuencia que en el temporal. Por eso, es útil examinar espectrogramas de la señal acústica que muestran el espectro de frecuencia de la señal en función del tiempo. El espectrograma de la palabra inglesa “choice” se puede ver en el panel superior de la Figura 15.10. El eje horizontal indica el tiempo, el eje vertical muestra la frecuencia del sonido, y las zonas negras indican las frecuencias donde hay mayor intensidad acústica. En la figura se puede apreciar, de izquierda a derecha, varias características acústicas de los distintos sonidos. La “ch” inicial muestra energía acústica en un rango amplio, de 1,5 a 5 kHz. Es seguida por el diptongo “oi”, de intensidad mayor que la “ch” precedente y que la “s” que sigue al diptongo. Durante el diptongo se puede observar los cambios en las distintas



**Figura 15.10 – Espectrograma de la palabra “choice” (panel superior) y secuencias de estimulación de 20 electrodos con estrategia SPEAK.** El espectrograma muestra cuánta energía acústica hay en cada frecuencia (eje vertical) en cada instante (eje horizontal). A pesar de no estimular en todas las bandas, el conjunto de la estimulación eléctrica (panel inferior) es similar al espectrograma (panel superior). La similitud entre las dos gráficas sugiere que una buena parte de la información que se encuentra en el espectrograma es transmitida a los electrodos de la prótesis coclear. (Tomado de Svirsky y Loizou (1), con permiso; la figura original es gentileza de Cochlear Corporation).

formantes. Finalmente, la “s” tiene un espectro que en algunos aspectos se parece al de la “ch”, pero está ubicado en una frecuencia más alta (por encima de los 3 kHz). Otro aspecto que es bueno resaltar es que (si bien no se muestra en la figura), las consonantes oclusivas como la b, d, g, p, t y k, se caracterizan por cambios rápidos en los valores de las formantes, cambios que pueden ocurrir en apenas 20 o 30 milisegundos.

En resumen, la señal acústica del habla contiene pistas que permiten al escucha identificar y comprender el mensaje transmitido. Algunas de estas pistas se ven más claramente en el dominio temporal, otras se ven más claramente en el dominio de frecuencia (como por ejemplo las formantes) y finalmente algunas tienen que ver con intensidad relativa de los sonidos. Tengamos todo esto presente mientras discutimos en la sección siguiente cómo funcionan las prótesis cocleares.

---

### 15.3 FUNCIONAMIENTO DE LAS PRÓTESIS COCLEARES

---

Todas las prótesis cocleares de uso corriente tienen las siguientes características en común (ilustradas en la parte superior de la Figura 15.9): un micrófono que recoge el sonido, un procesador de señales que convierte el sonido en señales eléctricas, un sistema de transmisión que envía las señales eléctricas a través de la piel utilizando un enlace de radio frecuencia, un receptor-estimulador implantado en el hueso mastoideo del paciente y un conjunto de electrodos implantados en la cóclea (generalmente insertados a través de la ventana redonda) que están conectados al receptor. Todas las estrategias de estimulación utilizadas intentan aprovechar la estructura tonotópica de la cóclea (vale decir, el código espacial que determina que las neuronas más cercanas a la base codifiquen frecuencias más altas, ver Figura

15.3) estimulando zonas más cercanas a la base cuando el sonido de entrada es de mayor frecuencia. El procesador de señales tiene un rol muy importante puesto que implementa la estrategia de estimulación, que determina cómo será estimulado el paciente.

Una etapa que existe en todos los procesadores de señales es la de análisis de frecuencia. Los métodos difieren: algunos algoritmos utilizan filtros digitales, otros utilizan la transformada de Fourier, y otros (como los últimos modelos de los procesadores Med-El) usan la transformada de Hilbert. También hay diferencias en cuanto al hardware usado para implementar estos algoritmos. Los procesadores de Advanced Bionics Corporation están basados en chips DSP (Digital Signal Processor) de la serie TMS320 de Texas Instruments, mientras que sus competidores Med-El y Cochlear Corporation han usado ASIC's (Application Specific Integrated Circuits), una opción que optimiza el consumo de energía a cambio de menor flexibilidad en la programación. La transmisión de información del procesador al implante se realiza mediante un enlace de radiofrecuencia. En el caso de los últimos modelos de procesadores Nucleus la frecuencia de enlace es de 5 MHz, mientras que los procesadores Med-El usan 12 MHz (8). Estos últimos utilizan ASK (Amplitude Shift Keying) para transmitir información, a una tasa de 600 kbit/s, con una tasa de estimulación máxima de aproximadamente 18.000 pulsos por segundo. En comparación, el procesador Nucleus puede enviar hasta 14.400 pulsos por segundo. El nuevo protocolo de transferencia de información del procesador Nucleus está descrito en una patente de Daly y McDermott (9), pero también se recomienda la lectura de otra patente anterior (10) que incluye la descripción del protocolo de transferencia así como del hardware del procesador y del implante (todas estas patentes se encuentran, por ejemplo, en [www.freepatents.com](http://www.freepatents.com)). Las patentes más recientes tienden a describir aspectos muy parciales de cada implante coclear, y se reservan varios detalles de implementación. Tanto los dispositivos Nucleus como los Med-El envían información al implante especificando los parámetros de estimulación de cada pulso: duración e intensidad del pulso, tiempo entre la fase positiva y la fase negativa del pulso, e intervalo antes del siguiente pulso. Ambos dispositivos usan exclusivamente pulsos cuadrados bifásicos, simétricos. La estimulación de los distintos canales se realiza usando multiplex temporal ya que los implantes Nucleus y los Med-El tienen una sola fuente de corriente. En cambio, los implantes Clarion tienen 16 fuentes de corriente que pueden operar simultáneamente y también pueden utilizar distintas formas de onda. Dada la flexibilidad del implante Clarion, el protocolo de transferencia de información por el enlace de RF es radicalmente distinto que el de los otros implantes. Nuevamente, esta flexibilidad tiene como contrapartida un mayor consumo de energía. Las fuentes de corriente usadas por todos los implantes se parecen bastante. Típicamente, la corriente mínima es de unos pocos microamperios y la máxima de aproximadamente 2.5 mA. Este rango dinámico se divide en intervalos logarítmicos y la cantidad de intervalos es de 128 a 256. Otra similitud entre las tres marcas de implantes es que todas permiten realizar mediciones en la cóclea y enviar la información al exterior. En el caso del

dispositivo Med-El, se puede medir la impedancia de cada electrodo intracoclear así como la distribución de voltajes en los electrodos a lo largo de toda la cóclea. Adicionalmente, los dispositivos Clarion y Nucleus permiten medir la respuesta neural del paciente en respuesta a la estimulación eléctrica. Este tipo de información puede ser muy útil para programar los procesadores de algunos pacientes como por ejemplo los niños de muy corta edad. Finalmente, más allá de las semejanzas y las diferencias entre implantes cocleares a nivel de hardware y software, es claro que no hay grandes diferencias en cuanto al beneficio obtenido por usuarios de distintas marcas, vale decir su habilidad de entender el habla.

Una parte importante de la historia de las prótesis cocleares es la búsqueda de estrategias de estimulación que resulten en mayores niveles de percepción del habla por parte de los pacientes. Por “estrategia de estimulación” entendemos el algoritmo de procesamiento de señales cuya entrada es la señal acústica y la salida es la estimulación eléctrica enviada a los electrodos en la cóclea. Esta búsqueda aún continúa, con más impulso que nunca. En los párrafos siguientes describiremos las estrategias de estimulación más importantes que se utilizan hoy en día.

Una de las estrategias de estimulación más comunes se llama Continuous Interleaved Sampling o CIS. La Figura 15.9 incluye un diagrama de bloques de esta estrategia así como las formas de onda que resultan luego de cada etapa de procesamiento. El sonido (en este caso la palabra “sa”) es filtrado en varias bandas (cuatro en este ejemplo) y la envolvente de la salida de cada banda es detectada mediante rectificadores y filtros pasabajos. La estimulación enviada a cada electrodo consiste en un tren de pulsos cuya amplitud es modulada por la envolvente correspondiente. Es importante señalar que la estimulación proporcionada por la estrategia CIS no se envía a todos los electrodos simultáneamente sino en forma intercalada.

Otra estrategia de gran importancia es la SPEAK, la cual solamente suele implementarse (igual que sus parientas cercanas, las estrategias n-de-m y la ACE) si se dispone de un número elevado de electrodos, típicamente de 12 a 20. Al igual que en la estrategia CIS, el sonido es filtrado en varias bandas adyacentes y cada banda es asociada a un electrodo. También al igual que en la estrategia CIS, cuanto más alta la frecuencia de la banda, más cerca de la base de la cóclea está el electrodo correspondiente. La gran diferencia con la estrategia CIS es que, en lugar de estimular todos los electrodos en forma cíclica, solamente se estimulan los electrodos correspondientes a las bandas de frecuencia donde se encuentra más energía. Típicamente se estimulan seis de los electrodos, pero esto es un parámetro que puede ser ajustado por los audiólogos. La Figura 15.10 muestra un espectrograma de la palabra inglesa “choice” en el panel superior y un “electrodograma” de la estimulación proporcionada por la estrategia SPEAK en respuesta a esa palabra. Como se ve, una buena parte de la información espectral presente en el espectrograma es preservada por esta estrategia. La elección de electrodos realizada por la estrategia SPEAK es importante cuando hay muchos electrodos para estimular puesto que si se estimularan todos los electrodos en cada ciclo pasaría demasiado tiempo entre ciclos sucesivos y por lo tanto entre los pulsos sucesivos enviados a

cada electrodo individual. De esa forma se perderían algunos detalles temporales de la señal acústica. Por razones históricas, el término SPEAK se refiere a la estrategia implementada en la prótesis Nucleus que utiliza una tasa de estimulación de 250 ciclos por segundo. Por otra parte, el número exacto de electrodos estimulados en cada ciclo es variable ya que es determinado por un algoritmo perteneciente a la compañía “Cochlear Corporation”, fabricante de la prótesis Nucleus. En contraste, la estrategia n-de-m (implementada en la prótesis Combi-40 de Med-El) y la estrategia ACE (implementada en la prótesis Nucleus 24, el modelo más nuevo producido por Cochlear Corp.) permiten variar tanto la cantidad de electrodos que son estimulados en cada ciclo como la cantidad de ciclos por segundo. El nombre “n-de-m” se refiere al hecho de que si bien hay m electrodos disponibles, sólo se estimulan n de ellos en cada ciclo. La estrategia CIS es un caso particular de la n-de-m, que se produce cuando n es igual a m.

Además de los avances en estrategias de estimulación los nuevos modelos de prótesis cocleares incorporan múltiples mejoras respecto a los modelos anteriores. Por ejemplo, hay distintas configuraciones de electrodos que son apropiadas para pacientes cuyas cócleas están obstruidas por tejido óseo en la parte basal. Si bien la mayoría de los implantes cocleares utilizan pequeños imanes para alinear el receptor y el transmisor, ahora también hay versiones de los implantes que no utilizan imán para permitir que el artefacto sea compatible con estudios de resonancia magnética nuclear (RNM). Todas las prótesis mencionadas (Clarion, Nucleus 24, Combi 40) incluyen un sistema de telemetría que permite verificar el funcionamiento del implante en forma no invasiva, ya que el implante no sólo recibe información desde el exterior sino que a su vez puede transmitir información hacia afuera. Algunos de estos sistemas de telemetría se usan actualmente para grabar la respuesta fisiológica del paciente cuando se estimula un electrodo. Es muy probable que esta tecnología tenga uso creciente en el futuro para encontrar los niveles apropiados de estimulación para niños pequeños.

---

## 15.4 INDICACION DEL IMPLANTE COCLEAR

---

Los implantes cocleares no son una panacea: hay importantes diferencias individuales entre pacientes en cuanto a percepción del habla, dependiendo de varios factores. Por eso es importante determinar quiénes son los candidatos apropiados para esta intervención clínica. Es útil discutir separadamente el caso de los adultos y el de los niños, así como el caso de los pacientes con sordera profunda prelingual (vale decir, adquirida antes de cumplir los tres años de edad) o sordera poslingual.

### Adultos

Hace apenas unos años sólo eran candidatos al implante coclear aquellos adultos que padecían sordera sensorineural profunda a total (vale decir que el promedio de sus umbrales auditivos a 0,5 kHz, 1 kHz y 2 kHz, también llamado promedio de tonos

puros, era superior a 90 dB) y que habían adquirido esta sordera en forma poslingual. Típicamente, estos pacientes tenían poca o ninguna capacidad de identificar palabras en formato abierto (o sea en tests donde el número de respuestas posibles es muy grande) antes de recibir el implante. Hoy día se acepta normalmente que los pacientes con sordera severa (promedio de tonos puros entre 70 y 90 dB) también son candidatos siempre que reciban poco o ningún beneficio de audioprótesis convencionales apropiadas. Más específicamente, cualquier paciente con promedio de tonos puros de por lo menos 70 dB es candidato si no logra identificar más del 40 % de las palabras clave en el test HINT (11) de identificación de oraciones, sin labiolectura. Este criterio ha sido establecido porque los pacientes que lo cumplen tienen buena probabilidad de obtener mejor percepción del habla con un implante coclear que con una audioprótesis convencional. Es de prever que los criterios audiológicos de implantación sigan cambiando a medida que se introduce nueva tecnología tanto en el campo de las prótesis cocleares como en el de las audioprótesis convencionales.

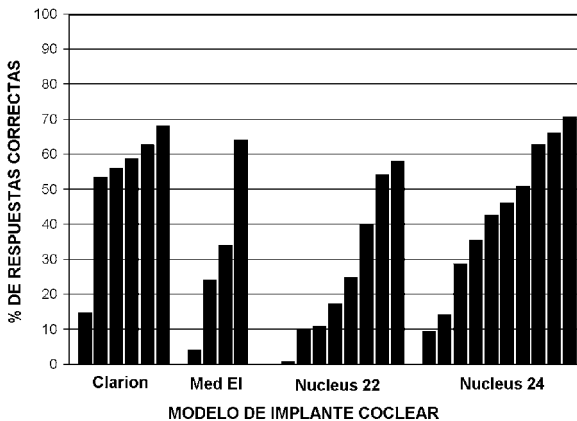
Como se indicó más arriba, un caso aparte es el de los adultos con sordera prelingual. Casi todos estos pacientes logran detectar sonidos utilizando su implante coclear pero las mejoras en la labiolectura (cuando las hay) son muy modestas y sólo una pequeña proporción de estos pacientes logra obtener incluso un mínimo nivel de percepción del habla en formato abierto. Si bien la mayoría de estos pacientes están contentos con su implante, es por lo menos cuestionable que valga la pena el costo de la intervención (típicamente, más de 30 mil dólares) y el riesgo quirúrgico, por pequeño que sea. Sería deseable que se pudiera determinar previamente a la operación cuáles pacientes de esta población van a obtener un nivel aceptable de beneficio pero lamentablemente esto es imposible hoy en día.

## Niños

En los pacientes pediátricos, son candidatos los niños de por lo menos un año de edad, con sordera sensorineural profunda que reciben poco o ningún beneficio de las audioprótesis convencionales. “Poco beneficio” se define para niños de cinco años en adelante en función de los resultados de tests de percepción del habla en formato abierto y sin labiolectura, que deben ser menores al 20 %. Para niños menores de cinco años, se postula que los que reciben poco beneficio son aquellos que no muestran progreso en el desarrollo de habilidades auditivas simples. Tal como en el caso de los adultos, todos los niños que cumplen estas condiciones son buenos candidatos para un implante coclear. Pero a diferencia de los adultos, muchos niños con sordera prelingual obtienen excelentes resultados. Múltiples estudios han demostrado que cuanto más temprano se realice el implante mejores son las posibilidades del paciente (en particular, véase Fryauf-Bertschy et al. (12) y Svirsky et al. (17)). En cambio los niños con sordera congénita que no reciben un implante hasta entrada la adolescencia obtienen resultados bastante más modestos.

## 15.5 RESULTADOS CLINICOS

La forma más comúnmente aceptada de evaluar la performance de usuarios adultos de prótesis cocleares con sordera poslingual consiste en medir su percepción del habla, sin labiolectura, utilizando tests estándar en formato abierto (o sea que el número de respuestas posibles es muy grande). En particular, para pacientes de habla inglesa es común utilizar el test CNC de comprensión de palabras monosilábicas. Este test incluye varias listas de 50 palabras grabadas que son presentadas al paciente a una intensidad sonora adecuada. Las palabras son presentadas individualmente, una a una, lo cual hace que este tipo de test sea más difícil que los tests de oraciones en los cuales el paciente puede identificar palabras correctamente basándose en el contexto lingüístico. La Figura 15.11 muestra el porcentaje de respuestas correctas obtenidas en el laboratorio del primer autor por usuarios de cuatro modelos distintos de IC. Todos estos pacientes son adultos, con sordera poslingual y fueron estudiados luego de haber usado su prótesis coclear durante por lo menos un año. Esto se hizo así porque varios estudios muestran que los adultos con implantes cocleares mejoran su performance durante los primeros meses posteriores al implante y alcanzan un nivel bastante estable pasado el primer año. Podemos sacar dos conclusiones importantes de estos datos. En primer lugar, casi todos los pacientes obtienen algún nivel de comprensión de palabras en formato abierto ya que sólo uno de los veintinueve fue incapaz de identificar siquiera una palabra. En segundo lugar, hay enormes diferencias individuales entre los resultados obtenidos por distintos pacientes, independientemente de la prótesis que utilicen. En este grupo de pacientes hubo un usuario de la prótesis Clarion, uno de la Med-El, cuatro de la Nucleus 22 y dos de la Nucleus 24 que no pudieron superar el 15 % de respuestas correctas. Por otra parte, hubo varios usuarios de todas las prótesis que superaron el 50 % de respuestas correctas. Un paciente que puede identificar más de la mitad

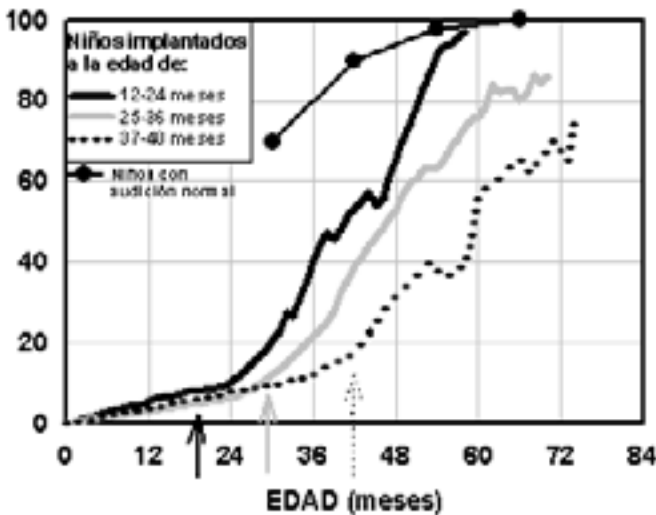


**Figura 15.11 – Percepción de palabras monosilábicas.** Resultados en 29 pacientes con implantes de 4 tipos diferentes, luego de por lo menos un año de uso. Esta percepción es medida en ausencia de auxilios externos como la labiolectura. (Tomado de Svirsky y Loizou (1), con permiso).



de las palabras en un test como éste que no proporciona ningún contexto lingüístico ni permite la labiolectura, probablemente pueda comunicarse en forma muy fluida en una conversación mano a mano. Lo que es más importante destacar es que todos los estudios en la literatura confirman las dos conclusiones mencionadas más arriba y que se expresan con la afirmación “casi todos los adultos con sordera poslingual que usan prótesis cocleares obtienen algún nivel de percepción del habla en formato abierto y los resultados muestran importantes variaciones de un individuo a otro”.

La Figura 15.12 muestra niveles de percepción del habla en cuatro grupos de niños que fueron estudiados a diferentes edades usando el test de oraciones Potatohead (Robbins (13)) administrado a viva voz sin labiolectura. Los círculos negros muestran los resultados en niños con audición normal y las curvas negra, gris y punteada muestran resultados promedio de niños con sordera profunda y congénita, implantados en el segundo, tercer, o cuarto año de vida respectivamente. Una discusión más detallada de estos datos se puede encontrar en Svirsky et al. (17), pero cabe hacer algunas observaciones generales. En primer lugar, los niños con sordera congénita pueden obtener niveles elevados de percepción del habla, particularmente si reciben el implante antes de cumplir dos años. Además, los niveles de percepción del habla obtenidos por estos niños son muy superiores a los que tienen los niños con sorderas similares pero que usan audioprótesis convencionales en lugar de IC's (Meyer et al. (14), Svirsky et al. (15)). También es importante mencionar que los IC's benefician el desarrollo lingüístico oral (Svirsky et al. (16)) y la producción de habla inteligible en niños sordos.



**Figura 15.12 – Percepción de palabras en el test Potatohead en función de la edad.** La línea negra muestra resultados promedio de 12 niños implantados en el segundo año de vida, la línea gris son los resultados de 34 niños implantados el tercer año, y la línea punteada corresponde a 29 niños implantados en el cuarto año. Las flechas indican la edad promedio en el momento de la cirugía para cada grupo. Los niños implantados en el segundo año alcanzaron niveles máximos un año más tarde que los niños con audición normal, mientras que los niños implantados más tardíamente muestran retrasos aún más significativos. (Tomado de Svirsky et al. (17), con permiso).

En resumen, es claro que el uso de prótesis cocleares redonda en importantes beneficios tanto para los adultos con sordera poslingual como para los niños con sordera prelingual (en el caso de estos últimos, siempre que sean implantados a edad temprana). Los niños con sordera prelingual no sólo mejoran su percepción del habla sino también su producción del habla y su desarrollo lingüístico. Pero por otro lado es importante señalar que hay grandes diferencias individuales en los resultados obtenidos con las prótesis cocleares. Explicar el origen de estas diferencias y mejorar la performance de los pacientes de rendimiento más pobre serán importantes temas de investigación en el futuro inmediato.

---

## **15.6 PERSPECTIVAS DE LOS IMPLANTES COLEARES EN EL MERCOSUR Y EN EL MUNDO**

---

En los próximos años es de esperar que continúe la mejora de los resultados con IC's en cuanto a la posibilidad de discriminación del lenguaje y la inserción del sordo profundo en la sociedad. También es muy probable que continúe el proceso de miniaturización de estos dispositivos, culminando en el IC totalmente implantable, con el micrófono, el procesador, y la fuente de energía (además de los electrodos, obviamente) colocados en forma permanente dentro de la cabeza del paciente. Si bien hay algunas barreras tecnológicas que deben superarse para lograr este objetivo, las empresas que fabrican prótesis cocleares están enfrascadas en una furiosa carrera para llevar al mercado el primer artefacto totalmente implantable.

Otro avance que puede llegar a beneficiar a los pacientes con sordera profunda es el uso de factores de crecimiento neurotróficos o terapia genética neurotrófica (Miller et al. (18)). Si bien esta área de investigación aún está en una etapa primitiva, podría llegar a permitir el crecimiento y regeneración de las neuronas en el ganglio espiral y de las células ciliadas en la cóclea, cuya ausencia es la causa principal de la sordera sensorineural. Incluso si no fuera posible restaurar el sistema nervioso auditivo a la situación previa a la sordera, la terapia neurotrófica podría llegar a usarse en conjunto con una nueva generación de prótesis cocleares. Por ejemplo, se podrían hacer crecer dendritas del ganglio espiral hacia un conjunto de electrodos mucho más pequeños y más numerosos que los que se utilizan hoy en día. De esta manera, una prótesis coclear podría estimular pequeñas poblaciones de neuronas bien delimitadas y así podrían codificar pequeñísimas diferencias de frecuencia acústica, lo cual podría resultar en niveles de percepción del habla muy superiores a los que se obtienen con las prótesis cocleares de hoy en día. Otro objetivo aún más ambicioso (y también más lejano) es el de restaurar completamente el sistema auditivo de una persona sorda mediante terapia genética (Lalwani y Mhatre (19)) o terapia de reemplazo de las células sensoriales de la cóclea (Li et al. (20)).

Es interesante observar que el éxito clínico de las prótesis cocleares no ha sido acompañado por un alto nivel de comprensión respecto a cómo el cerebro humano interpreta la información enviada por la prótesis. Nuestra comprensión básica de los mecanismos sensoriales, perceptuales y cognitivos que usan los pacientes con

implantes cocleares para percibir el habla está rezagada respecto al beneficio que estos pacientes obtienen. Es posible que durante los próximos diez años se logre avanzar en el desarrollo de modelos matemáticos tales como el modelo MPI (sigla inglesa del Multidimensional Phoneme Identification model) que ya ha logrado dar explicaciones de una gran variedad de resultados experimentales en percepción del habla, tanto en inglés como en español (Svirsky & Meyer (21); Svirsky (22); Svirsky (23)). En forma paralela, algunos investigadores han empezado a estudiar la influencia de parámetros cognitivos en la percepción del habla en esta población clínica (Pisoni (24)). Finalmente, los métodos de procesamiento de imágenes funcionales a través de métodos como Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), Tomografía por Emisión de Positrones (PET) o Resonancia Magnética Nuclear Funcional (fNMR) también han proporcionado información acerca de cómo y en qué lugares del sistema nervioso central se produce el procesamiento de la palabra y de los sonidos. Aunque todavía debemos aprender mucho para lograrlo, quizás en un futuro no tan lejano la programación de un implante coclear se haga con una base teórica y experimental más firme y por lo tanto sea tan fácil como obtener una receta para lentes en el oculista.

Aunque el foco de este capítulo son las prótesis cocleares, es interesante mencionar que hay muchas otras prótesis neurales en distintas etapas de desarrollo. Por ejemplo, algunas intentan estimular los nervios o músculos de pacientes paralíticos para que puedan alcanzar y agarrar objetos, o incluso para que puedan pararse y caminar. Otras intentan restaurar la visión a los ciegos ya sea mediante estimulación eléctrica de la corteza visual, o de la retina. Existe también un ejemplo auditivo: las prótesis de tallo cerebral estimulan el núcleo coclear de pacientes que no pueden beneficiarse de las prótesis cocleares ya que el nervio auditivo mismo está comprometido. Otras tienen como objetivo controlar las cuerdas vocales, la respiración, la micción, el dolor, el temblor involuntario y los ataques epilépticos. Hace relativamente poco tiempo la posibilidad de hacer oír a los sordos, hacer ver a los ciegos, y hacer caminar a los paralíticos, parecía por menos remota. Desde entonces el desarrollo científico y tecnológico les ha permitido a muchos pacientes alcanzar el primero de estos objetivos, lo cual representa el primer intento exitoso de sustituir un sentido humano por una prótesis electrónica. Es imposible predecir si los otros objetivos serán alcanzados en el futuro, pero el éxito de las prótesis cocleares permite abrigar algún optimismo respecto a posibilidades que hasta hace no tanto tiempo estaban reservadas a los dioses o al terreno de la ciencia ficción.

En noviembre de 2001, la Food and Drug Administration de los EE.UU. estimaba que ya había 70.000 usuarios de implantes cocleares en todo el mundo. Un informe de agosto del 2004 indicaba que se habían realizado más de 3.000 en Latinoamérica (25). Nuestro equipo de implantes cocleares en Uruguay había colocado cerca de 90 dispositivos a fines del 2004, la mayoría en niños con sordera congénita. Si bien este dato es positivo, los estudios epidemiológicos sugieren que debe haber varios cientos de pacientes en Uruguay que podrían recibir gran beneficio de un implante coclear pero que no pueden acceder a él por motivos económicos. La financiación de

los implantes cocleares en Uruguay surge de varias fuentes. En el caso de los niños (hasta 12 años), el Fondo Nacional de Recursos financia entre 14 y 16 implantes por año. En cambio se llega a apenas cinco implantes cocleares a pacientes adultos, para los cuales la financiación es más problemática. Algunos pagan el implante con medios propios, otros reciben ayuda del Banco de Previsión Social. La internación y sala de cirugía es normalmente a cargo de la mutualista del paciente (si es que está afiliado a alguna), o el Ministerio de Salud Pública. En nuestro país no se cobra por la cirugía en sí, ya que el nuestro es un programa universitario sin fines de lucro. Como apunte final, los países de Latinoamérica en general y del MERCOSUR en particular usan la tecnología de implantes cocleares más avanzada que se encuentra disponible en el primer mundo para uso clínico rutinario. Ya no se usa tecnología obsoleta y desacreditada (como los implantes cocleares de un solo canal), y tampoco se usan los artefactos que aún son considerados experimentales. Es de esperar que esta prudente actitud continúe durante los próximos diez años a medida que surjan nuevas formas de tratamiento.

## AGRADECIMIENTOS

Parte de la investigación descrita en este artículo fue financiada por grants otorgados por las siguientes organizaciones: National Institutes of Health (R01-DC03937 y R01-DC00064); Deafness Research Foundation; National Organization of Hearing Research; American Hearing Research Foundation y American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. También agradecemos a Steven Staller, de Cochlear Corporation, quien proporcionó los gráficos que se usaron de base para la Figura 15.15, y a Phil Loizou, quien proporcionó las Figuras 15.3, 15.7, y 15.9. Algunas de las figuras que se reproducen aquí con permiso han aparecido previamente en las siguientes publicaciones: IEEE Signal Processing Magazine, IEEE Engineering in Medicine and Biology, y en un capítulo del libro "Bioinstrumentation: Research, Development and Applications" (Boston: Butterworths Publishers).

---

## 15.7 BIBLIOGRAFÍA

---

- 1 Svirsky, M. A. & Loizou, P. C. (2001). Prótesis cocleares. In R. Velluti & H. Suarez (Eds.), *La Coclea: Fisiología y patología* (pp. 271-305). Montevideo, Uruguay: Ediciones Trilce.
- 2 Kent R. D. & Read C. (1992) *The Acoustic Analysis of Speech*. San Diego, CA: Singular Publishing Group, Inc.
- 3 Ladefoged P. & Maddieson I. (1996) *The Sounds of the World's Languages*. Oxford, UK: Blackwell Publishers, Ltd.
- 4 Stevens K. N. (1998) *Acoustic Phonetics*. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press.
- 5 Guirao M. (1980) *Los Sentidos, Bases de la Percepción*. España: Alhambra.
- 6 Quilis A. & Fernández J. A. (1996) *Curso De Fonética y Fonología Españolas*. Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas.
- 7 Peterson G. E. & Barney H. L. (1952) Control methods used in a study of the vowels. *Journal of the Acoustical Society of America* 24: 175-84.

- 8 Zierhofer, C. (1999). United States Patent 5.983.139.
- 9 Daly, C.N. & McDermott, H. (1998) United States Patent 5.741.314.
- 10 Crosby, P.A., Daly, C.N., Money, D.K., Patrick, J.F., Seligman, P.M., & Kuzma, J.A. (1985) United States Patent 4.532.930.
- 11 Nilsson M., Soli S.D. & Sullivan J.A. (1994). Development of the Hearing in Noise Test for the measurement of speech reception thresholds in quiet and in noise. *Journal of the Acoustical Society of America* 95 (2): 1085-99.
- 12 Fryauf-Bertschy H., Tyler R. S. & Kelsay D. M. (1997). Cochlear implant use by prelingually deafened children: The influences of age at implant and length of device use. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research* 40(1): 183-199.
- 13 Robbins A. M. (1994) *The Mr. Potato Head Task*. Indianapolis: Indiana University School of Medicine.
- 14 Meyer T. A., Svirsky M. A., Kirk K. I. & Miyamoto R. T. (1998) Improvements in speech perception by children with profound prelingual hearing loss: Effects of device, communication mode, and chronological age. *Journal of Speech, Language and Hearing Research* 41: 846-858.
- 15 Svirsky M. A. & Meyer T. A. (1999) A comparison of speech perception for pediatric Clarion and hearing aid users. *Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology* 108 (Supp. 177): 104-110.
- 16 Svirsky M. A., Robbins A. M., Kirk K. I., Pisoni D. B. & Miyamoto R. T. (2000) Language development in profoundly deaf children with cochlear implants. *Psychological Science* 11, 2: 153-158.
- 17 Svirsky M. A., Teoh S. W., & Neuburger H. (2004) Development of language and speech perception in congenitally, profoundly deaf children as a function of age at cochlear implantation. *Audiol Neurootol.* 9(4):224-33.
- 18 Miller J. M., Chi D. H., O'Keefe L. J., Kruszka P., Raphael Y. & Altschuler R. A. (1997) Neurotrophins can enhance spiral ganglion cell survival after inner hair cell loss. *International Journal of Developmental Neuroscience* 15 (4-5): 631-643.
- 19 Lalwani A. K. & Mhatre A. N. (2003) Cochlear Gene Therapy. *Ear & Hearing.* 24(4):342-348.
- 20 Li H., Roblin G., Liu H. & Heller S. (2003) Generation of hair cells by stepwise differentiation of embryonic stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 100(23):13495-500.
- 21 Svirsky M. A. & Meyer T. A. (1998) A mathematical model of consonant perception in adult cochlear implant users with the SPEAK strategy. *Proceedings, 16th International Congress on Acoustics and 135th Meeting of the Acoustical Society of America.* Vol. III: 1981-1982.
- 22 Svirsky M. A. (2000) Mathematical modeling of vowel perception by users of analog multichannel cochlear implants: Temporal and channel-amplitude cues. *Journal of the Acoustical Society of America* 107 (3): 1521-1529.
- 23 Svirsky, M. A. (2002). The multidimensional phoneme identification (MPI) model: A new quantitative framework to explain the perception of speech sounds by cochlear implant users. In W. Serniclaes (Ed.), *Etudes et Travaux* (Vol. 5, pp. 143-186). Brussels, Belgium: Institut de Phonétique et des Langues Vivantes of the ULB ( Free University of Brussels).
- 24 Pisoni D. B. (2000) Cognitive factors and cochlear implants: Some thoughts on perception, learning, and memory in speech perception. *Ear and Hearing* 21 (1): 70-78.
- 25 Goycoolea, M. V., Mangabeira-Albernaz, P.L., Bento, R., Corvera, G., Chiossone, E. & Suárez, H. (2004) Latinamerican experience with the cochlear implant receiver. *Proceedings, Conference of the Collegium Otolaryngologicum Amicitiae Sacrum, Costa do Sauípe, Brasil.*

# 16

## REDES NEURONALES

Eduardo Mizraji

---

La actual teoría de las redes neuronales produjo un inesperado encuentro entre algunos de los temas más abstractos de la filosofía, estudiados en la Grecia Clásica del siglo IV a.c., y algunos de los procedimientos de la ingeniería de finales del siglo XX. Actividades tan distantes en el tiempo y en la intención se relacionaron mediante un entramado vínculo. La trama incluyó los resultados del esfuerzo de generaciones de científicos para comprender las bases biológicas del pensamiento. Incluyó también inventos matemáticos generados durante el siglo XIX y avances de la física que se produjeron en el siglo XX.

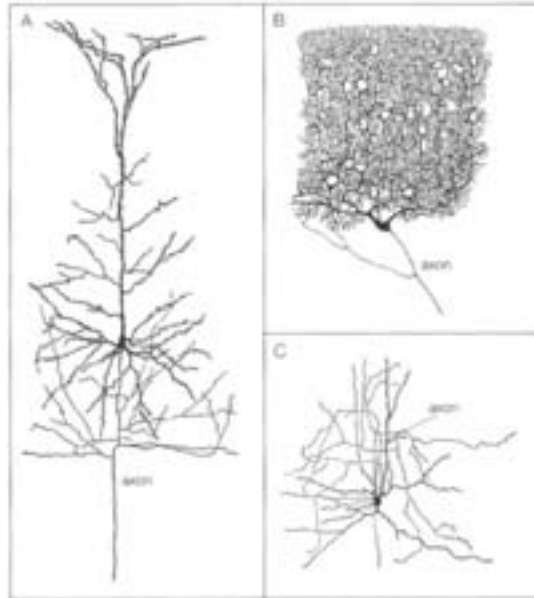
La teoría de las redes neuronales permite representar y computar la conducta de sistemas neuronales utilizando modelos matemáticos. Esta teoría es aún incipiente, y desde el punto de vista biológico o cognitivo, los modelos desarrollados no pasan de ser primeras aproximaciones. Sin embargo, es un rasgo singular de esta teoría que aún modelos neuronales que sólo capturan fragmentos pequeños de la realidad neurobiológica, han sido una fuerte inspiración para el desarrollo de procedimientos tecnológicos. La experiencia ha mostrado que a lo largo del camino de una teoría que hoy en día sigue aún construyéndose se han producido “desprendimientos” laterales que han inspirado métodos computacionales novedosos y útiles. Recíprocamente, diversos avances tecnológicos han servido de poderosa inspiración en el desarrollo de modelos biológicos fundamentales. En este capítulo, luego de una breve presentación de las redes neuronales naturales, mostraremos algunos de los modelos que integran el *corpus* fundamental de la teoría de las redes neuronales.

---

### 16.1 LAS REDES NEURONALES NATURALES

---

Hacia fines del siglo XIX se llegó a la convicción de que la actividad cognitiva del cerebro humano estaba basada en un tipo de célula llamada “neurona”. Estas neuronas poseían un cuerpo celular dotado de prolongaciones receptoras llamadas “dendritas”, y una única prolongación emisora llamada “axón”. Estas neuronas se organizan conformando extensas redes donde los axones se ramifican y establecen contactos con otras neuronas. A continuación mostramos varios dibujos debidos a Santiago Ramón y Cajal, el gran neurobiólogo español, que ilustran la riqueza y la complejidad de las redes neuronales biológicas. En la Figura 16.1 se muestran distintos tipos de neuronas. La imagen A corresponde a una neurona piramidal, típica de la corteza cerebral.



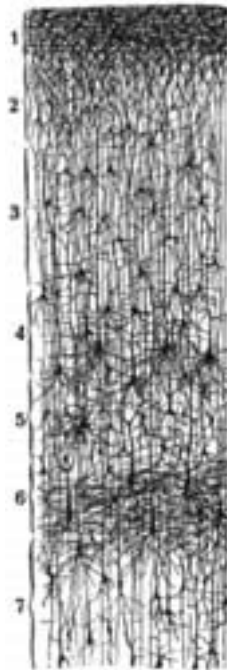
**Figura 16.1 – Tipos de neuronas.** Dibujos de Santiago Ramón y Cajal.

En la Figura 16.2 se reproduce otro dibujo ilustrando las conexiones que se establecen entre las neuronas piramidales de la corteza. En estas conexiones participan las propias neuronas piramidales y también otras neuronas especializadas en establecer vínculos entre las piramidales.



**Figura 16.2 – Conectividad cortical.** Dibujo de Santiago Ramón y Cajal.

En la Figura 16.3 se muestra la compleja red neuronal que constituye la corteza cerebral y donde es posible en ciertas regiones distinguir una variedad de capas.



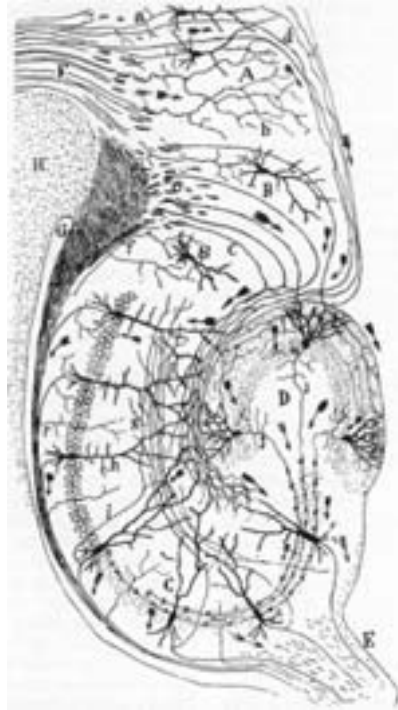
**Figura 16.3 – Capas de la corteza cerebral.** Dibujo de Santiago Ramón y Cajal.

En la Figura 16.4 se muestra una imagen del hipocampo de un humano adulto. Esta región de la corteza cerebral ha sido vinculada con los procesos de memoria de corta duración y con la posibilidad de consolidar memorias permanentes.

Las neuronas codifican la información mediante varios mecanismos. Uno de los mejor estudiados involucra una señal llamada “potencial de acción”, que se propaga por un axón manteniendo casi invariante su amplitud y su duración (estas magnitudes son, respectivamente, del orden de las decenas de milivoltios y del milisegundo). A esta invariancia en la amplitud y en la duración del potencial de acción los fisiólogos la denominaron “ley del todo o nada”. Un tema de gran importancia, y que impregnó la matemática de los modelos neurales, fue si estas señales casi invariantes representaban un código digital donde las neuronas “leían” la presencia o la ausencia de la señal, o si por el contrario eran utilizadas para generar un código analógico que apelaba a la modulación de la frecuencia.

Como se vio en el capítulo 3, la generación de esta señal bioeléctrica llamada potencial de acción es un proceso fuertemente no lineal que provoca complicadas modificaciones de las conductancias iónicas en las membranas de las células nerviosas. El potencial de acción sólo se produce si los estímulos naturales (o artificiales) que lo desencadenan lograron que el potencial eléctrico de la membrana alcance un





**Figura 16.4 – Hipocampo humano.** Dibujo de Santiago Ramón y Cajal.

umbral (“umbral de disparo”). Estos umbrales están siempre presentes en los diversos modelos matemáticos que intentan describir el funcionamiento de las neuronas.

La región que comunica dos neuronas se llama “sinapsis”. Esta es una zona extremadamente compleja, en la que se ponen en contacto funcional el axón de una neurona que transporta una señal, y la membrana de la neurona que habrá de recibir esa señal. Entre ambas membranas existe un espacio (“hendidura sináptica”) por el que transitan neurotransmisores. El proceso de transducción de señales en una sinapsis química implica lo siguiente: los potenciales de acción que llegan a la sinapsis por el axón aferente promueven la liberación de neurotransmisores a la hendidura sináptica; estos neurotransmisores son moléculas relativamente pequeñas que son capturadas por receptores macromoleculares ubicados en la membrana sináptica de la célula receptora; estos receptores moleculares desencadenan procesos bioeléctricos en la célula receptora que finalmente son integrados con fenómenos análogos que ocurren en otras sinapsis; de esta integración de señales resulta la respuesta producida por la célula receptora.

La sinapsis puede poseer distinta eficiencia en su capacidad de transducción. Además, existen sinapsis que facilitan la respuesta (excitatorias), mientras que existen también sinapsis que dificultan la respuesta (inhibitorias). Esto está relacionado con el tipo de neurotransmisor utilizado por la sinapsis. Estas propiedades (eficiencia, estimulación o inhibición) son globalmente representadas en los modelos

matemáticos mediante números llamados “pesos sinápticos”, cuya magnitud mide la eficiencia de la transducción y su signo positivo o negativo señala si la sinapsis es excitatoria o inhibitoria.

Existen neuronas que reciben sus señales desde el exterior del sistema nervioso. Así, las diversas modalidades sensoriales penetran y son procesadas por redes neuronales del sistema nervioso central. Por otra parte, existen neuronas especializadas en enviar señales hacia efectores musculares, que determinan las respuestas motoras con que el individuo organiza sus diversos comportamientos. En los sistemas nerviosos complejos de los animales superiores se intercalan, entre las interfaces sensoriales y las interfaces motoras, intrincadas redes neuronales que procesan la información entrante y gestionan las respuestas adecuadas. Estas actividades de procesamiento y gestión se apoyan fuertemente en programas instalados en los sistemas neuronales. Estos programas pueden estar representados por la conectividad de circuitos neuronales “prefabricados”, creados durante el desarrollo del individuo y que producen respuestas estereotipadas. Este es el caso de circuitos neuronales que poseen capacidad de desencadenar actividades reflejas de muy diversa naturaleza, y que proveen al individuo de un repertorio de respuestas rápidas de gran utilidad fisiológica. Estas respuestas rápidas (como los reflejos de retirada, controlados por la médula espinal y que se desencadenan cuando una extremidad es agredida por un agente que provoca dolor) son un requisito fundamental para la supervivencia, pues suministran respuestas inmediatas y eficaces frente a agresiones directas sobre el cuerpo del animal. Pero en un nivel neural más elevado, las redes que procesan la información entrante y que gestionan las conductas, son capaces de sustentar programas adaptativos. Estos programas no están pre-instalados en el “cableado” de la red neuronal, y surgen como consecuencia de las habilidades de aprendizaje que poseen estos sistemas. Estas redes neuronales son “adaptativas” en el sentido de que generan un repertorio de respuestas complicadas y adecuadas a diversas situaciones del entorno. También este repertorio elaborado y complejo contribuye, en general, de modo eficaz a la supervivencia del individuo.

Se estima que existen alrededor de  $10^{11}$  neuronas en el cerebro de un ser humano, y que cada una de ellas recibe entre 1000 y 10.000 contactos sinápticos. A la dificultad ilustrada por estos ordenes de magnitud, se agrega el hecho de que los patrones de conectividad neuronal no siempre permiten apelar a las metodologías de la estadística. Esto ilustra el formidable desafío técnico al que se enfrenta la teoría de las redes neuronales. Explica también lo presumiblemente lejos que aún estamos de llegar a teorías plenamente satisfactorias.

---

## 16.2 LAS REDES NEURONALES DIGITALES

---

El proceso de construcción de la lógica matemática abarcó el período entre la publicación del álgebra de lógica de Boole (alrededor de 1850) y los *Principia Mathematica* de Whitehead y Russell (alrededor de 1911). Esta construcción condujo a las modernas representaciones de las funciones lógicas, tal cómo son usadas en

matemáticas o en teoría de circuitos. Asimismo, mostró la importancia técnica de las funciones lógicas que operaban sobre variables binarias (o “booleanas”). Una parte importante de la teoría de la computación digital concierne las propiedades de las compuertas lógicas operando sobre variables binarias.

## LA NEURONA DE MCCULLOCH-PITTS

El modelo de McCulloch-Pitts fue el primer modelo de red neuronal computable. Este modelo fue publicado en 1943 por Warren McCulloch, un neuropsiquiatra devoto de la lógica matemática, y por Walter Pitts, un lógico y matemático fascinado por la biología del cerebro. La base de su contribución fue un modelo de neurona “digital” que incorporaba buena parte de las propiedades interesantes de las neuronas reales. Esta neurona es un dispositivo que opera en un tiempo discreto; sus variables de entrada y de salida sólo pueden adoptar los valores 0 y 1, que representan respectivamente la ausencia y la presencia de potenciales de acción. La ley que gobierna la neurona de McCulloch-Pitts está dada por la siguiente ecuación:

$$u_i(t+1) = H \left[ \sum_{j=1}^N M_{ij} u_j(t) - \theta_i \right]$$

donde  $H[x]$  es la función escalón de Heaviside,

$$H[x] = \begin{cases} 0 & \text{sii } x \leq 0 \\ 1 & \text{sii } x > 0 \end{cases} .$$

$u_i(t+1)$  representa la respuesta generada en el axón de la neurona  $i$  en el tiempo  $t+1$ ; las  $u_j(t)$  representan las señales binarias transportadas por los  $N$  axones que llegan a la neurona  $i$  en el tiempo  $t$ ; los  $M_{ij}$  representan los pesos sinápticos y muestran el grado de facilidad o de dificultad con que la señal se transmite a desde el axón  $j$  hacia la neurona  $i$ ; finalmente, el símbolo  $\theta_i$  representa el umbral de disparo de la neurona  $i$ . Desde el punto de vista matemático, los  $u(t)$  son variables del conjunto  $\{0,1\}$ ; en cambio, los  $M_{ij}$  y los  $\theta_i$  son números reales (no excluyéndose los negativos).

## REDES DE MCCULLOCH-PITTS

Una de las propiedades de interés computacional de las neuronas de McCulloch-Pitts es que son capaces de implementar compuertas lógicas. A continuación ejemplificamos esto especificando los valores que deben adoptar los parámetros  $N$ ,  $M_{ij}$  y  $\theta_i$  para generar algunas de las funciones lógicas fundamentales:

1) Función NOT:  $N = 1$ ;  $M_{i1} = -1$ ;  $\theta_i = -0,5$  .

- 2) Función AND :  $N = 2$ ;  $M_{i1} = M_{i2} = 1$  ;  $\theta_i = 1,5$  .  
 3) Función OR :  $N = 2$ ;  $M_{i1} = M_{i2} = 1$  ;  $\theta_i = 0,5$  .  
 4) Función NAND :  $N = 2$ ;  $M_{i1} = M_{i2} = -1$  ;  $\theta_i = -0,5$  .

Es un hecho conocido que cada uno los pares de operadores (AND, NOT) y (OR, NOT), así como la función NAND, son capaces de representar -mediante las combinaciones adecuadas- cualquier tipo de operación lógica binaria, sea simple o complicada (lo que en el cálculo proposicional se llama “fórmula bien formada” o **wff**).

Señalemos al pasar que es un hallazgo muy destacable que el producto lógico AND pueda ser construido a partir de un dispositivo que no multiplica las variables de entrada, sino que las suma y las compara con un umbral. Es asimismo muy destacable que una función fundamental como NAND (también llamada “barra de Sheffer”) sea representable con una sola neurona. Esto significa que cualquier operación lógica, aún involucrando una extensa variedad de operadores diferentes, puede ser computada por una red de McCulloch-Pitts conformada únicamente por neuronas NAND. Otro hecho interesante es que funciones lógicas aparentemente tan simples como AND o NAND no pueden ser implementadas por una única neurona de McCulloch-Pitts. Tal es el caso del o-exclusivo (XOR) y de la equivalencia. Esto es debido a que ninguna de las dos satisface una propiedad de separabilidad lineal necesaria para que una única neurona sea suficiente. Sin embargo, utilizando fórmulas conocidas del cálculo lógico es posible construir redes de neuronas de McCulloch-Pitts que ejecuten esas operaciones. Veamos, como ejemplo, cómo la compuerta lógica XOR puede ser representada por la siguiente fórmula:

$$\text{XOR}(u, v) = \text{OR}\{\text{AND}[u, \text{NOT}(v)], \text{AND}[\text{NOT}(u), v]\}$$

Usando como guía esta expresión es posible construir una red de McCulloch-Pitts capaz de computar el XOR, pues en esta fórmula intervienen los operadores OR, AND y NOT, cada uno de ellos implementable por una neurona.

Uno de los resultados fundamentales del trabajo de McCulloch y Pitts es que *toda* fórmula bien formada **wff** del cálculo lógico, puede transformarse en una red de neuronas binarias que la computa. Se dice que este descubrimiento ejerció influencia sobre John von Neumann (quien en varias instancias cita el modelo de McCulloch-Pitts), e inspiró algunas de las ideas que condujeron a la concepción de las unidades de procesamiento centrales utilizadas por los computadores digitales actuales. Señalemos que además de su capacidad para implementar operaciones lógicas, las redes de McCulloch-Pitts pueden realizar circuitos que reproducen fenómenos fisiológicos. En su trabajo de 1943, los autores ilustran la forma de diseñar un sistema neural que explique ciertas sensaciones térmicas paradójicas (v.g.: sensación de quemazón producida por un objeto muy frío). Una dificultad del modelo, señalada pocos años más tarde por sus propios autores, era su fragilidad frente a la destrucción de las unidades.

En general, una red programada para ejecutar una tarea, comprometía gravemente su función si alguna de sus neuronas se deterioraba. Este problema de fiabilidad fue enfocado por Von Neumann en un trabajo célebre sobre la síntesis de organismos fiables a partir de componentes no fiables publicado en 1956.

El modelo de McCulloch-Pitts influyó intensamente el territorio de la teoría de las redes neuronales, y contribuyó a sustentar una suerte de paradigma digital que mostraba cómo tanto los cerebros naturales como los computadores digitales podían estar gobernados por un mismo tipo de marco teórico.

---

### **16.3 LAS REDES NEURONALES ANALÓGICAS**

---

Dos líneas relativamente independientes de argumentos convergieron a consolidar otra visión de la función de las redes neuronales extensas.

Por un lado, investigaciones experimentales sobre los códigos neuronales mostraron que ciertas neuronas actuaban como transductores de frecuencias, transformando una frecuencia de potenciales de acción entrantes en una frecuencia de potenciales de acción salientes. Concomitantemente, se mostró que para estas neuronas podía existir un rango de respuesta lineal. Esto condujo al desarrollo de una familia de modelos matemáticos, llamados “modelos de integración y disparo”, donde las variables relevantes son los potenciales de membrana de las neuronas y las no-linealidades provocadas por los umbrales de disparo.

Por otro lado, desde muchas décadas atrás, las investigaciones sobre la memoria iban mostrando aspectos sutiles e inesperados. En particular, los neurólogos habían constatado que el cerebro humano poseía una relativa resistencia a perder sus recuerdos más arraigados, aún en casos de lesiones corticales extensas. Diversos experimentos tendientes a localizar la ubicación física de estas memorias permanentes en los cerebros de los animales superiores generaron resultados inciertos, y algunos investigadores llegaron a la conclusión de que esas memorias permanentes debían guardar la información en forma distribuida. En 1949, D.O. Hebb publica un libro que contiene la noción de “colectivos celulares” (“cell assemblies”), mediante la que se intenta representar el sustrato biológico de las memorias distribuidas. En un célebre artículo llamado “En busca del engrama”, publicado en 1950, K.S. Lashley resume la dificultad para localizar las trazas de memorias en los cerebros de los animales superiores. Notemos que estas ideas cualitativas sobre el carácter no localizado de la memoria, no se correspondieron con alguna representación física susceptible de ser descrita mediante un modelo matemático.

Este panorama cambió cuando D. Gabor (1968) llamó la atención sobre las capacidades de los hologramas para almacenar imágenes de modo distribuido. Algunos años antes K. Steinbuch (1961) había presentado el concepto de matriz de aprendizaje (“Lernmatrix”), una red eléctrica capaz de almacenar información vectorial mediante las variaciones de las conductancias en los nodos de la red. A fines de la década de 1960, un importante trabajo publicado por el grupo de C. Longuet-Higgins mostró que las propiedades interesantes de los hologramas podían ser implementadas en

memorias no basadas en la óptica. Al comienzo de la década de 1970, se consolidaron los modelos matriciales de memorias distribuidas a partir de una hábil explotación teórica de las propiedades de los modelos de neuronas analógicas.

## LA NEURONA LINEAL

Asumamos que una neurona  $i$  está gobernada por el modelo siguiente:

$$r(i) = \begin{cases} 0 & \text{sii } \sum_{j=1}^N M_{ij}s(j) \leq U_i \\ \sum_{j=1}^N M_{ij}s(j) & \text{sii } \sum_{j=1}^N M_{ij}s(j) > U_i, \end{cases}$$

donde  $r(i)$  representa la frecuencia de potenciales de acción de la neurona  $i$  en el tiempo  $t+1$ , los  $s(j)$  representan las frecuencias de disparo que llegan en el tiempo  $t$  por los  $N$  axones  $j$  que contactan a la neurona  $i$ , los  $M_{ij}$  representan los pesos sinápticos, y  $U_i$  representa un umbral que debe ser alcanzado por la suma de frecuencias ponderadas  $\sum M_{ij}s(j)$  para que la neurona genere una respuesta. Otro formato más compacto para este modelo es el siguiente:

$$r(i) = H \left[ \sum_{j=1}^N M_{ij}s(j) - U_i \right] \cdot \sum_{j=1}^N M_{ij}s(j),$$

siendo  $H[x]$  la función de Heaviside.

Este modelo muestra que si la suma ponderada de frecuencias entrantes excede el umbral, el comportamiento de la neurona es lineal. La justificación de esta ecuación surge de **modelos neuronales de integración y disparo** donde las relaciones de frecuencias entradas-salida tienden asintóticamente a la linealidad una vez transpuesto el umbral  $U$ . En el caso en que suponga que una neurona de este tipo posee una llegada constante de señales que continuamente la mantienen lejos de la región silenciosa (esto es, mantiene al potencial de membrana arriba del umbral  $U$ ), entonces el modelo lineal puede asumirse como una representación válida. Definamos ahora como  $s_0(j)$  la frecuencia promedio basal de señales que llegan al axón  $j$ , y por  $r_0(i)$  la respuesta media de la neurona  $i$ . Definamos entonces las variables siguientes:  $f(j) = s(j) - s_0(j)$ ;  $g(i) = r(i) - r_0(i)$ . Estas nuevas variables miden las desviaciones de la actividad basal, y pueden ser negativas. Lo señalado previamente significa que en condiciones fisiológicas las neuronas pueden estar operando



codificados vectorialmente y almacenarlos en una memoria? Veremos cómo este problema neural puede ser traducido a un problema de álgebra. Este enfoque fue descubierto simultáneamente por varios grupos de investigación alrededor de 1970. Mencionemos en particular a James A. Anderson, fisiólogo estadounidense, y a Teuvo Kohonen, ingeniero finlandés. Ambos publicaron en 1972, y en forma completamente independientemente, la teoría de las memorias matriciales que describiremos a continuación.

Supongamos que un sistema neural debe identificar la imagen de un rostro y asociarle un nombre. Por ejemplo, a la foto de Mariana le asocia el nombre “Mariana”, a la de Ernesto, el nombre “Ernesto”, y así hasta llegar a un  $K$ -ésimo par asociado {rostro-nombre}. Un sistema de este tipo define lo que se denomina una “memoria asociativa”. Notemos que desde el punto de vista neural, la representación mediante vectores es consistente con la evidencia fisiológica. Así, una imagen ingresa al cerebro codificada mediante unas decenas de miles de señales electroquímicas (trenes de potenciales de acción que viajan por cada uno de las cerca de un millón de axones que constituyen cada nervio óptico). La pronunciación o la escritura del nombre asociado requiere miles de señales generadas por algún banco de memoria cerebral. Estas señales son codificadas mediante extensos conjuntos de actividades axónicas y actúan sobre las regiones del cerebro que controlan los complejos movimientos musculares asociados a la vocalización o a la escritura. Por consiguiente, una memoria asociativa  $M$  puede considerarse representada por  $K$  pares de vectores asociados

$$M = \{(f_1, g_1), (f_2, g_2), \dots, (f_K, g_K)\}$$

donde cada entrada  $f_h$  representa la imagen de un rostro  $h$ , y la salida  $g_h$  representa el patrón de señales correspondientes al nombre asociado. Esta noción de memoria asociativa conduce al siguiente problema algebraico, llamado “problema de los pares asociados”:

¿Cuál es la matriz  $M$  tal que para el conjunto de pares asociados

$$M = \{(f_1, g_1), (f_2, g_2), \dots, (f_K, g_K)\}$$

satisface las ecuaciones  $Mf_h = g_h$ , con  $h = 1, 2, \dots, K$ ?

Definamos las siguiente matrices particionadas:

$$F = [f_1 f_2 \dots f_K] \text{ y } G = [g_1 g_2 \dots g_K],$$

entonces, el problema de los pares asociados se transforma en el de resolver  $M$  en la ecuación matricial

$$G = MF.$$



Una solución óptima (en el sentido de mínimos cuadrados) es la matriz dada por

$$M = GF^+,$$

donde  $F^+$  es la pseudoinversa de Moore-Penrose. Existe solución exacta si el conjunto de entradas  $\{f_h\}$  es linealmente independiente. En este caso, la matriz memoria viene dada por la expresión

$$M = G(F^T F)^{-1} F^T .$$

(notar que en este caso se prueba de inmediato que es  $MF = G$ ).

El caso más simple y elocuente ocurre cuando el conjunto  $\{f_h\}$  es ortonormal. En esta situación la solución anterior se reduce a  $M = GF^T$ , y desarrollando esta expresión se obtiene

$$M = \sum_{h=1}^K g_h f_h^T .$$

Veamos como opera esta memoria. Si ingresa a la memoria matricial  $M$  un vector normalizado  $f_t$ , resulta lo siguiente:

$$Mf_t = \sum_{h=1}^K \langle f_h, f_t \rangle g_h ,$$

donde  $\langle f_h, f_t \rangle = f_h^T f_t$  es el producto escalar entre  $f_h$  y  $f_t$ . En el caso en el que  $f_t \in \{f_h\}$  es  $\langle f_h, f_t \rangle = \delta_{ht}$  (siendo  $\delta_{ht}$  el delta de Kronecker). Por lo tanto, si la entrada pertenece al conjunto ortonormal de vectores almacenados en la memoria, el resultado es

$$Mf_t = g_t,$$

y en este caso, la asociación es exacta. En el caso en que el vector entrada no pertenezca al conjunto de aprendizaje, pero sea próximo a alguno de ellos, el vector puede representarse como

$$f_t^* = f_t + \text{ruido}$$

y en este caso, la memoria  $M$  suele (si el ruido es aproximadamente ortogonal al conjunto de almacenado) dar como salida un vector próximo a  $f_t$ . Este mismo argumento también puede ser utilizado para mostrar que un vector deteriorado presentado como entrada ante una matriz de este tipo, puede ser parcialmente reconstruido y establecerse una buena asociación. En cambio, si un vector entrada es completamente desconocido por la memoria, ésta no produce ninguna salida. En

todo este enfoque, se asume que la semejanza entre vectores está vinculada a su ángulo: vectores idénticos son paralelos y vectores completamente diferentes son ortogonales. Es un ejercicio interesante comprobar que para vectores normalizados, la distancia euclídea está directamente relacionada con el producto escalar.

En el caso en que un vector de entrada posea componentes de algunos de los vectores almacenados, la memoria puede generar una combinación lineal de sus salidas. Esta propiedad puede resultar especialmente interesante para situaciones biológico-símiles, porque revela que estas memorias poseen la capacidad de interpolación que les permite generar salidas útiles ante situaciones novedosas, a pesar de haber sido entrenadas con un conjunto limitado de patrones. Un ejemplo interesante de esta capacidad fue investigado por el grupo de Kohonen en una situación en que una memoria, entrenada para identificar rostros fotografiados en cinco ángulos predeterminados, era capaz de diagnosticar el rostro correcto cuando era presentado en un ángulo no entrenado.

En sus trabajos pioneros, J.A. Anderson y T. Kohonen mostraron que la relación Señal/Ruido para este tipo de memoria matricial, y bajo ciertas condiciones de aleatoriedad de la entrada, es del orden

$$\frac{\text{Señal}}{\text{Ruido}} \approx \frac{N}{K},$$

donde  $N$  es la dimensión de los vectores  $f$  y  $K$  es el número de pares asociados.

Preguntemos ahora: ¿Dónde almacena la matriz  $M$  cada par de vectores asociados? Para responder a esto de modo preciso, apelemos al modelo de memoria matricial más simple, que es el que corresponde a un conjunto de entradas ortonormal. En el caso en que la memoria esté almacenada en la matriz  $M = \sum g_h f_h^T$ , los coeficientes donde se guardan los datos están dados por

$$M_{ij} = \sum_{h=1}^K g_h(i) f_h(j),$$

siendo  $g_h(i)$  y  $f_h(j)$ , respectivamente, las componente  $i$ -ésima y  $j$ -ésima de los vectores que conforman el par  $h$ . Notemos entonces lo siguiente:

- 1) En cada coeficiente de la matriz  $M$  hay trazas de cada uno de los pares asociados  $h$ . Por lo tanto, cada par asociado se dispersa en todo el conjunto de coeficientes que constituyen la memoria matricial.
- 2) Sobre cada coeficiente se superponen todos los pares asociados. La recolección de los datos sin interferencia es sólo posible bajo condiciones especiales (v.g., ortogonalidad).

Estas son las dos propiedades cardinales de las memorias matriciales. La primera es la razón de que a esta clase de memoria asociativa se la denomine “memoria distribuida”. Como puede apreciarse, estas memorias matriciales implementan la idea de Gabor y Longuet-Higgins concerniente un sistema no óptico capaz de almacenar datos en forma distribuida. El soporte físico de estas memorias serían las diversas estructuras moleculares que constituyen las sinapsis y que quedan abarcadas en los coeficientes  $M_{ij}$  de la matriz  $M$ . Varios estudios teóricos y computacionales muestran que estas memorias pueden ser sumamente tolerantes frente al deterioro de sus coeficientes. Esta tolerancia está regida por la relación Señal/Ruido mencionada anteriormente.

Señalemos finalmente que a las memorias como las descritas, donde se asocia una salida  $g$  a una entrada  $f$ , se las llama “memorias heteroasociativas” y que en general esto produce matrices rectangulares. Un caso especial ocurre cuando en una memoria matricial se asocia una entrada  $f$  consigo misma. En este caso, la estructura de la memoria posee la forma

$$M = \sum_{h=1}^K f_h f_h^T .$$

Una memoria de este tipo se denomina “memoria autoasociativa” y tiene la capacidad de filtrar patrones  $f$  ruidosos y de reconstruir patrones  $f$  parcialmente dañados. Como puede apreciarse, una memoria autoasociativa está sustentada por una matriz simétrica.

---

## 16.5 MEMORIAS MODULABLES POR CONTEXTOS

---

### MEMORIAS CON CAPAS OCULTAS

Las memorias matriciales tipo Anderson-Kohonen, junto a sus notables habilidades, poseen también severas incapacidades. Una de estas incapacidades es interesante por su analogía con una situación presente en las neuronas de McCulloch-Pitts: consiste en la imposibilidad de implementar con una memoria matricial simple una operación de tipo o-exclusivo XOR. Este tipo de incapacidad es indicio de las dificultades de las memorias matriciales simples para contextualizar las asociaciones. Por ejemplo, asociar la imagen de un animal con su nombre en español o en inglés, codificando mediante vectores, en general no puede ser satisfactoriamente resuelto por una memoria matricial simple. En este ejemplo, el idioma requerido oficia de contexto.

Una ingeniosa e importante forma de superar este problema de contextos fue la construcción de modelos de redes neuronales con capas ocultas. En estos modelos se supone que los códigos vectoriales entrantes son procesados por una lámina de neuronas “ocultas” (“hidden layer”) que a su vez envía información hacia otra capa que engendra la salida. En este tipo de modelo, la memoria está sustentada por la

red constituida por ambas capas. Una representación matemática de este tipo de red con capas ocultas es la siguiente:

$$\begin{cases} u = H(f) \\ g = G(u) \end{cases}$$

donde  $f$  es un vector de entrada,  $u$  es un vector generado por la capa oculta y  $g$  es el vector salida asociado a  $f$ . La operación  $H$  representa el procesamiento de la señal  $f$  por parte de la capa oculta, y el operador  $G$  representa la generación de la respuesta  $g$  por parte de otra lámina neuronal. El vector  $u$  contiene una colección de señales internas, no accesibles e intercaladas entre la entrada  $f$  y la salida  $g$ . La capacidad de modulación por contextos de este sistema de redes requiere que las operaciones  $H$  y  $G$  sean no lineales. Si ambas operaciones estuvieran sustentadas por las matrices conformables  $G$  y  $H$ , la composición de las funciones correspondientes a ambas redes produciría

$$g = G[H(f)] = (GH)f,$$

lo que equivale a un modelo de memoria de tipo Anderson-Kohonen. En este caso, el sistema no puede resolver los problemas de contexto previamente mencionados.

### CONTEXTOS MULTIPLICATIVOS

Existen alternativas para resolver problemas de contextos que permiten usar memorias sin capas ocultas, pero donde se opera algún tipo de pre-procesamiento no-lineal del vector entrada y del vector contexto. En este tipo de modelo, un patrón codificado en un vector  $f$  y un contexto codificado por un vector  $p$  son procesados por una red neural para generar un patrón asociado  $g$ . Formalmente, el sistema realiza la operación

$$g = M(f, p),$$

donde  $M$  es algún tipo de operador capaz de actuar sobre el par  $(f, p)$ .  $M$  puede ser un operador matricial de tipo memoria de Anderson-Kohonen en el caso en que  $f$  y  $p$  se compongan mediante un producto de Kronecker  $f \otimes p$ , situación estudiada por E. Mizraji y colaboradores a partir de 1989. En este caso, si los vectores  $\{f \otimes p\}$  definen un conjunto ortonormal, entonces la memoria contexto-dependiente puede tener la estructura

$$M = \sum_{ij} g_{ij} (f_i \otimes p_{ij})^T,$$

donde el doble subíndice  $ij$  indica que a cada entrada  $i$  se le pueden asignar varios contextos  $ij$  a los que asociar diferentes salidas  $g$ . Este sistema en general permite

implementar el mismo tipo de modulación por contexto que las redes con capas ocultas, pero mantiene todas las virtudes de las memorias matriciales elementales. En estas redes se sustituye la capa oculta por una capa única capaz de procesar entradas de dimensionalidad extensa (pues la dimensión de la entrada es  $\dim(f) \cdot \dim(p)$ ).

---

## 16.6 DESARROLLOS MIXTOS

---

### MEMORIAS DE RELAJACIÓN

Un hecho importante en la teoría de las memorias asociativas fue el desarrollo de la idea de memorias de relajación. Este enfoque fue impulsado por investigadores inspirados en técnicas y formalismos de la física estadística. Mencionemos en particular los trabajos pioneros de W.A. Little, G.L. Shaw y J.J. Hopfield. En estos trabajos se han explotado ciertas analogías formales entre teorías de la física estadística y modelos neurales. Por ejemplo, el modelo matricial autoasociativo de tipo Anderson-Kohonen, visto previamente, genera una matriz simétrica que posee analogías formales con funciones de Lyapunov presentes en ciertos sistemas dinámicos de espines interactuantes.

El primer modelo de Hopfield, publicado en 1982, produjo una ingeniosa adaptación de los modelos previos, donde los patrones autoasociados quedaban representados por los pozos de una función energía que se definía en un espacio N-dimensional. Este modelo neural se comportaba como un sistema dinámico que, en función de las condiciones iniciales -determinadas por los patrones de entrada- generaba una trayectoria que era atraída por un estado final que representaba la respuesta. La red era instruable, generando esta instrucción la función de energía, siendo sus pozos de potencial los patrones instruidos. En 1984, Hopfield produjo una adaptación circuital de su modelo de relajación que resultaba potencialmente implementable con componentes electrónicos. Una variante de inspiración física es la llamada “Máquina de Boltzmann”, modelo de red neural propuesto por Ackley, Hinton y Sejnowsky en 1985, donde la función energía se diseña remedando una distribución de Boltzmann.

Señalemos que en 1977, varios años antes de estos modelos de inspiración física, James A. Anderson y sus colaboradores habían propuesto un sistema neural autoasociativo, donde no-linealidades sobreimpuestas al modelo matricial provocaban que una condición inicial fuese atraída por alguno de los estados multidimensionales “aprendidos” por el sistema. Este modelo, llamado “Brain State in a Box” (BSB) debido a que los atractores son asimilables a los vértices de un hipercubo, es un precursor de las memorias de relajación de los años posteriores.

### MAPEOS AUTOORGANIZATIVOS DE KOHONEN

Este importante tipo de modelo, desarrollado por T. Kohonen en 1982, asume un arreglo geométrico bidimensional de neuronas, que reciben información vectorialmente codificada, y que la organizan según criterios de similitud hallados por la

propia dinámica de la red. Este tipo de modelo no requiere instructor y una de sus poderosas virtudes radica en la capacidad de establecer vecindades entre patrones que pueden poseer una estructura de información sumamente compleja. No podemos extendernos aquí sobre el tema, sobre el que existen abundantes fuentes de información. Señalemos al pasar que este tipo de modelo crea una alternativa al uso de métodos estadísticos de clasificación.

## TEORÍA DE LA SELECCIÓN DE GRUPOS NEURONALES DE EDELMAN

Esta teoría fue propuesta por G. Edelman a partir de 1978 y en ella se propone una dinámica de selección de grupos neuronales que se especializan en el reconocimiento y en la ejecución de tareas neurocognitivas. Este modelo asume la no necesidad de instructor en los procesos básicos de instalación de las actividades neurales y permite en principio enfocar el diseño de sistemas artificiales (v.g., robots) con capacidad de explorar y clasificar un ambiente a partir de la programación de funciones que equivalgan a sentimientos de placer o displacer.

---

### 16.7 ALGORITMOS DE APRENDIZAJE

---

Una de las propiedades cardinales de los modelos de redes neuronales es su capacidad de ser instruidos que se manifiesta a través de algoritmos que inducen cambios en los pesos sinápticos dependientes de los patrones a ser aprendidos. Quizá el primer algoritmo importante que se presentó con formato matemático, fue desarrollado por Frank Rosenblatt en un famoso modelo llamado “Perceptrón” y publicado a fines de la década de 1950. Sin embargo, la idea básica que existe detrás de los algoritmos matemáticos plausiblemente procede de Santiago Ramón y Cajal y fue elaborada a fines del siglo XIX. Esta idea consiste en asumir que una sinapsis aumenta su eficacia para transmitir señales en función de, *a la vez*, las señales que le llegan por el axón y las señales que emite la neurona sobre la que actúa. En la década de 1940, el psicólogo Donald Hebb enunció con claridad (y en un ambiente anglosajón) esta idea de reforzamiento por el uso de las sinapsis, y por ello, esta noción se conoce con el nombre de “aprendizaje Hebbiano”. En el caso de una memoria asociativa matricial, una primera aproximación para este aprendizaje Hebbiano está dada por la ecuación siguiente (a veces llamada “regla de Hebb”):

$$\delta M_{ij} \approx \alpha g(i)f(j),$$

donde  $\delta M_{ij}$  representa el monto en que se incrementa el peso sináptico  $M_{ij}$  en función de la señal  $f(j)$  que ingresa por el axón  $j$  y la respuesta  $g(i)$  que produce la neurona  $i$ . Notar que es un asunto sutil el hecho de que la señal  $g(i)$  resulta de la integración de todas las señales que recibe la neurona. También es un punto sutil el problema de la comunicación física entre esta señal  $g(i)$  (que a veces se desen-

cadena en la zona de inicio del axón  $i$ ) y la sinapsis  $ij$ , que puede estar ubicada a varios micrones de distancia.

Esta primera aproximación posee el problema de la no existencia de mecanismos de estabilización, pues es deseable que una vez que un sistema ha sido entrenado las modificaciones sinápticas cesen. Esto se consigue mediante una variedad de refinamientos basados en métodos de tipo gradiente descendente. La filosofía básica del método se ilustra en la situación que sigue. Dada una función  $F(x)$ , un procedimiento iterativo para obtener su valor mínimo es calcular

$$x(t+1) = x(t) - \alpha \text{ grad } F[x(t)],$$

donde es

$$\text{grad } F(x) = \left[ \frac{\partial F}{\partial x_1} \quad \frac{\partial F}{\partial x_2} \quad \dots \quad \frac{\partial F}{\partial x_N} \right].$$

Esta expresión asume que  $x$  es un vector con  $N$  componentes. Ilustremos el procedimiento para el caso simple de una función de una variable, pues en este ejemplo están implícitas todas las complejidades técnicas de los algoritmos de aprendizaje que se usan para entrenar redes neuronales. Dada la función  $F(x) = x^2 - 1$ , el cálculo diferencial muestra que  $F'(x) = 2x$  y que existe un mínimo para  $x = 0$ . Mediante el procedimiento por gradiente descendente resulta:

$$x(t+1) = x(t) - 2\alpha x(t) = (1 - 2\alpha)x(t);$$

por consiguiente, la fórmula cerrada obtenida a partir de  $x(0)$  es

$$x(t+1) = (1 - 2\alpha)^{t+1} x(0).$$

Nótese que en este caso, podemos afirmar que la iteración converge hacia el  $x$  donde ocurre el mínimo ( $x = 0$ ) si es  $\alpha \in (0,1)$ . Pero si  $\alpha$  no pertenece al intervalo apropiado, el procedimiento no converge.

En el contexto de los modelos de redes neuronales sometidas a un proceso de instrucción, el instructor busca en general minimizar la distancia entre la respuesta obtenida a partir de la red y la respuesta deseada. A esta distancia se la llama también "error". Sea

$$d = \|g(\text{real}) - g(\text{ideal})\|,$$

la distancia euclídea entre la respuesta  $g(\text{real})$  de una memoria asociativa y la respuesta  $g(\text{ideal})$  que el instructor desea obtener. Por razones de conveniencia matemática, suele utilizarse en este contexto la distancia cuadrática  $d^2$ . Esta distancia cuadrática es función del conjunto de pesos sinápticos involucrados en la memoria:

$d^2 = F(M)$ , donde  $M$  simboliza al conjunto de pesos sinápticos  $M_{ij}$ . El mínimo deseable, al igual que en el ejemplo elemental 1-dimensional que acabamos de ver, se ubica en  $d = 0$ . Para obtenerlo se diseñan algoritmos gradiente-descendentes de tipo

$$M(t+1) = M(t) - \alpha \text{ grad } F(M).$$

Los diversos algoritmos se adaptan a cada tipo de modelo y en todos ellos es un asunto delicado decidir el intervalo de pertenencia del parámetro  $\alpha$ .

## MÉTODO DE WIDROW-HOFF

En el caso de una memoria asociativa matricial, la utilización de un método de instrucción de tipo gradiente descendente produce un algoritmo llamado “método de Widrow-Hoff”. Este método puede ser presentado en versión escalar o vectorial, pero en cualquiera de los casos es un procedimiento de modificación local de los coeficientes sinápticos y que puede converger a una memoria óptima. Mostraremos ahora la versión vectorial del algoritmo. Sea la memoria  $M = [M_{ij}]$ , y definamos  $\delta M = [\delta M_{ij}]$ . Sea ahora  $q$  el vector que se pretende asociar a la entrada  $f$ , y sea  $g = Mf$  la salida provocada por la actual matriz  $M$  por parte de  $f$ . Entonces, el procedimiento gradiente descendente, aplicado a la minimización de la distancia cuadrática  $d^2$  produce una fórmula en la que no figuran explícitamente derivadas:

$$\delta M = \alpha (q - Mf) f^T.$$

Esta fórmula indica la manera de ir modificando los coeficientes de la matriz  $M$  de modo de converger a la situación ideal  $q^* = Mf$ , en la  $q^*$  sea lo más próximo posible al objetivo  $q$ . El parámetro  $\alpha$  no es ajustable *a priori* y requiere exploraciones preliminares.

## MÉTODO DE RETROPROPAGACIÓN DE ERRORES

Este método, conocido por su nombre inglés “backpropagation”, resulta de la aplicación de la técnica de minimización por gradiente descendente al caso de redes neurales con capas ocultas. Hoy en día se han rastreado múltiples orígenes para este método, pero su fama se debió a los artículos de D.E. Rumelhart, G.E. Hinton y R.J. Williams publicados en 1986. Esta técnica, aplicada a redes con capas ocultas, genera un sistema de ecuaciones que actualiza los pesos sinápticos de las neuronas de las distintas capas. Existen múltiples variantes del algoritmo, así como recetas de optimización. La importancia del método de retropropagación de errores, es que dotó a los sistemas neurales artificiales de la posibilidad de ser entrenados para casi cualquier variedad de tareas, por ser las redes con capas ocultas sumamente versátiles a causa de su capacidad de guardar información contextualizada. Es casi seguro que fue -y quizá siga siendo- el algoritmo de aprendizaje más utilizado. Referimos



al lector a la bibliografía para ver sus detalles y sus variantes y sugerimos también explorar en los sitios de internet los documentos que se crean sobre detalles técnicos de este método.

---

## 16.8 PERSPECTIVAS

---

Hoy en día se propende a admitir que el sistema cognitivo de los humanos está conformado por una red de módulos neurales, donde cada uno es -a su vez- una red neuronal con habilidades específicas (por ejemplo, sustentar memorias distribuidas). Esa red de redes está establecida anatómicamente mediante un “cableado” que en sus grandes lineamientos queda fijado al final del desarrollo embrionario (por ello es que esta conectividad anatómica es susceptible de ser descrita en libros de texto). Sin embargo, esta red anatómica muy compleja es capaz de sustentar otra red, de extraordinaria riqueza y plasticidad. Se trata de la red cognitiva, creada durante la vida de los individuos debida tanto a las interacciones espontáneas con los diversos ambientes, como a la instrucción cultural programada por el sistema social en que el individuo está inmerso.

Es especialmente interesante que las tecnologías de la información hayan creado en las décadas recientes dos tipos de redes con ciertas similitudes formales con las redes mencionadas. Por un lado internet es una red “anatómica” con un fuerte potencial de crecimiento, pero con restricciones físicas superficialmente parecidas a las de la red modular anatómica. Por otro lado, representa una red de información sustentada por la red física pero sujeta a una dinámica de crecimiento ligada a la capacidad de almacenar y procesar información de los módulos físicos que la integran. En los últimos años se han encontrado algunos modelos matemáticos referentes a varios aspectos de las redes de información que parecen ser adaptables a las redes neuronales biológicas. Es muy plausible que la puesta en contacto de las investigaciones sobre redes de información tecnológicas y sobre redes neuronales biológicas produzca resultados importantes en un futuro no lejano.

---

## 16.9 BIBLIOGRAFÍA

---

*Los siguientes dos libros son textos clásicos que abarcan profundamente los temas fundamentales de la teoría. El de Anderson presenta un sólido fundamento de las bases fisiológicas de la teoría, mientras que el de Kohonen enfatiza los aspectos computacionales:*

Anderson, J.A. “An Introduction to Neural Networks”, The MIT Press, Cambridge, 1995.

Kohonen, T. “Associative Memory”, Springer, New York, 1977.

*Los siguientes tres libros están dedicados a lectores interesados fundamentalmente en las aplicaciones tecnológicas de la teoría:*

Pao, Y-H., “Adaptive Pattern Recognition and Neural Networks”, Addison-Wesley, Reading, 1989.

Bose, N.K., Liang, P., “Neural Network Fundamentals, with Graphs, Algorithms and Applications”, McGraw-Hill, New York, 1996.

Blayo, F., Verleysen, M., “Les Réseaux de Neurones Artificiels”, Presees Universitaires de France, Paris, 1996.

*Los dos libros siguientes son dos diferentes compilaciones de los artículos y textos fundacionales de la teoría de las redes neuronales, incluyendo las recientes teorías físicas sobre memorias de relajación:*

Anderson, J.A., Rosenfeld, E. (Editores) "Neurocomputing", The MIT Press, Cambridge, 1988.  
Shaw, G.L., Palm, G. (Editores) "Brain Theory", World Scientific, Singapore, 1988.

*Los dos siguientes libros conciernen a modelos de redes autoorganizadas; el de Kohonen describe sobre su tecnología de clasificación, y el de Edelman, enfoca las bases biológicas de las actividades conscientes:*

Kohonen, T., "Self-Organizing Maps", Springer, Berlin, 1997.  
Edelman, G., "The remembered present: A Biological Theory of Consciousness", Basic Books, New York, 1989.

*El artículo que inició la teoría matemática de las redes neuronales es el siguiente:*

McCulloch, W., Pitts, W. "A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity", Bulletin of Mathematical Biophysics, 5: 115-133, 1943.

*Los dos siguientes artículos pueden ser considerados como los clásicos iniciadores de la moderna teoría de las memorias matriciales distribuidas:*

Anderson, J.A. "A simple neural network generating an interactive memory", Mathematical Biosciences 14: 197-220, 1972.  
Kohonen, T. "Correlation matrix memories", IEEE Transactions on Computers C-21: 353-359, 1972.

*Los algoritmos gradiente-descendentes más conocidos (Widrow-Hoff y Backpropagation) fueron descritos en los dos artículos siguientes:*

Widrow, B., Hoff, M.E. "Adaptive switching circuits", 1960 IRE WESCON Convention Record, New York: IRE, pp. 96-104, 1960.  
Rumelhart, D.E., Hinton, G.E., Williams, R.J., "Learning representation by back-propagating errors", Nature 323: 533-536, 1986.

*Las siguientes son algunas de las contribuciones del grupo de Montevideo sobre memorias contexto-dependientes multiplicativas:*

Mizraji, E., "Context-dependent associations in linear distributed memories", Bulletin of Mathematical Biology 51: 195-205, 1989.  
Mizraji, E., Pomi, A., Alvarez, F., "Multiplicative contexts in associative memories", BioSystems 32: 145-161, 1994.  
Pomi, A., Mizraji, E., "A cognitive architecture that solves a problem stated by Minsky", IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics-Part B 31: 729-734, 2001.

*Los siguientes tres breves artículos están teniendo fuerte influencia sobre la teoría de las redes de información:*

Watts, D.J., Strogatz, S.M., "Collective dynamics of 'small-worlds' networks, Nature 393: 440-442, 1998.  
Barabási, A.-L., Albert, R., "Emergence of scaling in random networks", Science 286: 509-512, 1999.  
Kleinberg, J.M., "Navigation in a small world", Nature 406: 845, 2000.



# TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES (PET) Y SUS APLICACIONES EN NEUROLOGÍA Y PSIQUIATRÍA

**Carlos Trampal y Henry Engler**

---

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica no invasiva de diagnóstico por imagen basada en la utilización de radioisótopos emisores de positrones, permitiendo el marcaje de multitud de moléculas de sumo interés en investigación y diagnóstico clínico. Dichos isótopos se obtienen por medio del bombardeo de diferentes sustancias utilizando un acelerador de partículas (ciclotrón.) Los positrones emitidos entran rápidamente en colisión con electrones presentes en los tejidos. La aniquilación del par positrón-electrón, genera dos fotones que se desplazan diametralmente (180 grados) con energía de 511 KeV. Los isótopos más usados son:  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{68}\text{Ga}$ , que tienen una vida media entre 2 y 110 minutos. El principio de la tomografía reside en la detección simultánea de los dos fotones generados. La cámara contiene cristales de bismuto-germanio (BGO). La medición se produce cuando la cámara registra una aniquilación que ocurre en alguna parte a lo largo de la línea ubicada entre dos detectores. Las imágenes de tomografía se construyen a través de la suma de una cantidad enorme de registros coincidentes y la resolución geométrica es entre 3 y 5 milímetros. El alcance de los electrones que es de algunos milímetros antes de chocar con un electrón, limita la resolución. El poder incorporar trazadores a cualquier sustrato biológico, permite caracterizar y cuantificar de forma no invasiva, fenómenos biológicos, bioquímicos y farmacológicos. El radio fármaco más usado es la deoxiglucosa marcada con  $^{18}\text{F}$  (FDG). Su uso en la detección de tumores está muy extendido en los países industrializados. Extensa información sobre este trazador existe al alcance de la mano en internet. Consideramos importante aquí, proporcionar información más detallada sobre las fantásticas posibilidades que brinda el uso de otros radiofármacos, cuyo uso está menos difundido. En el presente capítulo se hará hincapié en las aplicaciones de la PET que no emplean el radio fármaco actualmente más utilizado (FDG), en el estudio del Sistema Nervioso Central (SNC).

---

## 17.1 RADIOFÁRMACOS

---

El uso de radio fármacos marcados con isótopos emisores de positrones permite la visualización y cuantificación “in vivo” de numerosos procesos, tales como el metabolismo energético, utilización de aminoácidos y síntesis proteica, proliferación celular, tasa de consumo de oxígeno, flujo y volumen sanguíneos, actividad enzimática, densidad y afinidad de receptores de neurotransmisores y fármacos o la cinética de unión receptor-ligando (1, 2, 3, 4). Aplicando estas posibilidades al estudio del SNC, el metabolismo cerebral sería caracterizado con la FDG; mientras que la utilización de aminoácidos y la tasa de síntesis proteica cerebral se medirían con  $^{11}\text{C}$ -metionina o  $^{11}\text{C}$ -tirosina y la proliferación celular determinando la síntesis de DNA por la  $^{11}\text{C}$ -timidina o sus análogos, la  $^{18}\text{F}$ Fluorotimidina (FLT) o la  $^{11}\text{C}$ -fluorometil-arabinofuranosil-uracilo (MFU). Para el estudio de la patología vascular cerebral se utiliza el  $^{15}\text{O}$ oxígeno ( $^{15}\text{O}$ ), que dependiendo del compuesto del que forme parte, permitiría valorar diferentes parámetros: en forma de  $^{15}\text{O}$  inhalado se puede calcular la tasa de extracción y el consumo metabólico de oxígeno. Como monóxido de carbono ( $\text{C}^{15}\text{O}$ ) se puede calcular el volumen sanguíneo, e incorporado al agua ( $\text{H}_2^{15}\text{O}$ ) permite estudiar el flujo vascular cerebral. Una aporte fundamental de los radio fármacos PET en el SNC sería el estudio de los sistemas de neurotransmisores y de neuroreceptores. Los radio fármacos actualmente disponibles permiten caracterizar, ofreciendo múltiples aplicaciones, los sistemas serotoninérgico, dopaminérgico, GABAérgico, muscarínico, nicotínico, u opiáceo, entre otros. En la tabla I se muestran los principales radio fármacos utilizados en el estudio del SNC.

---

## 17.2 EPILEPSIA

---

### Epilepsia temporal

La mayoría de los pacientes con epilepsia parcial médicamente intratable que son evaluados para la realización de tratamiento quirúrgico presentan el origen de sus crisis en el lóbulo temporal, fundamentalmente en las estructuras mesiales. La Resonancia Nuclear Magnética (RNM) como técnica de neuroimagen anatómica y la FDG-PET como imagen funcional han demostrado ser eficaces en la identificación prequirúrgica del foco epileptógeno, así como para predecir la evolución postoperatoria (5, 6). Con relativa frecuencia la RM no muestra alteraciones morfológicas cerebrales, siendo la PET de gran utilidad estas ocasiones, ya que puede proporcionar información adicional no invasiva en la localización del foco, reducir la necesidad de procedimientos invasivos, y seleccionar aquellos pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento quirúrgico (7). El desarrollo y la progresión de la técnica PET permiten ofrecer el empleo de otros radiofármacos diferentes a la FDG, que podrían contribuir en el manejo del paciente epiléptico. Así, el Flumazenil (FMZ) es un antagonista reversible de los receptores benzodiazepíni-

**Tabla 17.1 – Principales radiofármacos utilizados en el estudio del SNC.**

Aspecto	Radiofármaco
Metabolismo glicídico	<sup>18</sup> F-FDG
Metabolismo aminoácidos	<sup>11</sup> C-metionina
Flujo sanguíneo	( <sup>15</sup> O) agua
Volumen sanguíneo	( <sup>15</sup> O)CO
Consumo de oxígeno	( <sup>15</sup> O),O <sub>2</sub>
Proliferación celular	<sup>18</sup> F-Fluorotimidina
	<sup>11</sup> C-timidina
	<sup>11</sup> C-colina (indirecto)
Receptores dopaminérgicos D <sub>2</sub>	<sup>11</sup> C-raclopride
	<sup>11</sup> C-metilespiperona
Receptores opiáceos	<sup>11</sup> C-carfentanil
Receptores benzodiazepínicos	<sup>11</sup> C -flumazenil
Receptores nicotínicos	<sup>11</sup> C-nicotina
	<sup>18</sup> F-epibatidina
Receptores serotoninérgicos	<sup>11</sup> C-imipramina
	<sup>11</sup> C-altanserina
Receptores muscarínicos	<sup>11</sup> C-NMPB
Ligando enzimático MAO-B	<sup>11</sup> C-deprenil
Ligando enzimático MAO-A	<sup>11</sup> C-harmina
Síntesis serotonina	<sup>11</sup> C-5-hidroxitriptófano
Recaptación serotonina	<sup>11</sup> C-fluoxetina
Metabolismo dopaminérgico	<sup>11</sup> C-DOPA,
	<sup>18</sup> F-DOPA
Marcador de microglía	<sup>11</sup> C-PK11195
Marcador placas B-amiloide	<sup>11</sup> C-PIB
	<sup>18</sup> F-FDDNP

cos/GABA-A érgicos. Marcado con <sup>11</sup>C, <sup>11</sup>C-FMZ es un radio fármaco PET idóneo para la caracterización y el estudio de la distribución cerebral de los receptores benzodiazepínicos/GABA-A érgicos (8). El hallazgo habitual es la presencia de un área de hipo captación delimitada sobre el foco epileptógeno, que traduce una reducción de los receptores benzodiazepínicos a ese nivel (9). En estos pacientes, la extensión de la anormalidad revelada con FMZ es más reducida que la mostrada con FDG, aportando por tanto mayor precisión en la localización del foco (10). Ryvlin et al. (11) describieron un anormal FMZ-PET en el 86% de los pacientes

con epilepsia temporal y normal RM, y un anormal FDG-PET en el 57%. Sin embargo, en un número reducido de pacientes, FMZ lateralizó equivocadamente el foco, concluyendo que el FMZ es más sensible que la FDG, pero menos seguro, y que debería ser empleado si la FDG es normal o no concluyente. Sumarizando diversos trabajos, se podría concluir que la FDG y el FMZ presentan similar sensibilidad (70-80%) en la detección del foco epileptógeno en pacientes con epilepsia temporal y RM normal (7). FMZ también podría ser de utilidad en la evaluación de pacientes con patología dual, es decir, los que presentan esclerosis mesial así como un foco extramesial. La correcta detección y la posterior escisión de ambos focos sería el mejor factor pronóstico (12).  $^{11}\text{C}$ -Deprenyl (DEP) es un trazador con alta afinidad y especificidad por la monoaminooxidasa B (MAO-B), una enzima localizada exclusivamente en los astrocitos. Se ha demostrado in vivo una elevada actividad de la MAO-B en pacientes con epilepsia temporal mesial, motivado por la pérdida neuronal y gliosis que conlleva la esclerosis hipocámpica, que es el sustrato histopatológico más frecuentemente encontrado en la epilepsia temporal (13). Kumlien et al. (14) examinaron a 23 pacientes con  $^{11}\text{C}$ -Deprenyl y FDG, 14 de ellos con epilepsia mesial temporal y 9 con epilepsia extratemporal, así como a 6 sujetos sanos. Concluyeron que el  $^{11}\text{C}$ -Deprenyl aportó la misma sensibilidad que la FDG en la detección de los focos temporales mesiales, pero fue de escaso valor en la caracterización de los casos neocorticales.  $^{11}\text{C}$ -metil-L-triptófano (MTP) ha sido desarrollado como un trazador para el estudio de la síntesis de serotonina, pero en condiciones patológicas también refleja la activación del metabolismo de la kinurenina. Niveles incrementados de serotonina y de ácido quinolínico han sido descritos en tejido cerebral epileptiforme resecaado. Con el objetivo de valorar la captación de MTP, Fedi et al. (15) estudiaron a 7 pacientes con displasia cortical y a 11 con epilepsia refractraria no lesional (RM normal). En el 39% de los pacientes (4 con displasia cortical y 3 con epilepsia no lesional) MTP mostró hipercaptación focal correspondiente al área epileptogénica, correlacionándose con los electrodos profundos. Concluyeron que el MTP puede ser útil en la detección preoperatoria no sólo en pacientes con visible lesión displásica, sino también en los que presentan epilepsia parcial no lesional.  $^{11}\text{C}$ -carfentanil permite estudiar los receptores opiáceos Mu distribuidos en el tejido cerebral. En pacientes que presentan epilepsia temporal unilateral (neocórtex temporal) se ha demostrado un incremento en el número de receptores opiáceos Mu, o bien un incremento en la afinidad, probablemente debido a un mecanismo compensatorio anticonvulsivante, que limitaría la extensión de la actividad eléctrica a otras regiones temporales cercanas (16).

El Flumazenil es más sensible que la FDG en la detección de focos epileptógenos extratemporales, presentando ambos trazadores similar sensibilidad en la detección de focos temporales, si bien es más útil en este caso el Flumazenil en el manejo de los pacientes que presentan patología dual.

## Epilepsia extratemporal

La evolución postoperatoria en la epilepsia extratemporal, especialmente en la de origen frontal, que es la de mayor prevalencia, es más desfavorable que la de origen temporal, y depende de la eficaz identificación del foco, así como de la demarcación del cortex funcionalmente normal circundante. Varios estudios han mostrado una reducción en la captación de  $^{11}\text{C}$ -FMZ en el foco extratemporal, con una sensibilidad del 72%-100% (17, 18). Comparando FDG y FMZ en la epilepsia extratemporal, FMZ es superior en la sensibilidad para la detección y lateralización del foco (55-100% frente a 45-80% para FDG) (7, 11). En pacientes con displasia cortical u otro tipo de malformaciones del desarrollo, la pobre respuesta quirúrgica podría estar condicionada por la diferencia de extensión entre las lesiones estructurales y las funcionales. FMZ puede ser útil en la detección de las anomalías funcionales y modificar la estrategia quirúrgica (19, 20).

---

## 17.3 PATOLOGÍA TUMORAL

---

En la evaluación de los tumores cerebrales, la PET es de gran utilidad ante diversas situaciones clínicas, como la detección tumoral, predicción pronóstica y del grado histológico, evaluación de la respuesta al tratamiento, diagnóstico diferencial entre recurrencia y radionecrosis, o la localización del lugar apropiado para la realización de biopsias (21). El trazador más ampliamente utilizado es la FDG, pero presenta limitaciones en la caracterización de ciertos tumores, como los gliomas de bajo grado.

### $^{11}\text{C}$ -Metionina (MET)

La MET (al igual que la Tirosina, disponible en algunos centros) es un aminoácido útil para identificar transformaciones tumorales. La captación de MET está mediada por el transporte activo de aminoácidos y la síntesis proteica. Además de este mecanismo, hay evidencia de que en el sistema nervioso central también puede existir un mecanismo de difusión pasiva debido a la disrupción de la barrera hematoencefálica, lo cual contribuye a la captación neta tumoral, pero puede comprometer la especificidad de este trazador para la detección de malignidad (22, 23). En contraste con la FDG, la MET típicamente muestra baja captación en el cortex normal y ganglios basales, visualizándose por tanto un gran contraste tumor-fondo, lo que le hace más apropiada que la FDG para la detección de gliomas de bajo grado, permitiendo obtener mejor definición de los márgenes tumorales, y de la extensión tumoral (24). Debido a estas propiedades, la MET es utilizada rutinariamente en la mayoría de los centros que poseen ciclotrón. Una importante aplicación sería en la valoración de pacientes que presentan una lesión sin realce de contraste en RM, planteándose un diagnóstico diferencial entre lesión benigna o glioma de bajo grado. Un estudio con MET positivo (incremento de captación) sería compatible con tumor de bajo grado (25). MET también sería útil en la localización del lugar apropiado



para la realización de biopsia estereotáctica, eligiendo el área con mayor captación. El registro de imágenes RM-PET mediante técnicas de fusión permitiría solventar la baja resolución anatómica que presenta la PET (25). Durante el seguimiento de este tipo de pacientes, es relativamente frecuente (49-85%) una transformación maligna, con progresión a tumor de alto grado (astrocitoma anaplásico o glioblastoma). Este cuadro podría ser monitorizado con MET y con FDG (26). Con el objetivo de predecir, en base a la intensidad de captación de MET, qué grupo de pacientes experimentaría una transformación maligna y se podría beneficiar de un tratamiento inicial más agresivo, Ribom et al (27) estudiaron retrospectivamente a 89 pacientes diagnosticados de glioma de bajo grado. Concluyeron que la actividad basal de MET es un factor pronóstico y puede ayudar en la selección de pacientes para una apropiada terapia. Con respecto a la valoración de recidiva tumoral versus radionecrosis en tumores de bajo grado irradiados, la MET puede detectar eficazmente la recidiva, ya que se acumula en las células tumorales viables (28, 29). En el estudio de los gliomas de alto grado, la MET se emplea en la caracterización del tumor primario, permitiendo definir la extensión tumoral, predecir el grado de malignidad y el pronóstico, así como guiar la realización de biopsia estereotáctica. En este sentido, ambos trazadores (MET y FDG) han demostrado ser útiles, e incluso podrían emplearse de forma complementaria (30, 31). Asimismo, otras aplicaciones de la MET en los gliomas de alto grado serían la monitorización del efecto de la radioterapia (32) y el diagnóstico de recidiva tumoral frente a radionecrosis o cambios postratamiento (33).

Finalmente, una aplicación interesante de la MET sería en el estudio de los adenomas hipofisarios, sola o en combinación con otros trazadores, debido a la elevada captación de MET mostrada por dichos adenomas. Así, permitiría determinar la exacta extensión del tumor, diferenciar tumor viable de lesiones quísticas, necróticas o vasculares, y monitorizar los efectos de la terapia con análogos de la dopamina (34). Previamente a la instauración del tratamiento con dichos análogos, un estudio con  $^{11}\text{C}$ -Raclopride, un antagonista de los receptores dopaminérgicos D2, permitiría valorar su tasa de ocupación, requisito para garantizar la eficacia de la terapia, fundamentalmente en prolactinomas y en adenomas productores de GH (34). En combinación con  $^{11}\text{C}$ -Deprenyl, la MET permite la diferenciación entre adenoma no secretor y meningioma paraselar, a menudo complicada mediante RM. Ambos presentan elevada captación de MET, mientras que sólo el adenoma muestra captación de Deprenyl, debido a la alta actividad de monoaminoxidasa B expresada (35).

La MET es muy eficaz en el estudio de los tumores cerebrales, especialmente en los gliomas de bajo grado, identificando el tumor primario, detectando transformación maligna y recidiva, prediciendo el pronóstico y monitorizando la terapia. Asimismo, se emplea en el manejo de los adenomas de hipófisis. La colina y los análogos de la timidina se perfilan como trazadores de interés no sólo experimental, sino clínico.

## **<sup>11</sup>C-Colina (COL)**

COL es un trazador que permite visualizar tumores cerebrales. Los fosfolípidos son los principales constituyentes de las membranas celulares. La COL, a través de la fosforilcolina se incorpora a la síntesis de fosfolípidos, entre ellos la fosfatidilcolina (36). En cerebros de animales y de pacientes sin patología tumoral se ha observado baja captación de COL, en relación al tejido extracerebral. Sin embargo, los tumores cerebrales se caracterizan por un aumento en la síntesis de membranas celulares, y por tanto, presentarían elevada captación de COL. Partiendo de esta premisa, Shinoaura et al (37) estudiaron a 20 pacientes afectados de glioma, visualizándolos claramente en su totalidad, tanto los tratados como los no tratados. Asimismo, Hara et al (38) estudiando la cinética del trazador en conejos y practicando estudios clínicos en pacientes con tumor cerebral, obtuvieron resultados igualmente satisfactorios. Ambos autores concluyeron que <sup>11</sup>C-COL es un trazador eficaz en la detección de los tumores cerebrales.

## **Trazadores de proliferación**

Un trazador PET ideal para medir proliferación, y por tanto la síntesis de DNA, debería proporcionar una clara visualización del tumor, y que esta propiedad estuviera directamente relacionada con el mecanismo bioquímico asociado con la proliferación celular. <sup>11</sup>C-Timidina, un nucleósido precursor del DNA, fue el primer trazador utilizado. Se incorpora al DNA y mide su tasa de síntesis, es decir la actividad proliferativa. Sin embargo, es degradada rápidamente, incorporándose a diferentes moléculas, impidiendo una adecuada calidad de imagen, y una medida veraz de la actividad proliferativa, por lo cual su uso es limitado. Para solventar este problema, se ha investigado en la síntesis de análogos resistentes al rápido catabolismo in vivo. Por ejemplo, <sup>18</sup>F-3-deoxy-3-Fluorotimidina (FLT) es resistente a la degradación, retenido en los tejidos de proliferación por la acción de la timidina kinasa y proporciona imágenes de alto contraste en médula ósea y en tumores, en animales y humanos. <sup>11</sup>C-2-fluoro-5-metil-1-beta-D-arabinofuranosiluracil (FMAU), presenta al igual que la timidina, rápida incorporación al DNA, pero un catabolismo limitado (4, 39, 40). Similares características presenta la <sup>124</sup>I-Deoxiuridina. Roelcke et al (25) estudiaron su comportamiento en diversos tumores cerebrales, asegurando que la captación es mayor y heterogénea en gliomas de alto grado que en los de bajo, y que permitiría caracterizar la actividad proliferativa de estos tumores, y en algunos de ellos, áreas de infiltración peritumoral.

## **Estudios de activación**

Los estudios de flujo con <sup>15</sup>O-agua pueden ser de utilidad en la evaluación preoperatoria de pacientes que presentan tumores cercanos al área del lenguaje o al área motora. Están basados en la comparación entre un estudio basal y uno posterior de activación de esas regiones, estimulando el lenguaje o la movilización de algún grupo muscular respectivamente. La precisa localización de esas áreas, comple-

mentada con técnicas de fusión PET-RM sería de utilidad en la planificación de la estrategia terapéutica (41).

---

## 17.4 PATOLOGÍA CEREBROVASCULAR

---

La enfermedad cerebrovascular (ECV) es la patología neurológica más frecuente, y supone la tercera causa de muerte en los países desarrollados. Mediante PET es posible determinar in vivo la medida del flujo sanguíneo cerebral (CBF), el volumen sanguíneo cerebral (CBV), el consumo regional de oxígeno (CMRO), la fracción de extracción de oxígeno (OEF) y el consumo de glucosa (CMRglu). Estas técnicas permiten caracterizar el balance entre la hemodinámica y el metabolismo cerebral en los diferentes estadios de la ECV (42). El CBF se determina fundamentalmente con  $^{15}\text{O}$ -agua inyectado intravenosamente, pero también se pueden usar  $^{11}\text{C}$ -dióxido de carbono  $^{18}\text{F}$ -metano o  $^{13}\text{N}$ -amonio. El CBV es calculado con monóxido de carbono marcado con  $^{15}\text{O}$  inhalado, el cual se fija a la hemoglobina presente en los hematíes. La relación entre ambos, CBF/CBV, es el índice de presión de perfusión local, el cual tiene un valor de 10 en condiciones normales. Reducciones en este índice pueden ocurrir cuando el CBF es bajo y conlleva una vasodilatación compensatoria. La medida del CBF no es suficiente por sí sola para valorar la viabilidad tisular. La cuantificación del CMRO y la OEF es el mejor indicador, y se obtiene mediante  $^{15}\text{O}$  inhalado. Valores en torno a los 60 mmol/100g/minuto de CMRO son el umbral que diferencia daño irreversible de tejido viable, mientras que una OEF de entre un 40-50% del oxígeno transportado por la sangre estaría dentro de los parámetros normales (43). Otros trazadores PET utilizados en el estudio de la ECV serían  $^{11}\text{C}$ -dimetil-oxazolidin-dion (DMO) para la medida del pH tisular (44),  $^{68}\text{Ga}$ io-EDTA para valorar cuantitativamente el daño de la barrera hematoencefálica (45),  $^{18}\text{F}$ -fluoromisonidazol para delimitar hipoxia tisular regional (46) o  $^{11}\text{C}$ -nimodipina, el cual refleja los canales del Ca activados en las zona de isquemia y de penumbra (47).

### Accidente cerebro vascular agudo

Cuando se produce un evento isquémico, debido a la caída en el CBF, se ponen en marcha una serie de mecanismos compensatorios, comenzando por una vaso dilatación regional, con incremento del CBV, y una disminución proporcional de la presión de perfusión. Si el fenómeno continúa, se produce un incremento en la extracción de oxígeno, que puede elevarse hasta un 85%. Este estado se denomina “perfusión de miseria”, en el cual aun se mantiene el normal metabolismo cerebral (CMRO y CMRglu), pero indica un riesgo inminente de necrosis (48). Esta suele ocurrir cuando el CBF cae por debajo 12 ml/100g/minuto o bien si el CMRO es menor de 1.5 ml/100g/minuto. Valores de flujo por debajo de esos 12 ml se encuentran en el interior del área necrótica, con un gradual incremento en las zonas limítrofes (49). Durante el transcurso del episodio agudo, en algunas ocasiones puede observarse,

en el área infartada, un paradójico incremento regional del CBF sin aumento o normalización del CMRO, denominado “perfusión de lujo”, representando hiperemia reactiva en regiones cerebrales que circundan el área necrótica (50). En la evolución del infarto establecido, se observa junto con la depresión metabólica del oxígeno y la glucosa, una reducción paralela en el CBF y en la extracción de oxígeno, reflejando una disfunción mitocondrial irreversible en el tejido dañado (51). En estas situaciones no es infrecuente el observar el fenómeno de “diasquisis”, sugiriendo la existencia de depresión metabólica y de flujo cruzada por desaferentación en regiones lejanas, fundamentalmente en el cerebelo (52).

La zona de “penumbra”, que se sitúa en la periferia que rodea el área necrótica, se caracteriza por una depresión metabólica y del flujo (CMRO por debajo del 75% y CBF por debajo del 50%) y una máxima extracción de oxígeno, traduciendo daño funcional neuronal todavía reversible (43).

### **Accidente isquémico transitorio (AIT)**

Se produce por un defecto focal en la perfusión cerebral de corta duración. Es un fenómeno reversible y suele estar causado por micro embolias originadas en lesiones arterioscleróticas. La PET puede mostrar anomalías metabólicas o en el flujo hasta varios días después del incidente, mientras que las técnicas estructurales, como TAC o RM son normales. Por ejemplo, un AIT en el territorio de la arteria cerebral media muestra reducción focal reversible en el CBF y en el consumo de glucosa (CMRglu) en el córtex cerebral y ganglios basales, en correspondencia con el lado y localización del déficit clínico (53). Lesiones estenóticas severas o incluso una oclusión completa carotídea podrían simplemente causar una moderada reducción de la presión de perfusión, siempre que la presión arterial sistémica se mantenga, y los mecanismos de compensación se pongan en marcha, como un incremento del CBV por vasodilatación periférica, con la consiguiente caída del índice CBF/CBV. Este deterioro hemodinámico mantenido podría ocasionar un aumento de la OEF, semejando un estado de “perfusión de miseria”, indicativo de riesgo potencial para el paciente. En algunos casos, esta situación ha sido eficazmente tratada mediante cirugía de *bypass* extracraneal/intracraneal (48).

### **Demencia vascular**

En la mayor parte de los casos está causada por la existencia de múltiples infartos isquémicos microscópicos. Frackowiak et al (54) describieron el patrón típico, es decir, una reducción focal combinada del CBF y CMRO sin incremento de la OEF. Estas alteraciones se correlacionan con el defecto funcional. En algunos pacientes se ha evidenciado una ligera elevación de la OEF en determinadas áreas, indicando isquemia crónica, pudiendo influir este hallazgo en la decisión terapéutica. La diferenciación entre demencia vascular y Enfermedad de Alzheimer es ciertamente complicada. Los defectos focales múltiples corticales y subcorticales descritos en el flujo y metabolismo de oxígeno permitirían diferenciarlo de la típica reducción

bilateral t mporoparietal y frontal asociativa observados en el Alzheimer (55). En la demencia vascular de Binswanger se ha descrito una reducci3n del CBF y CMRO con conservaci3n de la OEF a nivel cortical (en c3rtex frontal, temporal y parietal) así como en la sustancia blanca (56).

### **Hemorragia subaracnoidea (HS)**

El intenso vasoespasmu producido tras una HS puede ocasionar isquemia cerebral e incluso infarto. Martín et al (57) describieron una reducci3n del CFB, una elevaci3n del CBV y una marcada caída del CMRO, indicativo de una vasodilataci3n periférica. En los pacientes con severo deterioro la OEF se ha encontrado elevada, y en los que evolucionaron satisfactoriamente, normal o disminuida, sugiriendo “perfusi3n de miseria” en los primeros y perfusi3n de lujo en los segundos.

### **Recuperaci3n funcional y monitorizaci3n del tratamiento**

La PET puede ser de utilidad en la predicc3n de la recuperaci3n funcional tras un infarto cerebral, a pesar de la limitaci3n existente debida a problemas metodol3gicos, cuantificando el metabolismo cerebral (58) o mediante estudios de activaci3n, con la medida del CBF en condiciones basales y tras activaci3n de diversa índole (59).

Asimismo, la PET puede emplearse en la evaluaci3n de la eficacia de la terapia. Hakim et al (60) estudiaron el efecto de la nimodipina, un bloqueante de los canales del Ca, durante el transcurso del infarto cerebral, comprobando que elev3 los valores del CBF y CMRO en el área isquémica. Otros exámenes PET han monitorizado la eficacia de la infusi3n de prostaciclina (61) o gangli3sidos (62). Estudios con <sup>11</sup>C-nimodipina en la zona de penumbra permitirían identificar tejido isquémico vulnerable pero aún viable, y de esta forma seleccionar pacientes previamente al inicio de la terapia (47).

Los estudios de flujo, volumen sanguíneo y consumo de oxígeno permiten definir la extensi3n del infarto cerebral, detectar áreas isquémicas pero viables, que podrían beneficiarse de un tratamiento agresivo, predecir la recuperaci3n funcional tras un episodio agudo, y monitorizar la eficacia de la terapia.

---

## **17.5 DEMENCIAS**

---

### **Enfermedad de Alzheimer**

El diagn3stico precoz de la enfermedad de Alzheimer (EA) se dificulta por la falta de un trazador que específicamente detecte la enfermedad. La PET ha posibilitado contar con un método no invasivo capaz de registrar variaciones fisiopatol3gicas. Además de la FDG y de los registros de flujo cerebral sanguíneo utilizando <sup>15</sup>O-agua, los cuales han revelado hipometabolismo o hipoperfusi3n temporoparietal,

respectivamente, otros trazadores han sido utilizados con resultado diverso. Los pacientes con enfermedad de Alzheimer sufren de defectos regionales en la síntesis y transporte de la acetilcolina (63). Este déficit está en relación con el grado de formación de placas seniles y la pérdida de la función cognitiva (64). Los receptores nicotínicos y muscarínicos han sido visualizados en personas normales y en pacientes con Alzheimer. Para examinar el sistema postsináptico muscarínico se han utilizado entre otros, los siguientes trazadores: N-<sup>11</sup>C- metil-benzotropin (65), <sup>11</sup>C-tropanil benzilato (66, 67) y <sup>11</sup>C-escopolamina, sustancias que muestran afinidad por los receptores muscarínicos colinérgicos presentes en el neocórtex y partes de la corteza cerebral. Una disminución de la ligazón de los receptores muscarínicos ha sido descrita en la corteza frontal y temporal. Esto podría significar pérdida neuronal en esos lugares, disminución de afinidad en los receptores o una disminución del transporte de los trazadores hacia los receptores. Una disminución en la captación y ligazón de la <sup>11</sup>C nicotina en la corteza temporal y frontal ha sido medida por medio de la PET, en pacientes con EA. Algunos estudios de monitorización del tratamiento han sido evaluados con PET. Se ha visto que el tratamiento prolongado con el inhibidor de la colinesterasa Tacrina aumenta la captación de la <sup>11</sup>C nicotina (68). Alteraciones del sistema productor de serotonina, que está afectado en los pacientes con Alzheimer, han sido estudiadas con el <sup>11</sup>C-N-metilspiperona (69). Los diferentes trazadores utilizados hasta el momento no habían logrado alcanzar una incidencia suficiente como para sustituir a la FDG como método de diagnóstico clínico diferencial entre diferentes formas de demencia. En efecto, la utilización de modelos cinéticos, con determinación del consumo regional de glucosa, permite una aproximación al diagnóstico y al diagnóstico diferencial en los casos de Alzheimer, demencia frontotemporal, demencia por infartos múltiples, degeneración corticobasal, encefalitis, etc. Nuevos trazadores que específicamente indican una determinada patología se están utilizando en este momento. La meta es encontrar un trazador que permita el diagnóstico precoz de la enfermedad, antes de que la sintomatología se haga presente. Estudios cuantitativos *in vivo* para medir la activación glial fueron obtenidos por Cagnin et al, utilizando la PET y <sup>11</sup>C-(R)-PK11195, un ligando específico para los receptores periféricos benzodiazepínicos. Los pacientes con Alzheimer muestran, en comparación con controles normales, un incremento regional de la ligazón del <sup>11</sup>C-(R)-PK11195 en la corteza entorhinal, temporoparietal y en el cíngulo. La activación microglial parece ser un evento prematuro en la patogénesis de la enfermedad (70). Shoghi-Jadid et al han usado el 2-(1-(6-[(2-(<sup>18</sup>F)fluoroethyl)(methyl)amino]-2-naphthyl)ethylidene)malononitrilo (<sup>18</sup>F-FDDNP), un derivado hidrofóbico radiofluorinado del 2-(1-[6-(dimethylamino)-2-naphthyl]ethylidene)malononitrilo (DDNP), en combinación con la PET, para determinar la localización de los “tangles” neurofibrilares y las placas de amiloide en cerebros de pacientes con Alzheimer. Engler et al en Uppsala, Suecia, utilizaron por primera vez en seres humanos el <sup>11</sup>C- 6-OH-benzotiazol (Pittsburgh Compound B o PIB), un derivado de la tioflavina, para visualizar los depósitos de amiloide *in vivo* con excelente resultado (71). La diferencia de captación de la sustancia en la

corteza cerebral entre personas sanas y los pacientes con Alzheimer es notable y la presentación de estos resultados ha causado gran expectativa en el ámbito científico. Se espera que esta técnica no invasiva para monitorizar los depósitos de amiloide, fenómeno que ocurre años antes de que la sintomatología se haga presente, ayudará al diagnóstico precoz de la enfermedad y permitirá el seguimiento de actuales y nuevas formas de tratamiento (72).

La FDG es hasta el momento el trazador más usado en el estudio de las diferentes formas de demencia. Nuevos trazadores que ya se están utilizando en la actualidad, como el  $^{18}\text{F}$ -FDDNP o el  $^{11}\text{C}$ -PK11195 y particularmente el PIB, parecen capaces de caracterizar precozmente la enfermedad de Alzheimer, y podrían utilizarse en la monitorización y evaluación de actuales y futuras formas de tratamiento.

### **Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob**

También en Uppsala (Engler et al) se ha utilizado con buen resultado la combinación de  $^{11}\text{C}$ -deuterodeprenyl y FDG para el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y otras demencias de aparición súbita tales como las encefalitis de autoinmune o paraneoplástica (73). El deuterodeprenyl es un inhibidor irreversible de la monaaminoxidasa B, que se produce fundamentalmente en los astrocitos (74, 75, 76, 77). La idea de utilizar esta sustancia en combinación con la FDG es para determinar las estructuras cerebrales en donde ha ocurrido una degeneración neuronal (hipometabolismo) acompañada de una astrocitosis reactiva. Los cuadros de encefalitis muestran por el contrario, un aumento en la captación de glucosa (hipermetabolismo) en los mismos focos donde el aumento de ligazón del deprenyl es ostensible. El método es prometedor y ha sido efectivo en la discriminación entre casos seguros (con confirmación anatomopatológica) o clínicamente probables de la enfermedad Creutzfeldt-Jakob y casos de encefalitis límbica debida a fenómenos paraneoplásticos o enfermedades auto inmunes (Lupus, enfermedad de Sjögren o tiroiditis de Hashimoto).

---

## **17.6 ENFERMEDAD DE PARKINSON Y OTROS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO**

---

Entre 15 y 25 % de los diagnósticos indicativos de la enfermedad de Parkinson han demostrado con el tiempo ser erróneos. Otras enfermedades, denominadas "Parkinson Plus" o "parkinsonismos" se enmascaran con una sintomatología en principio indiferenciable de la enfermedad de Parkinson. La atrofia multisistémica, entidad en la cual se incluyen la atrofia o degeneración estriatonigral, la atrofia olivopontocerebelosa y el síndrome de Shy Drager son un ejemplo de esto. La parálisis supranuclear progresiva (síndrome de Steele Richard Olzewsky), la enfermedad

de los cuerpos de Levy y la degeneración córticobasal, suelen también presentarse como “parkinsonismos”. Uno de los problemas es que algunas de estas enfermedades pueden reaccionar positivamente al tratamiento inicial con DOPA. Por tanto, la distinción entre la enfermedad de Parkinson y los “parkinsonismos” sería de importancia pronóstica y terapéutica. Diferentes métodos se han desarrollado para mejorar el diagnóstico diferencial. Para caracterizar el grado de degeneración presináptica se ha utilizado en primer lugar la  $^{18}\text{F}$ -DOPA y la  $^{11}\text{C}$ -DOPA. Mediante el uso de estos trazadores es posible medir la actividad de la enzima dopadecarboxilasa, que transforma la DOPA en dopamina a nivel de los axones que sinapsan con el sistema neocortical. Mediante esta investigación es posible tener una idea porcentual del grado de degeneración axonal de las neuronas provenientes de la sustancia Negra. El uso de la  $^{11}\text{C}$ -DOPA es preferible al  $^{18}\text{F}$ -DOPA, dado que la molécula mantiene de esta forma su conformación original. Por contra, la incorporación de  $^{18}\text{F}$  produce cambios estructurales en la molécula que podrían perturbar los resultados (78).

Otro método para determinar el grado de degeneración presináptica es la utilización de la  $^{11}\text{C}$ - $\beta$ -CIT (76), de la S- $^{11}\text{C}$ -nomifensina (79) y del  $^{11}\text{C}$ -dihydrotetrabenazina (80). Estas sustancias manifiestan afinidad por los receptores de recaptación de las monoaminas (entre las cuales se cuenta la dopamina) ubicados en las terminales sinápticas de las neuronas de la Sustancia Negra. El grado de ligazón de la sustancia depende de la integridad de las terminales presinápticas. En lo que se refiere a la evaluación postsináptica se ha utilizado diferentes trazadores. La  $^{11}\text{C}$ -diprenorfina se ha usado para investigar el estado de los receptores estriales opiáceos claramente disminuidos en los casos de parálisis supranuclear progresiva. El  $^{11}\text{C}$ -raclopride, sustancia que muestra afinidad por los receptores D2, es otra de las sustancias utilizadas. En cuanto al diagnóstico, tanto la DOPA como la  $^{11}\text{C}$ -CIT pueden diferenciar con precisión a los pacientes con Parkinson de controles normales o pacientes con sintomatología “funcional”. El raclopride se ha usado para diferenciar el Parkinson de la atrofia estriatonigral. Uno de los problemas es, que en el caso de los pacientes con Parkinson que no han sido tratados, existe a menudo una sobre regulación de los receptores D2 lo que implica un aumento en el grado de ligazón en comparación con los controles normales. Después de un tiempo prolongado de tratamiento con DOPA se produce una subregulación de los receptores con la consecuente disminución del grado de ligazón. En el caso de la degeneración estriatonigral hay también una disminución de los receptores D2. Clínicamente, los pacientes que son enviados para realizar un examen de PET han sido tratados durante un tiempo relativamente prolongado, pero cuando el tratamiento deja de ser efectivo aparece la sospecha de degeneración estriatonigral. La utilización del raclopride sería entonces de valor relativo en estos casos.

La utilización de FDG es un excelente complemento para caracterizar el estado de las zonas postsinápticas. Por supuesto obteniendo el consumo regional de glucosa mediante un estudio cinético, dado que la simple valoración visual o la determinación del SUV no es suficiente para casos diagnósticos. La alteración del consumo de glucosa (hipometabolismo) se observa en la mayor parte de las enfermedades de



tipo “parkinsoniano”, no así en el Parkinson. En combinación con la  $^{11}\text{C}$ -DOPA es por el momento, la FDG, el mejor método clínico de diagnóstico diferencial. En los casos de distonías es posible observar una alteración en el equilibrio de producción de dopamina que puede estar muy elevado en las partes ventrales del putamen y en los núcleos caudados. El cuadro suele acompañarse del hipermetabolismo de los núcleos caudados, del cíngulo anterior y parte de la corteza frontal. En caso de la enfermedad de Huntington el raclopride es de valor para indicar la degeneración de los núcleos caudados, dado que muestra una clara disminución de la ligazón. La FDG tiene en este caso, un valor similar.

El uso combinado de la FDG (estudio cinético) y la  $^{11}\text{C}$ -DOPA parece ser el método más eficaz para establecer un diagnóstico diferencial entre la enfermedad de Parkinson y parkinsonismos.

---

## 17.7 PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA

---

Una importante aplicación de la PET sería el estudio e investigación de la patología psiquiátrica, ya que las alteraciones presentes en este tipo de trastornos son funcionales o neuroquímicas más que estructurales. Además, la PET permite caracterizar los mecanismos de acción y la farmacocinética de las drogas usadas en el tratamiento de estos pacientes.

### Esquizofrenia

Es la enfermedad mental más frecuente, afectando aproximadamente al 1% de la población. Los estudios de metabolismo cerebral con FDG han mostrado que, a pesar de discrepancias motivadas por las diferentes características clínicas de los pacientes o por las estrategias empleadas, el hallazgo típico consiste en un hipometabolismo frontal (hipofrontalidad) (79). Asimismo, Ingvar et al (83) observaron una disminución del flujo sanguíneo en el córtex frontal en pacientes con esquizofrenia crónica. Estudios practicados a esquizofrénicos crónicos en situación basal y tras respuesta a diversas tareas de activación han mostrado un déficit basal en el metabolismo y en el flujo cerebral y una menor capacidad en la activación del córtex frontal como respuesta a diferentes estímulos (cognitivos, motores). Estos resultados apoyan la teoría de que los esquizofrénicos sufrirían un trastorno funcional en el sistema regulador de la atención (cognitivo dependiente) (84). Sin embargo, estas alteraciones metabólicas y de flujo regional no son específicas para la esquizofrenia. Es conocida la implicación de diversos neurotransmisores, como la dopamina o la serotonina, en los mecanismos fisiopatológicos de la esquizofrenia. Mediante la PET es posible estudiar y cuantificar su función, tanto a nivel presináptico como a nivel de los neuroreceptores postsinápticos. Desde los años 60 se ha postulado con la existencia de un aumento en la actividad dopaminérgica en la esquizofrenia, basándose en que

el uso de un análogo, la anfetamina, reproducía síntomas sicóticos similares a los observados en la esquizofrenia, así como la asociación entre la actividad antipsicótica de los neurolépticos y su habilidad en el bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 (82). La L-DOPA, precursor de la dopamina, marcada con  $^{18}\text{F}$  o con  $^{11}\text{C}$ , permite cuantificar síntesis y función de la dopamina. Reith et al (86) encontraron un metabolismo aumentado de la  $^{18}\text{F}$ -L-DOPA en el córtex prefrontal y estriado (caudado y putamen) de los esquizofrénicos no tratados. Idéntico hallazgo, un significativo incremento en la síntesis de dopamina en dichas regiones ha sido descrito por Lindstrom et al (87) utilizando  $^{11}\text{C}$ -L-DOPA, sugiriendo la existencia de una disfunción cortical que conduce a una hiperregulación en la actividad de la enzima dopadecarboxilasa. Diferentes trazadores pueden utilizarse en la evaluación de los receptores dopaminérgicos D2, como  $^{11}\text{C}$ -Raclopride,  $^{11}\text{C}$ -Metilspiperona o  $^{76}\text{Br}$ -Bromoespiperona. La medida de la concentración de receptores D2 en pacientes esquizofrénicos ha suscitado discrepancias, ya que mientras algunas investigaciones han descrito un incremento en dicha concentración, otros no han encontrado diferencias significativas con respecto a sujetos sanos (88, 89). Mediante la PET puede estudiarse in vivo la acción de los fármacos antipsicóticos sobre los receptores dopaminérgicos, su comportamiento y su relación con los efectos clínicos deseables y los efectos secundarios. Los neurolépticos suelen producir, a dosis terapéutica eficaz, un bloqueo del 70-80 % de los receptores, existiendo un elevado riesgo de desarrollar efectos extrapiramidales si este bloqueo sobrepasa el 80%. De especial interés es el hallazgo de que la Clozapina ejerce su acción bloqueando apenas el 50% de los receptores dopaminérgicos, explicándose por ello el bajo índice de síntomas extrapiramidales producidos durante su utilización, si bien da pie a pensar en la posible influencia de otros mecanismos asociados al referido bloqueo (90). En efecto, la PET ha demostrado que la Clozapina produce un marcado bloqueo de los receptores serotoninérgicos (5-HT<sub>2</sub>). Un efecto del bloqueo de estos receptores sería la regulación del metabolismo de la dopamina en el córtex frontal y en los ganglios basales, resultando en un menor desarrollo de síntomas extrapiramidales (91). Basándose en esta teoría, los efectos negativos de los antipsicóticos podrían contrarrestarse con antagonistas de los receptores 5-HT<sub>2</sub>, que al mismo tiempo aumentarían la disponibilidad de la dopamina. Este ha sido el motivo de desarrollar nuevos neurolépticos que ejerzan un moderado efecto sobre los receptores dopaminérgicos y que al mismo tiempo presenten alta afinidad por los receptores serotoninérgicos (5-HT<sub>2</sub>). Por ejemplo, Gefvert et al (92) han demostrado que la Quetiapina (Seroquel), clínicamente eficaz en la esquizofrenia, actúa fundamentalmente bloqueando los receptores 5-HT<sub>2</sub>, y en menor medida los dopaminérgicos D2.

Los pacientes esquizofrénicos presentan trastornos en el transporte de la tirosina. Estudios in vitro e in vivo han verificado una disminución en el transporte de Tirosina a través de la barrera hematoencefálica. Utilizando  $^{11}\text{C}$ -tirosina se ha observado un decremento en el transporte de tirosina hacia el tejido cerebral en pacientes esquizofrénicos en relación a sujetos sanos, independiente de la concentración plasmática de tirosina (93).

## Depresión

Los pacientes con depresión profunda pueden mostrar alteraciones en el metabolismo y en el flujo regional cerebral semejantes a las observadas en la esquizofrenia (94). La función presináptica serotoninérgica, es decir, la síntesis de serotonina, ha sido estudiada en la depresión, identificándose diversas alteraciones. La serotonina es sintetizada por descarboxilación a partir de su precursor, el 5-hidroxitriptófano (5-HTP). En la depresión existe una disminución en el transporte intracerebral de 5-HTP en comparación a los individuos sanos, conllevando a una reducción en la síntesis de serotonina (95). Este déficit se intenta compensar con un incremento regional en su utilización. Mediante PET se ha cuantificado un significativo aumento en la velocidad de síntesis de serotonina, por aumento en la actividad de la enzima descarboxilasa, en el córtex medial prefrontal. Los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>1</sub> han sido igualmente evaluados in vivo en la depresión mediante PET (96). Los más ampliamente estudiados, los 5-HT<sub>2</sub> han aportado resultados dispares, mostrando incrementos o decrementos en su ocupación, influyendo diversos factores, como el tratamiento previo aplicado. Sobre los receptores 5-HT<sub>1</sub> se ha observado una disminución en su ocupación. Por último, la monitorización con antidepressivos tricíclicos ha confirmado un bloqueo sobre la densidad de receptores.

## Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)

Las investigaciones realizadas apoyan la existencia de un disfunción neuronal que implica al córtex órbita-frontal, cíngulo, caudado y tálamo (circuito hiperactivo del TOC). En estos pacientes se han descrito alteraciones metabólicas y de flujo incluso en condiciones basales. Asimismo, se ha sugerido la presencia de anomalías en el sistema serotoninérgico en este trastorno. La PET sería útil para monitorizar el tratamiento, ya que podría identificar cambios en la respuesta a la terapia farmacológica o conductual (97).

## Fobia social

La contribución de la serotonina a la fisiopatología de la fobia social aún no ha sido caracterizada en detalle. Sin embargo, se ha descrito que la serotonina juega un importante papel en la regulación de la ansiedad (fobia) social. Se ha observado que los afectos de este trastorno responden favorablemente al tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Marteinsdottir et al (observaciones aún no publicadas) examinaron la función presináptica de la serotonina con <sup>11</sup>C-5-HTP en sujetos que sufrían fobia social y en individuos sanos. Los primeros exhibieron un significativo descenso en la captación en relación al grupo control a nivel del córtex temporal, incluyendo región periamigdalina bilateral y gyrus temporal inferior izquierdo, así como en córtex frontal inferior bilateral, ínsula derecha y cíngulo anterior izquierdo. Estos resultados sugirieron la existencia de conexiones o circuitos funcionales en la fobia caracterizados por un descenso en la captación de 5-HTP a esos niveles.

## Abuso de sustancias

La PET ha permitido investigar diferentes sustancias causantes de adicción, entre ellas la cocaína. La distribución regional y farmacocinética de la cocaína ha sido estudiada mediante  $^{11}\text{C}$ -Cocaína, observándose una heterogénea distribución con un máximo de captación en ganglios basales. Este mecanismo ha sido asociado en parte con el transporte de la dopamina. La administración aguda de cocaína produce un descenso del metabolismo cerebral en córtex y ganglios basales, correlacionándose con la sensación subjetiva de intoxicación. Estudios de flujo con  $^{15}\text{O}$ -agua en adictos crónicos han mostrado extensas anomalías, fundamentalmente en córtex frontal, con lateralización al hemisferio izquierdo, reflejando daño vascular, isquemia o incluso necrosis debido a la potente vasoconstricción causada. El metabolismo cerebral en la adicción se encuentra elevado en córtex orbitofrontal y en ganglios basales, inversamente proporcional al período de abstinencia. Por último, se ha descrito una disminución en la disponibilidad de los receptores dopaminérgicos, pudiendo representar una adaptación a la sobreestimulación dopaminérgica producida por el abuso de cocaína (82).

La PET permite investigar las alteraciones funcionales y neuroquímicas presentes en las enfermedades psiquiátricas gracias al detallado estudio de los sistemas de neurotransmisores y neuroreceptores implicados en estos trastornos. Además, la PET puede caracterizar los mecanismos de acción y la farmacocinética de las drogas usadas en el tratamiento de los pacientes psiquiátricos.

---

## 17.8 ESTUDIOS DE ACTIVACION

---

Este tipo de estudios permite visualizar la función cerebral antes y después de la aplicación de diferentes estímulos, con el propósito de identificar cambios o alteraciones regionales en la actividad cerebral específicamente relacionados con el estímulo aplicado. La PET podrá medir los efectos que un determinado estímulo produce sobre el flujo sanguíneo regional (estudiado con  $^{15}\text{O}$ -agua,  $^{15}\text{O}$ -butanol o  $^{15}\text{O}$ -CO<sub>2</sub>), o menos frecuentemente sobre el consumo de glucosa, comparándolo con la situación basal o de reposo. Las tareas de activación aplicadas pueden ser, entre otras, motoras (por ejemplo repitiendo movimientos voluntarios), sensoriales, cognitivas o farmacológicas, lo que en este caso permitiría evaluar los efectos cerebrales de la droga administrada. El protocolo habitual de un estudio de activación con  $^{15}\text{O}$ -agua consistiría en la realización de múltiples estudios secuenciales (de ocho a diez, por ejemplo), alternando la adquisición basal con la adquisición durante la aplicación del estímulo o tarea elegidos. Posteriormente se realiza un análisis estadístico sobre las secuencias de imágenes obtenidas, lo que permite identificar áreas con diferencias estadísticamente significativas entre el estudio basal y tras activación, las cuales se encontrarían relacionadas con la tarea específica aplicada.

El resultado se visualiza en un mapa estadístico paramétrico. La función y los patrones de respuesta cerebral pueden examinarse tanto en pacientes con trastornos neuropsiquiátricos como en voluntarios sanos. Las aplicaciones son inmensas y exceden este capítulo. En los individuos sanos se pueden investigar las respuestas neurofisiológicas a múltiples estímulos farmacológicos, cognitivos, emocionales, motores o sensoriales (98, 99, 100, 101). En patología neurológica, los estudios de activación pueden ser de gran utilidad clínica en la identificación preoperatoria del área del lenguaje o el área motora en pacientes con tumores cerebrales o epilepsia (41), o en la predicción de la recuperación funcional tras un infarto cerebral (59). Warburton et al (102) estudiaron las activaciones regionales del flujo cerebral tras respuestas verbales a un estímulo auditivo, comparando voluntarios sanos y pacientes afásicos con cierta capacidad de vocalización. Sus resultados proporcionaron una evidencia indirecta de que incluso una limitada recuperación del tejido perilesional obtenida tras el tratamiento aplicado tras un infarto cerebral tendría un importante impacto en la rehabilitación de las funciones cognitivas. En pacientes con trastornos del movimiento la PET de activación permite investigar, entre otras, la función cerebral asociada a la marcha o al aprendizaje. En el primer caso, un estudio realizado a enfermos afectados de atrofia olivo pontocerebelosa mostró una reducción en la activación metabólica cerebelosa durante el movimiento, reflejando la importante disfunción cerebelosa típica de este trastorno degenerativo (103). En el segundo caso, un estudio de activación del córtex prefrontal aplicando el test cognitivo "Tower of London" a pacientes con Parkinson Idiopático reveló que el defecto cognitivo frontoestriatal que presentaron puede ser debido a un anormal procesamiento en los ganglios basales. Asimismo, en estos pacientes se produjo una anormal activación en el hipocampo, no observada en los controles, lo que podría representar un reclutamiento de esta estructura para paliar parcialmente el déficit frontoestriatal (104). Estudios practicados en enfermos esquizofrénicos muestran que son incapaces de activar adecuadamente el flujo cerebral regional sobre el córtex prefrontal al someterles a estímulos cognitivos, lo que sí sucede en individuos sanos analizados como control (81). En pacientes afectados de trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), un estudio de flujo cerebral con  $^{15}\text{O}$ -CO<sub>2</sub> consistente en una determinación basal y una de activación tras provocación de sintomatología específica, confirmó los resultados previamente descritos sobre la hiperactividad del neurocircuito implicado en el TOC: orbitofrontal córtex, núcleo caudado y cíngulo anterior (105). En el estudio de las fobias, la provocación de la sintomatología mediante visualización en vídeo del estímulo fóbico provocó un incremento bilateral del flujo regional en el córtex visual secundario y lo redujo en regiones prefrontal, orbitofrontal, polo temporal, cíngulo posterior e hipocampo. Los autores de esta investigación manifestaron que la fobia, temor o ansiedad inducidos visualmente están asociados con alteraciones límbicas, paralímbicas y determinadas regiones corticales que son relevantes para el afecto y la conciencia (106).

Los estudios de activación permiten identificar cambios o alteraciones regionales en la actividad cerebral específicamente relacionados con el estímulo aplicado. Aplicados tanto a enfermos con trastornos neuropsiquiátricos como a voluntarios sanos, permiten investigar las respuestas neurofisiológicas a múltiples estímulos farmacológicos, cognitivos, emocionales, motores o sensoriales. En diversas situaciones pueden ser de gran utilidad clínica, como en la identificación preoperatoria del área del lenguaje o el área motora, o en la predicción de la recuperación funcional tras un infarto cerebral.

---

## 17.9 BIBLIOGRAFÍA

---

- 1 Iyo M, Namba h, Fukushi K, Shinoto H et al. Measurements of acetylcholinesterase by positron emission tomography in the brains of healthy controls and patients with Alzheimer's disease. *Lancet* 1997;349:1805-9.
- 2 Volkow WD, Wang GJ, Fowler JS, Logan J. Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *Am J psychiatry* 1998;155:1325-31.
- 3 Carson RE, Kiesewetter DO, Jagoda E, Der MG, Herscovitch P, Eckelman WC. Muscharinic cholinergic receptor measurements with 18F-FP-TZTP: control and competition studies. *J Cereb Blood flow Metab* 1998;18:1130-42.
- 4 Peñuelas I. Radiofármacos PET. *Rev Esp Med Nucl* 2001;20:447-498.
- 5 Berkovic SF, McIntosh AM, Kalnins R et al. Preoperative MRI predicts outcome of temporal lobectomy; an actuarial analysis. *Neurology* 1995;45:1358-63.
- 6 Manno EM, Sperling MR, Ding X et al. Predictors of outcome after anterior temporal lobectomy: positron emission tomography. *Neurology* 1994;44:2331-6.
- 7 Asenbaum S, Baumgartner C. Nuclear medicine in the preoperative evaluation of epilepsy. *Nucl Med Comm* 2001;22:835-840.
- 8 Maziere M, Hantraye P, Prenant C, Sastre J, Comar D. Synthesis of an ethyl 8-fluoro-5,6-dihydro-5-11C-methyl-6-oxo-4H-imidazol (1,5-a) (1,4)benzodiazepine-3-carboxylate: a specific radioligand for the in vivo study of central benzodiazepine receptors by positron emission tomography. *Int J Appl Radiat Isot* 1984;35:973-6.
- 9 Richardson MP, Koeppe MJ, Brooks DJ et al. Benzodiazepine receptors in focal epilepsy with cortical dysgenesis. *An Neurol* 1996;40:188-98.
- 10 Savic I, Ingvar m, Stone-Elander S. Comparison of 11C-flumazenil and 18F-FDG as PET markers of epileptic foci. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;56:615-621.
- 11 Ryvlin P, Bouvard S, Le Bars D et al. Clinical utility of flumazenil-PET versus [18F] fluorodeoxyglucose-PET and MRI in refractory partial epilepsy. A prospect study in 100 patients. *Brain* 1998;121: 2067-2081.
- 12 Li LM, Cendes F, Andermann F et al. Surgical outcome in patients with epilepsy and dual pathology. *Brain* 1999; 122: 799-805.
- 13 Kumlien E, Bergström M, Lilja A et al. Positron emission tomography with 11C-deuterium-deprenyl in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1995;36:712-21.
- 14 E. Kumlien, A. Nilsson, G. Hagberg, B. Långström, M. Bergström. PET with 11C-deuterium-deprenyl and 18F-FDG in focal epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2001;103:360-6.
- 15 Fedi M, Reutens D, Okazawa H, Andermann F, Boling w, Dubeau F et al. Localizing value of methyl-L-tryptophan PET in intractable epilepsy of neocortical origin. *Neurology* 2001;57:1629-36

- 16 Frost JJ, Mayberg HS, Fisher RS. Mu-opiate receptors measured by positron emission tomography are increased in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1998;23:231-7.
- 17 Savic I, Thorell JO, Roland P. [11C] Flumazenil positron emission tomography visualizes frontal epileptogenic regions. *Epilepsia* 1995;36: 1225-1232.
- 18 Richardson MP, Koepp MJ, Brooks DJ, Duncan JS. 11C-flumazenil PET in neocortical epilepsy. *Neurology* 1998;51: 485-492.
- 19 Richardson MP, Koepp MJ, Brooks DJ, Fish DR, Duncan JS. Benzodiazepine receptors in focal epilepsy with cortical dysgenesis: an 11C-flumazenil PET study. *Ann Neurol* 1996; 40: 188-198.
- 20 Asano E, Chugani DC, Juhasza C, Muzik O, Chugani HT. Surgical treatment of West Syndrome. *Brain Dev* 2001;23:668-76.
- 21 Coleman Re. Clinical PET in oncology. *Clin Positron Imaging* 1998;1:15-30.
- 22 Cook G, Maisey MN, Fogelman I. Normal variants, artefacts and interpretative pitfalls in PET imaging with FDG and 11C-methionine. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 1363-78.
- 23 Roelcke U, Radu KW, Von Ammon K, Hausmann O, Maguire RP, Leenders KL. Alteration of blood brain barrier in human brain tumors: comparison of FDG, 11C-methionine and 82Rudbidium using PET. *J Neurol Sci* 1995; 132:20-27.
- 24 Ogawa T, Inugami A, Hatazawa J. Clinical positron emission tomography for brain tumors: comparison of FDG and 11C-methionine. *Am J Neuroradiol* 1996;17: 345-53.
- 25 Roelcke U, Leenders KL. Pet in neuro-oncology. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127:2-8.
- 26 Roelcke U, Von Ammon K, Hausmann O, Kaech LD, Vanlofeld W, Landolt H et al. operated low grade astrocytomas: a long term PET study on the effect of radiotherapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66:644-47.
- 27 Ribom D, Erkişson A, Hartman m, Engler H, Nilsson A, Långström B et al. Positron emission tomography 11C-methionine and survival in patients with low-grade gliomas. *American cancer society* 2001; 92:1541-49.
- 28 Thiel A, Pietrzyk U, Sturm V, Herholz K, Hovels M, Schoder R. Enhanced accuracy in differential diagnosis of radiation necrosis by positron emission tomography-magnetic resonance imaging coregistration: technical case report. *Neurosurg* 2000;46:232-34.
- 29 Kubota R, Kubota K, Yamada S. Methionine uptake by tumor tissue: a microautoradiographic comparison with FDG. *J Nucl Med* 1995; 36:484-92.
- 30 Kaschten B, stevenaert A, Sadzot B, Deprez M, Degueldre Ch, Del Fiore G et al. Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with FDG and/or 11C-methionine. *J Nucl Med* 1998; 39:778-85.
- 31 Goldman S, Levivier M, Pirotte B, Brucher JM, Wikler D, Damhaut P et al. Regional methionine and glucose uptake in high grade gliomas: a comparative study on PET- guided stereotactic biopsy. *J Nucl Med* 1997;38:1459-62.
- 32 Mineura K, Sasajima T, Kowada m, Shishido F, Uemura K. Changes in the 11C-methyl-l-methionine uptake index in gliomas following radiotherapy. *Gan No Rinsho* 1989;35:1101-104 (abstract).
- 33 Lilja A, LundqvistH, Olsson Y, Spannare B, Gulberg P, Långström B. Positron emission tomography and computed tomography in differential diagnosis between recurrent or residual glioma and treatment induced brain lesions. *Acta Radiol* 1989;30:121-28.
- 34 Muhr C, Bergström M. Positron emission tomography applied in the study of pituitary adenomas, *J Endocrinol Invest* 1991;14: 509-28.
- 35 Bergström M, Muhr C, SuhkwindlerJ, Lilja A, Nyberg G, Långström B. Differentiation of pituitary adenoma and meningioma: visualization with positron emission tomography and 11C-deprenyl. *Neurosurg* 1992; 30:855-61.
- 36 Sharon N. Carbohydrates. *Sci Am* 1980; 243:80-97.
- 37 Shinoura N, Nishijima M, Hara T, HaisaT, Yamamoto h, Fujii K et al. Brain tumors:detection with 11C-choline PET. *Radiology* 1997;202:497-503.
- 38 Hara T, Kosaka N, Shinoura N, kondo T. PET imaging of brain tumor with metyl-11C-choline. *J Nucl Med* 1997;38:842-47.

- 39 Shields AF, Grierson JR, Dohmen BM, Machula HJ, Stayanoff JC, Lawhorn-Crews JM et al. Imaging proliferation in vivo with 18F-FLT and positron emission tomography. *Nat Med* 1998;4:1334-36.
- 40 Conti PS, Alauddin MM, fisekic JR, Schamall B, Watanabe KA. Synthesis of 2-fluoro-5-11C-methyl-1-beta-D-arabinofuranosiluracil (FMAU): a potential nucleoside analog for in vivo study of cellular proliferation with PET. *Nucl Med Biol* 1995;22: 783-89.
- 41 Wise R, chollet F, hadar U, Friston K, hoffner E, Frackkowiak R. Distribution of cortical neural networks involved in word comprehension and word retrieval. *Brain* 1991;114:1803-17.
- 42 Broich K, Alavi A, Kushner M. Positron emission tomography in cerebrovascular disorders. *Sem Nucl Med* 1992;4:224-32.
- 43 Heiss WD, Podreka I. Cerebrovascular disease. En: Wagner HN, Szabo Z, Buchanan JB, eds. *Principles in Nuclear Medicine*. Filadelfia:Saunders; p. 531-548.
- 44 Alpert NM, Senda m, Buxton RB, Correia JA, Mackay B, Weise S et al. Quantitative pH mapping in ischemic disease using 11CO<sub>2</sub> and PET. *J Cereb blood Flow Metab* 1989;9: S361.
- 45 Ericson K, Bergström M, Eriksson L, Hatam A, Greitz T, Soederstroem CE et al. Positron emission tomography with 68Ga-EDTA compared with transmission CT in the evaluation of brain infarcts. *Acta Radiol* 1981; 22:385-98.
- 46 Mathias CJ, Welch MJ, Kilbourn MR, Jerabek PA, Patrick TB, Raichle ME et al. Radiolabeled hypoxic cell sensitizers: tracers for assessment of ischemia. *Life Sci* 1987; 41:199-206.
- 47 Hakim AM, Hogan MJ. In vivo binding of nimodipine in the brain: I. The effect of focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11: 762-770.
- 48 Baron JC, Bousser MG, Rey A, Guillard A, Comar D, Castaigne P. reversal of focal "misery perfusion syndrome" by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia. *Stroke* 1981; 12:454-59.
- 49 Baron JC, Rougemont D, Bousser MG, Lebrun-Grandie P, Iba-Zizen MT, Chiras J. Local CBF, oxygen fraction extraction (OEF) and CMRO<sub>2</sub>: prognostic value in recent supratentorial infarction in humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983;sup1:S1-S2.
- 50 Lassen NA. The luxury perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis localized within the brain. *Lancet* 1966; 2:113-115.
- 51 Wise R, Bernardi S, Frackowiak R, Leg Nj, Jones T. Serial observations on the pathophysiology of acute stroke: the transition from ischemia to infarction as reflected in regional oxygen extraction. *Brain* 1983; 106:197-222.
- 52 Baron J, Bousser MG, Comar D, Castaigne P. Crossed cerebellar diaschisis. In human supratentorial brain infarction. *Trans AM Neurol Assoc* 1980;105: 495-461.
- 53 Heiss WD, Herholz K, Böcher-Schwarz HG, Pawlik G, Wienhard K, Steinbrich W. PET, CT and MRI imaging in cerebrovascular disease. *J Comput Assist Tomogr* 1986;10: 903-11.
- 54 Frackowiak RSJ, Pozzili C, Legg NJ, DuBoulay Gh, Marshall J, Lenzi JL et al. regional cerebral oxygen supply and utilization in dementia. A clinical and physiological study with 15 Oxygen and PET. *Brain* 1981;104: 753-88.
- 55 Khull DE, Metter EJ, Rieje WH, Hawkins RA, Mazziota JC, Phelps DE et al. Local cerebral glucose utilization in elderly patients with depression, multiple infarct dementia and Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 3 1983; 1:494-5.
- 56 Yao H, Sadoshima S, Kuwabara Y. Cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with vascular dementia of the Biswanger type. *Stroke* 1990;21:1694-99.
- 57 Martin W, Baker R, Grubb R, Raichle ME. Cerebral blood volume, blood flow and oxygen metabolism in cerebral ischemia and subarachnoid hemorrhage: An in vivo study using PET. *Acta Neurochir* 1984;70: 3-9.
- 58 Kushner M, Reivich M, Frieschi C, Silver F, Chawluk J, Rosen M et al. metabolic and clinical correlates of acute ischemic infarction. *Neurology* 1987; 37: 1103-1110.
- 59 Chollet F, Di Piero V, Wise RJS, Brooks DJ, Dolan RJ, Frackowiak RSJ. The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans.: a study with PET. *Ann Neurol* 1991;29: 63-71.
- 60 Hakim AM, Evans AC, Berger L, Kuwabara H, Worsley K, Marchall G et al. The effect of



- nimodipine on the evolution of human cerebral infarction studied by PET. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989; 9:523-534.
- 61 Hsu CY, Faught RE Jr, Furlan AJ, Coull BM, Huang DC, Hogan EL et al. Intravenous prostacilin in acute nonhemorrhagic stroke. A placebo-controlled double-blind trial. *Stroke* 1987;18: 352-58.
  - 62 Heiss WD, Pawlik G, Hebold I, Beil C, Herholz K, Szeiles B et al. Can PET estimate functional recovery and indicate therapeutic strategy in stroke? En: Kriegelstein J (ed): *Pharmacology of cerebral ischemia*. 1989 Stuttgart: Wiss Verlagsges, pp 433-438.
  - 63 Bowen DM, Allen SJ, Benton JS et al. Biochemical assessment of serotonergic and cholinergic function and cerebral atrophy in Alzheimer's disease. *J Neurochem*. Vol. 41, 1983:266-272
  - 64 Perry EK, Tomlinson BE, Blessed G et al. Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *BMJ*. 1978;2:1457-1459
  - 65 Dewey SL, MacGregor RR, Brodie JD et al. Mapping muscarinic receptors in human and baboon brain using [N-11C-methyl]-benztropine. *Synapse*. 1990;5:213-223
  - 66 Koeppe RA, Frey KA, Mulholland GK et al. [11C]tropanyl benzilate-binding to muscarinic cholinergic receptors: methodology and kinetic modeling alternatives. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1994;14:85-99
  - 67 Lee KS, Frey KA, Koeppe RA et al. In vivo quantification of cerebral muscarinic receptors in normal human aging using positron emission tomography and [11C]tropanyl benzilate. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996;16:303-310
  - 68 Nordberg A. Clinical studies in Alzheimer patients with positron emission tomography. *Behav Brain Res*.1993;57:215-224
  - 69 Wagner HN, Jr., Burns HD, Dannals RF et al. Imaging dopamine receptors in the human brain by positron tomography. *Science*. 1983;221:1264-1266
  - 70 Cagnin A, Brooks DJ, Kennedy AM et al. In-vivo measurement of activated microglia in dementia. *Lancet*. 2001;358:461-467
  - 71 Engler H, Nordberg A, Blomqvist G, Bergström M, Estrada S, Barletta J, Sandell J, Antoni G, Långström B, Klunk W, Debnath M, Holt D, Wang Y, Huang G, Mathis Ch. First human study with a benzothiazole amyloid-imaging agent in Alzheimer's disease and control subjects. *Neurobiol Aging* 23, 51:5249.
  - 72 Klunk W, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt D, Bergström M, Huang G, Estrada S, Debnath M, Barletta J, Price J, Sandell J, Lopresti B, Wall A, Antoni G, Mathis Ch, Långström B. Imaging Brain Amyloid in Alzheimer's Disease Using the Novel PET Tracer, PIB. *Annals of Neurology*.2004; 55:306-319.
  - 73 Engler H, Lundberg PO, Ekblom Karl, Nennesmo I, Nilsson A, Bergström M, Tsukada Hideo, Hartvig P, Långström B. Multitracer study with Positron Emission Tomography in Creutzfeldt-Jakob disease. *theEuropean Journal of Nuclear Medicine*, October 2002, Vol. 30 No.1, 2003, January.
  - 74 Ekblom J, Jossan SS, Bergstrom M et al. Monoamine oxidase-B in astrocytes. *Glia*. 1993;8:122-132.
  - 75 Ekblom J, Jossan SS, Orelund L et al. Reactive gliosis and monoamine oxidase B. *J Neural Transm Suppl*. 1994;41:253-258
  - 76 Fowler JS, MacGregor RR, Wolf AP et al. Mapping human brain monoamine oxidase A and B with 11C-labeled suicide inactivators and PET. *Science*. 1987;235:481-485.
  - 77 Jossan SS, d'Argy R, Gillberg PG et al. Localization of monoamine oxidase B in human brain by autoradiographical use of 11C-labelled L-deprenyl. *J Neural Transm*. 1989;77:55-64
  - 78 Torstenson R, Tedroff J, Hartvig P et al. A comparison of 11C-labeled L-DOPA and L-fluorodopa as positron emission tomography tracers for the presynaptic dopaminergic system. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1999;19:1142-1149
  - 79 Helfenbein J, Sandell J, Halldin C et al. PET examination of three potent cocaine derivatives as specific radioligands for the serotonin transporter. *Nucl Med Biol*. 1999;26:491-499 77-
  - 80 Tedroff J, Aquilonius SM, Laihinen A et al. Striatal kinetics of [11C]-(+)-nomifensine and 6-[18F]fluoro-L-dopa in Parkinson's disease measured with positron emission tomography. *Acta Neurol Scand*. 1990;81:24-30

- 81 Gilman S, Koeppe RA, Junck L et al. Decreased striatal monoaminergic terminals in multiple system atrophy detected with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1999;45:769-777
- 82 Volkow ND, Fowler J. Neuropsychiatric disorders: investigation of Schizophrenia and substance abuse. *Sem Nucl Med* 1992;4:254-67.
- 83 Ingvar DH, Franzén G. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1974;50:425-62.
- 84 Andreasen NC. Linking mind and brain in the study of mental illnesses: a project for a scientific psychopathology. *Science* 1997;275:1586-92.
- 85 Carlsson A, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-metoxytyramine and normetanephrin in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 1963;20:140-44.
- 86 Reith J, Benkelfat C, Sherwin A, Yasuhara Y, Kuwabara H, Anderman F et al. Elevated dopa decarboxylase activity in living brain of patients with psychosis. *Proc Natl Acad Sci* 1994;91:11651-54
- 87 Lindström L, Gefvert O, Hagberg G, Lunberg T, Hagström P, Bergström M et al. Increased synthesis of dopamine (L-B-11C-Dopa uptake rate) measured by PET in prefrontal cortex and striatum in schizophrenia. *ACNP annual meeting 1997, Hawaii, USA.*
- 88 Seeman P, Ulpian C, Berggren C, Riederer P, Jellinger K, Gabriel E et al. Bimodal distribution of dopamine receptor densities in brain of schizophrenics. *Science* 1984;225:728-30.
- 89 Farde L, Wiesel FA, Stone-Elander S, Halldin C, Nordström AL, Hall H et al. D2 dopamine receptors in neuroleptic-naïve schizophrenics patients. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47: 13-19.
- 90 Farde L, Nordström AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. PET analysis of central D1 and D2 dopamine receptors occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49: 538-44
- 91 Nordström AL, Farde L, Nyberg S, Karlsson P, Halldin C, Sedvall G. D1, D2 and 5-HT2 receptor occupancy in relation to clozapine serum concentration: A PET study of schizophrenics patients. *Am J Psychiatry* 1995;152:1444-49.
- 92 Gefvert O, Bergström M, Långström B, Lundberg T, Lindström L, Yates R. Time course of central nervous dopamine D2 and 5-HT2 receptor blockade and plasma drug concentrations after discontinuation of quetiapine (seroquel) in patients with schizophrenia. *Psychopharmacol* 1998;135:119-26.
- 93 Wiesel FA, Blomqvist G, Halldin C, Sjögren I, Bjerkenstedt L, Venizelos N et al. The transport of tyrosine into the human brain as determined with L-1-11C-tyrosine and PET. *J Nucl Med* 1991;32:2043-49.
- 94 Wiesel FA. The significance of the D2 dopamine receptor in schizophrenia as studied with PET. *Clin Neuropharm* 1992a;15: 460-61.
- 95 Reibring L. Cerebral presynaptic serotonin formation in depression studied by PET. Thesis, University of Uppsala, Faculty of Medicine, 1994, Uppsala, Sweden
- 96 Dhaenen H. Imaging the serotonergic system in depression. *Eur Arch Psychiatry clin neurosci* 2001;251:1176-80.
- 97 Lopez-Ibor MI, Ortiz T, Encinas M, Fernandez A, Maestu F, Lopez-Ibor JJ. Nuevos avances en neuroimagen en el diagnóstico del trastorno obsesivo compulsivo. *Actas Esp Psiquiatr* 2000;28:304-10.
- 98 Andersson JLR, Onoe H, Hetta J, Lidstrom K, Valind S, Lilja A et al. Brain networks affected by synchronized sleep visualized by PET. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18:701-715.
- 99 Ruby P, Decety J. Effect of subjective perspective taking during simulation of action: a PET investigation of agency. *Nat Neurosci* 2001; 4 (5):546-50.
- 100 Andersson JLR, Lilja A, Hartvig P, Langström B, Gordh T, Handwerker H et al. Somatotopic organization along the central sulcus, for pain localization in humans as revealed by PET. *Exp Brain Res* 1997;117 (2):192-199.
- 101 Grasby PM, Friston KJ, Bench C, Cowen PJ, Frith CD, Liddle PF et al. effect of the 5-HT1A partial agonist bupirone on regional cerebral blood flow in man. *Psychopharmacology (Ber)* 1992;108(3): 380-86.

- 102 Warburton, E, Price C, Swinburn K, Wise RJS. Mechanism of recovery from aphasia: evidence from PET studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 155-61.
- 103 Mishina M, Senda M, Ohyama M, Ishii K, Kitamura S, Terashi A. Regional cerebral glucose metabolism associated with ataxia: FDG-PET activation study in patients with olivopontocerebellar atrophy. *Rinsko Shinkeigaku* 1995; 35 (11): 1199-1204. (Abstract).
- 104 Dagher A, Owen AM, Boecker H, Brooks DJ. The role of the striatum and hippocampus in planning. A PET activation study in Parkinsons´s disease. *Brain* 2001; 124 (5):1020-32.
- 105 Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM, Baer L, Breiter H, savage CR et al. Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxigen15-labeled carbon dioxide and PET. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:62-70.
- 106 Fredrikson M, Fischer H, Wik G. Cerebral blood flow during anxiety provocation. *J Clin Psychiatry* 1997;58 (16): 16-21.

## IMÁGENES MÉDICAS EN ENTORNO DIGITAL

Jacques Fauquex

---

Las imágenes médicas surgieron en soporte material y se desarrollan actualmente como imágenes digitales, lo que las define como objetos técnicamente diferentes de las placas de rayos X del siglo XX. Es necesario conocer el potencial de versatilidad que tienen las imágenes médicas a la vez que es imperativo garantizar en todo momento su calidad y reproducibilidad para que puedan cumplir su función de diagnóstico con seguridad. En este capítulo se definen las representaciones de imágenes médicas y se presentan métodos de verificación de su calidad.

---

### 18.1 FORMA DISCRETA

---

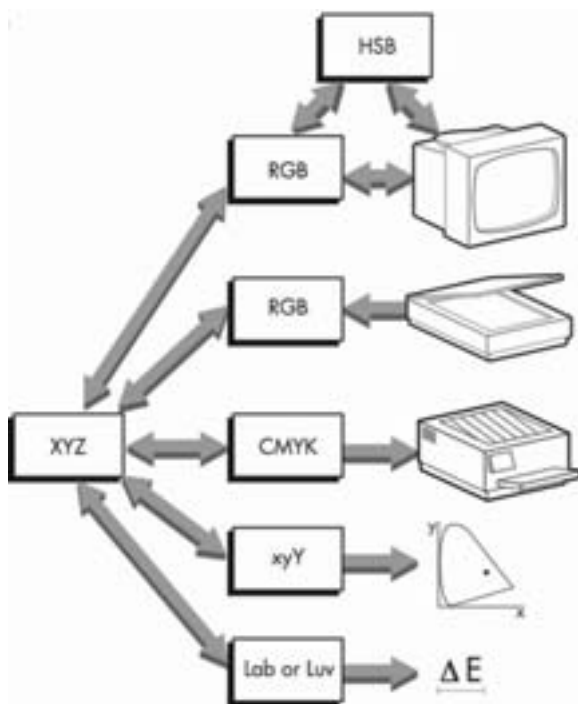
Una imagen es la forma discreta de un fenómeno continuo obtenida tras captura o generación de puntos distribuidos espacialmente. La información contenida en la imagen es representativa de la intensidad lumínica en forma de color o de niveles de gris. La definición se aplica tanto al receptor fundamental de imagen, el ojo, como a los monitores e impresoras que reproducen imágenes.

Siendo una forma discreta, la imagen puede ser procesada en un entorno digital o sea numérico. Ahí, las imágenes están casi siempre representadas como tablas de valores dispuestas en líneas y columnas. Tal representación facilita el uso de la geometría vectorial y del álgebra de matrices para crear modelos matemáticos y por ende algoritmos informáticos de transformación de la imagen original. Hay adecuación inmediata entre la imagen y la computación, lo que privilegia la imagen como herramienta de entendimiento. De hecho, transformar inteligentemente las imágenes permite llegar a una interpretación. Pues el aporte de la imagen a la ciencia del diagnóstico médico es fundamental.

El tamaño de la tabla en columnas y líneas caracteriza la “definición” de la imagen. La diferencia entre los valores más grande y más chico almacenados caracteriza la “sensibilidad” de la imagen. Los problemas relativos a la “sensibilidad” dieron lugar a desarrollos de ingeniería informática excelentes, pero poco conocidos. Por esta razón se mencionan a continuación los logros obtenidos en materia de sensibilidad de la imagen en la industria gráfica, antes de abordar las aplicaciones médicas, que tuvieron un desarrollo diferente, para después dar pistas de convergencia entre ambas que van a facilitar la distribución de la imagen médica a gran escala.

## 18.2 PERFILES DE COLOR

Gracias al escáner y a las computadoras personales con interfase gráfica, la imagen digital entró hace veinte años en la producción de medios de prensa. En este ámbito, la cadena de producción incluye: escaneo de la imagen, tratamiento informático e inclusión en un documento numérico, separación en cuatricromía y finalmente impresión de 4 películas (CMYK, cyan, magenta, yellow, black) que integran el ciclo mecánico de la impresión. Muy temprano, el problema de tener representaciones consistentes entre la imagen capturada en el escáner y trabajada desde el monitor video y la imagen impresa en película o papel fue resuelto gracias al concepto de perfiles de color interrelacionados. Usando como referencia el sistema de coordenadas CIE XYZ de la Commission Internationale de l'Électricité (CIE) (1) se define una tabla que contiene todas las posibles variaciones de luminancia por cada equipo. Las tablas sirven luego para interpretar correctamente las capturas de imágenes y aplicar “pre-compensaciones” a la representación de los equipos de salida.



**Figura 18.1 – XYZ y espacios dependientes usados para crear perfiles de equipos especializados.** Existen formulas matemáticas que permiten convertir las coordenadas de un color en un espacio en coordenadas de otro espacio. Se pueden transformar HSB (Hue/Saturación/Brillo) en RGB (Red/Green/Blue, rojo/verde/azul, usado por escáneres y monitores), en CMYK (Cyan/Magenta/Yellow/black usado por impresoras), en xyY (para examinar el superficie del gamut independientemente de la luminancia) o en Lab o Luv (para poder relacionar grados de diferencia entre colores diferentes). Dibujo extraído del documento 4Primer.pdf del producto de calibración COLORTRON, 17 E. Sir Francis Drake Blvd, Larkspur, CA 94939, USA.

Las empresas AGFA, Apple, Kodak, FOGRA, Microsoft, Silicon Graphics y Sun crearon el International Color Consortium (ICC) (2) para definir y mantener las normas y formatos relativos a perfiles de color de manera uniforme para todas las plataformas informáticas.

---

### 18.3 DIFERENCIA APENAS PERCEPTIBLE

---

Del lado de la imagen médica, la reproducción fiel del color no importa, esencialmente porque los valores capturados no pertenecen al espectro visible. Lo que se mide en cada punto de las imágenes es la densidad (tomografía), eco de ultrasonido (ecografía), intensidad de campo (resonancia nuclear magnética), radiación de positrón (PET). Los valores son representados sencillamente por una escala de grises, sin uso del color. Aun así, no fue fácil crear imágenes significativas brindando la mejor información posible sobre formas, contrastes y texturas. Varios problemas surgen:

- La visión humana es sensible esencialmente al contraste y el ojo no tiene una percepción de la luminancia tan precisa como el fotómetro: el ojo distingue los niveles de luminancia por contraste y es altamente adaptable al entorno de la imagen a interpretar. Uno no ve igual en la penumbra que bajo el sol. Su ojo se adapta a cada situación.
- La repartición de los contrastes percibidos no es lineal, sino exponencial, cerca de gamma 3 (concepto explicado más adelante). Es importante entender que para que una imagen cumpla su función es más importante la capacidad subjetiva del ojo de percibirla que las características absolutas y objetivas de la imagen que resultan secundarias. Al aplicar una transformación gamma 3 se busca una “linealidad perceptiva”, más importante en el caso de la imagen que la “linealidad física”.
- Existe una compensación bienvenida en que la tecnología de los monitores con tubo de rayos catódicos (TRC o CRT cathodic rays tube) genera por su funcionamiento propio un gamma de entre 2 y 2.5, acercando así la distribución de los matices a la que mejor interpreta el ojo. Como la corrección no es perfecta, se trata de establecer una fórmula tomando en cuenta la curva de respuesta del monitor, la del ojo y la luz ambiente, antes de representar la imagen médica.
- Vale observar que la tecnología digital LCD (liquid cristal display) no cuenta con modificación de gamma, lo que implica la necesidad de proveer para estos monitores una escala de grises con una cantidad mucho mayor de subdivisiones, de las cuales se usan solamente unas pocas, repartidas exponencialmente.
- La escala tradicional en informática consiste en 256 subdivisiones del negro al blanco (8 bits). Es insuficiente para representar por ejemplo toda la sensibilidad de los tomógrafos, que trabajan frecuentemente con una precisión de 12 bits, o sea con un rango de valores entre 0 y 4095. Esto se resuelve definiendo una “ventana” de valores de los elementos de la imagen, llamada “VOI LUT”

(Values Of Interest LookUp Table). La “ventana” en este contexto está definida por un “centro” y un “ancho”. El centro es el valor que corresponde al gris mediano. Y el ancho abarca todo el rango de valores elegidos, empezando por centro menos 1/2 ancho (que se asigna al negro) y terminando con el centro más 1/2 ancho (blanco). En cuanto a los valores fuera del rango, están generalmente representados por el color negro. A modo de ejemplos de ventanas, para ver claramente un cerebro con un tomógrafo se necesita una ventana 80/35 (centro/ancho), para la columna vertebral, 300/40 y para exploraciones odontológicas 2000/400.

---

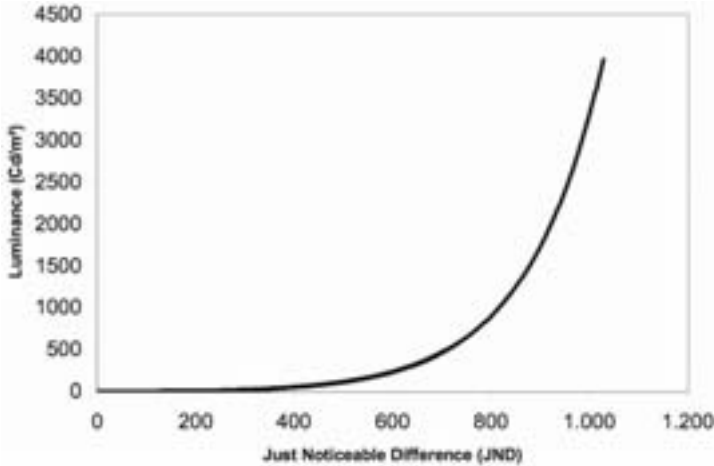
## 18.4 GRAYSCALE DISPLAY FUNCTION

---

Obviamente, cualquier algoritmo que haga desaparecer diferencias apenas perceptibles puede tener consecuencias dramáticas en medicina. Para evitar eso, todos los constructores de equipos médicos lograron acordarse y crear la normativa DICOM 3.0 (3) muy completa y en constante evolución. En cuanto a la imagen, la parte 14 de la norma DICOM, llamada “GrayScale Display Function” (GSDF) (4), explica los algoritmos a aplicar sobre una imagen dentro de la computadora, para transformarla en imagen “perceptualmente lineal” y estandarizada en la pantalla del monitor. La solución elegida gira alrededor de la fórmula de Barten (5) que pone en relación el logaritmo base 10 de la luminancia real  $L(j)$  (en candelas por metro cuadrado) con un índice de “Just Noticeable Differences” ( $j=JND$ ) definido por el intervalo de una unidad entre dos tonos apenas diferentes. El índice  $j$  es significativo hasta el valor 1000 aproximadamente, que equivale a una luminancia de 4000 candelas/m<sup>2</sup>, o sea más alta que la luz más brillante del más potente negatoscopio.

$$\text{Log}_{10} L(j) = \frac{-1.3011877 + 0.080242636 \text{Ln}(j) + 0.13646699 \text{Ln}(j)^2 - 0.025468404 \text{Ln}(j)^3 + 0.0013635334 \text{Ln}(j)^4}{1 - 0.025840191 \text{Ln}(j) - 0.10320229 \text{Ln}(j)^2 + 0.028745620 \text{Ln}(j)^3 - 0.0031978977 \text{Ln}(j)^4 + 0.00012992634 \text{Ln}(j)^5}$$

El intervalo entre 2 JNDs contiguos cualquiera es el contraste mínimo que el ojo puede percibir. Pero dos JNDs contiguos negros implican una diferencia de luminancia más chica que dos JNDs contiguos cerca del blanco, como se ve en la Figura 18.2.



**Figura 18.2 – Curva de Barten de la luminancia y las diferencias de niveles apenas perceptibles.** La percepción visual de contrastes es más precisa (JNDs bajos) cerca de la oscuridad que frente a luces fuertes (JNDs altos). Tomado de Barten (6).

Conociendo las luminancias mínima y máxima de un monitor, está definido el rango de JNDs útiles. Una vez el rango útil subdividido en un número de intervalos igual al ancho de la ventana (VOI LUT), ya está definida la paleta de luminancias que deberá mostrar el monitor. Alcanza entonces con usar la “curva característica” del monitor al revés para encontrar los valores a aplicar en entrada para obtener las luminancias adecuadas.

Para el diagnóstico de mamografías los radiólogos usan negatoscopios de elevada luminancia (superior a  $3000 \text{ cd/m}^2$ ) porque deben poder detectar diferencias de dos tipos en la misma imagen: por un lado zonas de JNDs homogéneos (que se aprecian mejor con bajas luminancias) y zonas de JNDs muy dispares (cuyos detalles pueden apreciarse aun con altas luminancias). El caso de la mamografía es el único que necesita un rango de luminancia tan grande. Las demás modalidades de interpretación de imágenes se adaptan bien a monitores de  $200 \text{ cd/m}^2$ .

## LUT (LOOKUP TABLE) DE PRESENTACIÓN

Gracias a su referencia a la luminancia, el algoritmo de Barten es universal y por lo tanto es aplicable a cualquier sistema de presentación de imágenes. Además, la aplicación del algoritmo a un nuevo equipo implica solamente medir la respuesta lumínica del sistema de visualización correspondiente a todos los valores que acepta en entrada y reunir esos valores en una sencilla tabla de conversión. Los ingenieros que fabrican monitores de calificación médica desarrollaron entonces tarjetas de video que tienen agregada una memoria para registrar el “presentation LUT”, es decir justamente una tabla de conversión que toma en cuenta la fórmula de Barten y la respuesta lumínica del equipo, y transforma directamente 256 JND del VOI LUT en voltajes de entrada al monitor con una precisión de 1024 pasos, que son necesarios para realizar la corrección de gamma.



La falta de estas tarjetas de video especializadas, llamadas “tarjeta video con un LUT de presentación 8 bits - 10 bits”, es la principal razón por la cual la computadora común no es apta para el despliegue de imágenes médicas para diagnostico.

---

## 18.5 TARJETAS VÍDEO

---

En realidad existen hoy buenas tarjetas de video comunes que tienen la capacidad de calibrar las imágenes. Esta capacidad está disponible desde la tarjeta ATI Radeon 7500, de 100 \$US de costo, que tiene para cada canal (rojo, verde, azul) un “LUT de presentación 8bits - 10bit” que comanda un conversor digital-analógico (DAC) de 10 bits. Mejor aun, desde 2004 están disponibles las tarjetas Nvidia 6800 ultra DDL y ATI X800 pro que manejan el nuevo estándar video llamado HD y su sensibilidad de 10 bits en forma digital hasta el monitor sin ninguna conversión analógica.

Eso corresponde al estándar disponible para tarjetas de video de calificación médica. En el caso de la Nvidia 6800 ultra DDL, la tarjeta tiene una unidad de cálculo (Graphic Processor Unit GPU) capaz de ejecutar programas de despliegue gráfico escritos en el lenguaje openGL que calcula los píxeles en coma flotante, sin el problema de pérdida de precisión por razones de redondeo a valores enteros. Se trata no solamente de una novedad sino de una revolución.

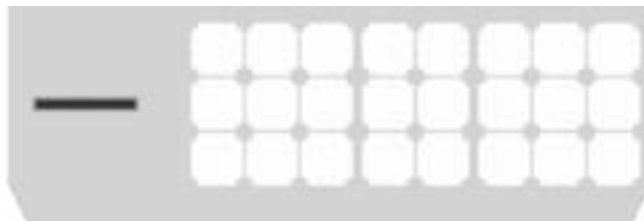


Figura 18.3 – Patas del enchufe DVI de conexión entre la tarjeta video y el monitor LCD.

### CPU+GPU+LUT

Con tarjetas de video incluyendo GPU y LUT se pueden escribir programas informáticos en forma de pipelines gráficos ejecutados por varios procesadores adentro de la misma máquina:

- 1) El CPU (Computer Processor Unit) de la computadora busca la imagen desde su almacenamiento, eventualmente por una red local o mundial, la descomprime, realiza los algoritmos matemáticos complejos y la transfiere hasta la memoria de la tarjeta gráfica.
- 2) Desde ahí, el GPU (Graphic Processor Unit) de la tarjeta gráfica se encarga del “windowing” y presenta al usuario una interfase de modificación del centro y ancho de ventana elegidos que siguen en tiempo real las correcciones del usuario. Además el GPU puede realizar las operaciones clásicas de manejo de imagen.

- 3) El LUT de la tarjeta video puede finalmente adaptar la linealidad de la imagen al monitor específico, teniendo en cuenta la curva de corrección de Barten.

**Tabla 18.1 – Pipeline gráfico de presentación de la imagen médica.**

CPU	Inicialización de imágenes
	Tabla de conversión específica de la modalidad de la imagen (por ejemplo para transformar los valores en unidades Hounsfield)
	Máscara, sustracción de una imagen de referencia
GPU	VOI LUT transformación
	Recorte
	Anotación de la imagen
	Transformación espacial (flip, rotate, zoom, pan)
	Anotación de pantalla
LUT	Transformación para obtener linealidad perceptiva

El crecimiento de las velocidades de CPU en estos últimos años parece haber llegado a un techo, materializado entre otros por el gran calor a disipar por los millones de transistores. Sin nueva tecnología, crecimientos notables se lograrán probablemente sólo poniendo en paralelo varios CPU. No es ciertamente casual la afirmación de Pat Gelsinger de Intel Corporation (7), que afirma en 2004 que se detiene la carrera en términos de velocidad de reloj de los CPU para orientarse al desarrollo de CPU específicos para tareas definidas.

Entre las tarjetas gráficas, en cambio, parece aun lejos el techo de velocidad, actualmente en crecimiento exponencial. Este fenómeno se explica quizás por la naturaleza de los algoritmos gráficos que se adaptan muy bien al procesamiento en paralelo. Fueron surgiendo últimamente por ejemplo algoritmos de reconstrucción tomográfica desde secuencias rotacionales (procesos que necesitan muchísimos cálculos) ejecutados directamente desde el GPU (8).

---

## 18.6 PERSPECTIVAS COMERCIALES

---

La combinación descrita de 3 motores en el pipeline gráfico es muy potente y adaptada al desarrollo en el área de diagnóstico médico. Estos desarrollos pueden ser realizados con material informático de última generación, prescindiendo de los elementos “de calificación médica” sumamente más costosos.

Las posibilidades de difusión de estaciones de visualización superará ampliamente el número de equipos de captura instalados en el MERCOSUR. Es así porque:

- La lógica de distribución cambia radicalmente cuando la imagenología médica pasa del soporte placa al soporte digital. En efecto, la placa es un objeto único

que se encuentra en un solo lugar a la vez. En una situación de urgencia, es necesario tener a todos los especialistas alrededor de la impresora de películas. Al contrario, con imágenes digitales, que se pueden difundir por internet, es posible consultar inmediatamente un especialista a distancia, pedir una segunda opinión y por ende mejorar el profesionalismo del diagnóstico. Esto es posible solamente si se dispone de estaciones de visualización en todos los hospitales y clínicas.

- Con las dificultades económicas de todos los servicios de salud alrededor del mundo y el costo cada vez más alto de los nuevos equipos de captura, se observa la tendencia (bienvenida) de optimizar el uso de los equipos. En lugar de hacer funcionar 3 tomógrafos en 3 hospitales de una misma ciudad durante 8 horas diarias cada uno, se intenta centralizar los estudios en un solo hospital que funcione las 24 horas del día para reducir de esta manera los costos operativos y de mantenimiento. El resto del cuidado de los pacientes queda distribuido como antes en los hospitales periféricos. Para que esta organización funcione, los médicos en los hospitales periféricos necesitan acceder a las imágenes inmediatamente, con calidad óptima, sin ninguna pérdida de información, como si el tomógrafo funcionara localmente en sus hospitales.
- Cuando un paciente se muda a otra ciudad, o tiene un accidente lejos de su hogar, con un sistema digital de distribución de imágenes médicas es posible tener acceso inmediato a la historia clínica del paciente, imágenes incluidas, sin mayor complicación.

Tal tipo de difusión de la imagen médica implica la instalación de múltiples visualizadores.

En resumen, se hará rápidamente imprescindible instalar estaciones digitales de visualización de imagen médica a costo razonable, en los hospitales, clínicas, policlínicas, centros asistenciales y facultades de medicina. Los avances en potencia del material informático disponible en 2004 hacen que este objetivo sea posible. Pero para ello es necesario exigir una calidad de visualización suficiente para diagnóstico y una comunicación conforme a DICOM 3.0. Además es necesario instalar visualizadores nuevos, porque los últimos complementos de la norma DICOM 3.0 introducen modalidades de imagen color que no pueden ser implementados con los programas y equipos clásicos de imagenología (9).

---

## **18.7 CERTIFICACIÓN Y CALIBRACIÓN DE MONITORES**

---

Para que la introducción de la nueva modalidad de diagnóstico y disponibilidad de imágenes médicas pueda realizarse, es necesario contar con un ente que certifique el cumplimiento de las normas que le den el sustento de calidad. De esta manera podrán ser incorporadas al parque de equipos soluciones armadas por técnicos y empresas nacionales, sin depender únicamente de “paquetes” tecnológicos armados a espaldas de una real comprensión del significado de la calidad de las imágenes para un desempeño correcto de la medicina.

Con esta perspectiva, la Facultad de Ingeniería de Montevideo, a través del Núcleo de Ingeniería Biomédica, está trabajando para ofrecer un Servicio de certificación y calibración de monitores para aplicaciones médicas. Al integrar estos temas a la docencia se establece un respaldo para los desarrolladores, a la vez que se forman los profesionales que quieran tomar a su cargo el necesario control de calidad de la producción de imágenes médicas. La norma más completa que se aplica concretamente está disponible en internet bajo el nombre “Assessment of Display Performance for Medical Imaging Systems” (10). Se trata, tanto para monitores de tubo como monitores de cristal líquido, de verificar los aspectos de luz ambiente, de las distorsiones geométricas, de la reflexión de la pantalla (espejismo y difusa), de la respuesta lumínica del monitor, de su uniformidad, de su resolución, del ruido del monitor, del resplandor, de la cromaticidad, de los artefactos, del efecto “Moiré” y del parpadeo. Las herramientas básicas para estas pruebas son un fotómetro que mide la luz incidente y la luz reflejada y algunos patrones bien elegidos.

---

## 18.8 JND PARA LA INDUSTRIA GRÁFICA

---

Volviendo al paralelismo entre imagen médica e industria gráfica, afirmamos que el cruce de las tecnologías médicas y de los perfiles de color puede beneficiar a ambas. Por ejemplo, el concepto de JND en referencia a valores de luminancia no es conocido en la industria gráfica donde se usa en su lugar al  $L^*$  de los espacios de color  $L^*U^*V^*$  (luv) y  $L^*A^*B^*$  (lab) de la CIE, definidos en 1976. Esos espacios de color definen  $L^*$  como una escala no científica de 100 pasos de contrastes linealmente espaciados para la visión humana desde el negro 1 hacia el blanco 100. Se obtienen los pasos de contraste con la fórmula siguiente:

$$L^* = (116 * ((Y/Y_n)^{(1/3)})) - 16 \quad \text{cuando } Y/Y_n > 0.008856$$

$$L^* = 903.3 * (Y/Y_n) \quad \text{cuando } Y/Y_n \leq 0.008856$$

$Y/Y_n$  es el contraste entre la luminancia  $Y$  considerada y la luminancia máxima  $Y_n$ .  $Y_n$  es variable en cada contexto de visión. Ya hemos mencionado una vez que la visión humana es altamente adaptable.  $L^*$  refleja esta adaptabilidad al definir 100 pasos cualquier sea la luminancia máxima. Pero  $L^*$  se hace inadecuado con imágenes de mamografía generalmente vistas con negatoscopios muy brillantes (hasta 3000 cd/m<sup>2</sup>), donde especialistas bien entrenado logran concentrarse en solo parte de la imagen, haciendo abstracción del resto, para percibir un rango de un centenar de contrastes en referencia a la luminancia máxima de la zona bajo observación (11).

En conclusión, cuando se requiere una sensibilidad superior a 100 pasos de contraste visual, la fórmula  $L^*$  es inadecuada. Deducimos que la fórmula de Barten podría servir también para la industria gráfica para mejorar su producción a más de 100 pasos de contraste.

---

## 18.9 PERFILES DE COLOR PARA LA IMAGEN MÉDICA

---

Para retribuir el concepto de JND, la industria gráfica puede dar soluciones interesantes para el transporte y visualización de imágenes médicas hacia computadoras que no tienen programas específicos y profesionales para hacerlo. En efecto:

- Los perfiles de color están organizados para estar incluidos al principio del archivo de imagen
- Existen varios tipos de perfiles que pueden ser aplicados en forma consecutiva.
- La versión 4 de la norma ICC introduce funciones de transformación de LUT y varios tipos de LUT (curvas, matrices 3x4, curva paramétrica).
- Todo el formato ICC está preparado para trabajar con sensibilidad 8, 16 y en ciertos casos 32 bits.
- Todas las cámaras de foto y escáneres digitales actuales de buena calidad usan perfiles de color, en particular para reducir la sensibilidad de 14, 12 o 10 bits a los 8 bits que sabe manejar la computadora común.

Gracias a los perfiles de colores así definidos, las tablas de líneas y de columnas de valores de 12 bits de una tomografía pueden entrar en formato bruto en un archivo de imagen, como el formato “tiff 16 bits” o el formato “png 16 bits” por ejemplo. A este archivo agregamos un encabezamiento con el perfil necesario para transformar los datos brutos acorde al centro y al ancho de ventana y obtenemos una imagen cuya apariencia es la que eligió el radiólogo. Las únicas condiciones para que el destinatario vea la imagen correctamente son un nivel de luz ambiente bajo, una calidad de monitor aceptable, que el monitor esté calibrado y un navegador de internet o programa de procesamiento de imagen conforme con icc (Corel, Adobe y todos los programas de fotografía digital).

---

## 18.10 ALMACENAMIENTO DE LAS IMÁGENES

---

En cuanto al almacenamiento de las imágenes médicas, los vendedores llaman el servidor central de imágenes PACS (Picture Archiving and Communications Systems). Está compuesto del servidor y generalmente de una unidad de discos duros externos RAID nivel 5 con capacidad de varios terabytes. Esa descripción no tiene porque espantar. En efecto, la tecnología de discos duros evolucionó tanto que se dispone de computadoras que soportan más de 2 terabyte de disco duro (por ejemplo 4 HD sata2 512 GB) en el propio gabinete. Además, organizando una arquitectura distribuida entre varios servidores, se puede mejorar la eficiencia y la escalabilidad de la instalación sin necesidad de mega servidores muy caros.

Una vez “desacralizado” el carácter médico de los archivos de imágenes médicas, se constata que el archivo no es más grande que el archivo habitual de la industria

gráfica. Las imágenes de la industria gráfica almacenan un píxel en 3 o 4 canales de 8 bits mientras que la imaginología médica maneja un solo canal de 16 bits, o sea la mitad.

Para tener una idea de los órdenes de magnitud de las imágenes médicas, la Tabla 18.2 muestra los tamaños de archivos (no comprimidos) de los diferentes tipos de estudios médicos.

**Tabla 18.2 – Tamaño de algunas imágenes y de los estudios que las contienen.**

Técnica	1 imagen	1 estudio
Tomografía computada	512 KBytes	20 MBytes
Resonancia Nuclear Magnética	128 KBytes	12 MBytes
Rayos X	10 MBytes	10 MBytes
Ecografía	300 KBytes	1.5 MBytes

Tomado de Sanguinetti (19).

Con nuevos tomógrafos que tienen múltiples (hasta 64) rangos de captores, el espesor de cada corte disminuye y el estudio se enriquece con muchas más imágenes. También las reconstrucciones 3D e imágenes compuestas ocupan más espacio. Pero vemos claramente que los tamaños quedan en un límite totalmente razonable para la informática multimedia actual. Cabe señalar además que la norma DICOM incorpora los estándares de compresión sin pérdida JPEG 2000 “lossless” y JPEG RLE que permiten achicar los archivos a un tercio de su espacio inicial.

---

## **18.11 BIBLIOTECAS LIBRES DE RUTINAS INFORMÁTICAS “OPEN SOURCE”**

---

Para los ingenieros informáticos que tienen entonces en la mente el desarrollo de nuevos productos en relación a la imagen médica digital vale precisar que están disponibles libremente la norma DICOM 3.0 completa (12), excelentes bibliotecas de rutinas y programas (13) y lista de correo especializado (14). Estas ayudas son invaluableles porque están maduras y fueron comprobadas desde hace años. Varios de los programas y rutinas son el resultado de proyectos universitarios. Otros son liderados por institutos privados que publican las librerías de rutinas necesarias al manejo de imágenes DICOM 3.0 que escribieron, mientras reservan para la venta solamente los programas completos que entregan junto con el mantenimiento a sus clientes. Un proyecto canadiense inicialmente “open source” llamado “efilm” se transformó en mega empresa cuatro años después de haber empezado y dejó de compartir el código fuente de su programación. En el Anexo se describe el material de fuente libre más interesante que opera sobre varias plataformas, entre otras Linux, Macintosh OSX, y Windows.

## **ABIERTO A NUEVOS EMPRENDIMIENTOS**

Como se desprende de la lista de programas libres del Anexo 18.14, el contexto es muy favorable para la eclosión de nuevos proyectos. Es posible beneficiar de mucho trabajo y experiencia que especialistas comparten generosamente, pero sin servicio ni garantía. Tal es la regla de la informática “open source”. Si se quieren usar esos productos en el hospital, es necesario constituir equipos de profesionales que entiendan los productos, los prueben, sepan cómo funcionan y sepan modificarlos. Los programas “open source” no deben ser considerados programas gratuitos, sino más bien como transferencia de conocimiento generosa desde los polos tecnológicos más avanzados hacia quien quiere construir su destino por sus propias manos. Indonesia, y en particular Corea, después de atravesar una crisis económica en 1997-1998 similar a la de los países del MERCOSUR desde 2001, habían digitalizado en 2003 muchos hospitales con programas de distribución y de visualización realizados localmente. Además, desde 2001, la empresa coreana “Pacsplus” exporta sus servidores y programas de visualización a USA.

---

### **18.12 PERSPECTIVAS DE FUTURO**

---

El ejemplo de Indonesia y Corea, entre otros, puede ser seguido en el MERCOSUR. Son imaginables perspectivas muy interesantes, porque:

- el mercado de la digitalización es todavía bastante nuevo, pues es posible buscar directamente soluciones escalables sin tener que luchar como los países del norte para compatibilizar los sistemas ya existentes
- los productos de las multinacionales son demasiado caros para economías que pasaron por devaluaciones severas,
- el desarrollo de productos no necesita tecnologías inaccesibles o privadas, ni inversión grande: la programación es más una “artesanía” que una “industria” del punto de vista de las inversiones.
- el sueldo de desarrolladores en Brasil, Argentina o Uruguay es notablemente inferior a los sueldos de los países del norte.
- en Uruguay, el decreto del 30 de septiembre 2003 sobre la historia clínica electrónica plantea un marco muy interesante para la constitución de empresas especializadas en este tema.

País por país, los miembros del MERCOSUR exhiben además focos de tecnología muy interesantes.

Brasil tiene una historia clínica electrónica (16) implementada en gran escala, de la cual los elementos esenciales están duplicados sobre una tarjeta, tipo tarjeta de crédito, que el paciente presenta a cada consultación médica. Todo el sistema funciona en java. Cuando Gosling, el creador de Java, visitó Brasil quedó impresionado y empezó a soñar con que Norte América tuviera un sistema de salud informatizado equivalente al instalado en Brasil (17).

Argentina, entre otros emprendimientos, tradujo al español toda la terminología SNOMED CT (18). Eso garantiza la disponibilidad de un vocabulario médico unívoco en español y de su traducción perfecta al inglés. El potencial de tal herramienta es gigantesco. Para explicarlo basta mencionar el ejemplo de EEUU: SNOMED CT fue contratado por el gobierno y puesto a disposición para todas las instituciones de salud, para normalizar las comunicaciones administrativas. Se podría adoptar SNOMED CT como vocabulario médico estándar del MERCOSUR, facilitando así los intercambios de información médica entre los varios países de la unión, el resto del mundo incluidos los EEUU.

Es muy probable que el MERCOSUR supere su situación tecnológica en temas de imagenología médica gracias a desarrollos de los programas “open source”. El salto puede ser realizado inmediatamente, porque en temas de imagen digital, los años comprendidos entre 2002 y 2005 asistieron a una verdadera revolución de potencia y de sensibilidad de la circuitería (“hardware”) comúnmente disponible, lo que la hace ahora perfectamente adecuada al despliegue de imagen médica. Todos en el mundo deben renovar sus enfoques de desarrollo siguiendo las nuevas realidades aportadas por esta revolución, y todos deben empezar nuevamente.

---

## 18.13 BIBLIOGRAFÍA

---

- 1 CIE, Commission Internationale de l'Électricité, <http://www.cie.co.at>
- 2 ICC, Internacional Color Consortium, <http://www.color.org>
- 3 <http://medical.nema.org/>  
<http://www.dclunie.com/dicom-status/status.html>
- 4 [ftp://medical.nema.org/medical/dicom/2003/printed/03\\_14pu.pdf](ftp://medical.nema.org/medical/dicom/2003/printed/03_14pu.pdf)
- 5 Barten P., Contrast Sensitivity of the Human Eye. 1999; Bellingham, WA:SPIE
- 6 P. Matthijs, White Book Grayscale resolution : How much is enough?", <http://www.barco.com/barcoview/downloads/GrayscaleResolution.pdf&e=912>, p10.
- 7 <http://www.intel.com/pressroom/archive/speeches/gelsinger20040219.htm>  
“PAT GELSINGER: The unfriendly exponential of power is not going to allow us to continue to scale frequency forward. We're not going to be able to continue reducing voltage to make up for that power difference in the future. ...  
All of this points that there needs to be a major architectural paradigm shift.”
- 8 <http://www.cs.sunysb.edu/%7Efxu/research/paper/TNS05.pdf>  
<http://www.cs.sunysb.edu/%7Emueller/papers/PID27937.pdf>
- 9 El color se hace necesario entre otras ocasiones cuando se trata de superponer dos tipos de imagen, por ejemplo una tomografía clásica y una tomografía PET. La primera puede modular la luminancia y la segunda modular un espectro de colores predefinido. Resulta una imagen dónde se puede leer la información brindada por ambas fuentes. Para la realización de este tipo de fusión es posible aprovechar la tecnología madura de los espacios de colores ya desarrollados para al industria gráfica.
- 10 American Association of Physicists in Medicine (AAPM), Task Group 18 “Assessment of Display Performance for Medical Imaging Systems”, Pre-print Draft (version 10), 26 de agosto 2004. [http://deckard.mc.duke.edu/~samei/tg18\\_files/TG18Doc\\_10.pdf](http://deckard.mc.duke.edu/~samei/tg18_files/TG18Doc_10.pdf)
- 11 “radiologists are capable of discerning between 800 and 1000 JNDs when looking at a narrow luminance range, i.e. by working with masking, within one single scene” dicho por el famoso constructor de monitores Barco. Cita en P. Matthijs, White Book Grayscale resolution: How much is enough?”. <http://www.barco.com/barcoview/downloads/GrayscaleResolution.pdf&e=912>, p22.



- P. Matthijs se refiere a una discusión del tema por Blume H., y Muka E., “HardCopies for Digital Medical Images”, SPIE Vol.2413.
- 12 <http://www.dclunie.com/dicom-status/status.html>
  - 13 <http://www.idoimaging.com/index.shtml>
  - 14 <http://groups.google.com/groups?hl=es&lr=&ie=UTF-8&group=comp.protocols.dicom>
  - 15 S. M. Moore, S. A. Hoffman, D. E. Beecher, “DICOM Shareware: A Public Implementation of the DICOM Standard,” in Medical Imaging 1994-PACS: Design and Evaluation, R. Gilbert Jost, Editor, Proc SPIE 2165, pp. 772-781 (1994).
  - 16 <http://java.sun.com/developer/technicalArticles/xml/brazil/>  
[http://www.singularitysystems.com/en\\_us/dow\\_01.php](http://www.singularitysystems.com/en_us/dow_01.php)
  - 17 <http://today.java.net/jag/page1.html#8>
  - 18 <http://www.snomed.org/products/content/documents/spanish.pdf>  
<http://www.snomed.org/products/content/language.html>
  - 19 Sanguinetti, Rafael, “PACS y sistemas de imágenes médicas” en Curso de Ingeniería Biomédica, Montevideo, 2003.

## Siglas

cd/m <sup>2</sup>	candelas/metro cuadrado
CIE	Commission Internationale de l'Électricité
CMYK	Cian Magenta Yellow black
CPU	Computer Processor Unit
CRT	(TRC en español) Cathodic Ray Tube
DICOM	Digital Imaging and COMMunications in Medicine
GPU	Graphic Processor Unit
GSDf	GrayScale Display Function
HSB	Hue Saturation Brightness
ICC	International Color Consortium
JND	Just Noticeable Differences
L*	Luminancia con linealidad perceptual, formula de la CIE
Lab	(=L*A*B*) espacio de color donde la luminancia está representada por la primera coordenada L, y el color por las otras dos A y B. Todas las coordenadas respetan una linealidad “perceptual”.
LCD	liquid cristal display
LUT	Look Up Table (LUT de presentación se refiere a la formula GSDf)
Luv	L*U*V* espacio de color donde la luminancia esta representada por la primera coordenada L, y el color por las otras dos (U y V). Todas las coordenadas respetan una linealidad “perceptual”.
PACS	Picture Archiving and Communications Systems
PET	Positron emission Tomography
RGB	Red Green Blue
VOI LUT	Value Of Interest Look Up Table
xyY	espacio de color derivado de XYZ donde x=X/z y y=Y/z
XYZ	espacio de color de referencia, definido por tres coordenadas XYZ

---

## 18.14 PROGRAMAS “OPEN SOURCE” PARA PROCESAR IMÁGENES

---

**C** <http://www.opengl.org/> OpenGL es el manejador (“driver”) de procesamiento gráfico (“rendering”) incluido en la mayoría de las tarjetas video para animación 2D y 3D con rutinas de bajo nivel.

**C** <http://public.kitware.com/VTK/> VTK contiene funciones de alto nivel para el procesamiento (“rendering”) 3D, especialmente escritas para un proyecto de descripción del cuerpo humano.

**C** <http://www.itk.org/> ITK contiene rutinas para registrar (alinear) y segmentar (ordenar) series de imágenes.

**C, java** <http://dicom.offis.de/dscope.php.en> <http://dicom.offis.de/dcmthk.php.en> Nuevamente a pedido de los responsables de DICOM, OFFIS desarrolló un programa de visualización llamado Dicomscope usando las rutinas CTN e integrando entre otras la tecnología GSDF. Fue presentado por primera vez a la RSNA de Chicago en 1999. Dicomscope fue escrito con 2 capas: la primera capa comprende las rutinas técnicas necesarias escritas en C y C++, disponibles bajo el nombre DCMTHK. Esas rutinas son estables, documentadas y ya fueron usadas muchas veces adentro de productos comerciales, con o sin el acuerdo de OFFIS. En 2004, OFFIS publicó la versión 3.5.3, con nuevas herramientas excelentes. La segunda capa de Dicomscope fue escrita en java y contiene la lógica de la interfase gráfica de usuario. Esta capa llama las rutinas C por medio de la tecnología JNI de java.

**C** <http://www.rsna.org/IHE/index.shtml> En la continuación del proyecto CTN, se constituyó un ente autónomo llamado IHE (Integrating the Healthcare Enterprise) que organiza cada año varios “conectathlon” concentrados sobre problemas concretos de la informática médica e invitando a todos los desarrolladores que participan a solucionarlos cada uno para su empresa. Al final del año se presentan los logros durante un evento que reúne todos los participantes. Al año siguiente IHE publica las conclusiones y recomendaciones del conectathlon en forma de un documento llamado “Technical Framework” y como programas y bibliotecas genéricas de prueba relativas al tema tratado que enriquecen un proyecto informático llamado “Mesa”. Ya fueron escritos varios frameworks sobre radiología, infraestructuras y redes.

**C, obj.C, cocoa** <http://www.osirixmac.com>

PAPYRUS es la librería que fue escrita para el abuelo de los programas gratuitos de visualización, “OSIRIS”. Eso era un emprendimiento del hospital de Ginebra en Suiza, donde digitalizaron los servicios de radiología hace muchos años. El responsable del equipo de desarrollo de esa época, Antoine Rosset, retomó el proyecto en 2003 sobre la plataforma Macintosh OSX y logró en poco tiempo (menos de 6 meses) realizar el programa de visualización y reconstrucción 3D más potente actualmente disponible en open source, llamado “Osirix”, que incorpora muchas de las bibliotecas descritas en esta Anexo. OSIRIX está escrito en “cocoa”, que es un “objective C” que beneficia de todos los “frameworks” disponibles para el programador que elige la plataforma Mac OS X.

**C** <http://www.openexr.com/> Inicialmente usado en el ámbito de las películas de ciencia ficción de Lucas, “openexr” está ahora disponible para un nuevo formato de imagen llamado justamente “openexr”, que por sus características de sensibilidad, de inclusión de capas múltiples y de compresión puede ser interesante en el entorno

médico. Más aún cuando se sabe que comunica naturalmente los píxeles en formato flotante con las nuevas tarjetas gráficas ya mencionadas en este artículo.

**java, java beans, tomcat jboss** <http://sourceforge.net/projects/dcm4che/> <http://www.dcm4che.org> <http://mirc.rsna.org/mirc/query> La empresa Tiani y uno de sus programadores, Gunther Zeilinger, producen estaciones de reconstrucción 3D y en paralelo dejaron libre acceso a las herramientas de distribución DICOM llamadas “jdicom”. Luego Gunther Zeilinger empezó un proyecto más ambicioso llamado “dcm4che”, siempre sobre la distribución de imágenes DICOM pero con tecnología “java beans” y lógica de empresa. Esta forma de programación permite reciclar el código fácilmente. Es lo que pasó cuando la RSNA desarrolló MIRC, un servidor de estudios médicos para colecciones de casos publicados.

**java** <http://rsb.info.nih.gov/ij/> El instituto norte-americano NIH da libre acceso desde hace muchos años al primer visualizador científico con arquitectura de “plugins”, ImageJ. Su colección de “plugins” es imponente.

**java, JAI** <http://mipav.cit.nih.gov/> El NIH liberó al público un nuevo visualizador, MIPAV, que maneja la reconstrucción 3D y esta basado en la tecnología JAI (Java Advanced Imaging) que conoce los perfiles de color.

**java** <http://www.pixelmed.com/> David Clunie pertenece a varios comités que definen la norma DICOM y dejó libre acceso a una biblioteca llamada “pixelmed” escrita en forma independiente desde cero para la distribución y manejo de imágenes DICOM.

# 19

## MANTENIMIENTO DE EQUIPOS BIOMÉDICOS

**Franco Simini y Alberto Gómez**

---

Se presentan en este capítulo tres enfoques particulares: el Ing. Alberto Gómez describe la realidad del mantenimiento en el Uruguay actual con sugerencias y las secciones siguientes presentan la interrelación entre los diferentes actores y sus responsabilidades con una propuesta novedosa de relación entre empresas y proveedores de salud en lo referente al mantenimiento de equipos.

---

### **GESTION DE LA TECNOLOGÍA EN LOS SISTEMAS DE SALUD: A LA ESPERA DE LA INGENIERÍA**

---

**Alberto Gómez**

Exponemos aquí una visión general de las tecnologías presentes en las organizaciones prestadoras de servicios de salud, fundamentalmente en los hospitales, para identificar los espacios de la ingeniería en sus diferentes especialidades. Intentamos establecer cual es el papel que le corresponde a la ingeniería en ese escenario para aproximarnos a una definición de la ingeniería necesaria. Fundamentalmente, qué ingeniería, en cuanto a especialización, demandan los sistemas de salud, que son los clientes del ingeniero.

---

#### **19.1 LA EVOLUCIÓN TECNOLÓGICA**

---

Frecuentemente en distintos medios se hace referencia al impacto que los avances científicos y técnicos de los últimos años han tenido en los sistemas de salud. Se menciona específicamente su incidencia en los costos de la prestación de los servicios así como en su calidad. Ha sido un proceso de cambios continuos, que no habrá de detenerse y cuya sucesión de acontecimientos se dará con mayor frecuencia en el futuro. Si para la ciencia es posible dar un nuevo paso, tengamos la seguridad que lo dará, independientemente de consideraciones económicas, sociales, filosóficas, éticas o de cualquier otro tipo.

Desde el punto de vista de la tecnología en los servicios de salud, esto significa mayor cantidad y complejidad de equipamientos médicos e instalaciones afines, mayor complejidad en otros varios sistemas como ser comunicaciones, información, control, automatismos, sistemas eléctricos, sistemas mecánicos, ingeniería de materiales, entre los más destacados hoy día. Habremos de agregar a éstos en el futuro, los nuevos sistemas que se irán incorporando con la evolución técnica. Electrónica, computadoras y comunicaciones han estado en la base de las últimas transformaciones. Hoy se consolida la integración de las anteriores con las ciencias biológicas, lo que nos permite esperar otro proceso de grandes transformaciones y saltos cualitativos. El tren de la evolución tecnológica ha enganchado un nuevo vagón y continúa su carrera. Las últimas décadas han aportado un gran desarrollo en las áreas mencionadas, naturalmente con una gran participación de la ingeniería en las instituciones y empresas desarrolladoras de soluciones, y las proveedoras de equipos y servicios a los sistemas de salud.

Cabe preguntarse si estos últimos, los sistemas prestadores de servicios de salud, han acompañado ese desarrollo tecnológico, adecuando la organización, los recursos humanos y materiales asignados, y la gestión, a las necesidades y requerimientos.

La realidad es diferente caso a caso. Puede decirse que cada planta hospitalaria es idéntica solamente a sí misma, encontrándose notorias diferencias entre ellas, fruto de realidades socio-económicas dispares, procesos de creación diferentes, y profundamente marcadas por culturas organizacionales propias de cada una, bastante diferenciadas. No existe por tanto una respuesta única, simple y categórica, sí un conjunto general de elementos comunes y propuestas, que pueden ajustarse a medida en cada caso.

Si bien no es posible dar una respuesta única para todas las situaciones, en general observamos que aún resta por hacer un considerable esfuerzo dentro de las organizaciones prestadoras de servicios de salud, para asumir el desarrollo tecnológico que han incorporado en los últimos años. Se observa en la práctica diaria y las mismas organizaciones plantean sus dificultades en la gestión eficaz y eficiente de la tecnología. Suplir esas carencias no solamente es una preocupación empresarial inherente a las propias empresas prestadoras de servicios de salud, sino además una necesidad de la sociedad dada la significación que tiene para la población un servicio básico, como lo es la atención en salud. Téngase presente también la importancia que ha adquirido para las naciones el gasto general en salud, los recursos asignados a esa área de la economía de los países, que alcanzan cifras en porcentajes del producto bruto interno de hasta dos dígitos en algunos casos.

---

## 19.2 LA ORGANIZACIÓN ACTUAL

---

Generalmente todo lo relacionado con la tecnología en la planta hospitalaria es englobado por las organizaciones en forma muy general y naturalmente vaga, dentro del concepto y la función *mantenimiento*. Existe a esos fines una unidad dentro de la empresa llamada unidad de *mantenimiento*, que debe dar respuesta a los requerimien-

tos de servicio de las diferentes unidades de la organización. Estos requerimientos pueden ser de naturaleza muy variada: desde atender una situación especial en un equipo de alta tecnología hasta una reparación de una pieza del mobiliario común. Esas unidades llamadas de mantenimiento resultan ser el auxilio interno para la resolución de todo tipo de situaciones, a la cual recurren permanentemente las demás partes de la organización. Su función es más que solamente mantenimiento tanto preventivo como correctivo, sino que además cumple una importante variedad de tareas de soporte de la infraestructura y la organización hospitalaria. Intentemos en líneas generales definir las áreas de trabajo más frecuentes que debe cubrir la unidad de mantenimiento, áreas que están presentes con diferente grado de importancia de acuerdo con la naturaleza y tamaño de cada organización hospitalaria que nos ocupe. En la Tabla 19.1 se detallan las áreas generalmente asignadas a la Unidad de Mantenimiento de un Hospital.

**Tabla 19.1 – Áreas de trabajo asignadas a la Unidad de Mantenimiento.**

Área Electromecánica.	Generación de vapor, generación de agua caliente, sistemas de producción de aire comprimido centralizado, sistemas de generación de vacío centralizado, distribución de gases medicinales, ascensores, electro generadores, sistemas hidráulicos.
Calidad y Acondicionamiento de aire.	Áreas de usos generales y áreas con requerimientos especiales de calidad de aire.
Instalaciones Eléctricas.	Estaciones de transformación, tableros generales y distribución. Sistemas de puestas a tierra.
Instalaciones de comunicaciones.	Redes internas, redes de área ancha, interconexión a redes públicas. Comunicaciones de voz, datos e imágenes.
Equipamiento biomédico e Instrumental médico	
Mobiliario general y de uso médico.	
Infraestructura edilicia.	Albañilería, pintura, carpintería, herrería, otros.
Servicios generales.	Apoyo a las diferentes unidades de la empresa con servicios de índole variada.
Administración interna de la unidad.	

La Tabla 19.1 muestra la variedad de áreas de trabajo presentes en las plantas hospitalarias. Algunas han surgido en los últimos años fruto de los avances técnicos, otras ya existentes, se han desarrollado en forma importante. Cabe preguntarse si las organizaciones hospitalarias han adecuado sus departamentos técnicos, que deben dar soporte a la organización en estas áreas de trabajo, el mantenimiento como se le llama comúnmente, a las necesidades actuales mencionadas.

Puede verse que la evolución de la tecnología y su presencia en las organizaciones demandan disponer de un variado conjunto de habilidades técnicas. La diversidad de disciplinas vistas anteriormente, requiere además habilidades gerenciales. La unidad normalmente llamada mantenimiento, heredada de épocas y realidades anteriores, se enfrenta a requerimientos provenientes de nuevas y más complejas áreas de actividad en instalaciones que desde hace algunas décadas están en proceso continuo de desarrollo. Observemos que se continúa denominando *mantenimiento* a una unidad que es el soporte de sistemas en rápida evolución, lo que en sí constituye un primer anacronismo. Si se quiere que la organización acompañe la evolución técnica, la actividad actualmente llamada mantenimiento, conceptualmente debe ser considerada de una manera diferente, más amplia, acorde a las nuevas realidades, de manera de obtener los buenos resultados requeridos por las organizaciones. Debe concebirse de una manera más general, con mayor jerarquía, como la Gestión de la Planta Física, Instalaciones y Equipamiento. La función debe ser vista con esa nueva dimensión gerencial y la organización hospitalaria adecuarse a ello.

Debe dársele a la unidad de gestión técnica una ubicación adecuada en el organigrama de la empresa, acorde a la jerarquía e importancia de la responsabilidad que se le asigna y el valor de los activos que gestiona. Deben profesionalizarse los recursos humanos asignados. Finalmente para un adecuado funcionamiento, deben asignársele las áreas físicas necesarias en cantidad y calidad.

Haga el lector el ejercicio de verificar en la organización a la cual está vinculado, la realidad de la Unidad de Mantenimiento referente a los tres ítems mencionados (jerarquía, profesionalismo y locales). Busque un organigrama, ubique en él la Unidad Mantenimiento y conozca las instalaciones físicas de que dispone y compruebe la formación técnica del personal. No resultará extraño si encuentra carencias en la respuesta a esos requerimientos, aún con diferente grado de importancia de una organización a otra.

Sin embargo existe una demanda generalizada en los servicios de salud de un mejor tratamiento de los temas relacionados con la tecnología, una exigencia de mayor calidad en las prestaciones con menores costos de inversión y operativos. Claramente se presenta aquí una contradicción. Por un lado se necesita y se demanda mejor gestión y por otro lado aún deben adoptarse todas las medidas necesarias para obtenerla. Las organizaciones poseen diferentes gerencias como ser, recursos humanos, económico financiera, compras, entre las más comunes, pero no es frecuente encontrar una gerencia técnica, a pesar de la importancia que adquiere la tecnología en esta área de la actividad. Servicios como laboratorio, imagenología y similares tienen un profesional a cargo, no así el soporte técnico de los medios y la infraestructura que utilizan Cabe aquí una importante responsabilidad a quienes gestionan los servicios de salud.

---

### **19.3 LA INGENIERÍA QUE NECESITAMOS**

---

Se deducen de las áreas listadas en la Tabla 19.1 cuales son las necesidades de conocimientos técnicos de ingeniería y de gestión de una organización prestadora de servicios de salud. Es responsabilidad de los administradores de los sistemas de salud que estén disponibles. De igual manera veamos nuestras responsabilidades, las responsabilidades de la ingeniería al respecto.

Revisemos qué ingeniería se ofrece para satisfacer las necesidades mencionadas, y analicemos si lo que ofrece la ingeniería en general se adapta a la demanda de los servicios. A simple vista puede pensarse que es necesario disponer de un ingeniero especialista en todas las áreas, lo cual es prácticamente imposible hoy día reunir en una única persona. Por otro lado no es viable para las organizaciones disponer de una considerable variedad de profesionales. Por lo tanto, debemos contar con un profesional de la ingeniería situado entre esos dos extremos. Si bien no es posible obtener ese especialista, podemos tener un ingeniero formado en una de las ramas clásicas de la ingeniería, dotándolo de formación adicional en las otras ramas, en temas específicos a los encontrados en el ámbito hospitalario. Será éste el profesional que llevará adelante la gestión técnica que se ajusta a las necesidades de los sistemas de salud. Como un aspecto a destacar especialmente, este ingeniero entre otras tareas, será un interlocutor técnico de la organización frente a terceros. En particular será quien mantenga el contacto con el ingeniero biomédico desarrollador de soluciones, experiencia esta última encarada por diversas instituciones y empresas en países de la región en la búsqueda de tecnologías más apropiadas a nuestras realidades.

En la medida en que la profesión acondicione su oferta a las particulares necesidades de los servicios hospitalarios, podremos gradualmente contribuir a acortar la distancia histórica entre ingeniería y servicios de salud, proyección al presente de épocas pasadas, que cada día condice menos con la realidad de la época en que vivimos. Mientras no logremos consolidar firmemente este proceso, continuaremos observando espacios sin atender apropiadamente, o atendidos sin el grado de profesionalidad necesario para obtener calidad, eficacia y eficiencia. Serán las instituciones académicas las indicadas para diseñar el perfil del ingeniero propuesto y definir un título que lo identifique claramente. Deberá ser este especialista quien llevará adelante la gestión técnica en los sistemas de salud.

---

### **19.4 GESTIÓN DEL EQUIPAMIENTO BIOMÉDICO**

---

La gestión de equipos biomédicos representa un considerable volumen de trabajo en las organizaciones de salud. Para el profesional, demanda un alto grado de formación e información en equipamientos biomédicos. Entre las tareas identificamos:



**Tabla 19.2 – Tareas de gestión de equipamiento biomédico.**

---

Asesoramiento a la dirección para la definición de estrategias de desarrollo tecnológico.
Seguimiento y evaluación de tecnologías médico hospitalarias.
Elaboración de proyectos de factibilidad técnico económica para nuevas tecnologías.
Asesoramiento y seguimiento de las adquisiciones de equipamiento.
Implantación y seguimiento de proyectos tecnológicos.
Definición y ejecución de políticas de mantenimiento preventivo y correctivo de equipos.
Elaboración y ejecución del control de la seguridad eléctrica y mecánica de instalaciones.
Elaboración de planes de capacitación continua del personal.
Evaluación continua de la evolución de las tecnologías a lo largo del ciclo introducción, crecimiento, madurez y obsolescencia.

---

En líneas generales, es una metodología de trabajo que permite evaluar, incorporar, utilizar, mantener y descartar tecnologías, para asegurar servicios eficaces, eficientes, seguros, y económicamente viables. En nuestra región no somos mayormente creadores de tecnología, sino en mayor medida usuarios de tecnologías importadas. Debemos asegurarnos un primer y mínimo objetivo, ser usuarios selectivos, no incorporar lo que nos venden sino aquello que resulte, luego de un análisis riguroso, como necesario y a la vez suficiente.

---

## **19.5 PERSPECTIVAS: ¿MÁS DE LO MISMO O SALTO CUALITATIVO?**

---

Los aspectos básicos de la gestión de equipamiento biomédico no variarán sustancialmente en las próximas décadas, excepto el aumento de la complejidad de los equipos y su interdependencia a raíz de conexiones mutuas. Piense el lector en los equipos de análisis de laboratorio que registran sus resultados en las bases de datos de las historias clínicas de los pacientes.

El salto cualitativo en esta actividad podría darse si la proporción de equipos biomédicos desarrollados en países de la región fuera mayor del actual. Se establecería un vínculo de cooperación y presencia de las empresas innovadoras y productoras de tecnología en buena parte de las instituciones de asistencia médica, como ocurre en algunos países centrales. Esta nueva modalidad de interacción obligará a utilizar la tecnología con mayor conocimiento de sus desarrollos y novedades, al compartir la innovación y las pruebas con las empresas productoras.

---

## **EL MANTENIMIENTO DE EQUIPOS BIOMÉDICOS: ESQUEMAS PARA SU ABORDAJE**

---

**Franco Simini**

---

### **19.6 PLANIFICACIÓN DEL MANTENIMIENTO**

---

El mantenimiento en operación de equipos biomédicos es un objetivo tan ambicioso como necesario para contribuir a ofrecer un buen nivel de cuidado de la salud. El equipamiento médico ha penetrado a lo largo del siglo XX en los sistemas de prestación de salud de manera indisoluble. En la mayoría de las instancias de diagnóstico o tratamiento, el médico depende de uno o más equipos en los cuales debe tener confianza para cumplir su tarea asistencial. Los equipos biomédicos abarcan una gran variedad de principios físicos, de tamaños, de funciones que puede resumirse en las siguientes cifras: unos 2000 fabricantes ofrecen en el mercado 500 tipos de equipos diferentes por un total de 15000 modelos distintos. Para que este parque heterogéneo cumpla eficientemente su función, es necesario recurrir a métodos y esquemas normalizados que ayuden a abordar la seguridad, continuidad del servicio y documentación. Los siguientes párrafos tratan los esquemas básicos.

Subordinando la planificación del mantenimiento al enfoque general de la prestación de salud, se evitan las frustraciones que derivan de aplicar métodos de gestión de otras áreas, como los ámbitos del mercado de consumo o de la industria. Analicemos la gestión de mantenimiento de equipos médicos desde tres ópticas complementarias: la de los tiempos, la de los actores involucrados y sus responsabilidades y finalmente la documentación.

### **MOMENTO DE INCORPORACIÓN DE TECNOLOGÍA NUEVA**

No es infrecuente encontrar en hospitales algunos equipos que fueron adquiridos y nunca utilizados y a veces ni siquiera instalados. La frecuencia de este fenómeno es superior a lo esperado considerando causas fortuitas e imprevisibles. Muy probablemente la decisión de compra no haya coincidido para esos equipos con el momento justo de incorporación al hospital de su tecnología. La participación en el desarrollo de una tecnología asegura una motivación y una preparación innegable, aunque no se la puede exigir en todas las instancias, por la obvia razón que todos los hospitales no pueden estar asociados al desarrollo de todas las tecnologías que necesitan. Sin embargo, la preparación del grupo clínico y de mantenimiento en la tecnología a adquirir, es un requisito para asegurar su apropiación antes de la compra y por lo tanto de su utilización una vez que llegue. Esta preparación adquiere diferentes manifestaciones según la tecnología a incorporar, como cursos en otras instituciones que ya operan los modelos a comprar, pasantías en fábricas candidatas a ser proveedores o estudios formales como maestrías, doctorados o diplomas de tecnólogos en el caso de equipos de gran porte. Para equipos menores y similares,

la administración técnica del Hospital debe exigir estudios comparativos, familiarización y demostraciones de comprensión y planificación concreta del uso de los aparatos a comprar, antes de determinar el momento de la incorporación tecnológica. Por este motivo (entre otros) es que la aceptación de donación de equipos usados por iniciativa del donante debe ser rodeada de circunstancias ideales para que pueda ser aceptada con resultados satisfactorios. Generalmente el equipo donado, excepto si se trata de una duplicación de un modelo en uso, no es aprovechado o su puesta en marcha es cara en costos accesorios y en tiempo.

### **MOMENTO DE TERMINACIÓN DEL USO DE UN EQUIPO**

Para asegurar un determinado nivel de calidad del servicio de salud que se ofrece, es conveniente que la sustitución o terminación de uso de un equipo biomédico sea prevista con criterios planificados, compatibles con el enfoque de servicio vigente. Estamos familiarizados con el vencimiento de reactivos, de fármacos y hasta de productos alimentarios, pero no se toma muy a menudo en cuenta la vida útil de un equipo en la planificación de servicios de salud y menos al comprarlo. La complejidad e interrelación de los equipos biomédicos llevan a considerarlos como parte de un servicio, que comprende el equipo, los elementos fungibles, el entrenamiento y la actualización tecnológica junto con el tradicional “mantenimiento”. Los criterios de “mantenimiento” en un hospital son diferentes de los que se aplican para la industria o el consumo doméstico. Por ejemplo, el mantenimiento en operación de un equipo obsoleto puede resultar muy beneficioso en un entorno industrial debido al margen de ganancia que tiene frente a la incorporación de nueva tecnología. En cambio, el uso de equipamiento obsoleto en salud debe ser evaluado cuidadosamente, no solamente por problemas de seguridad sino por la reducción del nivel de servicios de salud ofrecidos. Veremos en el párrafo sobre los actores vinculados al mantenimiento quién debe ocuparse de este aspecto.

### **TIEMPO DE RESPUESTA ENTRE UN APARENTE DESPERFECTO Y LA REANUDACIÓN DE LA FUNCIÓN**

Del punto de vista del servicio asistencial, el equipo biomédico debe responder con eficiencia en todo momento y la gestión del mantenimiento es responsable de que así ocurra. La modalidad administrativa varía mucho entre instituciones, desde el Departamento de Mantenimiento inserto en la estructura sanitaria hasta el servicio de terceras empresas pasando por acuerdos mixtos según la gravedad del problema o las circunstancias de la falla. Se ha encontrado que para un desempeño óptimo se requieren dos niveles de respuesta, uno inmediato y calificado para la detección de verdadera fallas y el otro organizado para las reparaciones y las actualizaciones del equipo. La clave para un buen funcionamiento de este esquema de mantenimiento es la capacitación del personal de “primera respuesta” además del personal usuario habitual, junto con acuerdos de mutuo beneficio entre los niveles. Como se verá más adelante, la Historia Clínica de cada equipo es una herramienta fundamental

en la gestión y para el seguimiento de las diferentes y sucesivas acciones. El tiempo de respuesta medio deriva del análisis de la Historias Clínicas de los equipos considerados.

La redundancia de equipos permite acortar a casi cero el tiempo de respuesta ante un desperfecto, porque el personal recurre al equipo de respaldo antes de pedir ayuda. Esta situación no es posible para todos los modelos de equipos debido al costo involucrado, como por ejemplo una cámara PET o un equipo de radiología digital, aunque los Servicios bien planificados incluyen cierta duplicación de capacidad. Es conveniente que el concepto de redundancia esté presente en sede de planificación y de adjudicación de compras, ya que adquirir más de un ejemplar de un mismo modelo asegura la redundancia, en lugar de comprar equipos diferentes.

---

## **19.7 ACTORES DEL MANTENIMIENTO Y SUS RESPONSABILIDADES**

---

La definición de roles y el establecimiento de responsabilidades están contenidos en normas y reglamentaciones que cada país o unión de países establece. La finalidad última de estas reglas es que los equipos biomédicos no perjudiquen la salud de los pacientes ni atenten contra la de los usuarios (médicos y técnicos), en el cumplimiento de la función que tiene prevista cada equipo. Los detalles de la reglamentación abarcan desde la aprobación de cada modelo de equipo hasta las condiciones operativas en el momento de la venta, en la puesta en servicio y durante su mantenimiento.

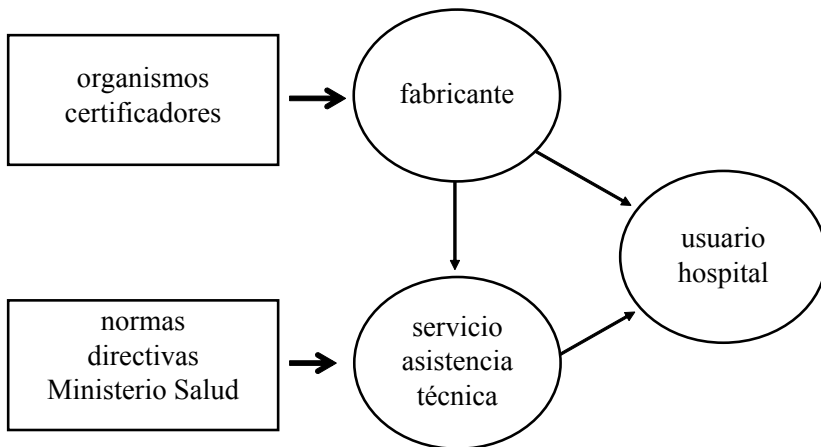
La Figura 19.1 muestra los diferentes actores involucrados en la fabricación, aprobación, supervisión de seguridad, uso, mantenimiento y descarte de equipos biomédicos. La relación entre los organismos certificadores y los fabricantes se materializa mediante una marca de conformidad a las reglamentaciones sobre procesos de fabricación y características del equipo. En el caso de Europa, la marca CE en la identificación del equipo indica que fueron satisfechos los procedimientos y directivas de fabricación, que habilitan su oferta en el mercado. En Uruguay el Ministerio de Salud Pública, en su Departamento de Tecnologías, emite un certificado de conformidad basado en la normativa nacional. Antes de proceder a su oferta en el mercado un fabricante uruguayo o un representante de industrias foráneas deben obtener esta habilitación.

El usuario del equipo, generalmente un hospital, está vinculado a dos proveedores separados: el fabricante y el servicio técnico. La existencia del “servicio técnico” se debe a la imposibilidad del fabricante de atender directamente a todos sus clientes a lo largo de toda la vida útil de los aparatos manufacturados. El servicio técnico opera por delegación tácita o explícita del fabricante, sobre quién recae la responsabilidad de cumplir las normas. El fabricante es globalmente responsable del proyecto, fabricación, ajuste e instalación en su propio nombre, independientemente de que algunas fases (y en particular la venta e instalación) sean efectivamente llevadas a cabo por otros.

Para ejercer la responsabilidad prevista en la normativa, el fabricante publica instrucciones de instalación, difunde condiciones imprescindibles sin las cuales el equipo no es apto para operar, capacita personal de instalación de empresas minoristas y de empresas de mantenimiento y recomienda rutinas de mantenimiento preventivo y de manejo de repuestos. El conjunto de conocimientos y técnicas que acompañan un determinado equipo son una parte muy importante que condiciona su buen desempeño. Los servicios técnicos de Hospitales que demuestran cumplir al pie de la letra las recomendaciones del fabricante reciben de los organismos de control una vigilancia menor que aquellos que tienen, por motivos económicos o de cualquier otra índole, una guía de mantenimiento propia.

Es importante recalcar que, más allá de que el ente fiscalizador, como el Ministerio de Salud (MS), tenga una vinculación directa con los hospitales en los cuales verifica un determinado nivel de calidad de servicios, existe en nexo entre el mismo MS y los servicios técnicos, que operan como “intermediarios”. En efecto los servicios técnicos de las empresas de mantenimiento son a la vez representantes y ejecutores de las normas del fabricante, materializadas en equipos biomédicos instalados para operar en los hospitales. Se entiende que esta doble vía de verificación mejora el nivel de control de calidad.

El centro sanitario u hospital también tiene sus obligaciones implícitas en la materialización del contrato de compra de un equipo biomédico. Estas obligaciones comprenden que el equipo sea operado por personal calificado, que no se use para otros fines que los previstos y que se dé lugar a las tareas de verificación y mantenimiento establecidas por el fabricante. En caso se trate de un centro universitario, aumentan las funciones ya que el equipo se inserta en un entorno de formación profesional y de investigación.



**Figura 19.1 – Actores principales vinculados al mantenimiento de equipos biomédicos.** El servicio técnico actúa como continuador y ejecutor de la responsabilidad del fabricante, bajo la supervisión de los organismos normativos.

## HISTORIA CLÍNICA DE CADA EQUIPO

El establecimiento de un registro continuo de todas las instancias relativas a la vida de un equipo biomédico es clave para el cumplimiento y verificación de los conceptos abordados en este capítulo.

La Historia Clínica del equipo contiene la documentación de instalación, el seguimiento resumido de su actividad normal, todas las fallas y su resolución, todos los cambios de repuestos y en general toda información relevante para la evaluación del estado y de la evolución del equipo. Concepto habitual en la industria aeronáutica y del transporte aéreo, la historia clínica de muchos equipos biomédicos está habitualmente dispersa en los departamentos contables de las instituciones médicas bajo forma de facturas de reparación, facturas de compra de repuestos y recuerdos de largos períodos de inactividad por parte del personal clínico.

En el próximo párrafo veremos cómo la HC de cada equipo, al registrar accidentes o “casi accidentes” cumple además una función de desarrollo con su notificación a la autoridad habilitante y al fabricante.

---

## 19.8 MANTENIMIENTO Y DESARROLLO

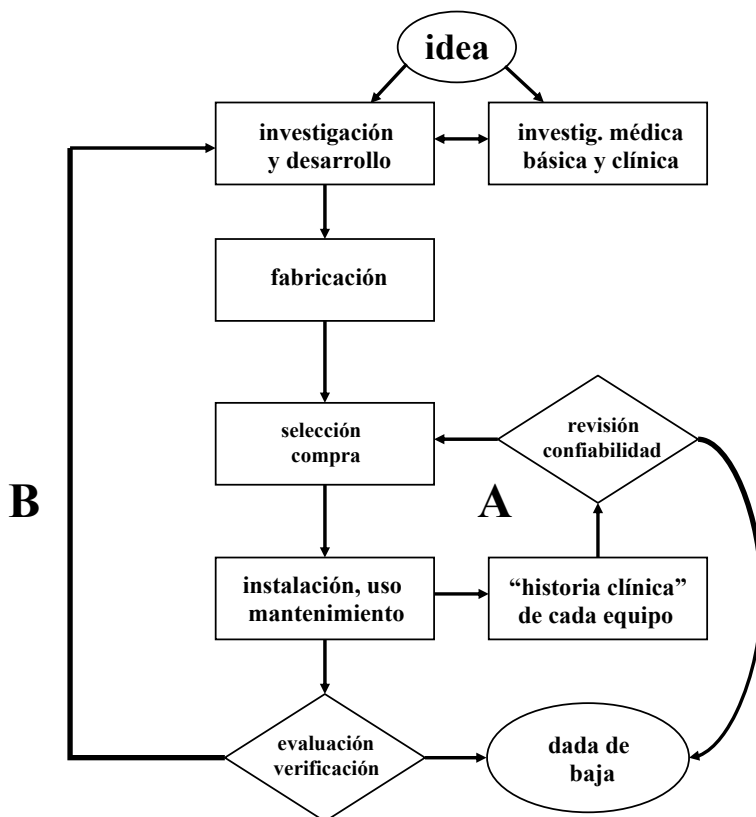
---

A diferencia de los productos de otras industrias comparables desde el punto de vista tecnológico como la industria del automóvil o de las máquinas herramientas, muchos equipos biomédicos ofrecidos en el mercado están muy cerca del prototipo original. Esto se debe a la estrecha vinculación que tiene la industria biomédica con la investigación médica y las prácticas asistenciales adoptadas por los prestadores de salud. La combinación de investigación básica, desarrollo instrumental o de métodos y el ensayo clínico abren el camino para la producción de un nuevo modelo por parte de un fabricante. Una vez que obtuvo la certificación de conformidad a las normas, el fabricante produce el equipo en series muy limitadas, si se las compara con equipos de consumo o de destino industrial. La producción no puede exceder la cantidad que espera colocar en el mercado antes del nuevo ciclo de innovación. Las consecuencias de la producción frecuente de series pequeñas son:

- la observación y estudio del desempeño de los ejemplares vendidos es de suma importancia para el diseño de los modelos siguientes
- el costo de un equipo biomédico tiene generalmente un porcentaje del desarrollo muy elevado con respecto a los costos materiales de los componentes
- la capacitación para el mantenimiento se vuelve una tarea de continua actualización y puesta al día, en la que el fabricante tiene un papel a cumplir
- se abren posibilidades de industrialización de equipos biomédicos en ámbitos de modestas inversiones, siempre y cuando sean fuertes los pilares de investigación médica y de desarrollo instrumental

Considerar el mantenimiento de equipos biomédicos en conjunto con las posibilidades de desarrollo no es corriente, y menos en países habituados a privilegiar

las importaciones e instalación de equipos provenientes de naciones centrales dejando para un segundo lugar las tareas de mantenimiento cuya principal virtud es el costo bajo. Pensamos que es necesario reforzar el vínculo entre mantenimiento de equipos y las oportunidades de desarrollo, para el cual el papel de la Universidad es capital. En la Figura 19.2 se esbozan las etapas de la vida de un equipo biomédico desde su concepción hasta su terminación de uso clínico. El sujeto de la Figura es el “modelo de equipo” más que un ejemplar en particular, aunque se mencionen acciones a cumplir con cada aparato.



**Figura 19.2 – Ciclo de un equipo biomédico a lo largo de su vida útil.** El lazo A es parte de la rutina en el hospital para fortalecer la capacidad de compras y para la gestión del servicio prestado. El lazo B se ejecuta con menos frecuencia y re-alimenta a los grupos de desarrollo, además de servir de base para dar de baja el equipo.

Si siguiendo la Figura 19.2, el ciclo vital de un modelo de equipo biomédico incluye dos lazos de re-alimentación formales: el **lazo institucional** (A en la Figura 19.2) es parte de la rutina del hospital para fortalecer la capacidad de compras de otros equipos y para la gestión del servicio prestado con el equipo. Esta evaluación es la consecuencia del análisis continuo de la historia clínica del equipo y de estadísticas agregadas, tarea que contribuye a la gestión de mantenimiento. El **lazo interins-**

**titucional** (B en la Figura 19.2) se ejecuta con menos frecuencia y su resultado vuelve a los grupos de desarrollo como experiencia de campo, además de servir de base para dar de baja el equipo en forma definitiva. Como dice su nombre, la información que concierne esta evaluación es analizada no solamente por el usuario regular del equipo sino también por el equipo de desarrollo y por el fabricante, que no siempre coinciden.

Sin pretensión de generalidad y limitándonos al ámbito de los emprendimientos de dimensiones reducidas, presentamos a continuación un ejemplo de innovación, fabricación y mantenimiento que se está verificando en el Uruguay actualmente. En el equipo clínico de neonatología de la Universidad de la República se detecta una carencia en el equipamiento de fototerapia ultravioleta por la imposibilidad de calibrar las radiaciones efectivamente recibidas por la piel del recién nacido, por el alto costo de las lámparas de repuesto y por ende por la baja disponibilidad de la terapia en el momento en que se la necesita. Hecho el primer contacto, en la Facultad de Ingeniería se idea un prototipo con una fuente de luz ultravioleta no difundida para uso médico, los LED's (por light emitting diode), con el objetivo de lograr un equipo un orden de magnitud más barato que los de lámpara presentes en el mercado. Los fondos iniciales fueron aportados por el Instituto de Física donde se desarrolla el primer prototipo que estuvo disponible un año en el Servicio de Neonatología, donde fue probado en el marco de una investigación. Las notas y observaciones sobre el uso y las reparaciones y ajustes se fueron acumulando y para el segundo prototipo se recurre al Instituto de Ingeniería Eléctrica en cuyo Núcleo de Ingeniería Biomédica se producen sucesivamente dos prototipos adicionales, el segundo de los cuales integra mecanismos de estabilización de la potencia emitida al decaer la eficiencia de los LED's con los años, un contador de horas y alarmas. La documentación incluye ahora las instrucciones de mantenimiento y de verificación del prototipo. El tercer acto involucra dos actores adicionales, el fabricante y una financiación específica. En 2005 la iniciativa se presenta a un llamado del Instituto Pasteur (AMSUD-Pasteur) para la transferencia tecnológica en el sector de empresas biotecnológicas y gana los fondos para ajustar el prototipo a las condiciones de fabricación industrial y para financiar los materiales de la producción de una primera partida, cuyos destinatarios son centros asistenciales uruguayos, a designar en base a un acuerdo de mantenimiento y seguimiento similar al descrito en la Figura 19.2. Una vez obtenida la financiación mencionada, se acordó la transferencia tecnológica mediante un Convenio entre la Universidad de la República y CONTROLES S.A., que prevé el pago de regalías en caso de éxito comercial. El Convenio especifica en modo especial las condiciones del mantenimiento de los equipos producidos y entregados en el marco de la transferencia, porque de su buena ejecución, documentación y análisis derivan beneficios para el desarrollo futuro del equipo. Previo a la comercialización, en 2006 el equipo obtiene la autorización por parte del Ministerio de Salud Pública en base a las certificaciones exigidas, tal como se muestra en la Figura 19.1. BiliLED, que así se llama el producto que entra a partir de 2006 al mercado de equipos biomédicos del MERCOSUR, está descrito en sitios



de internet<sup>1</sup>. La descripción del caso de BiliLED en el contexto de la planificación del mantenimiento tiene por finalidad resaltar la importancia de la documentación de las acciones de mantenimiento y su valor al ser organizada en una Historia Clínica de cada equipo, para ser analizada formalmente por todos los actores involucrados, de acuerdo a normas acordadas, para beneficio de los Servicios de Salud, de los grupos de investigación y desarrollo y de los fabricantes. De la cooperación entre estos actores pueden surgir oportunidades de actividad económica, del tipo de las que alimentan la industria biomédica de los países centrales.

---

## **PROVEEDORES DE EQUIPOS BIOMÉDICOS Y PRESTADORES DE SALUD EN UNA NUEVA RELACIÓN: DE CONTRINCANTES A SOCIOS<sup>2</sup>**

---

**Franco Simini**

---

### **19.9 EVOLUCIÓN TECNOLÓGICA DE LOS EQUIPOS BIOMÉDICOS**

---

Hasta no hace mucho la evolución tecnológica seguía un ritmo similar al recambio de profesionales de la salud. El conjunto de conocimientos y de instrumental adquiridos durante la formación constituían el acervo de trabajo del médico, que se perfeccionaba con la experiencia y asistiendo ocasionalmente a reuniones técnicas.

Hubo épocas de dificultades para la introducción de tecnología médica y para su mantenimiento en Uruguay. Existían trabas en el comercio y barreras objetivas que impedían a veces el normal aprovisionamiento.

La Medicina del siglo XX comprendía diagnóstico y tratamiento a cargo del profesional que disponía de su experiencia y de la consulta con colegas: el aporte tecnológico era reducido. La tecnología fue tan accesoria que las pruebas de laboratorio eran denominadas “exámenes complementarios” y se hablaba de “confirmación por imágenes (Rx únicamente)”. El instrumental quirúrgico, los exámenes de laboratorio, las imágenes, las pruebas funcionales y los equipos de soporte de vida fueron paulatinamente ocupando un lugar cada vez más importante en los Servicios de Salud.

---

### **19.10 COMPRA DE EQUIPOS BIOMÉDICOS EN EL SIGLO XX**

---

En contextos de baja densidad tecnológica, la compra de equipos biomédicos sigue las pautas comerciales habituales con características que varían desde la “venta a

---

1 [www.nib.fmed.edu.uy](http://www.nib.fmed.edu.uy) o [www.controles.com.uy](http://www.controles.com.uy) para más detalles sobre BiliLED, equipo de fototerapia neonatal.

2 Este texto fue presentado en parte en la publicación “Apertura” número 10, Montevideo, agosto 2006.

particular” como si se tratara de un bien de consumo doméstico hasta la “venta industrial” para la cual el comprador (en este caso el Hospital, Consultorio o Sanatorio) tiene un buen conocimiento de lo que necesita y entabla una relación de cierta simetría con el proveedor. Las reglas de juego son las del mercado en el cual las empresas despliegan su estrategia comercial unilateralmente. Algunas incluyen el logro de la satisfacción del cliente (el Prestador de Salud) en sus planes, otros se limitan a maximizar ventas, extremos de un continuo de actitudes dispares. En lo referente al mantenimiento posterior del equipamiento vendido, la diversidad de apoyo recibido por el Sector Salud es muy grande: desde la aplicación de la garantía ofrecida por el fabricante con una inteligente prolongación en mano de técnicos bien formados hasta la desvinculación del proveedor con posterior contratación de terceros para la reparación y el mantenimiento bajo una de varias formas contractuales.

Las modalidades de selección de ofertas de las instituciones públicas o privadas fueron desarrolladas en base a estas realidades y nadie se extraña cuando un hospital estatal está prácticamente “obligado” a comprar la oferta más barata sabiendo que hace un pésimo negocio a largo plazo debido al costo de los insumos o a la obsolescencia tecnológica. Se asiste a algo similar a la compra de un auto a nafta, más barato que el diesel, pero de menor rendimiento en uso intensivo. Algunos pliegos de licitación, con su exigencia de acopio de repuestos por parte del cliente, son aun tributarios de las épocas en que la posibilidad de abastecimiento se podía ver interrumpida por años.

---

## 19.11 EQUIPOS BIOMÉDICOS EN EL SIGLO XXI

---

La Medicina del siglo XXI ya no responde a estas premisas. Para lograr calidad en los servicios de salud en relación a las tecnologías biomédicas sugerimos una posición de apertura que permita poner en marcha un acuerdo de conjunción de intereses antes que una contraposición.

Planteamos que el proveedor de tecnología biomédica se transforme en un *socio del prestador de salud*, en el sentido de *comprometerse con los resultados de la aplicación del equipamiento vendido a la población de pacientes* durante un periodo de tiempo establecido. El desafío es grande y requiere un esfuerzo de imaginación y de compromiso para ambas partes, en el entendido que el resultado buscado es un Servicio de Salud con un nivel de calidad conocido y constante.

---

## 19.12 MARCO CONTRACTUAL PARA LA COMPRA DE EQUIPOS

---

Pensando la oferta de equipo como un todo en el que está incluido el período de operación con su mantenimiento, el producto adquiere calidad y continuidad. Los títulos de una definición de compra o licitación pública podrían entonces incluir:

1. Descripción y costo del equipo

2. Medidas o estimaciones del nivel de confiabilidad del equipo
3. Lista de usuarios del equipo (en el MERCOSUR por similitud y cercanía, usuarios del país de origen y otros) para consultas pre compra.
4. Costo de insumos y accesorios necesarios para su operación, que permita estimar los costos operativos en función de la intensidad de uso durante 10 años.
5. Declaración del costo de un eventual contrato de mantenimiento posterior a la garantía. El mantenimiento será contratado anualmente y por 10 años las ofertas no podrán ser más caras que esta declaración.

Las condiciones que se espera reúna el proveedor para ofertar un equipo en este contexto serían:

1. Disponibilidad de profesionales capacitados para el asesoramiento y mantenimiento del equipo ofertado.
2. Disponibilidad de repuestos y pruebas de una sólida relación con el fabricante del equipo como respaldo.
3. Certificación de calidad de la operativa del proveedor (ISO 9001/2000)
4. Instalación del equipo en forma conjunta y documentación continua de la “Historia clínica” del equipo a lo largo de los años de uso hasta su baja.
5. Entrega de la documentación de uso y de mantenimiento.
6. Cursos para personal clínico y de mantenimiento de primera línea del Hospital.

Las cláusulas del contrato de mantenimiento pueden mencionar niveles de productividad del equipo de tal manera de beneficiar al proveedor en caso de buen rendimiento. La medida de niveles de producción será acordada de antemano con beneficios para ambas partes, con la consecuencia de una mejor atención al paciente.

Con una modalidad similar, los proveedores de reactivos para análisis clínicos proponen contratos que vinculan el pago a la realización de un determinado número de exámenes: el proveedor se asocia indirectamente al prestador de salud. Estos contratos a menudo incluyen la instalación gratuita del equipo que opera con “kits” de reactivos que son los únicos elementos que se pagan.

Mediante un enfoque abierto y derribando desconfianzas, gracias a la tecnología actual y a las facilidades del comercio del siglo XXI se puede reformular la relación entre proveedor de equipos y prestador de salud para beneficio del paciente. Cuando la disponibilidad constante y confiabilidad del equipo y de sus resultados forman parte del objetivo deseado por ambas partes, ya no habrá acusaciones mutuas y mejorará el servicio.

## Agradecimiento

Los autores agradecen al Ing. Jorge Puchet y al Ing. Enrique Sallés la lectura de este capítulo y las valiosas sugerencias para mejorarlo.

# 20

## TRABAJOS PRÁCTICOS

**Daniel Geido, Santiago González, Jorge Lobo y Franco Simini**

---

Este capítulo contiene la descripción de cuatro trabajos prácticos que pueden acompañar un curso de Ingeniería Biomédica. La realización de estos circuitos y de estas medidas permite trasladar los conocimientos adquiridos durante el estudio al campo de la realidad con sus imprevistos y dificultades materiales. Se destaca la importancia de la preparación previa a la sesión de práctica y lo imprescindible que resulta la documentación de cada paso a lo largo de la tarea. El anexo de este capítulo contiene la descripción de la señal ECG y de métodos de detección del QRS, tomados del proyecto de fin de carrera CLASICAR (1).

---

### **20.1 DISEÑO E IMPLEMENTACIÓN DE UN AMPLIFICADOR DE ECG Y ADQUISICIÓN DE LA SEÑAL**

---

El objetivo es diseñar, implementar y probar un circuito para mostrar una señal de ECG que es luego adquirida mediante una tarjeta conversora A/D. Con los conocimientos de electrónica y tomando las precauciones sugeridas en clase se puede armar un circuito amplificador de ECG empleando componentes que cuestan poco dinero y luego probarlo conectado a sus antebrazos con los instrumentos del laboratorio. Antes de venir al laboratorio lea los párrafos 3.1 a 3.4, 3.10, 6.5 y 6.7 del Webster (2.3) y todo este párrafo 20.1.

#### **Equipo provisto en el laboratorio**

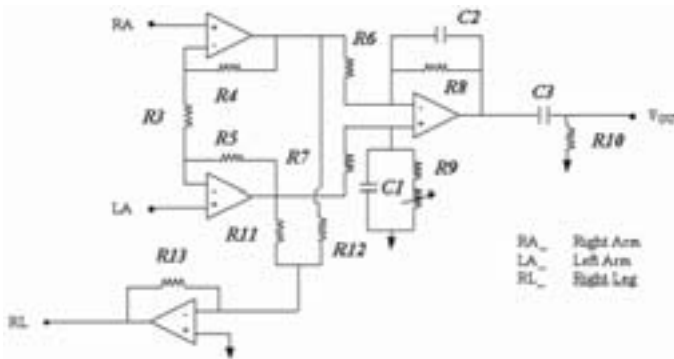
1. Generador de señal
2. Fuente de DC.
3. Multímetro digital
4. Osciloscopio
5. Electrodo
6. Tarjeta adquisidora

#### **Equipo a traer**

Haga una lista de componentes estudiando la figura 20.1 incluyendo cables, resistencias, condensadores y operacionales (se sugiere el TL064). Adquiéralos para traerlos junto con un soldador y un “protoboard” o plaqueta con las pistas impresas. Traiga también soporte de documentación en papel y en medio magnético.

## Procedimiento

Se propone el circuito de la Figura 20.1 para registrar el ECG.



**Figura 20.1 – Circuito para ECG con realimentación a la pierna derecha (RL).** Tomado de J.G. Webster.

## Proyecto

Las especificaciones planteadas son las siguientes:

- La señal de ECG tiene componentes relevantes solo entre 0.05 Hz y 150 Hz
- Los valores de la señal en la piel son del orden de pocos mV (3 o 4 mV).
- La tarjeta adquisidora tiene un rango de entrada de  $\pm 5V$ .

Con estos datos deberá deducir el ancho de banda que debe tener su circuito y su ganancia. Otras consideraciones importantes:

- CMRR lo más alto posible.
- Resistencia de entrada de aproximadamente  $2M\Omega$  a 50 Hz.

Con estos datos usted está en condiciones de dimensionar el circuito.

## Implementación del circuito

El día de la práctica se deberá concurrir con el circuito montado sobre un “proto-board” o en una plaqueta de “pentinax”, con las pistas impresas y los componentes soldados según el criterio de cada grupo.

Si utilizó algún condensador grande y es electrolítico, tenga cuidado al conectarlo ya que tienen polaridad. Utilice cables de diferentes colores para entrada y salida. Esto hará que sea más fácil de reconocerlos la próxima vez que lo use. También es una buena práctica rotular los cables.

Setup y características – Habiendo armado su circuito, conecte la fuente de alimentación a los terminales apropiados y siga los siguientes pasos.

- a. Conecte ambas entradas a una salida del generador de señal a 10Hz y ajuste los potenciómetros para obtener mínima ganancia al modo común. ¿Cuál es la mínima ganancia en modo común?

- b. Con una entrada a tierra y la otra al generador de señal mida la ganancia de los amplificadores en el centro de la banda y su respuesta en frecuencia. (Nota: deberá probablemente usar un divisor de tensión (50:1) para reducir su entrada para no saturar la última etapa) Pruebe con varias frecuencias y haga un bosquejo de la respuesta en frecuencia que deberá ser incluida en el informe.
- c. Compare la respuesta teórica con la medida. Muestre el procedimiento de cálculo. Compare la respuesta en frecuencia con el osciloscopio en continua (DC) y en alterna (AC), explique las diferencias.
- d. ¿Cuál es la máxima entrada permitida en la mitad de la banda que no satura los operacionales? Utilice un divisor de tensión 50:1 y comience desde 1 mV. También en el informe compare la ganancia diferencial medida con la teórica.

## Adquisición del ECG

Procedimiento:

- Coloque los electrodos correspondientes en las muñecas. Coloque el electrodo de realimentación en algún lugar conveniente (pierna). ¿Cómo justifica la realimentación usada en la propuesta de circuito de la Figura 20.1?
- Observe el potencial producido con y sin tensar los músculos de los brazos al medir el ECG. Explique en el informe el comportamiento observado.
- Ahora veremos los efectos de la interferencia electromagnética. Coloque los cables que van a los electrodos de las siguientes formas:
  - a. Bien juntos (i.e. trenzados).
  - b. Formando una espira con la mayor área posible, pruebe diferentes orientaciones.
  - c. Explique la diferencia que vea entre la interferencia en a y en b.
- Mientras está (1) sentado, (2) parado, (3) reclinado hacia un costado y (4) moviéndose a una cadencia no muy rápida, registre el potencial resultante utilizando el módulo de adquisición de datos (registre al menos 5 ciclos). ¿Cuál es el efecto de la postura en la forma de onda del ECG?

## Preinforme

En el preinforme se deberá incluir lo siguiente.

- Diseño completo del circuito.
- Cuentas detalladas de la elección de cada componente.
- Diagrama claro de la respuesta en frecuencia esperada.

El estudiante deberá adquirir sus componentes. **NO** se aceptan preinformes manuscritos, por lo que deberá ser preparado con antelación y completado en medio magnético durante el trabajo práctico o a continuación.

## Informe

En el informe se deberán incluir los puntos pedidos en el preinforme, responder todas las preguntas planteadas y las gráficas de las señales adquiridas.

## Agradecimiento

Esta práctica fue realizada tomando como base material publicado en internet por el profesor J.G Webster, con su consentimiento explícito, que agradecemos aquí. Fueron tomados elementos de las guías de prácticas de los años 1996 a 2000 entre cuyos autores recordamos al Prof. Fernando Nieto.

---

## 20.2 TRATAMIENTO DIGITAL DE SEÑALES BIOLÓGICAS: APLICACIÓN AL ECG

---

El objetivo es utilizar herramientas ya vistas anteriormente en la carrera (Matlab) para eliminar ruido en una señal de ECG adquirida en la práctica anterior. Se desarrolla un programa en Matlab (2) que calcule la frecuencia cardíaca instantánea de la señal de ECG.

## Introducción

Se sugiere fuertemente leer el Anexo 20.5 a 20.8. Las herramientas de filtrado y programación que ofrece Matlab incluyen la posibilidad de realizar un potente tratamiento digital de la señal de ECG. Antes de realizar la práctica se sugiere repasar los apuntes de la asignatura “Muestreo y procesamiento digital” y del “Taller de filtros digitales”.

## Equipo necesario

- Medio magnético con los datos adquiridos en la práctica anterior (20.1)
- PC con Matlab instalado
- Anexo 20.5 a 20.8

## Procedimiento

- a. Teniendo en cuenta la frecuencia de muestreo utilizada, grafique en Matlab el primer conjunto de datos, que representa la señal ECG
- b. Deduzca del trazado en que condiciones fue hecha la adquisición para esa señal (si se estaba moviendo, tensando los músculos, cables sin trenzar).
- c. Realice un programa en Matlab que filtre el ruido producido por estas situaciones.
  1. Realice un filtro que elimine la interferencia de la red eléctrica (por ejemplo Butterworth).
  2. Pruebe de eliminar el ruido de la red pasando una ventana de promediado sobre la señal. ¿Cuál es el ancho máximo de ventana que permite distinguir con

- claridad la señal de ECG? ¿Qué tipo de filtro está realizando implícitamente al realizar el promediado (conocido a veces como “promedio móvil”)?
3. ¿Es posible eliminar la interferencia de los músculos?
  4. Al adquirir mientras se estaba moviendo se puede observar que se ha movido la línea de base del ECG. Realice un filtro para corregir esto.
- d. Pruebe lo siguiente, pase la señal por un filtro pasa-bajos de frecuencia de corte 150 Hz. Observe la salida. Ahora comience a disminuir la frecuencia de corte, ¿hasta qué frecuencia usted observa que se puede seguir distinguiendo la señal de ECG? Busque en la literatura con qué frecuencias de muestreo se adquieren las señales de ECG.
- e. Realice un programa en Matlab que calcule la frecuencia instantánea del ECG.
1. Se define la frecuencia instantánea como la inversa del tiempo entre dos picos R de complejos QRS adyacentes. Su programa deberá primero detectar estos picos R. ¿Qué propuesta haría para realizar esto? ¿Qué propuestas encontró en la bibliografía para esto?
  2. Guarde el instante en que ocurre cada punto R y calcule el vector de frecuencias instantáneas.
  3. Grafique la señal de ECG y en cada punto R coloque el valor de frecuencia instantánea expresada en latidos por minuto.

## Informe

Redacte el informe. Incluya la señal, el programa Matlab y las pantallas de resultados en medio magnético.

## Agradecimiento

Esta práctica fue realizada tomando como base material publicado en internet por el profesor J.G Webster, con su consentimiento explícito, que agradecemos aquí.

---

## 20.3 ADQUISICIÓN Y TRATAMIENTO DE SEÑALES DE FLUJO Y PRESIÓN AÉREA

---

Los objetivos de esta práctica son:

- 1- Familiarizar al estudiante con el manejo de transductores diferenciales de presión (Figura 8.8). Se trabajará con el modelo 163PC01D36 de Honeywell.
- 2- Diseñar, implementar y probar un circuito para la visualización de una señal de presión, que será luego adquirida con una tarjeta de conversión A/D. Calibración.
- 3- Utilizando el circuito desarrollado, adquirir una señal de flujo con un neumatógrafo para su posterior tratamiento. Calibración con una jeringa de 1 litro.
- 4- Hallar una serie de parámetros de interés en mecánica ventilatoria.



La espirometría es el estudio no invasivo del volumen de aire pulmonar y del flujo de aire que entra y sale de los pulmones. Este procedimiento se utiliza con frecuencia para evaluar la función pulmonar en las personas con enfermedades pulmonares obstructivas tales como el asma. Existen dos tipos de espirometría, la espirometría simple o lenta y la espirometría forzada. Vamos a realizar ambos procedimientos y a calcular diferentes parámetros de interés en cada uno. En la Figura 8.5 se muestran los principales parámetros de interés en mecánica ventilatoria. El volumen corriente VC es a veces mencionado como VT (por “tidal volume” en inglés) que no debe ser confundido con un volumen total, como es en cambio la Capacidad Pulmonar Total CPT,

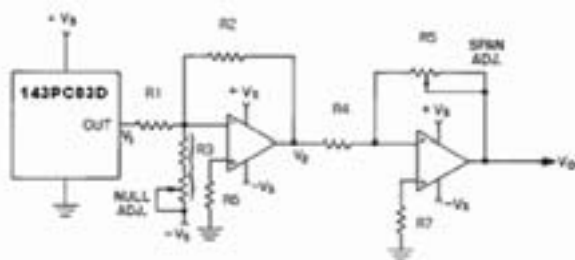
## Materiales necesarios

Componentes (cables, resistencias, se sugiere potenciómetros multivuelta para la calibración del cero y el span, switches, operacionales, reguladores, cables, disquete) y protoboard. En particular serán necesarios reguladores de 8 volts para alimentar el transductor y reguladores para alimentar los operacionales.

## Procedimiento

### Diseño, implementación y prueba del circuito de pre-procesamiento analógico

El circuito recomendado para amplificar la señal del transductor de presión es el que sugiere el fabricante en la Figura 20.2. El estudiante puede si lo desea proponer alternativas que serán evaluadas por el docente a cargo para su puesta en práctica



**Figura 20.2 – Topología sugerida para el procesamiento analógico de la señal de presión.** Tomado de la hoja de datos de Honeywell 163PC01D36.

A tener en cuenta:

- El rango de presiones en que se utilizará el transductor de presión es de alrededor de 10 cm H<sub>2</sub>O en inspiración y alrededor de 1 cm en expiración, verifíquelo el día de la práctica utilizando el neumotacógrafo y la columna de H<sub>2</sub>O. ¿Es esto consistente con el rango de presiones en el que opera el transductor propuesto?
- De acuerdo a las hojas de datos suministradas: ¿Cuáles serán los valores de tensión de salida del transductor para los rangos anteriormente nombrados?

- c. Teniendo en cuenta que el rango de la tarjeta adquisidora es de  $\pm 5V$ , ¿cuáles deberán ser los valores de los componentes de la Figura 20.2?
- d. Realice algún comentario pertinente al ancho de banda de la señal y como es tenido en cuenta este a la hora de diseñar el circuito.

Implemente el amplificador que diseñó en un protoboard.

### Preparación:

Se ajustan los valores de los presets y se releva la curva de transferencia del sistema completo, transductor más circuito preamplificador. Para esto siga los siguientes pasos:

- e. Habiendo armado su circuito apropiadamente, conecte la salida del transductor a la entrada del preamplificador, alimente el sistema debidamente (recuerde alimentar el transductor entre 8 volts y tierra) y coloque los presets en los valores calculados.
- f. Conecte el osciloscopio (o el tester) a la salida del circuito y encienda la fuente de continua.
- g. Deje libre las dos bocas del transductor (0 cm H<sub>2</sub>O) y registre el valor de la salida, si no es cero ajuste el preset correspondiente.
- h. Luego conecte la columna de agua a una de las bocas y aplique presión sobre la columna con una jeringa (de esta forma estará generando una diferencia de presión dentro del transductor). La columna está graduada con una regla en centímetros lo que le permite seleccionar el valor de presión a aplicar en cm de H<sub>2</sub>O. A continuación registre la salida del transductor a distintas presiones (tome 6 valores significativos). ¿Qué diferencia encuentra entre la curva relevada y la ideal? Comente. Si la pendiente obtenida no coincide con la esperada, modifique el preset correspondiente y realice las 6 medidas nuevamente.
- i. De haber tenido que ajustar los presets, anote el valor en el que quedaron y explique porque se pudo haber dado la diferencia.

## **Medida de flujo aéreo**

En la parte anterior se realizó un circuito preamplificador para el transductor de presión. Para medir el flujo se provoca una diferencia de presión a través de una malla, que, en un determinado rango de flujo, es proporcional al flujo que la atraviesa. En la Figura 8.9 se muestra el esquema de un neumatocógrafo de malla con las dos conexiones para la medida de la presión diferencial. El pasaje de aire húmedo puede condensarse en la malla, lo que lleva a que algunos modelos tengan un dispositivo de calentamiento (a 37°C).

Para medir el flujo que circula utilizaremos una medida indirecta, que es la diferencia de presión que se genera en la malla.

- a- Conecte las dos entradas del transductor de presión a ambas bocas del neumatocógrafo mediante dos cañitos.

- b- Respire normalmente y observe en el osciloscopio la salida de su circuito.
- c- Conecte las salidas del circuito a la tarjeta adquisidora. Tome nota de la frecuencia de muestreo utilizada. Comente.
- d- Proponga una manera de calibrar este sistema de medida de flujo. ¿Cómo calcular la relación entre el flujo y la variación de presión en el neumotacógrafo? Haga las medidas necesarias para calibrar recordando que se dispone de una jeringa de 1 litro para esta parte de la práctica.
- e- Realice primeramente una espirometría simple, para ello respire normalmente tres o cuatro ciclos y luego haga una inspiración profunda máxima, luego expulse todo el volumen de aire que sea capaz utilizando todo el tiempo que necesite y continúe respirando dos o tres ciclos más.
- f- Ahora realizaremos una espirometría forzada, para ello respira normalmente tres o cuatro ciclos y luego haga una inspiración profunda máxima, a continuación expulse todo el aire que contengan sus pulmones en el menor tiempo posible
- g- Con las señales adquiridas, sugiera qué procesamiento les haría para mejorarles la calidad. Implemente los procesamientos de la misma forma que lo hizo en la práctica con las señales del ECG y explique.

### **Cálculos de parámetros**

Con ayuda de Matlab grafique la señal de volumen, del tipo de la Figura 8.5 y calcule:

- a- Volumen Corriente (VT).
- b- Para cada una de las dos maniobras anteriores (espirometría simple y forzada):
  - Capacidad Vital (CV).
  - Volumen de Reserva Inspiratoria (VRI).
  - Volumen de Reserva Espiratoria (VRE).
- c- Para la maniobra de espirometría forzada, el flujo forzado 25-75%; en la señal de volumen, luego de la meseta de la señal divida el intervalo en cuatro y obtenga el volumen al 25% y 75%. La pendiente de la recta que pasa por estos puntos se define como el flujo forzado.

### **Preinforme**

Para el día de la práctica el estudiante deberá elaborar un preinforme que contenga los siguientes puntos.

- a- Diseño completo del circuito.
- b- Cuentas detalladas de la elección de cada componente.
- c- Procedimiento de calibración y cómo calcular los volúmenes.

Se deberá concurrir a la práctica con el circuito ya armado.

## Equipo provisto en el laboratorio

Generador de señal  
Fuente de DC.  
Multímetro digital  
Osciloscopio  
Tarjeta adquisidora  
Transductor  
Columna de agua  
Neumotacógrafo y boquillas  
Jeringa de 1litro

## Informe

El informe debe incluir por lo menos los siguientes temas:

- a- Explicar claramente el procedimiento de calibración de las señales.
- b- Graficar las señales de flujo y de volumen en función del tiempo en ambas maniobras antes y después de procesada cada señal. Usted conoce las constantes de calibración para cada una de esas señales, así que todas las gráficas deberán tener las unidades apropiadas
- c- Los cálculos y estimaciones de los parámetros de la mecánica ventilatoria (VT, CPT, etc.) y su comparación con valores normales.

---

## 20.4 PRUEBAS DE SEGURIDAD DE EQUIPOS MÉDICOS

---

Esta práctica tiene como objetivo que el estudiante tome contacto con las normas que regulan la seguridad en equipamiento médico. Para ello se prevé que el estudiante realice las medidas de fugas, resistencias y corrientes según las normas de seguridad y que adquiera el hábito de tomar las debidas precauciones al momento de realizar estas medidas.

## Equipo provisto en el laboratorio

- Equipo de medida marca DALE modelo 610E
- Computadora
- Equipos médicos (por ejemplo un electrocardiógrafo o un equipo de calentamiento neonatal como CALORNAT)

## Procedimiento

### Ensayo de los equipos médicos

Utilizando el analizador de seguridad DALE 610E, se realizarán los siguientes ensayos a ambos equipos médicos:

- a. Medida de voltaje de línea y corriente consumida.
- b. Medida de resistencia de chasis (verificación de conexión a tierra).

- c. Medida de corrientes de fuga del equipo.
  - i. Corrientes de chasis.
  - ii. Corrientes de tierra.
- d. Corrientes de fuga en las conexiones (“leads”) del paciente.
  - i. Corrientes de fuga de contactos de paciente (“leads”) a tierra.
  - ii. Corrientes de fuga entre conexiones de paciente (“leads”).
- e. Aislación lead-tierra.

### **Ensayo de la computadora**

- a. Medida de voltaje de línea y corriente consumida.
- b. Medida de resistencia de chasis (chequeo de tierra).
- c. Medida de corrientes de fuga del equipo.
  - i. Corrientes de chasis.
  - ii. Corrientes de tierra.

### **Informe**

El informe incluye:

1. Todos los valores medidos y sus observaciones
2. En base a estos valores y consultando los valores de referencia de la norma IEC 60601 en el Capítulo 2, los tres equipos estudiados ¿tienen características aceptables para ser usados en áreas de cuidados intensivos en lo que refiere a seguridad eléctrica? Explique.
3. Si Usted mide una corriente de fuga de tierra igual a cero, ¿que significa?

---

## **20.5 ANEXO: SEÑAL ELECTROCARDIOGRÁFICA<sup>1</sup>**

---

### **La señal electrocardiográfica**

La electrocardiografía registra los potenciales eléctricos generados por el corazón. La actividad bioeléctrica cardíaca tiene su origen en la actividad bioeléctrica de cada una de las células musculares cardíacas. Esta actividad eléctrica produce la contracción rítmica del corazón. A su vez esta actividad electromecánica se produce según un orden estricto y siempre igual latido tras latido. Las células miocárdicas son excitadas por un estímulo eléctrico propagado por el haz de His y ramificaciones de Purkinje que distribuyen el impulso inicial según una secuencia que se explicará más adelante.

### **Actividad eléctrica celular**

La estimulación de una célula muscular aumenta la permeabilidad de su membrana produciendo una serie de cambios iónicos de ambos lados (ver Capítulo 3). El

---

<sup>1</sup> Recopilación de notas para complementar las prácticas. Estas notas fueron extraídas de la documentación del proyecto CLASICAR (1) de José Alfaro, Tabaré Forcellati y Fabián Sarutte, dirigido por los Profesores Dr. Fernando Nieto e Ing. Franco Simini.

registro de este fenómeno es denominado **potencial de acción transmembrana (PAT)** que consta de las siguientes partes y fases (ver Figuras 3.3 y 20.3):

- **Despolarización** (“activación”) o fase 0: Entrada súbita de  $\text{Ca}^{++}$  y  $\text{Na}^{++}$  al interior de la célula.
- **Repolarización** (“recuperación”):
  - Fase 1 e inicio de la fase 2: Persiste la entrada de  $\text{Ca}^{++}$  y  $\text{Na}^{++}$  y se inicia la salida de  $\text{K}^+$  al exterior de la célula.
  - Final de la fase 2 y fase 3: La salida de  $\text{K}^+$  es máxima. Se inicia el restablecimiento del equilibrio iónico inicial.
  - Fase 4: Se restablece el equilibrio iónico inicial mediante un mecanismo de transporte activo.

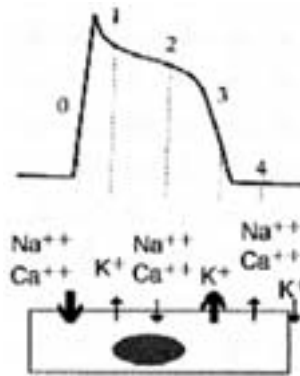


Figura 20.3 – Potencial de acción transmembrana (tomado de (3)).

Se pueden definir dos zonas desde un punto de vista eléctrico: el subepicardio y el subendocardio. Ambas están separadas por lo que se denomina endocardio eléctrico. La zona subendocárdica es la primera que se despolariza y la última que se repolariza, y de esta manera el PAT del subendocardio se inicia antes y finaliza más tarde que el PAT del subepicardio. El ECG de superficie es la resultante de las dos curvas como se observa en la Figura 20.4.

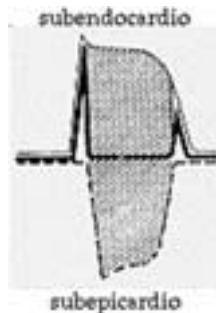
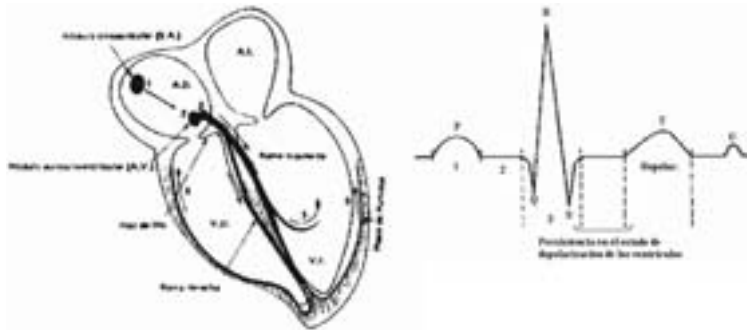


Figura 20.4 – Señal ECG de superficie (tomado de (3)).

## Generación y registro de la señal ECG

Como se muestra en la Figura 20.5 el sistema de conducción eléctrica del corazón está formado por haces musculares especializados en la conducción eléctrica como si se tratara de conductores metálicos que distribuyen la energía a las células miocárdicas contráctiles. El estímulo eléctrico en el corazón sano nace en el marcapasos o nódulo sino-auricular (NSA) que es una pequeña formación de tejido muscular especializado, localizado en la aurícula derecha en el sitio de unión de la vena cava superior y el atrium. La acción de este estímulo da origen a una pequeña corriente eléctrica, llamada corriente de excitación u onda de despolarización (onda P). Esta onda se propaga en forma de anillos concéntricos, envolviendo ambas aurículas. Cuando esta onda de excitación llega a la zona de unión entre la aurícula y el ventrículo derecho debe pasar a través del nódulo aurículo-ventricular (AV), donde la velocidad de propagación es mucho menor que en las aurículas y que el resto del tejido de conducción, en consecuencia la onda se retarda.



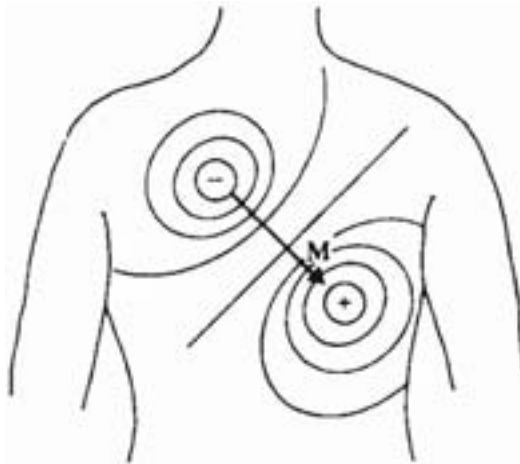
**Figura 20.5 – Generación del pulso eléctrico y vías de conducción miocárdicas** (tomado de (4)).

Este retardo es visible en el ECG por la aparición de un segmento horizontal ya que la energía generada en este nódulo es demasiado pequeña como para registrarla con los electrodos externos. En este nódulo AV comienza el llamado haz de His, que es un tejido cardíaco especializado, que presenta una mayor conductibilidad al paso de la corriente que el tejido muscular circundante. Del haz de His se desprenden tres ramas, dos izquierdas (para el Ventrículo Izquierdo) y una derecha (para el Ventrículo Derecho). Una vez en ellos, estas ramas emiten finas prolongaciones, llamadas fibras de Purkinje, que se entremezclan finalmente con las fibras musculares cardíacas a las que comunican la energía eléctrica a fin de lograr su contracción.

Durante la conducción del impulso desde el comienzo del haz de His hasta las últimas células cardíacas se obtiene una onda llamada QRS, con las características mostradas en la Figura 20.5, que representa la llamada despolarización ventricular. La forma del complejo refleja las sucesivas etapas eléctricas desarrolladas en los ventrículos. Los ventrículos, tras un momento de reposo durante el cual permanecen en un estado de despolarización (segmento ST), comienzan a repolarizarse,

partiendo, como la onda de despolarización, desde la punta hacia la base del corazón, siguiendo prácticamente el mismo camino que aquella: en este momento es que se genera la llamada onda T. La repolarización de las aurículas coincide con la generación del QRS y por ser de mucho menor voltaje es ocultada totalmente. Además de las ondas mencionadas aparece luego de la onda T una última onda U, cuyo origen es desconocido.

En el electrocardiograma se miden los potenciales de acción entre varios puntos de la superficie de un volumen conductor. Para simplificar su medida se ha desarrollado un modelo simple para representar la actividad eléctrica del corazón. En este modelo, el corazón consiste en un dipolo eléctrico localizado en el tórax, como se muestra en la Figura 20.6. Este campo particular y el dipolo que produce representan la actividad eléctrica del corazón en un instante específico. En un instante posterior el dipolo puede cambiar su orientación y magnitud, por lo tanto puede causar cambios en el campo eléctrico. Una vez aceptado este modelo, se puede representar este campo eléctrico por el momento dipolar  $M$ , conocido como vector cardíaco. A lo largo del ciclo cardíaco la magnitud y dirección de  $M$  varían porque el dipolo eléctrico varía.

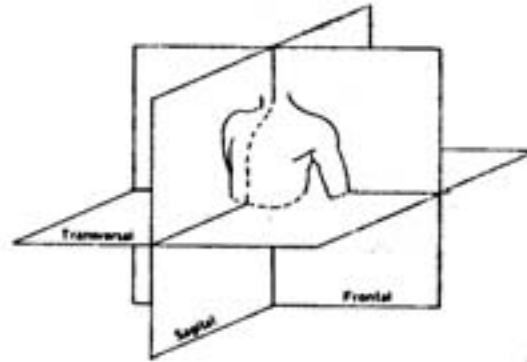


**Figura 20.6 – Representación de la actividad eléctrica del corazón mediante un dipolo eléctrico** (tomado de (5)).

Los potenciales eléctricos generados por el corazón atraviesan el cuerpo y aparecen en su superficie. Por lo tanto se determinan diferencias de potencial ubicando electrodos en la superficie del cuerpo y midiendo el voltaje entre ellos, obteniendo de esta forma proyecciones del vector  $M$ . Si dos electrodos son ubicados en diferentes líneas equipotenciales del campo eléctrico del corazón, se medirá una diferencia de potencial distinta de cero. Pares de electrodos diferentes ubicados en distintos sitios generalmente producen diferentes resultados por la dependencia espacial del campo eléctrico del corazón. Para esto es importante mantener cierto estándar de posiciones para la evaluación clínica de la señal ECG.

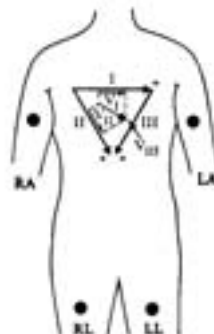


Para obtener la actividad cardíaca completa, se considera que los potenciales cardíacos se proyectan a lo largo de los ejes existentes en cada uno de los tres planos de referencia, el plano frontal, el plano sagital y el plano transversal (Figura 20.7). Se realizan varios registros o derivaciones tomadas en el plano frontal y en el plano transversal.



**Figura 20.7 – Planos Sagital, Frontal y Transversal** (tomado de (4))

Se obtienen tres derivaciones básicas en el plano frontal: cuando los electrodos se ubican en el brazo derecho (right arm RA ver Figura 20.8), brazo izquierdo (LA) y la pierna izquierda LL. Como resultado de estas derivaciones se obtienen los vectores I, registro entre LA y RA, II como registro entre LL y RA y el III entre LL y LA. Estos vectores pueden aproximarse a un triángulo equilátero, conocido como triángulo de Einthoven, en el plano frontal del cuerpo como se muestra en la Figura 20.8. Es posible así obtener el vector eléctrico frontal para cualquier instante del ciclo cardíaco. Una derivación adicional en el plano frontal, usada comúnmente, es llamada derivación unipolar y es el promedio de señales que provienen de dos o más electrodos. Esta derivación es también llamada “del electrodo de referencia” o “Terminal Central de Wilson”, cuyo voltaje es el promedio de los voltajes en tres electrodos ubicados en los tres miembros mencionados conectados a través de una resistencia de  $5\text{ M}\Omega$ , tomando como referencia de tierra un electrodo puesto en la pierna derecha (RL).



**Figura 20.8 – Conexión de los electrodos en el sistema estándar** (tomado de (5)).

En el plano transversal se registran las llamadas derivaciones precordiales, ubicando los electrodos en varias posiciones definidas, como se muestra en la Figura 20.9 (a), mediante la obtención del voltaje entre estos electrodos y el “Terminal Central de Wilson” se obtienen estas derivaciones particulares. En la Figura 20.9 (b) también se muestran las direcciones de los vectores obtenidos en cada una de las posiciones.

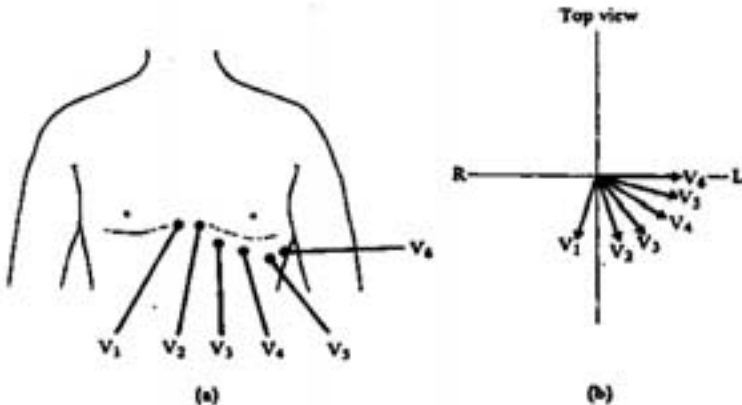


Figura 20.9 – a) Posición de las derivaciones precordiales. b) Dirección de los vectores obtenidos. (tomado de (5)).

## 20.6 ANEXO: ALTERACIONES DE LA MORFOLOGÍA DEL ECG

Se describen aquí<sup>2</sup> las arritmias cardíacas (sinusales, ventriculares) y los trastornos de la conducción, tomando el texto y las imágenes de (5) y (6).

### ARRITMIAS DE ORIGEN SINUSAL

#### Taquicardia Sinusal:

**ECG:** Es un aumento de la frecuencia del ritmo sinusal superior a los 100 latidos por minuto y que casi nunca supera los 170 lat/min.

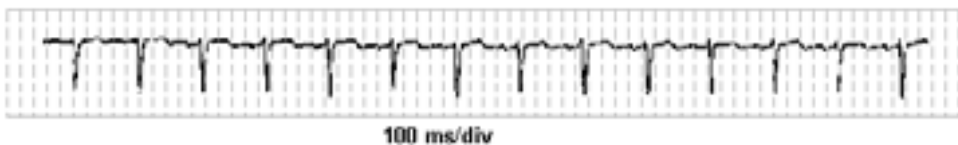


Figura 20.10 – Taquicardia sinusal.

#### Bradicardia Sinusal:

**ECG:** Es la frecuencia del ritmo sinusal inferior a 60 lat/min. Cuando la frecuencia disminuye por debajo de 40 lat/min puede aparecer angina de pecho, hipotensión, insuficiencia cardíaca o alteraciones de la conciencia.

<sup>2</sup> Recopilación de notas para complementar las prácticas. Estas notas fueron extraídas de la documentación del proyecto CLASICAR (1), dirigido por los Profesores Dr. Fernando Nieto e Ing. Franco Simini.



Figura 20.11 – Bradicardia sinusal.

**Fibrilación Auricular:**

ECG: No se observa una actividad auricular clara (impulsos desordenados) y la respuesta ventricular es generalmente muy irregular (160-200 lat/min en ausencia de medicación bloqueadora del nodo AV).

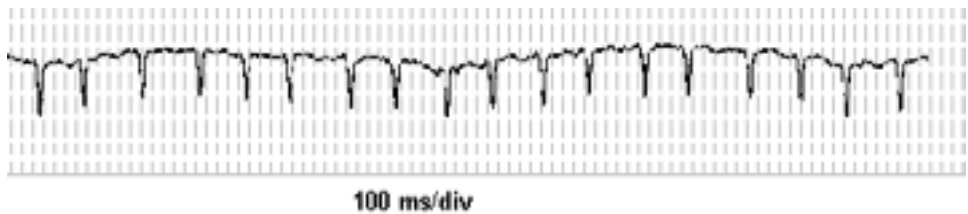


Figura 20.12 – Fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida.

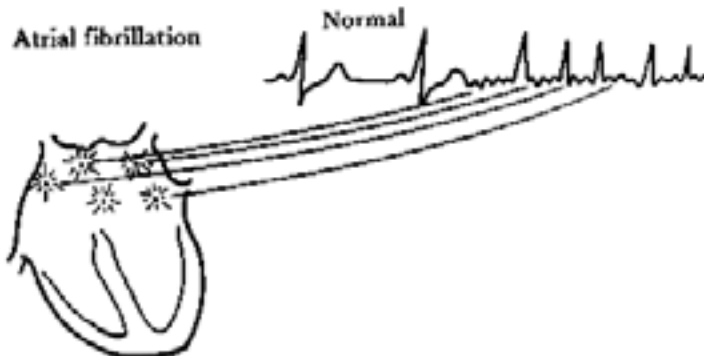


Figura 20.13 – Fibrilación auricular.

**Flutter Auricular:**

ECG: El ritmo se caracteriza por una frecuencia auricular de entre 280-350 lat/min. La frecuencia ventricular varía según el grado de bloqueo AV que suele ser 2:1 en pacientes no tratados. Las ondas características del flúter se ven mejor en las derivaciones II, III, aVF y V<sub>1</sub>.

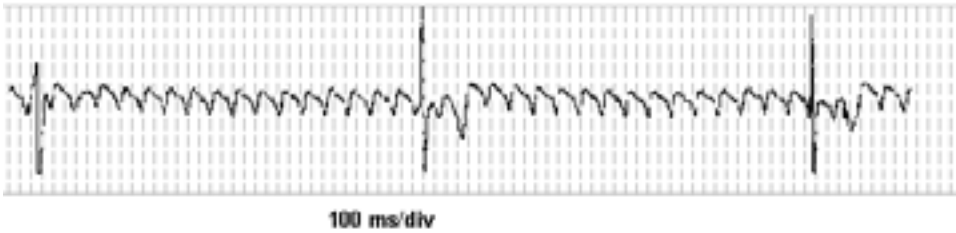


Figura 20.14 – Flutter auricular.

## ARRITMIAS DE ORIGEN VENTRICULAR

### Ritmo de la Unión AV o Ritmo Nodal:

**ECG:** Ritmo de fuga. Se produce en el haz de His cuando dejan de llegar impulsos procedentes del nodo sinusal. Frecuencia ventricular entre 40 - 60 lat/min siendo regular. Los complejos QRS son iguales en el ECG que cuando existe ritmo sinusal.

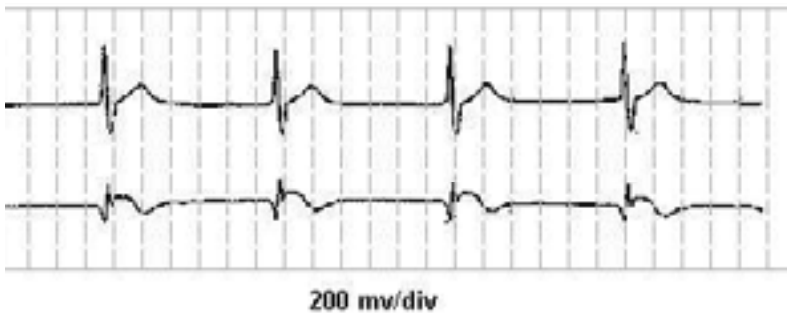


Figura 20.15 – Ritmo de fuga.

### Taquicardia de la Unión AV o Nodal:

**ECG:** La taquicardia nodal conlleva una frecuencia ventricular de 100 - 140 lat/min. En este trastorno del ritmo, la automaticidad propia de la unión AV es superior a la del nodo sinusal.



Figura 20.16 – Taquicardia nodal.

### Contracciones Ventriculares Prematuras (CVP):

**ECG:** Son despolarizaciones prematuras del ventrículo, por lo que se asocian a complejos QRS prematuros de una morfología habitualmente distinta y con una duración superior a 0,12 seg. La onda T generalmente es muy grande y de dirección contraria a la deflexión mayor del complejo QRS. Este complejo no va precedido de onda T prematura, aunque se puede observar la onda P sinusal correspondiente a la actividad auricular. También puede aparecer una onda P retrógrada detrás del complejo QRS, oculta e invisible en el ECG.

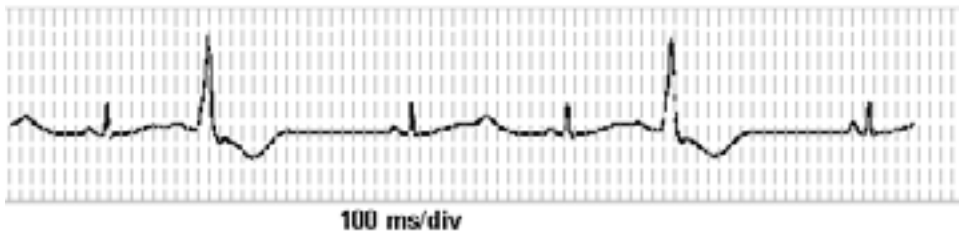


Figura 20.17 – Contracciones ventriculares prematuras.

### Ritmo Idioventricular Acelerado (RIVA):

**ECG:** Se caracteriza por tres o más complejos QRS anchos y extravagantes que se presentan con una frecuencia similar a la frecuencia sinusal, siendo casi siempre inferior a 100 lat/min. Es particularmente frecuente después del infarto de miocardio sobre todo después de infarto al miocardio inferior.

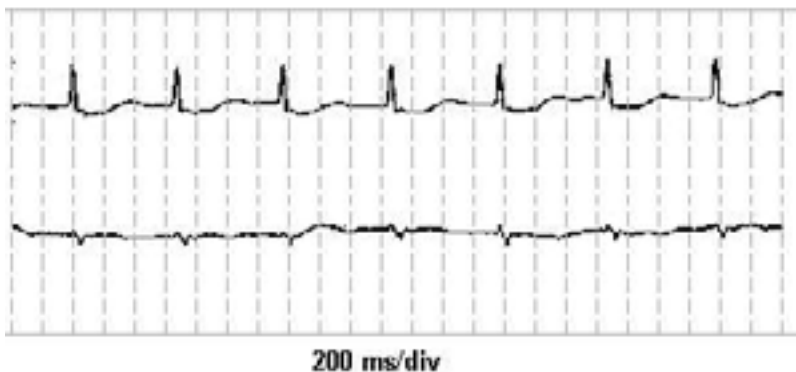


Figura 20.18 Ritmo idioventricular acelerado.

### Taquicardia Ventricular (TV):

**ECG:** Se define como la presencia de 3 o más extrasístoles secuenciales a una frecuencia que oscila entre 120 - 150 lat/min. Es una arritmia peligrosa por su propensión a degenerar en fibrilación ventricular. Cuando la TV dura más de 30 seg o causa un colapso hemodinámico que requiere su terminación se denomina *TV sostenida*. La *TV no sostenida* dura menos de 30 seg y se detiene espontáneamente.

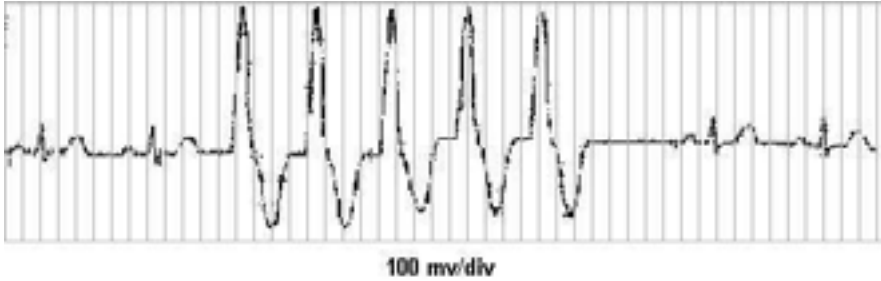


Figura 20.19 – Taquicardia ventricular.

### Fibrilación Ventricular (FV):

**ECG:** Trastorno del ritmo ventricular en el que los impulsos ocurren de un modo irregular y a una frecuencia, en general, elevada, por lo que la contracción cardiaca es no coordinada y el volumen de expulsión nulo. Se observa en el ECG un ritmo completamente irregular en anchura, amplitud y frecuencia.

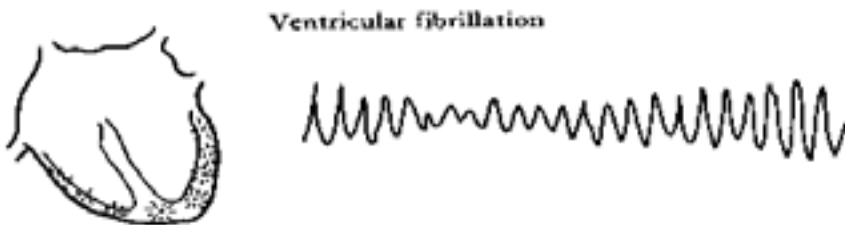


Figura 20.20 – Fibrilación ventricular.

### TRASTORNOS DE CONDUCCIÓN

#### Bloqueo aurículo-ventricular:

Bloqueo A-V de 1º grado: Se caracteriza por una prolongación del intervalo PR.



Figura 20.21 – Bloqueo aurículo-ventricular.

Bloqueo A-V de 2º grado: Se caracteriza por el fallo intermitente de la llegada del impulso al ventrículo, con lo que se produce una omisión de latidos ventriculares.

Existen dos tipos: *bloqueo de Mobitz tipo I* o *bloqueo de Wenckebach* como se muestra en la Figura 2.20 (en este caso el intervalo PR aumenta progresivamente hasta que se bloquea un impulso auricular y se produce la falta de un latido ventricular; se produce el defecto de conducción por encima del haz de His; la cantidad de contracciones auriculares entre los fallos de contracción ventricular pueden variar considerablemente) y *bloqueo de Mobitz tipo II* como se muestra en la Figura 2.21 (se caracteriza por un intervalo PR fijo produciéndose omisión de latidos, los latidos pueden faltar irregularmente o siguiendo un modelo regular [2:1, 3:1 o 4:1 son los más frecuentes]; el origen de este bloqueo es un trastorno de conducción en el seno o por debajo del haz de His)

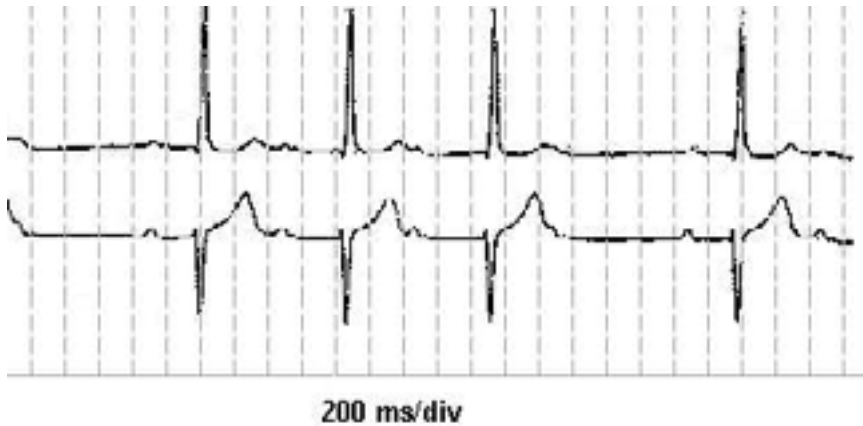


Figura 20.22 – Bloqueo de Mobitz tipo I.

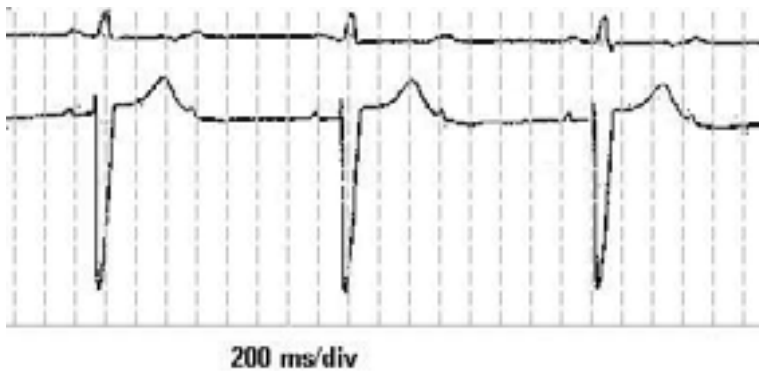


Figura 20.23 – Bloqueo de Mobitz tipo II.

Bloqueo A-V de 3° grado: Se caracteriza por despolarizaciones auriculares que nunca son transmitidas al ventrículo. Los ventrículos son despolarizados por un marcapasos independiente, en general nodal o infranodal. La frecuencia ventricular es generalmente de 30 - 50 lat/min.



Figura 20.24 – Bloqueo A-V de 3° grado.

### Bloqueo de Rama Fascicular:

**ECG:** Los bloqueos de rama fascicular reflejan trastornos de conducción en regiones específicas de las ramas fasciculares derecha o izquierda, la división posterior o anterior del haz izquierdo o ambos. El diagnóstico se realiza por criterios electrocardiográficos de acuerdo con la prolongación del complejo QRS y el desplazamiento del eje.

### Síndromes de Preexcitación:

**ECG:** Los síndromes de pre excitación se caracterizan por la despolarización prematura de una parte del músculo ventricular y se reconocen por el ECG. El *síndrome de Wolff-Parkinson-White* en particular se caracteriza por la existencia de ondas P normales, intervalo PR de 0,11 segundos o menos, una mancha inicial de QRS (onda Delta) y una prolongación del QRS. El *síndrome de Lown-Ganong-Levine* se caracteriza sólo por un intervalo PR acortado. Se ha comprobado la presencia de una conducción anómala que elude el nodo AV. Los pacientes suelen ser asintomáticos o presentar palpitaciones o episodios sincopales.

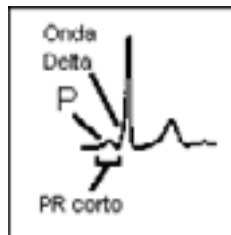


Figura 20.25 – Síndrome de Wolff-Parkinson-White.

## 20.7 ANEXO: DETECCIÓN DE LOS COMPLEJOS QRS<sup>3</sup>

La detección de los complejos QRS es una parte medular de todo equipo de análisis del ECG, por ejemplo en los analizadores de registros Holter (1). Para clasificar complejos QRS es necesario que los puntos R hayan sido determinados lo más exactamente posible, ya que de lo contrario la traslación podría llegar a afectar la clasificación. Un buen algoritmo de detección debe presentar gran eficiencia computacional y alta performance. Esto significa que el número de complejos no detectados

<sup>3</sup> Recopilación de notas para complementar las prácticas. Estas notas fueron extraídas de la documentación del proyecto CLASICAR (1), dirigido por los Profesores Dr. Fernando Nieto e Ing. Franco Simini.



(falsos negativos FN) junto al número de complejos detectados erróneamente (falsos positivos FP) deberá ser lo menor posible aún en señales que presenten un nivel de ruido muy alto o frente a pérdidas de señal. La evaluación de algoritmos se realiza con bases de datos de señales cardíacas de reconocimiento internacional, como la MIT Arrhythmia Database o AHA ECG Database. Otra forma de evaluación es la simulación de los distintos tipos de ruidos que se pueden presentar en una señal estándar (7)

## **Tipos de Detectores**

Existe una amplia variedad de algoritmos de detección de complejos QRS, que se pueden clasificar de acuerdo a la teoría de su funcionamiento.

## **Derivación de la Señal**

Los algoritmos que utilizan la derivación de la señal para realizar la detección pueden ser basados en: primera derivada, amplitud y primera derivada, primera y segunda derivada. Estos tipos de algoritmos son muy simples y rápidos, sólo derivan la señal y la comparan con un umbral, estimándolo a partir de derivadas previas, también pueden llegar a usar un segundo umbral de decisión obtenido de la señal original. Son bastante robustos frente a ruidos debidos a contracciones musculares pero son sensibles ante los cambios en la línea base, y no tienen buen desempeño con señales que presentan ruido de alta frecuencia (7). Son usados en sistemas de tiempo real donde es necesario un bajo costo computacional aunque en la actualidad están quedando en desuso debido al incremento exponencial de la capacidad de procesamiento de los microcontroladores y de los DSP.

## **Filtrado Digital**

Este tipo de algoritmos presenta dos etapas claramente diferenciadas: una de preprocesamiento de la señal para dar énfasis al complejo QRS y otra etapa de decisión mediante el uso de umbrales. El preprocesamiento se logra con filtrado digital tanto lineal como no lineal de la señal (8). Estos algoritmos utilizan un filtro pasabanda para filtrar las componentes de frecuencia que están fuera del rango ocupado por el complejo QRS (se ve en detalle en 8). El ancho de banda del filtro se elige como un compromiso entre la reducción de ruido y la pérdida de detalles de alta frecuencia. Un ancho de banda fijo es una limitante debido a la gran variabilidad que presentan los complejos. A continuación se listan una serie de referencias que buscan una solución a este compromiso.

- Afonso (9) ataca el problema del filtrado pasabanda de la señal separándola en distintas bandas para aprovechar información que antes se filtraba y analiza la información de cada banda para la detección de un QRS. Esto hace también que el algoritmo resulte muy complicado.

- Kohama (10) filtra la señal ECG con dos filtros pasabandas y determina si detectará el punto R o S dependiendo si la onda S es más débil que la onda R o viceversa.
- Kadambe (11) busca solucionar el problema tanto de la variación del ancho de banda de los QRS, como su variación temporal utilizando wavelets. Utiliza la transformada Wavelet dyadic ( $D_yWT$ ), eligiendo una Wavelet madre fija, de la cual se derivan wavelets hijas de distintos anchos de banda y variación temporal. La transformada  $D_yWT$  es la convolución de la señal y la Wavelet hija, que permite ajustar a la Wavelet madre a los cambios de la señal ECG.

### Ajuste de modelos (Template Matching)

Esta técnica consiste en tomar una plantilla (template) del latido y “buscar su ocurrencia” en la señal. Es posible realizar una subclasificación por la forma de búsqueda del complejo en la señal (9).

- Correlación cruzada  
Se basa en la utilización de filtros apareados para maximizar la relación señal/ruido (SNR) de una señal conocida contaminada de ruido con una estadística conocida. Básicamente existen dos posibilidades, correlacionar el template con intervalos de señal donde se sospecha que haya un QRS, o la correlación continua del template con la señal. En (12) se propone una mejora en este tipo de algoritmos, transformando el ruido presente en la señal en un ruido del tipo blanco para el cual el filtro apareado es óptimo.
- Resta del template  
Simplemente se realiza una resta continua entre el template y la señal y cuando la diferencia es muy próxima a cero se ha hallado un QRS.

### Teoría de Caos

Lee (13) utiliza Teoría de Caos para implementar el algoritmo de detección. Haciendo un mapeo topológico de la señal ECG unidimensional en un vector de dos dimensiones que permite observar desde otro punto de vista la información contenida en la señal ECG.

### Composición de la señal ECG

Antes de abordar la descripción del algoritmo de detección resulta conveniente observar las características de la señal. La señal de ECG está compuesta por los complejos QRS, las ondas P y T, interferencia de la red (50 Hz), señal de EMG y “artefactos de movimientos” debido al movimiento de los electrodos. Para poder lograr una detección exitosa se debe separar el complejo QRS de la señal. En la Figura 20.26 se muestra el espectro relativo de la señal de ECG, los complejos QRS, ondas P y T y otros ruidos, basado en un estudio desarrollado por Thakor 1983 (8).

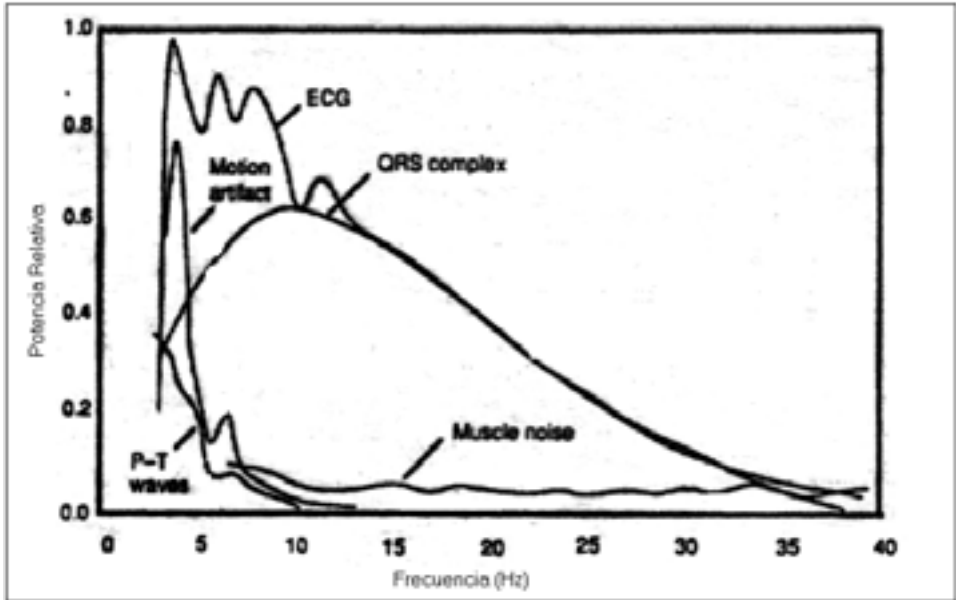


Figura 20.26 – Espectro de la señal ECG. (tomado de (8))

De otro estudio desarrollado por Thakor 1984 (8), se puede examinar el espectro de potencia de la SNR de los QRS con respecto a todos los demás ruidos mencionados anteriormente (Figura 20.27). Thakor muestra que el máximo de la SNR se obtiene utilizando un filtro pasabanda con  $f_c=17$  Hz y  $Q=3$ .

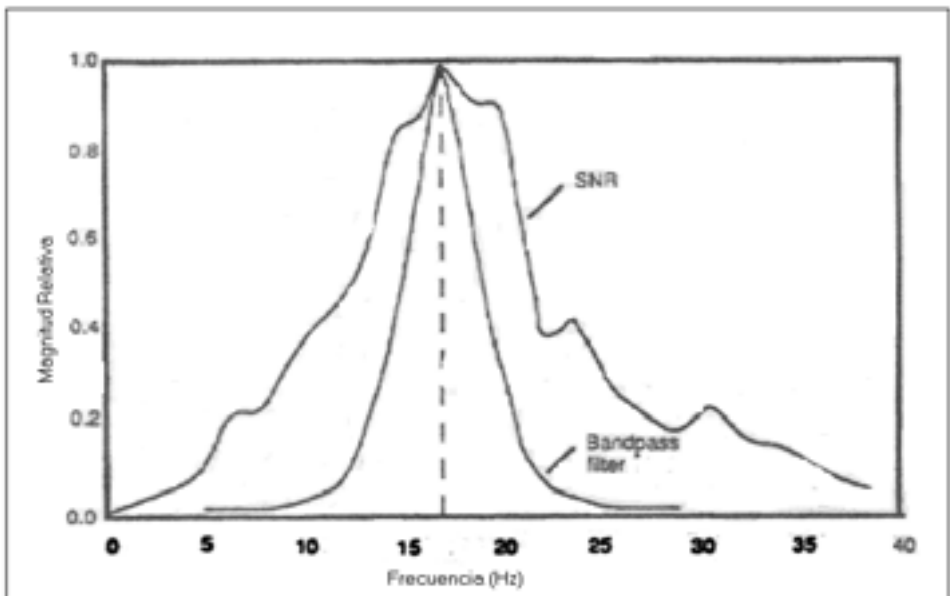
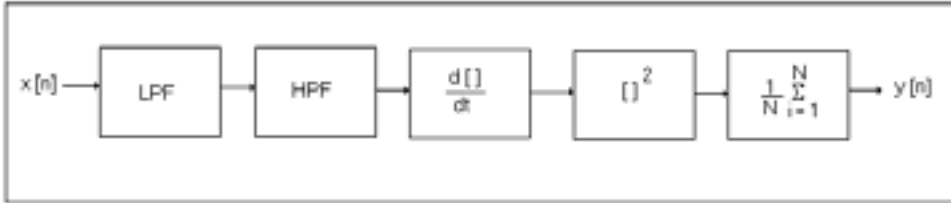


Figura 20.27 – SNR entre el complejo QRS y ruidos de diferentes frecuencias. (tomado de (8))

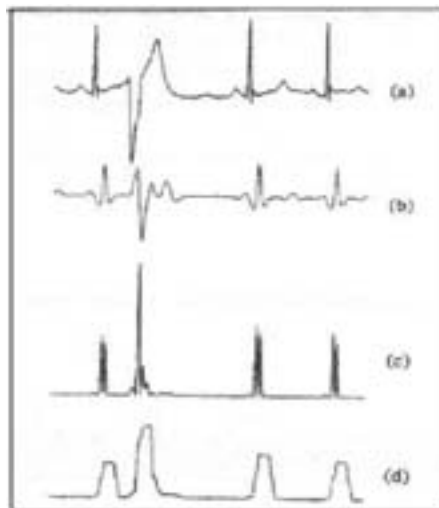
El algoritmo que consideramos está basado en el trabajo de Pan y Tompkins (14), descrito en (8). En la Figura 20.28 se muestra un diagrama de bloques de este algoritmo, donde se observan los filtros involucrados en el análisis de la señal de ECG.



**Figura 20.28 – Diagrama de bloques del filtrado del algoritmo de Pan y Tompkins.** LPF: Filtro Pasa Bajo, HPF: Filtro Pasa Alto. Tomado de (8).

El algoritmo de Pan y Tompkins implementa un filtro pasabanda (con un LPF y un HPF), para reducir el ruido junto con las señales interferentes fuera de la banda de frecuencias en la que se encuentra el QRS. Un derivador que enfatiza las pendientes de la onda R. Eleva al cuadrado para de aumentar aún más las altas frecuencias del complejo QRS. Por último se hace una estimación de la energía con una ventana móvil del tamaño del QRS más largo sin llegar a la onda T.

En la Figura 20.29 se muestra la señal obtenida luego de pasada por los filtros mencionados anteriormente:



**Figura 20.29 – Efecto del algoritmo de Pan y Tompkins sobre el ECG.** a) Señal original. b) Salida de filtro pasabanda. c) Salida después del pasabanda, diferenciación y elevación al cuadrado. d) Señal final después de ventana integradora. (tomado de (8))

Luego se realiza una detección de todos los picos de la señal obtenida, tanto de señal como de ruido. Un pico queda definido cuando la señal luego de llegar a una

altura “h” cae a una altura “h/2”. A medida que detecta los picos de señal y ruido, actualiza umbrales que utiliza para decidir si el pico es de ruido o de señal. La aplicación de este algoritmo muestra que se adaptaba muy bien frente a ruidos pequeños, pero en casos extremos como alto nivel de ruido o pérdida de señal, el algoritmo considera picos de ruido como si fuera señal y al ser los umbrales adaptables, lleva a la detección de picos erróneos o a la pérdida de picos de señal.

## 20.8 ANEXO: ALGORITMO DE DETECCIÓN DE QRS DE CLASICAR

El algoritmo desarrollado para CLASICAR (1) posee dos partes bien diferenciadas, una de ellas es la de filtrado de la señal ECG, que se basa en el algoritmo de Pan y Tomkins descrito en el punto anterior, y la otra es la etapa de detección de los picos de la señal filtrada. La detección puede realizarse con uno o dos canales. En el caso de utilizar dos canales se toma uno como principal y el otro como alternativo, para que cuando la señal filtrada en el canal principal no es apta para la detección se pasa a buscar los picos en el canal alternativo como se explica más adelante. En la Figura 20.30 se presenta el diagrama de bloques del filtrado de la señal ECG.

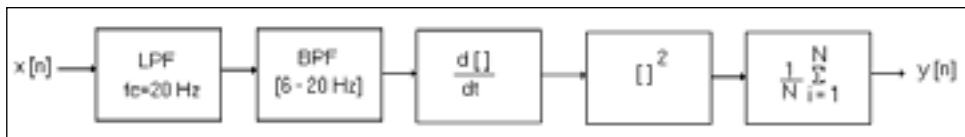


Figura 20.30 – Diagrama de bloques del filtrado del algoritmo de CLASICAR. BPF: Filtro Pasa Banda

Como se observa en este diagrama también se utiliza un filtro pasabajos, que no está en el detector de Pan y Tomkin, pero las pruebas realizadas mostraron que existían señales de alta frecuencia que no se atenúan lo suficiente como para que con los umbrales de decisión utilizados fueran interpretadas como ruido.

A continuación se realiza una explicación detallada de los filtros y del algoritmo de detección de picos.

### Filtro Pasabajos:

Se decidió insertar un filtro pasabajos, Butterworth de orden 4, con frecuencia de corte  $f_c=20$  Hz. De esta manera se atenúan aún más las “frecuencias altas” evitando así que el detector las interpretara como complejos QRS. Para la frecuencia de muestreo utilizada ( $f_s=250$  Hz), se calcularon en MATLAB (2) los coeficientes del filtro de Butterworth de orden 4, cuya transferencia es:

$$H(z) = \frac{0.0048 + 0.0193 z^{-1} + 0.0289 z^{-2} + 0.0193 z^{-3} + 0.0048 z^{-4}}{1 - 2.3695 z^{-1} + 2.3140 z^{-2} - 1.0547 z^{-3} + 0.1874 z^{-4}}$$

## Filtro Pasabanda

El filtro pasabanda es un filtro de Butterworth de orden 4 centrado en  $f_c = 13$  Hz con  $Q = 0.92$  ( $BW = 6-20$  Hz), pues en primera instancia fue implementado el filtro con las características indicadas en (8) ( $f_c = 17$  y  $BW = 14-20$ ) pero se observó que no era posible detectar QRS “anchos”, por lo que luego de varias pruebas se decidió dejar los parámetros ya indicados. Para la frecuencia de muestreo utilizada ( $f_s = 250$  Hz), se calcularon con MATLAB los coeficientes del filtro de Butterworth de orden 4, cuya transferencia es:

$$H(z) = \frac{0.0246 - 0.0493 z^{-2} + 0.0246 z^{-4}}{1 - 3.3760 z^{-1} + 4.3945 z^{-2} - 2.6221 z^{-3} + 0.6081 z^{-4}}$$

### Derivador:

Luego que la señal es filtrada, la mayor parte de su energía está en el complejo QRS. La diferenciación acentúa las altas frecuencias y atenúa las bajas, por lo tanto resalta las altas pendientes que hace que generalmente se distingan los QRS. Se observa en la Figura 20.31 que el filtro utilizado funciona como derivador en el rango de frecuencias deseadas para frecuencias de muestreo mayores a 200 Hz. La derivada fue implementada mediante la transferencia:

$$H(z) = 0.1 (2 + z^{-1} - z^{-3} - 2z^{-4})$$

Si la frecuencia de muestreo es menor que 200 Hz el filtro anterior no funciona como derivador en la banda deseada (6-20 Hz). Por lo que fue necesario diseñar un filtro que funcione como derivador hasta la mitad de la frecuencia de muestreo (1). Su ecuación es la siguiente:

$$H(z) = \frac{1}{81} - \frac{1}{49} z^{-1} + \frac{1}{25} z^{-2} - \frac{1}{9} z^{-3} + z^{-4} - z^{-5} + \frac{1}{9} z^{-6} - \frac{1}{25} z^{-7} + \frac{1}{49} z^{-8}$$

La salida de filtro derivador se multiplica por una constante que depende de la frecuencia de muestreo para equalizar la ganancia del filtro en las distintas frecuencias de trabajo.

### Elevación al cuadrado:

Antes de pasar por la ventana integradora, la señal es elevada al cuadrado para que todos los puntos sean positivos y para enfatizar la señal de alta frecuencia que es principalmente el complejo QRS.

### Ventana integradora:

La utilización de la información de la pendiente de la onda R no es suficiente, pues muchos complejos anormales de grandes amplitudes y largas duraciones podrían

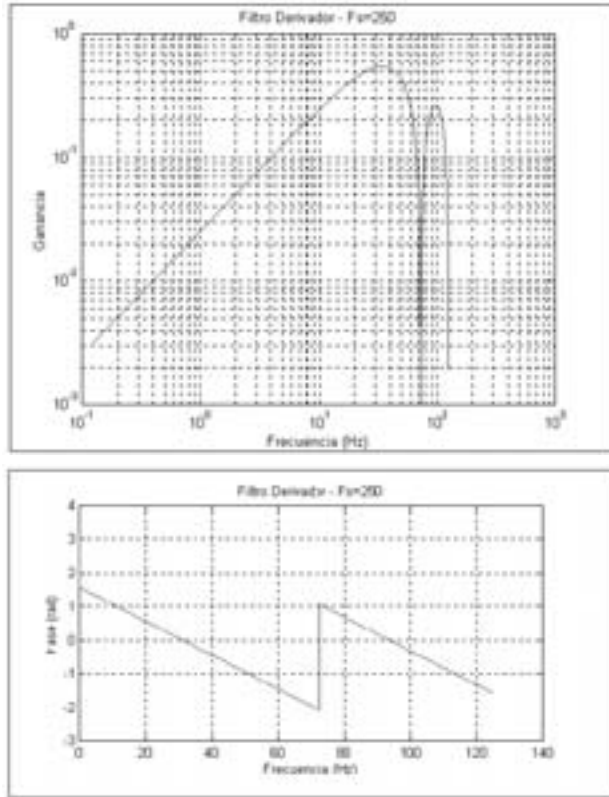


Figura 20.31 – Respuesta en frecuencia del filtro derivador del algoritmo CLASICAR.

no ser detectados solo utilizando esta información. Por lo tanto se implementa una ventana integradora para de-enfatizar los complejos QRS. Se implementa la ventana integradora con la siguiente ecuación en diferencias:

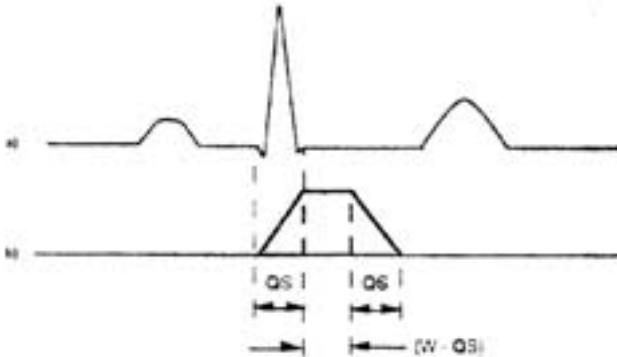
$$y(nT) = \frac{1}{N} [x(nT - (N - 1)T) + x(nT - (N - 2)T) + ..... + x(nT)]$$

El tamaño de la ventana (N) debería ser siempre mayor o igual al QRS de mayor duración, pero si la ventana fuera muy larga, la integración podría sumar la información de la onda T y si es muy corta no se amplificaría lo suficiente, además de producir la detección de picos erróneos. En la Figura 20.32 se muestra la relación entre el complejo QRS y el ancho de la ventana.

Para la elección se tomó en cuenta el tamaño utilizado por el detector de Pam y Tompkins utilizando una ventana de 150ms (38 muestras con fs=250 Hz).

### Algoritmo de detección de picos

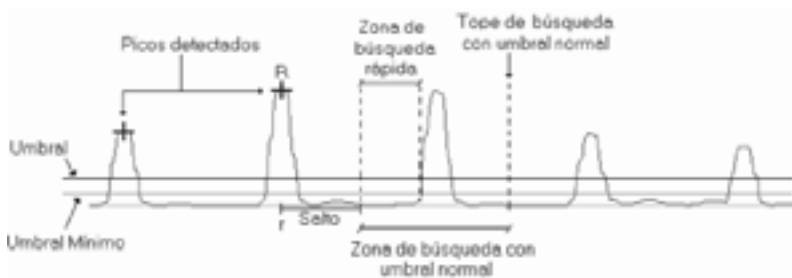
El algoritmo de detección de picos funcionando en régimen consta de las siguientes etapas:



**Figura 20.32 – Correlación temporal del QRS con la ventana de integración.** a) Señal ECG. b) Salida de la ventana integradora (tomado de (8)).

- a) Búsqueda del primer punto de la señal filtrada que supere el umbral de detección
  - b) Búsqueda del máximo absoluto en una ventana de la señal filtrada
  - c) Determinación del punto R en la señal ECG
  - d) Actualización del salto
  - e) Actualización del umbral
- a) Búsqueda del primer punto de la señal filtrada que supere al umbral de detección

Una vez detectado un pico R en la señal filtrada se actualizan las variables salto y salto mínimo. Ambas indican el número de muestras que deberán adicionarse al índice de la muestra R para encontrar el punto de comienzo de búsqueda del nuevo pico. Luego se realiza el salto (Figura 20.33) y se comienza a buscar cual es el próximo punto en que la señal filtrada supera el umbral de detección. Esta búsqueda no se realiza punto por punto ya que tendría un costo computacional muy alto, por lo que se optó por realizar la comparación cada 16ms (4 muestras a 250 Hz).



**Figura 20.33 – Descripción del salto y zona de búsqueda de pico de CLASICAR.**

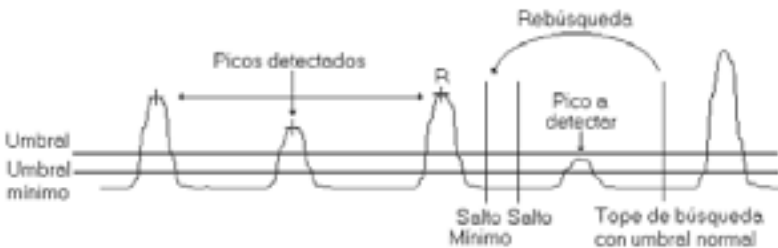
Cuando se detecta el punto cuya señal filtrada supera el umbral, se pasa al punto b).



En caso de que no se encuentre ese punto dentro de un intervalo de una vez y media el promedio de los últimos ocho intervalos RR (RRpromedio) el algoritmo entra en fase de rebúsqueda (“searchback”), suponiendo que se ha perdido un pico, por lo que vuelve a comenzar la búsqueda pero realiza dos cambios fundamentales:

- toma como salto el salto mínimo, ya que es posible que el uso del salto promedio (detallado en el punto d) haya sido excesivo para el tipo de arritmia que presenta la señal.
- disminuye el umbral de detección al umbral mínimo para poder encontrar QRSs de baja energía.

Estos cambios se aprecian claramente en la Figura 20.34.



**Figura 20.34 – Algoritmo de rebúsqueda de CLASICAR.** Se ve que el análisis vuelve hacia atrás en caso se pierda un latido por su escasa amplitud.

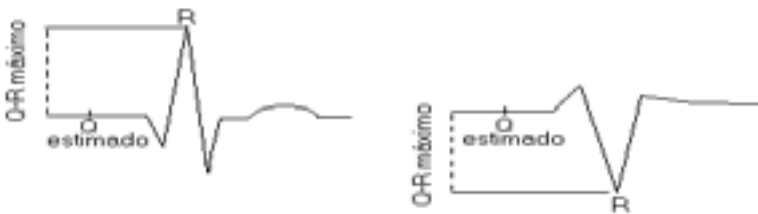
Si aún así no es posible encontrar el pico y está habilitado el canal alternativo para la detección, se repite el paso anterior en el canal alternativo, usando el umbral mínimo del canal alternativo. Si logra superar el umbral antes de llegar al tope de búsqueda, entonces la búsqueda fue exitosa y pasa al punto b), de lo contrario vuelve al canal de detección principal y lo continúa buscando con el umbral mínimo correspondiente a ese canal. Existen dos posibilidades por las que la búsqueda en el canal alternativo puede resultar infructuosa, una es que la altura del pico en ese canal tampoco sea lo suficiente como para superar el umbral, ó que realmente no hubiese un complejo QRS en el intervalo buscado (gran variabilidad de frecuencia cardíaca).

#### **b) Búsqueda del máximo absoluto en una ventana de la señal filtrada**

Una vez superado el umbral, comienza la búsqueda del máximo cuya posición coincida con el centro de una ventana móvil de 160ms (40 muestras para 250 Hz) en la señal filtrada. Esto tiene por cometido evitar la detección de un máximo relativo (la señal presenta leves ondulaciones) que no sea realmente el máximo absoluto del pico de la señal filtrada en ese intervalo. El tamaño de esta ventana resulta de un compromiso entre el tiempo de cálculo y su efectividad, por un lado cuanto más grande, más se tarda en hallar su máximo, si es muy pequeña no necesariamente su máximo coincide con el máximo a determinar.

### Determinación del punto R en la señal ECG

Con el máximo encontrado en la señal filtrada se está en condiciones de hallar el punto R de la señal ECG, esto se hace estimando su ubicación a partir del máximo hallado en el ítem anterior. Esta estimación se debe hacer tomando en cuenta los retardos introducidos por los filtros que fueron calculados como el retardo de grupo de la frecuencia de interés. Teniendo en cuenta el retardo, a la señal original se le aplica una ventana de 200ms (2xQR estimado) de tamaño, centrada en el valor estimado de R. El primer punto de esta ventana se asume como el punto Q, el punto R se determina como más alejado en valor absoluto del punto Q como se puede ver en la Figura 20.35.



**Figura 20.35 – Ejemplos de detección del punto R en CLASICAR.**

#### c) Actualización del salto

Como se mencionó anteriormente la actualización del salto se realiza cada vez que se detecta un pico, según el comportamiento de la señal. En condiciones normales (bajo ruido, nivel de señal aceptable y baja variabilidad cardiaca), éste se actualiza como el promedio de los últimos ocho saltos anteriores. En caso contrario, para evitar una posible pérdida de picos, se utiliza el salto mínimo, que se calcula como:

$$\text{salto mínimo} = 0.39\sqrt{(\text{último segmento } RR \text{ (seg)})}$$

Antes de este punto es fisiológicamente imposible que aparezca un latido (15), también evita una posible detección errónea de ondas ST ya que buena parte de su energía se distribuye en el mismo intervalo de frecuencias que la onda QRS.

#### d) Actualización del umbral

El umbral se actualiza luego de la detección de cada pico con la siguiente fórmula:

$$\text{umbral} = (\text{umbral} + \text{altura pico}/4)/2)$$

Este umbral luego se compara con el umbral mínimo calculado para el minuto en el cual se está detectando, no pudiendo ser menor que el umbral mínimo fijado, caso en que se toma el umbral igual al umbral mínimo.

El umbral mínimo en cambio se actualiza una vez por minuto, como un porcentaje de la estimación de la altura promedio de los picos que se detectarán en el minuto siguiente y para ello se toman en cuenta las siguientes variables:

- Área de la señal en el minuto anterior
- Número de picos detectados y altura de éstos en el minuto anterior
- Área de la señal en el minuto a estimar el umbral

Es conveniente recordar que todos estos valores pertenecen a la señal filtrada que es de acuerdo a la cual se utiliza el umbral.

La actualización se realiza de la siguiente forma:

- Se calcula la altura promedio de los picos detectados en el minuto anterior.
- Luego se calcula el área promedio de la señal debajo de cada uno de estos picos, como el cociente del área total de la señal en el minuto en el cual se detectaron estos picos, sobre el número de picos detectados.
- Con esto se estima la base promedio de los picos como el del área promedio sobre la altura promedio calculadas anteriormente.
- Para estimar la altura promedio de los picos que se detectarán en el minuto para el cual se halla el umbral mínimo, se supone que el número de picos permanece constante de un minuto a otro, entonces con el área de la señal en el nuevo minuto y el número de picos se estima el área promedio debajo de los picos que se detectarán. Ahora se está en condiciones de estimar la altura promedio de los picos a detectar, a partir de su área promedio y suponiendo que su base promedio permanece constante.

En la Figura 20.36 se muestra un ejemplo utilizando una señal filtrada de 30 segundos actualizando el umbral mínimo cada 15 seg. Este procedimiento se realiza tanto para el canal principal como para el alternativo. Para el primero se toma como umbral mínimo el 5% de la altura promedio y para el segundo el 10 % ya que se supone que es un canal más ruidoso, tratando así de evitar detecciones erróneas.

Este umbral mínimo hallado no se utiliza directamente, ya que primero se verifica que no sea menor que el 25% del umbral mínimo del minuto anterior, esto previene que ante la pérdida de señal no se disminuya el umbral mínimo. También para el canal alternativo se verifica que el cociente entre las áreas del canal alternativo sobre el principal se encuentre en el rango (0.10, 2.0) de no ser así se pone en un millón, para no permitir la detección en ese canal. Luego de estas verificaciones se calcula el umbral mínimo como:

$$\text{umbral mínimo} = 0.75 \times \text{umbralMinimoEstimado} + 0.25 \times \text{umbralMinimoMinutoAnterior}$$

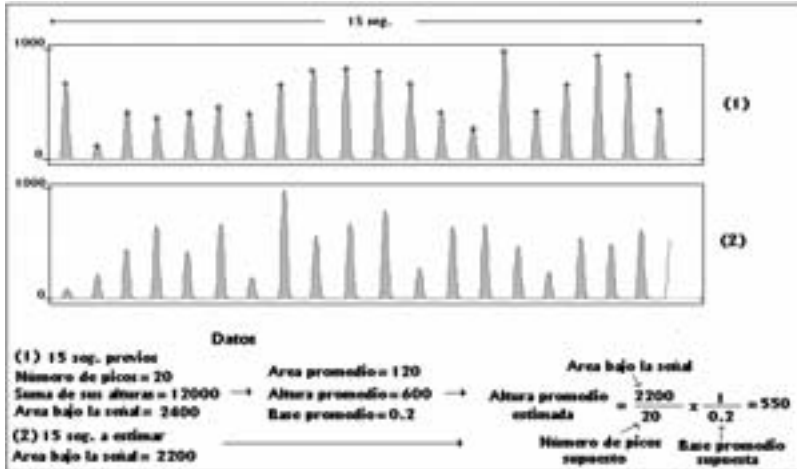


Figura 20.36 – Cálculo de la altura promedio de los picos R por CLASICAR.

También se verifica que este umbral no descienda por debajo de las siguientes cotas mínima en ambos canales:

- 5 % de la ganancia del canal principal (valor de la señal de ECG a 1 mV) para su umbral mínimo correspondiente
- 10 % de la ganancia del canal alternativo para su umbral mínimo correspondiente

## 20.9 BIBLIOGRAFÍA

- 1 Alfaro J, Forcellati T, Nieto F, Sarutte F y Simini F “CLASICAR Sistema de adquisición y clasificación automática de complejos QRS para análisis de registros ECG de 24 horas” Documentación del prototipo realizado como proyecto de fin de carrera, Núcleo de Ingeniería Biomédica, Facultad de Ingeniería, Universidad de la República, Montevideo, 2001.
- 2 MATLAB en el sitio [www.matlab.com](http://www.matlab.com)
- 3 Apuntes de Electrocardiografía Básica. <http://www.portalcardio.com/electcard1.htm>  
<http://webs.comb.es/aranda/eind.html>
- 4 AGUILA, C. Electromedicina 2da edición Nueva librería Editorial Hispano Americana SA HASA. 268 páginas 1994.
- 5 Webster, JG “Medical Instrumentation. Application and design”, Third Ed. John Wiley & Sons, INC, 1998.
- 6 Butler Pike, <http://www.gemedicalsystems.com/> Plymouth Meeting, PA 19462, U.S.A.
- 7 G. M. Friesen, T. C. Jannett, M. A. Jadallah, S. L. Yates, S. R. Quint, and H. T. Nagle, “A Comparison of the Noise Sensitivity of Nine QRS Detection Algorithms,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 37, no.1, 85-98, 1990.
- 8 W. J. Tompkins, Biomedical Digital Signal Processing: C-Language Examples and Laboratory Experiments for the IBM PC, Ed. (Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall, 1993).
- 9 V. X. Afonso, W. J. Tompkins, T. Q. Nguyen and S. Luo, “ECG Beat Detection Using Filter Banks,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 46, no.2, 192-202, 1999.
- 10 T. Kohama, S. Nakamura and H. Hocino, “An Efficient R-R Interval Detection for ECG Monitoring System,” *IEICE Trans. Inf. & Syst.*, vol. E82-D, no 10, 1425-1432, 1999.

- 11 S. Kadambe, R. Murray and G. Faye Boudreaux-Bartels, "Wavelet Transform-Based QRS Complex Detector," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 46, no.7, 838-848, 1999.
- 12 P.S. Hamilton and W. J. Tompkins, "Adaptive Matched Filtering for QRS Detection," 10th Ann. Int. Conf. of the IEEE EMBS, 147-148, 1988.
- 13 J. Lee, K. Jeong, J. Yoon, M. Lee, "A Simple Real-Time QRS Detection Algorithm," 18th Ann. Int. Conf. of the IEEE EMBS, 1396-1398, 1996.
- 14 J. Pan and W. J. Tompkins, "A Real Time QRS Detection," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. BME-32, 230-236, 1985.
- 15 Referencia verbal del Dr. Fernando Nieto.

# ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

## TABLAS

Tabla 1.1	Documentos del Proyecto de Equipos Biomédicos	19
Tabla 1.2	Planilla de Compra	21
Tabla 1.3	Tabla Comparativa de Diseño	22
Tabla 1.4	Algunos elementos para integrar	25
Tabla 1.5	Equipos biomédicos desarrollados 1985 - 2006	27
Tabla 1.6	Costos de desarrollo de equipos biomédicos (prototipos)	28
Tabla 2.1	Conductividad de Tejidos Humanos (S/m)	32
Tabla 2.2	Factor Limitante de Campos EM y Valores de Referencia	35
Tabla 2.3	Valores de Referencia de Campos Eléctricos y Magnéticos	37
Tabla 2.4	Corrientes de Fuga Máximas para Equipos Eléctricos	41
Tabla 3.1	Concentración de iones en células de mamíferos	48
Tabla 5.1	Símbolos del diagrama de estados de un marcapasos bicameral	94
Tabla 5.2	Nomenclatura de marcapasos	95
Tabla 5.3	Variables de la Máquina de estados del Marcapasos a demanda con período refractario	103
Tabla 5.4	Rutinas Auxiliares de la Máquina de estados del Marcapasos a demanda con período refractario	103
Tabla 7.1	Datos comparativos de los sistemas robóticos <i>da Vinci®</i> y <i>ZEUS™</i>	136
Tabla 8.1	Valores normales de parámetros del patrón respiratorio	145
Tabla 10.1	Parámetros que afectan la magnitud y tiempo de respuesta de la señal de un biosensor	201
Tabla 11.1	Parámetros básicos determinados por los analizadores hematológicos	227
Tabla 11.2	Parámetros adicionales determinados por los analizadores hematológicos	228
Tabla 14.1	Parámetros intrínsecos contenidos en la matriz $K_{3 \times 3}$	272
Tabla 14.2	Error de localización de puntos en un plano	278
Tabla 14.3	Error punta a punta de localización	279
Tabla 17.1	Principales radiofármacos utilizados en el estudio del SNC	325
Tabla 18.1	Pipeline gráfico de presentación de la imagen médica	353
Tabla 18.2	Tamaño de algunas imágenes y de los estudios que las contienen	357
Tabla 19.1	Áreas de trabajo asignadas a la Unidad de Mantenimiento	365
Tabla 19.2	Tareas de gestión de equipamiento biomédico	368

**FIGURAS**

Figura 1.1	Elementos de un proyecto para su gestión	19
Figura 2.1	Conductividad de tejidos humanos y frecuencia del campo EM	33
Figura 2.2	Valores de referencia de campo eléctrico	37
Figura 2.3	Valores de referencia de campo magnético	37
Figura 2.4	Efectos de la corriente eléctrica en el hombre	40
Figura 3.1	Circuito equivalente de la membrana celular	50
Figura 3.2	Circuito equivalente del axón	52
Figura 3.3	Potencial de acción	53
Figura 3.4	Corrientes iónicas	55
Figura 3.5	Conductancias iónicas	56
Figura 3.6	Corrientes iónicas y conductancias durante el potencial de acción	57
Figura 3.7	Corrientes de compuerta	59
Figura 3.8	Registro de canales iónicos	60
Figura 3.9	Estructura de los canales iónicos	62
Figura 3.10	Aspectos estructurales del músculo esquelético	63
Figura 3.11	Transitorios de Ca en el músculo esquelético	65
Figura 3.12	Eventos elementales de liberación de Ca	66
Figura 4.1	Esquema del corazón y su sistema eléctrico	70
Figura 4.2	Potencial de Acción	71
Figura 4.3	Mecanismo de Reentrada	72
Figura 4.4	Radiografía de Tórax	73
Figura 4.5	Mecanismo de las taquicardias supraventriculares más comunes	74
Figura 4.6	Electrodo distal del catéter de ablación por radiofrecuencia	76
Figura 4.7	Imagen de aurícula derecha en ritmo sinusal obtenida con Ensite	78
Figura 4.8	Imagen virtual de la aurícula izquierda creada por el sistema Carto	79
Figura 4.9	Panel Izquierdo: Tomografía computada con contraste	81
Figura 4.10	Resonancia nuclear magnética en tiempo real con catéteres de mapeo y ablación integrados por sistema tridimensional	81
Figura 4.11	Cardiodesfibrilador Externo Automático.	83
Figura 4.12	Cardiodesfibrilador Implantable	84
Figura 4.13	Canales usados para el análisis de los vectores del ritmo en la discriminación de arritmias supraventriculares y ventriculares	85
Figura 4.14	Sistemas de mapeo no fluoroscópico en tiempo real	86
Figura 5.1	Diagrama de estados de un marcapasos primitivo	92
Figura 5.2	Diagrama de estados de un marcapasos a demanda	92
Figura 5.3	Diagrama de estados de un marcapasos a demanda con período refractario	93
Figura 5.4	Diagrama de estados de un marcapasos bicameral en versión simplificada	93
Figura 5.5	Diagrama de bloques del marcapasos externo VVI	97
Figura 5.6	Unidad central de un marcapasos	98
Figura 5.7	Circuito de sensado de un marcapasos	99
Figura 5.8	Circuito de estímulo de un marcapasos	100

Figura 5.9	Diagrama de estados de un marcapasos a demanda con detección de ruido	102
Figura 5.10	Rutina GetEvent() y microprocesador en estado de bajo consumo	104
Figura 6.1	Representación esquemática de un modelo de Maxwell modificado	113
Figura 6.2	Determinación de la relación tensión-deformación elástica pura	114
Figura 6.3	Contribución individual de las propiedades elásticas, viscosas e inerciales a la conducta mecánica de la pared arterial	116
Figura 6.4	Diagramas tensión-deformación y tensión-tiempo	117
Figura 6.5	Imagen ecográfica de una arteria carótida	117
Figura 6.6	Perfil y derivada de una línea vertical de la imagen de la carótida	118
Figura 6.7	Determinación de la señal temporal de diámetro	119
Figura 6.8	Diagrama en bloques de la pared arterial	121
Figura 6.9	Salida del algoritmo de filtrado adaptativo de la pared arterial	122
Figura 6.10	Esquema eléctrico del modelo de Windkessel modificado	123
Figura 6.11	Descomposición de la onda de presión en onda incidente y reflejada	124
Figura 6.12	Cálculo del coeficiente de reflexión	125
Figura 7.1	El cirujano y la consola del sistema <i>da Vinci</i>	133
Figura 7.2	El cirujano sentado en la consola del sistema robótico ZEUS™	134
Figura 7.3	Robot para cirugía vascular <i>da Vinci</i>	135
Figura 8.1	Volumen corriente ( $V_c$ ) en función del tiempo	142
Figura 8.2	Representación esquemática del ciclo ventilatorio	144
Figura 8.3	Señales y parámetros de la mecánica ventilatoria	145
Figura 8.4	Esquema para la evaluación gráfica de la Complacencia (C) y Resistencia (R) pulmonares dinámicas	149
Figura 8.5	Volumen pulmonar y capacidades en diferentes situaciones	150
Figura 8.6	Bucle de Presión/Volumen	151
Figura 8.7	Modelo RC de la mecánica ventilatoria	152
Figura 8.8	Transductor piezoresistivo	153
Figura 8.9	Esquema de un neumotacógrafo	154
Figura 8.10	Equipo para la determinación de parámetros de la mecánica ventilatoria	155
Figura 8.11	Presentación del patrón respiratorio de un paciente en ventilación mecánica: flujo, presión de vía aérea y volumen corriente	157
Figura 9.1	Esquema de una nefrona	162
Figura 9.2	Esquema físico químico de la diálisis y de la ultrafiltración	165
Figura 9.3	Diálisis peritoneal	166
Figura 9.4	Fístula artero venosa	167
Figura 9.5	Filtro dializador	167
Figura 9.6	Tubos Capilares	170
Figura 9.7	Circuito de sangre	170
Figura 9.8	Bomba de sangre	171
Figura 9.9	Sensor de Presión	172
Figura 9.10	Purgador o atrapa-burbujas	174
Figura 9.11	Pinza Venosa y Detector Óptico	175
Figura 9.12	Circuito de Baño Abierto	180
Figura 9.13	Bomba de Engranajes	181



Figura 9.14	Detector de fuga de sangre	183
Figura 9.15	Circuito de baño cerrado	184
Figura 9.16	Bomba volumétrica o de pistón	185
Figura 9.17	Cámara de balance	186
Figura 9.18	Equipos de Hemodiálisis	189
Figura 10.1	Configuración de un biosensor	192
Figura 10.2	Especificidad de un biosensor (TR: transductor)	193
Figura 10.3	Acople mediante membranas entre bio-receptor y transductor	194
Figura 10.4	Esquema básico de un circuito electroquímico	196
Figura 10.5	Electrodo de Clark	197
Figura 10.6	Biosensor potenciométrico	198
Figura 10.7	Biosensor óptico	199
Figura 10.8	Circuito para conversión de corriente a voltaje	202
Figura 10.9	Esquema de funcionamiento de mediadores	203
Figura 10.10	Electrodo descartable para biosensores	205
Figura 11.1	El analizador en el <i>entorno</i> clínico y las fases que realiza	209
Figura 11.2	Recta de calibración de un electrodo que mide el pH	215
Figura 11.3	Uso de una recta de calibración para determinar un pH	215
Figura 11.4	Gráficos de Levey Jenings para analito PCO <sub>2</sub>	216
Figura 11.5	Algunos espectros de absorción característicos	218
Figura 11.6	Reducción de luz transmitida por una sustancia que la absorbe	219
Figura 11.7	Relación entre concentración, transmitancia y absorbancia	220
Figura 11.8	Fotómetro de haz simple para medir absorción	221
Figura 11.9	Cubeta de medida fotométrica y fuentes de error a cancelar	221
Figura 11.10	Espectrofotómetro de multianalizador Hitachi	222
Figura 11.11	Reflectómetro de analizador de química seca Reflotron Roche	225
Figura 11.12	Variación de resistencia de un orificio inmerso en una solución	229
Figura 11.13	Conexiones hidráulicas y eléctricas para la medición de resistencia	230
Figura 11.14	Diluciones de la muestra antes de contar sus células por resistencia	231
Figura 11.15	Dispersión Láser en ángulos bajo y alto al incidir sobre una célula	232
Figura 11.16	Principio del enfoque hidrodinámico	233
Figura 11.17	Principio del conteo de células por dispersión de luz Láser	233
Figura 11.18	Dispersogramas ángulo bajo (tamaño) vs. ángulo alto (densidad)	234
Figura 11.19	Distribución de glóbulos blancos en los dispersogramas	234
Figura 12.1	Niveles neurobiológicos del electroencefalograma (EEG)	237
Figura 12.2a	Fragmento de EEG	239
Figura 12.2b	Fragmento de EEG (continuación)	239
Figura 12.3	Señal EEG de un solo canal amplificador	240
Figura 12.4a	Nivel anestésico superficial	240
Figura 12.4b	Nivel anestésico intermedio	241
Figura 12.4c	Nivel anestésico profundo	241
Figura 12.5	Niveles de anestesia según Kugler	242
Figura 12.6	Espectro de frecuencias de un trozo de EEG	243
Figura 12.7	Presentación del análisis espectral en el tiempo	244
Figura 12.8a	EEG de una inducción anestésica (primeros 40 segundos)	247
Figura 12.8b	Entropía del EEG durante la inducción anestésica	247
Figura 12.9	Análisis de una inducción anestésica mediante wavelets	248

Figura 13.1	Interacción de los sistemas sensoriales con la capacidad de mantener el equilibrio	252
Figura 13.2	Obtención de señales de Oculo-Electronistagmografía (ENG)	253
Figura 13.3	Señales de ENG de seguimiento lento	254
Figura 13.4	Señales de ENG de seguimiento ocular no predecible	255
Figura 13.5	Espectro de frecuencia de la respuesta a un estímulo no predecible	256
Figura 13.6	Señal de movimientos sacádicos de un paciente normal	257
Figura 13.7	Nistagmus Optocinético	257
Figura 13.8	Estimulación rotatoria alrededor de un eje vertical	258
Figura 13.9	Esquema de un equipo de estudio de la respuesta vestibular	259
Figura 13.10	Elementos de la silla de estimulación rotatoria	260
Figura 13.11	Plataforma para la determinación del centro de presión	261
Figura 13.12	Escalogramas de un registro del centro de presión COP	263
Figura 14.1	Ejemplo de navegador óptico en neurocirugía	265
Figura 14.2	Navegador 3D	266
Figura 14.3	Diagrama de bloques del sistema de neuronavegación	267
Figura 14.4	Patrón utilizado	269
Figura 14.5	Geometría epipolar	270
Figura 14.6	Proyección perspectiva	271
Figura 14.7	El patrón de calibración en varias posiciones	272
Figura 14.8	Cálculo de la posición del instrumento en el referencial del patrón	274
Figura 14.9	Sistemas de coordenadas de la navegación	275
Figura 14.10	Errores de localización	278
Figura 15.1	Partes del oído humano	283
Figura 15.2	Cóclea desenrollada	284
Figura 15.3	Representación de la estructura “tonotópica” de la cóclea	285
Figura 15.4	Sección transversal de la cóclea	285
Figura 15.5	Parte de las vías auditivas	286
Figura 15.6	Espectro de un sonido por vibración de las cuerdas vocales	287
Figura 15.7	Trozo de 25 ms de un sonido vocal pronunciado por un hombre	288
Figura 15.8	Distribución bidimensional de las dos primeras formantes de vocales del habla inglesa	288
Figura 15.9	Implante coclear que usa la estrategia “Continuous Interleaved Sampling” (CIS)	289
Figura 15.10	Espectrograma de la palabra “choice” (panel superior) y secuencias de estimulación de 20 electrodos con estrategia SPEAK	290
Figura 15.11	Percepción de palabras monosilábicas	295
Figura 15.12	Percepción de palabras en el test Potatohead en función de la edad	296
Figura 16.1	Tipos de neuronas	302
Figura 16.2	Conectividad cortical	302
Figura 16.3	Capas de la corteza cerebral	303
Figura 16.4	Hipocampo humano	304
Figura 18.1	XYZ y espacios dependientes usados para crear perfiles de equipos especializados	348
Figura 18.2	Curva de Barten de la luminancia y las diferencias de niveles apenas perceptibles	351

Figura 18.3	Patatas del enchufe DVI de conexión entre la tarjeta video y el monitor LCD	352
Figura 19.1	Actores vinculados al mantenimiento de equipos biomédicos	372
Figura 19.2	Ciclo de un equipo biomédico a lo largo de su vida útil	374
Figura 20.1	Circuito para ECG con realimentación a la pierna derecha (RL)	380
Figura 20.2	Topología sugerida para el procesamiento analógico de la señal de presión	384
Figura 20.3	Potencial de acción transmembrana	389
Figura 20.4	Señal ECG de superficie	389
Figura 20.5	Generación del pulso eléctrico y vías de conducción miocárdicas	390
Figura 20.6	Representación de la actividad eléctrica del corazón mediante un dipolo eléctrico	391
Figura 20.7	Planos Sagital, Frontal y Transversal	392
Figura 20.8	Conexión de los electrodos en el sistema estándar	392
Figura 20.9	a) Posición de las derivaciones precordiales. b) Dirección de los vectores obtenidos	393
Figura 20.10	Taquicardia sinusal	393
Figura 20.11	Bradicardia sinusal	394
Figura 20.12	Fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida	394
Figura 20.13	Fibrilación auricular	394
Figura 20.14	Flutter auricular	395
Figura 20.15	Ritmo de fuga	395
Figura 20.16	Taquicardia nodal	395
Figura 20.17	Contracciones ventriculares prematuras	396
Figura 20.18	Ritmo idioventricular acelerado	396
Figura 20.19	Taquicardia ventricular	397
Figura 20.20	Fibrilación ventricular	397
Figura 20.21	Bloqueo auriculo-ventricular	397
Figura 20.22	Bloqueo de Mobitz 1	398
Figura 20.23	Bloqueo de Mobitz 2	398
Figura 20.24	Bloqueo A-V de 3º grado	399
Figura 20.25	Síndrome de Wolff-Parkinson-White	399
Figura 20.26	Espectro de la señal ECG	402
Figura 20.27	SNR entre el complejo QRS y ruidos de diferentes frecuencias	402
Figura 20.28	Diagrama de bloques del filtrado del algoritmo de Pan y Tomkins	403
Figura 20.29	Efecto del algoritmo de Pan y Tomkins sobre el ECG	403
Figura 20.30	Diagrama de bloques del filtrado del algoritmo de CLASICAR	404
Figura 20.31	Respuesta en frecuencia del filtro derivador del algoritmo CLASICAR	406
Figura 20.32	Correlación temporal del QRS con la ventana de integración	407
Figura 20.33	Descripción del salto y zona de búsqueda de pico de CLASICAR	407
Figura 20.34	Algoritmo de rebúsqueda de CLASICAR	408
Figura 20.35	Ejemplos de detección del punto R en CLASICAR	409
Figura 20.36	Cálculo de la altura promedio de los picos R por CLASICAR	411

# BIOGRAFÍAS DE LOS AUTORES

**Ricardo Armentano** (1957) Ingeniero en Electrónica desde 1984, Doctor en Ciencias Fisiológicas UBA, Argentina, 1994 y en Biomecánica, Université Paris VII, 1999. Investigador del Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas (PEDECIBA, Uruguay). Decano de la Facultad de Ingeniería de la Universidad Favaloro, Argentina; Profesor de las Universidades Favaloro, de Buenos Aires y Tecnológica Nacional. Profesor Honorario Facultades de Medicina e Ingeniería, Universidad de la República. Uruguay. Publica en ingeniería cardiovascular, bioestadística, epidemiología, procesamiento de señales y simulación de sistemas biológicos.

**Julio Arzuaga** (1955) nació en Montevideo, es Ingeniero en Electrónica graduado en la Universidad de la República. Es especialista en diseño electrónico habiendo dirigido varios proyectos internacionales en dispositivos médicos. Es Gerente de Ingeniería del Centro de Construcción de Cardioestimuladores CCC del Uruguay SA.

**Pedro Arzuaga** (1965) nació en Montevideo, es Ingeniero en Electrónica graduado en la Universidad de la República. Desde 1989 forma parte del Departamento de Ingeniería del Centro de Construcción de Cardioestimuladores CCC del Uruguay SA, en donde ha dirigido varios proyectos de diseño de dispositivos implantables.

**Fernando Brum** (1955) es Ingeniero en Computación, Universidad Simón Bolívar, Caracas. Es Director Ejecutivo de Medicaa, empresa uruguaya de investigación y desarrollo en neuro-otología. De 1994 a 2005 dirigió el desarrollo de software de dispositivos implantables en CCC del Uruguay SA. Fue profesor en la Facultad de Ingeniería de la Universidad de la República y en otras Universidades. Sus áreas de interés incluyen: Ingeniería de Software, Desarrollo Tecnológico e Historia de Ciencia y Tecnología. Ha publicado diversos artículos y es miembro senior de IEEE.

**Gustavo Brum** (1953) es Doctor en Medicina, Universidad de la República y Profesor Agregado de Biofísica, Facultad de Medicina. Investigador del Programa de Desarrollo de Ciencias Básicas (PEDECIBA) y del Fondo Nacional de Investigadores (FNI), realizó estadias de investigación en la Universidad del Sarre, RFA 1981-1982 y fue investigador asociado de la Universidad Rush de Chicago EEUU 1984-1986. Su área de trabajo comprende el acoplamiento excitación-contracción en el músculo y los canales iónicos. Brum es miembro de la Sociedad Americana de Biofísica.

**Juan Bussi** (1952) es Profesor del Instituto de Ingeniería Química, Facultad de Ingeniería y Profesor Agregado de Fisicoquímica de la Facultad de Química, régimen de Dedicación Total en la Universidad de la República, Uruguay. Es Investigador del PEDECIBA, Área Química. Sus áreas de interés profesional son la preparación y caracterización fisicoquímica de materiales con actividad catalítica y adsorbente, aplicaciones de catalizadores sólidos en procesos productivos; valorización de recursos naturales, protección del medio ambiente; reciclaje de residuos y producción de combustibles líquidos y gaseosos.

**Daniel Cibils** (1950) nació en Montevideo, Uruguay. Es Doctor en Medicina (1977) y Neurólogo (1979). Es Profesor Agregado del Instituto de Neurología; Jefe del Departamento de Neurofisiología Clínica del Hospital de Clínicas; Presidente y Delegado Internacional de la Sociedad Uruguaya de Neurofisiología Clínica desde 1985; Presidente del Capítulo Latinoamericano de la Federación Internacional de Sociedades de Neurofisiología Clínica; Editor responsable de “Archivos del Instituto de Neurología”, Montevideo; Miembro del Consejo Editorial de la Revista Latina de Pensamiento y Lenguaje, México. Sus áreas de interés profesional son: Demencia; Dislexia; Neuromonitoreo y Epilepsia.

**Henry Engler** (1946) siendo estudiante de medicina en Uruguay y uno de los líderes del Movimiento de Liberación Nacional permanece encarcelado de 1972 a 1985. Estudia medicina en Suecia y crea un centro para el tratamiento de jóvenes que sufren del mal de Parkinson. En el Centro de Tomografía de Emisión de Positrones (PET) de la Universidad de Uppsala desarrolla un método de diagnóstico de la enfermedad de Creutzfeld-Jacob y con colegas de la Universidad de Pittsburgh una técnica que detecta precozmente el mal de Alzheimer, premiada en España y en Philadelphia.

**Jacques Fauquex** (1965) nació en Suiza. Obtuvo el título de Master en filosofía en Toronto (1991) y un DEA (Diplôme d'études approfondies) en ciencias sociales en Paris Sorbonne (1992). Es técnico en informática (diseño, sonido y video profesionales). Ha desarrollado bases de datos para crear presupuestos en arquitectura y redes de distribución de imágenes médicas, como la del Hospital Maciel de Montevideo. Especialista en computadoras Apple, sincronización de colores, software libre y cronista informático (revista Selecta, Montevideo), Fauquex inicia en 2004 una empresa uruguaya para la distribución de imágenes médicas.

**Liliana Gadola** (1954). Médica nefróloga (Universidad de la República, Uruguay) es docente del Departamento de Fisiopatología de Facultad de Medicina desde 1980 y desde 1989 Profesora Agregada, dedicada a la investigación básica nefrológica (funciones tubulares y progresión de nefropatías). Ha dictado clases en Facultades de Química e Ingeniería. Nefróloga del Centro de Nefrología del Hospital de Clínicas e Instituciones privadas. Becas de especialización en Japón, Brasil y España. Disertante en congresos nefrológicos, autora de textos docentes y comunicaciones en revistas médicas.

**Daniel Geido** (1979) es Ingeniero Electricista (2005), egresado de la Universidad de la República Oriental del Uruguay (UR). Es docente asistente del Núcleo de Ingeniería Biomédica de la UR desde 2005 donde fue ayudante de clase de 2004 a 2005. Ha trabajado en el área de equipamiento biomédico desde 2004 en diversas empresas del ramo.

**Alberto Gómez** (1952) es Ingeniero Industrial Electrónico (1983) de la Universidad de la República, Uruguay. Es asesor técnico de empresas del área de la salud. Ejerce desde 1977 en radiocomunicaciones. Desde 1984 a 1991 fue ingeniero y luego Gerente de Obras de Conmutación y Transmisión en la empresa nacional de telecomunicaciones (ANTEL). Es miembro del IEEE (Institute of Electric and Electronic Engineers), la ACM (Association for Computing Machinery) y la AIU (Asociación de Ingenieros del Uruguay).

**Álvaro Gómez** (1969) es Ingeniero Electricista (1998) y obtuvo la Maestría en Ingeniería Eléctrica (2004), ambos títulos en la Universidad de la República Oriental del Uruguay (UR). Es docente ayudante del Núcleo de Ingeniería Biomédica de la UR desde 1997 con sede en el Instituto de Ingeniería Eléctrica desde 1998, donde enseña en cursos de tratamiento de señales y desarrollo de programación. Ha realizado investigación y desarrollo de aplicaciones en tratamiento de imágenes para aplicaciones industriales y médicas.

**Santiago González** (1976) es Ingeniero Electricista (2006), egresado de la Universidad de la República Oriental del Uruguay (UR). Fue docente asistente del Núcleo de Ingeniería Biomédica de la UR de 2000 a 2005. Ha trabajado en el área de equipamiento biomédico desde 1999 en diversas empresas del ramo y es Responsable del Equipamiento Científico del Instituto Pasteur de Montevideo desde 2006.

**Jorge Lobo** (1973) es Ingeniero Electricista (2002), egresado de la Universidad de la República Oriental del Uruguay (UR). Es docente del Núcleo de Ingeniería Biomédica de la UR desde 2002. Ha trabajado en el área de equipamiento biomédico desde 2002 en diversas empresas del ramo. Es Ingeniero asesor de ANTELDATA, sistema de telemática del Uruguay.

**Francisco Javier Hurtado** (1955) es Doctor en Medicina, Universidad de la República Oriental del Uruguay (1982) y Especialista en Medicina Intensiva (1986). Actualmente médico intensivista en varias instituciones de asistencia médica en el Uruguay. Docente del Departamento de Fisiopatología de la Facultad de Medicina desde 1982, es Profesor Agregado desde 1998 e investigador del Laboratorio de Exploración Funcional Respiratoria del Centro de Tratamiento Intensivo del Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de Montevideo desde 1986.

**Bernardo Martínez** (1944) nació en Mendoza, Argentina. Se formó como médico en la Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza (1970). Hizo su residencia en State University of New York at Buffalo (1970-1978). Fue interno de cirugía vascular en Cleveland Clinic Foundation (1977-1978), “Senior Research Associate” en Stanford University School of Medicine (1977-1998), director del programa de cirugía vascular (1987-1997) y presidente de la Toledo Surgical Society (1993-1995). Es “Clinical Associate Professor of Surgery” del Medical College, Ohio desde 1984 y director del St. Vincent Mercy Medical Center (cirugía mínimamente invasiva) Toledo, Ohio desde 1998.

**Eduardo Mizraji** (1948) es Doctor en Medicina, Universidad de la República Oriental del Uruguay; y DEA en Matemáticas y Aplicaciones, Universidad de Paris V. Es Profesor Titular de Biofísica en la Facultad de Ciencias, Universidad de la República Oriental del Uruguay e Investigador Grado 5 del Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas (PEDECIBA). Sus áreas de interés profesional son los modelos neuronales y las bases biofísicas del procesamiento de información.

**Pablo Musé** (1975) nació en Montevideo y se graduó en Ingeniería Eléctrica en la Universidad de la República, Uruguay, en 1999. En 2001 obtuvo el título de MSc. en Matemática, Visión y Aprendizaje de la “École Normale Supérieure” de Cachan (ENS Cachan), Francia. En 2004 finaliza su doctorado en matemática aplicada al procesamiento de imágenes en el CMLA, ENS Cachan, Francia.

**Franco Pessana** (1970) nació en Rufino, Provincia de Santa Fe, Argentina. Es Ingeniero Electrónico, Universidad Nacional de Mar del Plata, 1995 y Magister en Ingeniería Biomédica, Universidad Favaloro, 2003. Investigador en la Universidad Favaloro y Universidad Tecnológica Nacional, Profesor y Secretario Académico de la Facultad de Ingeniería de la Universidad Favaloro, Profesor Adjunto de la Universidad Tecnológica Nacional, FRBA. Sus áreas de interés profesional son la ingeniería cardiovascular, la bioestadística y el estudio de la “vasomotricidad” arterial.

**José Pedro Podestá** (1959) nació en Montevideo, Uruguay, es Ingeniero Industrial Eléctrico (1988), Universidad de la República. Obtuvo capacitación en equipos biomédicos y realizó visitas técnicas en Chile, Brasil, Argentina, Francia, España, Austria y Alemania. Fue ayudante de ingeniero (ANTEL), técnico en equipos de diálisis, docente en Facultad de Arquitectura, asesor en Ingeniería Biomédica para el Hospital de Clínicas y Ministerio de Salud Pública, entre otros. Desde 1989 es asesor/proyectista en acondicionamiento lumínico-eléctrico de obras civiles mayores. Presentó trabajos de investigación en ingeniería eléctrica, biomédica y control en 25 eventos.

**Gregory Randall** (1960) nació en New York. Ingeniero en Telecomunicaciones en el Instituto Superior Politécnico José Antonio Echeverría, en la Habana, Cuba (1983), e Doctor en Informática Aplicada (Universidad Paris XI - Orsay) por trabajos en el Institut National de Recherche en Informatique et Automatique (INRIA) sobre estereoscopia para la visión de un robot móvil. Desde 1994 es docente del Instituto de Ingeniería Eléctrica (IIE), Facultad de Ingeniería, Universidad de la República, donde dirige el Grupo de Tratamiento de Imágenes y desde 1999 es Profesor Titular del IIE.

**Walter Reyes** (1949) es médico especialista en Cardiología, Medicina Intensiva y Electrofisiología Cardíaca. Es Jefe del Servicio de Electrofisiología de Casa de Galicia; Miembro del Comité de Educación Médica Continua, Sociedad Uruguaya de Cardiología; ExProfesor Adjunto de Cardiología, Facultad de Medicina, Montevideo; ExResidente, Servicio de Arritmias. Universidad de Minnesota. EEUU; ExPresidente, Sociedad Uruguaya de Cardiología y Fellow, *American College of Cardiology*. Ha publicado múltiples trabajos originales, capítulos de libros y revisiones. Sus áreas de interés profesional son: el Tratamiento Intervencionista de las arritmias y la Educación Médica Continua.

**Oscar Sanz** (1964) nació en Montevideo, es Ingeniero en Computación graduado en la Universidad de la República. Desde 1989 forma parte del Departamento de Ingeniería del Centro de Construcción de Cardioestimuladores CCC del Uruguay SA, en donde ha participado en varios proyectos de diseño de dispositivos implantables como especialista en firmware.

**Franco Simini** (1953) es Ingeniero Electrónico, Universidad de Pisa, donde defendió una Tesis en el Laboratorio di Fisiologia Clínica (CNR) sobre determinación automática de modelos de pacientes críticos. Proyecta y desarrolla sistemas de registro clínico en el Centro Latinoamericano de Perinatología (CLAP OPS/OMS Montevideo). Integró el equipo de desarrollo de Centrales Télex para ANTEL (1980-1987). Profesor Agregado, coordina desde 1985 el Núcleo de Ingeniería Biomédica de las Facultades de Medicina e Ingeniería de la Universidad de la República, Uruguay. Fue profesor visitante en Londres, París y Minneapolis.



**Hamlet Suárez** (1945) es médico y presentó su tesis de doctorado en otorrinolaringología (Universidad de la República Oriental del Uruguay, 1979). Director fundador (1985) del Laboratorio de Audiología y Fisiopatología Vestibular de la Facultad de Medicina, es miembro de la Comisión Académica de Postgrado de la Universidad de la República. Miembro del Comité Científico de “Association for Research in Otolaryngology” (EEUU) y del Collegium Otolaryngologicum, consultor externo del NIH y docente invitado de las Universidades de Buenos Aires, Colorado (EEUU), Escola Paulista de Medicina, Universidades de Chile y Autónoma de México (UNAM).

**Mario A. Svirsky** (1959) es Ingeniero Electrónico (1983, Universidad de la República, Uruguay), obtuvo su doctorado (Ph.D., 1988) en ingeniería biomédica en Tulane University y realizó estudios de posdoctorado (1988-1991) en el Research Laboratory of Electronics (Massachusetts Institute of Technology). Investigador en el MIT (1991-1995), actualmente es Profesor del departamento ORL de Indiana University y en el departamento de ingeniería biomédica de Purdue University. Es Fellow de la Acoustical Society of America y del American Institute of Medical and Biological Engineering. Miembro del Collegium Oto-Rhino-Laryngologicum Amicitiae Sacrum, es además editor de “Ear and Hearing”.

**Carlos Trampal** (1979) fue Residente de Medicina Nuclear en el Centro PET Complutense de Madrid y responsable médico asistencial del Instituto de Alta Tecnología de CRC Corporación Sanitaria de España. Está trabajando actualmente en varias instituciones que operan Tomografía por Emisión de Positrones (PET) en Barcelona, España.

**Horacio Venturino** (1956) es Doctor en Medicina, Universidad de la República Oriental del Uruguay (1982), “Bachelor in Sciences of Electronics Engineering” (USA, 1985) y “Master in Business Administration” (España, 2004). Director de Electrónica Médica Limitada desde 1982 y Gerente del Servicio Técnico de Roche Diagnostics, Uruguay desde 2001. Entre 1994 y 2001 se desempeñó como Gerente Técnico de AVL Medical Instruments para Latinoamérica y España. Venturino desarrolló instrumentos médicos en Uruguay entre los que se incluyen monitores cardíacos y cardiorespiratorios además de sistemas de envío ECG transtelefónico.

# ÍNDICE ANALÍTICO

Los números en *cursiva* refieren a Figuras, Tablas y Notas.

## A

- ABDOPRE 27
- ablación 69, 72, 75, 79, 80, 81, 82, 87
- absorbancia 218, 220, 223, 224
- absorción 217, 219, 221
  - atómica 217
  - en la superficie 34
  - molecular 217
  - no uniforme 34
- abuso de sustancias 339
- accidente 38
  - isquémico transitorio 331
- acción catalítica 192
  - detoxicante 163
- ACE 292, 293
- aceleraciones
  - angulares 251
  - lineales 251
- acelerador de partículas 323
- acetato de celulosa 167, 195, 204
- ácido
  - acético 177
  - ascórbico 195, 204
  - cítrico 187
  - clorhídrico 197
  - glucónico 192
  - láctico 177
  - peracético 187
  - úrico 165
- acidosis 168, 177
- acopio de repuestos 377
- acoplamiento
  - excitación-contracción 63, 66
  - óptimo 112
- actina 62
- actividad
  - académica 7
  - cardíaca espontánea 92
  - eléctrica del corazón 78
  - enzimática 324
  - sináptica 238
- actualización tecnológica 370
- adaptador de impedancia mecánica 283, 284
- ADN 208
- ADQCAR 27, 28
- adquisición de señales 155, 253, 260
- ADSE 26
- adsorción 194
- AESOP® 134, 135, 136
- agente
  - anestésico 236, 238, 239
  - lisígeno 232
- agitación de la cubeta 211
- agitador rotativo 211
- agregación de las plaquetas 208
- agua
  - excretada 163
  - tratada 176, 179, 181, 184
- AHA ECG Database 400
- aire en la sangre 174
- aislamiento
  - de señales 155
  - galvánico 179, 259
- ajuste de modelos 401
- alambre de plata 53
- alarma 154, 173, 174, 179, 183, 186, 375
- aldosterona 163
- álgebra
  - de lógica de Boole 305
  - de matrices 347
- algoritmo
  - de Arun 276
  - de detección 399
  - de detección de complejos QRS 400
  - de discriminación diagnóstica de las arritmias 87
  - de Harris 268, 270
  - de identificación del ritmo (“RID”) 85
  - de Levenberg-Marquardt 273
  - de Pan y Tomkins 403, 404
- almohadilla 224
- alteraciones circulatorias 112
- alvéolos 141
- aminoácidos 324

- amoniaco 199  
 amperometría 212  
 amplificación de ácidos nucleicos 212  
 amplificador 259  
   aislado 260  
   de medida 53  
   de muy bajo ruido 60  
   operacional 98  
 ANALGESIA 236  
 análisis  
   biespectral 245, 249  
   de frecuencia 249, 285, 291  
   de riesgos 105  
   de sistemas lineales 254  
   tiempo-frecuencia 263  
 analito 191, 193, 195, 196, 199, 202, 203, 209, 210, 211, 213, 214, 215, 224, 225  
 analizador 211  
   de frecuencia 284  
   de gases en sangre 209  
 anastomosis 132, 133, 136  
 ancho de banda 254  
 anestesia 236, 238, 246, 249  
   general 241  
   superficial 241  
 aneurismas 131  
 angiografía 280  
 angiotensina I 163  
 angiotensina II 163  
 anhídrido carbónico 142, 146, 158  
 antena 29  
   omnidireccional 32  
 anticuerpos 193, 204, 206, 210  
 aorta 112  
   abdominal 131  
 aparatos de diagnóstico 17  
 ápex de la cóclea 284  
 aplicación clínica 126  
   industrial 25  
 aporte  
   de medicamentos 172  
   de suero 172  
 aprendizaje Hebbiano 317  
 árbol  
   arterial 122  
   vascular 142  
 archivos de imágenes médicas 356  
 arreglos de biosensores 206  
 arritmia 76, 86  
   auricular 85  
   cardíaca 393  
   por reentrada 71, 72  
   supraventricular 85  
   ventricular 85  
 artefactos 254, 355, 401  
 artificios 249  
 asa de Henle 162  
 asepsia 188, 189  
 ASIC 291  
 ASK 291  
 Assembler 101  
 aterosclerosis 112, 127, 131  
 aterogénesis 128  
 ATP 62  
 atrapa-burbujas 173  
 atrapamiento del bio-receptor 194  
 audición 283, 296  
 audioprótesis convencionales 286, 294, 296  
 aumento de temperatura 32, 35  
 aurícula derecha 69  
 AUTOVENT 26, 158  
 average whole-body SAR 31  
 axón 51, 58, 301, 303, 304, 317  
   gigante de calamar 53, 54  
 axoplasma 52
- B**
- backpropagation 319  
 bacterias 207, 208  
 balón de látex 147  
 banda  
   alfa 238, 243  
   beta 238, 243, 244  
   de frecuencia 35  
   delta 238, 243  
   theta 238, 243  
 baño 184  
   de acetato 176  
   de ácido y bicarbonato 176, 177  
   de diálisis 178  
   limpio 186  
   sucio 186  
 basófilos 226, 233  
 batea 176  
 batería 84, 101, 159  
   de níquel-cadmio 91  
   implantada 87  
 benceno 218  
 bicarbonato 168, 176, 177  
 biespectro 246

- bifurcación 42, 43  
   arterial 116  
 BiliLED 27, 376  
 bio-receptor 191, 192, 194, 195, 199, 202, 205  
 biocompatibilidad 189, 190  
 biología molecular 127, 208  
 biopotenciales 25  
 bioquímica 207  
   seca 224  
 bioreología 113  
 biosensor 8, 191, 192, 193, 196, 198, 203, 205  
   implantado 205  
   óptico 199  
 bitácora 19, 20  
 blanco móvil 253, 254, 259  
 bloqueo 71  
   aurículo ventricular 91, 397  
   de Mobitz tipo I 398  
   de Mobitz tipo II 398  
   de rama fascicular 399  
   de Wenckebach 398  
 bobinas 87  
   de alta energía 84  
 bomba  
   de circulación de agua 224  
   de engranaje 180, 181  
   de extracción 181  
   de flujo 180  
   de heparina 172  
   de Na/K 48  
   de pistón 172, 185  
   de sangre 171, 173, 174  
   de ultrafiltración 186  
   peristáltica 171, 172  
   volumétrica 185, 186  
 bradiarritmias 71, 73  
 bradicardia 69, 70  
   sinusal 70, 71, 393  
 Brain State in a Box 316  
 brazos robóticos 128  
 broncoconstricción 148  
 bucles 154  
   presión/volumen 155  
 Butterworth 404, 405
- C**
- <sup>11</sup>C-Colina (COL) 329  
<sup>11</sup>C- DOPA 336  
<sup>11</sup>C-fluorometil-arabinofuranosil-uracilo (MFU) 324  
<sup>11</sup>C-metionina (MET) 324, 327  
<sup>11</sup>C-timidina 324  
<sup>11</sup>C-tirosina 324  
 cadena osicular 283, 284  
 cadenas proteicas 61  
 caídas 262  
 calambres 182  
 CALANEST 27  
 calcificaciones 187  
 calentadores dieléctricos 35  
 calibración 185, 214, 253, 259, 260, 267, 268, 270, 271, 272, 273  
   completa 215  
   de monitores 9, 355  
 calibrador 209, 210, 212, 215, 224, 225  
 calibrar las imágenes 352  
 calidad 347, 363, 377, 386  
   de la diálisis 189  
   de las imágenes 354  
 calificación médica 353  
 CALORNAT 26, 387  
 cámara/s de medición 209  
 cámara  
   cardíaca 77, 80  
   cónica 232  
   de balance 185, 186  
   de conteo 229  
   tridimensional 133  
 cambio de coloración del baño 183  
 campana de vacío 24  
 campo  
   cercano 35  
   eléctrico 31, 32, 34, 38, 237  
   EM 32, 36, 38  
   estático 38  
   lejano 35  
   magnético 31, 32, 34, 38, 78, 79, 80  
   pulsado 38  
 canal  
   auditivo externo 283  
   de Ca 61, 62  
   de K 54, 61, 62  
   iónico 47, 58, 61, 62  
   semicircular del oído 257  
 capacidad de compras 374, 374  
   de comunicarse 25  
   de controlar el proyecto 18  
   de distribución 107  
   de la membrana 50, 58  
   de reuso 193  
   de síntesis 20

- de trabajo 231
  - residual funcional 146, 150
  - pulmonar total 150, 384
  - vital 150, 386
- capacitancia 200
- capilares
  - de vidrio estirados 53
  - mesentéricos 165
- captura de imágenes 268
- características
  - del equipo 22
  - técnicas 20
- CARDIDENT 27, 28
- cardiodesfibrilador 69, 87
  - implantable 82, 83
- cardiología 69
  - intervencionista 5, 69, 76
- cardioversores-desfibriladores externos 85
- carga
  - arterial 112, 125
  - hidráulica 112, 122
  - mecánica del aparato respiratorio 144
- CARTO® 78
- casos de uso 20
- catalizador 193
- catéter 40, 41, 69, 73, 75, 76, 77, 78, 84, 87, 147, 153, 155
  - electrodo 87
  - peritoneal 165
  - venoso 166
- cateterismo cardíaco 123
- cavidad 77
- CCDs 223
- celda
  - de flujo 224, 232
  - de medida 178
  - electroquímica 195
- célula
  - cardíaca 69
  - ciliada en la cóclea 297
  - ciliada interna 285, 286
  - cilíndrica 51, 52
  - de defensa 226
  - esférica 51
  - excitables 47
  - marcapaso 54
  - miocárdica 71
  - de músculo liso vascular 112
    - receptora 304
    - sanguínea 226, 230
- celulares 35
- centro
  - de masa 252, 262
  - de presión 262
  - respiratorio 143, 144
  - universitario 372
- certificación 355
  - de calidad 18, 23, 378
  - ISO 9001 107
- choque 86
  - eléctrico 83, 84
- cicladora 166, 188
- ciclo
  - respiratorio 142, 143, 147, 154
  - ventilatorio 144
- ciclotrón 323
- circuito
  - de baño 175, 180
  - de baño abierto 180
  - de baño cerrado 184
  - de detección 44
  - de estímulo 99, 100
  - de sangre 184
  - de sensado 98
  - extracorpóreo 167
  - hidráulico 224
  - intermediario 184
  - sanguíneo 170
  - de estímulo 96
  - de parámetros no constantes 152
  - de reentrada 72, 75
- circulación
  - extracorpórea 168
  - pulmonar 141, 142, 159
- cirugía
  - mínimamente invasiva 132, 133
  - vascular 8
- cirujano vascular 132
- CIS 292, 293
- citometría de flujo 227, 228, 231, 232
- citoplasma 64
- cizallamiento 116
- CLASICAR 26, 28, 379, 388, 393, 399, 404, 406, 407, 408, 409, 411
- Clic-Clac 173
- CMYK 348
- coagulación 208, 226, 230
- cóclea 284, 285, 290, 291, 293
- código
  - confiable 43
  - de barras 209, 211
  - espacial 285

- probado encapsulado 42
- temporal 285
- coeficiente
  - de absorción molar 220
  - de reflexión 124, 125, 126
  - sináptico 319
- coherencia 246, 249
- colapso hemodinámico 396
- colectivos celulares 308
- colesterol 204
- color absorbido 218
- coloración 200
- columna vertebral 350
- comités de ética 22
- Commission Internationale de l'Électricité 348
- compartimiento
  - de expansión 173
  - atrapa burbujas 181
- complacencia pulmonar 148, 149
- complejo QRS 400
- componentes mecánicas de la pared arterial 121
- compra de equipos biomédicos 376
- compresión sin pérdida 357
- compuerta lógica 306, 307
- compuestos mediadores 202
- concentración 219, 220, 225
- concentrado
  - ácido 176, 177
  - de acetato 176
  - de bicarbonato 177
- condiciones del mantenimiento 375
- conducción anómala 399
- conducta
  - dinámica de la pared arterial 122
  - pasiva parietal 115
- conductancia 178
- conductimetría 200
- conductividad 34, 39, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 185, 187, 195, 228
  - del tejido 31, 32
  - de tejidos humanos 33
- conectividad
  - cortical 302
  - de circuitos neuronales 305
- conexiones de fibras nerviosas 237
- confiabilidad 42, 44, 96, 212, 378
- conjunto
  - de aprendizaje 312
  - de rutinas 24
- consonantes oclusivas 290
- constante
  - de Boltzmann 48
  - de calibración 154
  - de Faraday 48, 197
  - de los gases 48
  - de Regnault 197
  - de tiempo 151, 259
- constructor del equipamiento 36
- consultoría 19
- consumibles 210
- consumo 104, 105
  - de energía 291
  - de oxígeno 332
- contador
  - de horas 375
  - de células sanguíneas 207
  - hematológico 226, 229
- contaminación 187
- conteo de partículas por impedancia 212
- continuidad del servicio 369
- contracción
  - involuntaria 39
  - muscular 47, 69, 146
  - ventricular prematura 396
- contratación de terceros 377
- contrato
  - de compra de un equipo 372
  - de mantenimiento 378
- control
  - automático del ventilador 159
  - de calidad 213, 216
  - de la postura 251
  - de la presión arterial 171
  - de la presión venosa 173
  - de temperatura 78
- control 212, 224
  - postural 261
- convertor
  - corriente-voltaje 60
  - digital-analógico 352
- COP 252, 261, 262, 263
- copolimerización 195
- corazón 41, 64, 69, 72, 77, 80, 388
- cornea 252
- corriente
  - "let go" 39
  - de Ca<sup>++</sup> 58
  - de compuerta 59
  - de excitación 390
  - de fuga 41, 156, 260, 388

- de K<sup>+</sup> 58
- de “mano a mano” 41
- de membrana 56
- de Na<sup>+</sup> 54
- en la superficie 34
- inducida 34
- iónica 50, 54, 55, 57, 58, 60
- cortes
  - ecotomográficos 127
  - tomográficos por impedancia 158
- corteza cerebral 235, 237, 301, 303
- costo
  - de insumos 378
  - de la prestación 363
  - de un equipo biomédico 373
- crecimiento neurotróficos 297
- crestas de los canales semicirculares 251
- crioablación 82
- cristal
  - coloreado 223
  - de bismuto-germanio 323
- criterios
  - de gestión 45
  - de programación segura 29
  - de proyecto 29
  - de seguridad 45
  - generales 43
- cromaticidad 355
- cromógeno 199, 200
- CRT 212
- cubeta 221, 223
  - de reacción 211, 224
- cuerdas vocales 287
- cuero cabelludo 237
- curva
  - característica del monitor 351
  - de activación del músculo liso 115
  - de Barten 351
  - de calibración 214
- D**
- 3D-Slicer 276, 277
- da Vinci® 132, 133, 133, 135, 136, 137
- daño potencial al paciente 104
- daños 29, 38
- decisión de compra 20, 21, 369
- defibrilación *ver desfibrilación*
- defibriladores *ver desfibriladores*
- definición de la imagen 347
- degradación controlada 44, 45
- delta de Kronecker 312
- demencia 331, 334
- dendritas 301
  - del ganglio espiral 297
- densidad
  - de la sangre 124
  - de potencia 32
- densitometría 212
- deoxiglucosa marcada con <sup>18</sup>F 323
- Departamento de Control y Electrónica Industrial 9
- depolarización rápida 70
- depresión 338
- derivaciones precordiales 393, 393
- desarrollo
  - científico 7
  - del proyecto 21, 44
  - de productos 358
  - instrumental 24, 373
  - lingüístico 297
  - tecnológico instrumental 137
- descarte de equipos biomédicos 371
- desfibrilación 40, 82, 83, 84, 96
- desfibrilador 40, 84, 106
  - implantable 84
- desfibriladores externos automáticos 83, 85
- desinfección 187
- desplazamiento o salto 217
- despolarización 53, 54, 55, 63, 389
  - de la membrana 57
- detección
  - de esquinas 268, 270
  - del patrón 268, 270
  - de ruido 101, 102
- detector
  - de aceleraciones 252
  - de aire 174
  - de fuga de sangre 183
  - de nivel 174
  - óptico 174, 175, 183
  - de posición 224
- diagnóstico
  - cardiovascular 8
  - intraarterial 127
  - por imagen 9, 323
- diagrama
  - de Bode 255
  - de estados 92
- diálisis 164, 165, 167, 169, 175, 182, 189
  - con unipunción 173
  - peritoneal 161, 164, 165, 166, 169, 188

seca 184  
 secuencial 184  
 diámetro  
 arterial instantáneo 120  
 luminal 117  
 DICOM 276, 350, 354, 357, 361, 362  
 DICOM 3.0 354, 357  
 Dicomscope 361  
 difenilo en hexano 218  
 dificultades ventilatorias 39  
 difracción 222  
 difusión 164, 175  
 difusividad 201  
 dilución 176, 177, 185  
 dinámica  
 arterial 8  
 circulatoria 112  
 del sistema cardiovascular 111  
 diodos emisores de luz 222, 253  
 dipolo eléctrico 34, 252  
 diptongo 289  
 disipación  
 de energía 34  
 energética de la pared 122  
 dispersión de los resultados 213  
 dispersograma 233, 234  
 distancia  
 cuadrática 318, 319  
 euclídea 313, 318  
 focal 272  
 distorsión  
 geométrica 277, 355  
 radial 272  
 distribución de la imagen médica 347, 354  
 diuresis 163  
 documentación 18, 44, 105, 369, 379  
 dolor 34, 39, 236, 246  
 donación de equipos usados 370  
 DSP 291, 400  
 duplicación de los parámetros 105

**E**

ECG 249, 379, 380, 381, 386, 389, 391,  
 395, 399, 404, 407, 409  
 de superficie 389  
 ecocardiografía intracardíaca 80  
 ecografía 349, 357  
 ecógrafo 118, 125  
 ecuación  
 constitutiva 113, 126

de Goldman-Hodgkin y Katz 49  
 del cable 51, 58  
 de Nernst-Planck 48, 49  
 EEG 235, 237, 238, 239, 240, 242, 245,  
 246, 247, 248, 253  
 efectividad del estímulo 106  
 efecto  
 dañino 29, 43  
 de la corriente eléctrica 29  
 de los campos EM 35, 39  
 Moiré 355  
 no térmico 30  
 superficial 34  
 térmico 29, 33, 38  
 térmico de las radiaciones EM 32  
 eficiencia 210  
 de la diálisis 175  
 elastancia pulmonar 148  
 elasticidad 112, 113, 121  
 arterial 112, 116  
 electrocardiógrafo 387  
 electrocardiograma 9, 249, 391  
 endocavitario 106  
 electrocirugía 76  
 electrodo 73, 75, 76, 78, 84, 86, 87, 195,  
 196, 203, 204, 215, 238, 252, 253, 259,  
 290, 293, 297, 379, 392, 401  
 de Clark 196, 197  
 de vidrio 60  
 electrodograma 292  
 electrodo  
 de estado sólido 198  
 de vidrio 198  
 indiferente 76  
 potenciométrico 199  
 selectivo 198  
 selectivo de iones 197  
 ventricular 106  
 electroencefalografía 238  
 electroencefalograma 235, 237, 253  
 electrofisiología 88  
 cardíaca 69  
 clínica 87  
 intervencionista 75  
 electroforesis 207, 212  
 electrograma 77, 78  
 electroimán 180  
 electromiograma 249, 253  
 cutáneo 156  
 electronistagmograma 251  
 electroquimioluminiscencia 212



- elemento
  - contráctil 112
  - Peltier 212
- eclipse de confianza al 95% 262
- embolia gaseosa 168
- EMG 249, 253
- emisor infrarrojo 183
- emprendimientos tecnológicos 107
- empresas innovadoras 368
- endocrinología 207
- endotelio 116, 117
- endowrist® 131, 133
- energía luminosa 217
- enfermedad
  - cardiovascular 112
  - cerebrovascular 330
  - de Alzheimer 332, 334
  - de Creutzfeldt-Jakob 334
  - del nódulo sinusal 71
  - de Parkinson 334, 336
  - vascular oclusiva 131
- enfisema 148
- enfoque
  - hidrodinámico 232, 233
  - industrial 7
- ENG 251, 252, 254, 257, 258, 259
- enlace
  - de radio frecuencia 291
  - peptídico 61
  - covalente 194
- ensayo
  - clínico 373
  - de seguridad 19
- Ensité 3000® 77
- entropía 249
  - espectral 246, 247, 250
- envolvente 292
- enzima 192, 193, 194, 195, 197, 198, 201, 203, 204, 210
- eosinófilos 226, 233
- epilepsia 324, 327
- equilibrio 251, 252
- equipamiento
  - biomédico 365
  - de fototerapia 375
  - médico 47, 364, 369
- equipo de diálisis 8, 161
  - biomédico 25, 45, 368, 369
  - de ablación 8
  - electromédico 17
  - médico telemático 17
  - original 24
- eritrocitos 127
- error 210, 221, 224, 277, 278, 278
  - de localización 279
  - de posicionamiento 277
  - de programa 43
  - de registrado 277, 278, 279
  - punta a punta 279
  - sistemático 216
- escala de grises 349
- escalograma 263, 264
- escaneo de la imagen 348
- esfera de Ulbricht 225
- esfigmomanómetro 119, 123
- esófago 147
- espacio pleural 147
- ESPECAR 26, 28
- especialista a distancia 354
- especificación 19, 20, 24, 43
- espectro 401
  - de absorción 218
  - de frecuencia 256, 287, 289
  - de longitudes de onda 218, 221
  - de potencia 255
- espectrofotometría 212, 217
- espectrofotómetro 199, 221
- espectrograma 262, 290, 289, 292
- espejismo 355
- espiración 142, 147, 157
- espirometría 384, 386
- esqueleto fibroso del corazón 69
- esquizofrenia 336
- estaciones digitales de visualización 354
- estado
  - absorbente 105
  - basal 217
  - de alerta 93
  - de conciencia 235
  - excitado 217, 218
  - refractario 93
- estándares 210, 215
- estereoscopia 267
- estimulación 84
  - auricular 94
  - biventricular 73
  - eléctrica de la corteza visual 298
  - rotatoria 258
  - ventricular 94
- estímulo 103, 256
  - de rotación 260
  - no predecible 256

visual 253, 254, 257, 259, 261, 262  
 visual no predecible 255  
 estrategia de estimulación 291, 292, 293  
   de desarrollo 108  
 estructura  
   tridimensionalmente 79  
   tonotópica 285, 290  
 estudio electrofisiológico 72, 75  
   de activación 329, 339, 341  
 etanol 197  
 etapas del proyecto 18  
 evaluación  
   de tecnologías 5, 368  
   externa 19  
   vestibular 8  
 exactitud 212, 214, 216  
 exámenes complementarios 376  
 excitación de nervios 33  
 excreción de sustancias tóxicas 163  
 expectativa de vida 88  
 experimentación animal 126  
 exploraciones odontológicas 350  
 extracción  
   de líquido 182  
   electroosmótica 205  
 eyección  
   del ventrículo izquierdo 122  
   ventricular 112, 125

## F

<sup>18</sup>Fluorotimidina (FLT) 324  
 fabricación 371  
   industrial 375  
   OEM 107  
 fabricante 371, 372, 373, 375  
 factibilidad 19, 44  
 Facultad de Ingeniería 9, 107, 355, 375  
 falla  
   de memoria 43  
   del microcontrolador 104  
   y su resolución 373  
 fallo respiratorio 158  
 falsas alarmas 183  
 falsos  
   negativos 400  
   positivos 93, 101, 400  
 FARCAR 26  
 fase de meseta 54, 58  
 FDA 107, 132  
 FDG 323, 324, 326

fenilefrina 115  
 ferroceno 202, 203  
 fibra  
   de carbono 181  
   de colágeno 115  
   de elastina 112, 115  
   del simpático 59  
   de Purkinje 390  
   motora 59  
   muscular esquelética 64  
   óptica 199  
 fibrilación 39  
   auricular 41, 75, 77, 78, 80, 394  
   cardíaca 34, 39  
   ventricular 82, 106, 396, 397  
 fibrinógeno 127  
 filamento incandescente 222  
 filtración 164  
 filtrado 382  
   glomerular 163, 164  
   pasabajos 289  
 filtro dializador 187, 190  
   digital 121  
   digital ARMA 120  
   hidráulico pasabajos 112, 124  
   pasaaltos 248  
   pasabajos 248  
   pasa bajos hidráulico 121  
   de arena y de carbón 176  
 firma en la RAM 105  
 fisiología  
   de la respiración 157  
   humana 18, 23  
   integrativa 113  
   renal 8  
 fisiopatología 23  
 fístula 174  
   arteriovenosa 166, 167  
 fluídica 209  
 fluido perilinfático 284  
   biológico 207  
 flujo  
   aéreo 141, 144, 146, 147, 148, 150, 152, 158  
   de iones calcio 69  
   espiratorio 146  
   inspiratorio 146  
   iónico 47  
   laminar 154  
   medio espiratorio 143  
   medio inspiratorio 143, 144, 145

sanguíneo 115, 170, 174  
 sanguíneo renal 162  
 transferido 186  
 flumazenil 326  
 fluoroscopia 77  
 flutter auricular 75, 394  
 fNMR 298  
 fobia social 338  
 focos ectópicos 75  
 Fondo Nacional de Recursos 169, 299  
 formación universitaria 7  
 formante 287, 288, 290  
 formas contractuales 377  
 formol 187  
 fórmula  
   bien formada 307  
   de Barten 350, 355  
 fotodiodo 175, 183, 200, 223, 230  
 fotometría 212, 230  
   de absorción 218  
 fotómetro 220, 221, 223, 224, 349, 355  
 fotomultiplicadores 223  
 fotones 323  
 fotosensor 223, 225  
 fototransistor 175, 183  
 fovea 254, 256  
 frecuencia  
   de las contracciones cardíacas 54  
   del borde espectral 244  
   fundamental 287  
   industrial 33, 37, 39  
   instantánea 383  
   respiratoria 142, 143, 145, 158  
   sinusal 396  
 frotis de sangre 228  
 fuente  
   de alimentación 24, 100  
   de energía 87, 297  
 fuerza muscular inspiratoria 157  
 función  
   AND 307  
   de coherencia 245  
   de error 120  
   de Heaviside 309  
   de reabsorción 162  
   de transferencia 259  
   glomerular 162  
   lógica 307  
   NAND 307  
   NOT 306  
   OR 307

renal 161  
 respiratoria 141, 159  
 fusión digital 81

## G

gamma 351  
 gamma “3” 349  
 ganglio espiral 286, 297  
 garantía 377  
 gas halógeno 222  
 gasto cardíaco 69, 71  
 gelificación 195  
 generación de informes 155  
 geometría  
   epipolar 270  
   vectorial 347  
 gestión 364, 367, 368, 371  
   de la planta física 366  
   de mantenimiento 9, 370, 374  
 globos oculares 253  
 glóbulos  
   blancos 208, 226, 227, 234  
   rojos 208, 226, 227, 228  
 glomérulos 161  
 glucómetros 209  
 glucosa 163, 165, 177, 195, 196, 198, 199,  
   200, 204, 205, 206  
   en sangre 191  
   oxidasa 192, 198, 199, 200, 204  
 glutaraldehído 195  
 GPU 352, 353  
 gradiente  
   de concentración 47, 164, 165, 175  
   osmótico 163, 165  
   de presión 175  
   de presión hidrostática 164, 166  
 gráficos de Levey Jenings 216  
 granulocitos 226  
   basófilos 228  
   eosinófilos 228  
   neutrófilos 228  
 GrayScale Display Function 350  
 grupos  
   de desarrollo 374, 375  
   de investigación universitarios 281  
 GSDF 350

## H

habilitación 371  
 habitáculo 211

- haz de His 388, 390, 395, 398
- Hct 226, 227
- hélice 223
- hematocrito 116, 226
- hematología 207, 208
- hematoxilina 228
- hemodiálisis 161, 164, 166, 168, 170, 183, 187, 189, 190
- hemoglobina 226, 227, 230
- hemólisis 171
- hemorragia 168
  - subaracnoidea 332
- heparina 172
  - sódica 167
- HERMEST<sup>TM</sup> 134, 135, 136
- Hgb 227
- hipercolesterolemia 112
- hiperplasia 115
- hipertensión 112, 115, 120
- hipertensos asintomáticos 119
- hipertrofia 115
- hipertrofia ventricular izquierda 125
- hipocampo 303
- hipoclorito 187
- hipoglicemia 205
- hipotálamo posterior 235
- hipotensión arterial intradiálisis 168
- hipotermia 179
- histéresis 114, 115
- histograma de volumen 229
- histogramas de frecuencia 243
- historia clínica
  - del equipo 19, 41, 370, 373, 374, 376, 378
  - del paciente 354
  - electrónica 358
- hologramas 308
- homeostasis 163
- homografía 273
- hongos 208
- hormonas 226
- horseradish peroxidasa 200, 204
- I**
- IC 283, 295, 296, 297
  - totalmente implantable 297
- ICC 356
- ICNIRP 35, 37, 40
- identificación
  - de la muestra 211
  - de oraciones 294
- IEC 60601 388
- IIR 120
- imagen
  - anatómica 80, 81
  - digital 347
  - eléctrica 80
  - en la industria gráfica 347
  - médica 347, 355, 357, 359
  - perceptualmente lineal 350
  - tridimensional virtual 78
  - virtual 79
- imagenología 366
- impedancia
  - arterial 122
  - de cada electrodo 292
  - hidráulica arterial 123
  - mecánica 284
- IMPEMAT 26
- IMPETOM 27, 28
- IMPETOM-48 27
- IMPETOM-C 27, 28
- IMPETOM-I 27, 28
- implante coclear 5, 8, 283, 289, 291, 293, 294, 295, 298, 299
- impulso neuromuscular 143, 144
- incubación 211, 224, 225
- índice de desajuste 126
- inducción anestésica 247, 248
- industria
  - automotriz 132
  - biomédica 373, 376
  - gráfica 355, 356, 357
  - nacional 5
- industrialización de equipos 373
- inercia 112, 113, 121
- inestabilidad 262
- infarto cerebral 341
- informe
  - clínico 254
  - diagnóstico 257
  - para la historia clínica 259
- infrarroja 218
- infrarrojo 222
- ingeniería 367
  - cardiovascular 111, 127
  - de la programación 43
  - de tejidos 127
- Ingeniería Biomédica 7
- ingeniero biomédico 367
- injerto aórtico endolaparoscópico 135
- inmunidad térmica 33

- inmunodiagnóstico 207
  - inmunoturbidimetría 212
  - innovación 375
  - inspiración 142, 147, 151, 157
    - máxima voluntaria 150
    - profunda máxima 386
  - instalación 39, 364, 373
  - Instituto
    - de Ingeniería Eléctrica 9
    - Pasteur 375
  - instrucciones de instalación 372
  - instrumentación
    - médica 29
    - neuroológica 8
    - quirúrgica vascular 131
    - robótica 137
  - instrumentos
    - de diagnóstico 26
    - del laboratorio 208
  - insuficiencia
    - renal 164, 169
    - respiratoria 144
  - insulina 205
  - integración
    - de partes 18, 24, 25, 280
    - de señales 304
  - intensidad lumínica 347
  - interacción
    - de campos alternantes 34
    - “no disipativa” 33
  - intercambio gaseoso 141, 142, 159
  - interfase gráfica 96
  - interferencia
    - de los músculos 383
    - de la red eléctrica 249
  - interlocutor técnico 367
  - intermitencia 186
  - International Color Consortium (ICC) 349
  - íntima-media 117
  - inversión en investigación 88
  - investigación 372, 375, 376
    - fisiológica 24
    - médica 373
  - ión
    - amonio 199
    - hidrógeno 177
  - irradiación del paciente 77
  - irrigación del oído externo 258
  - ISO 60601 41
  - ISO 9001/2000 18
  - isótopos 323
- J**
- jeringa de 1 litro 386
  - JND 355, 356
  - JPEG 357
  - Just Noticeable Differences 350
- L**
- L-lactato 197
  - labiolectura 294, 295, 296
  - laboratorio 32, 35, 366
    - clínico 207, 212
  - lactosa 197
  - lámpara
    - de deuterio 222
    - de Xenón 222
    - halógena 222
  - laringe 287
  - laser 66
  - latencia estímulo-respuesta 255
  - LCD 212, 349
  - LED 183, 212, 225, 253, 375
  - lesiones ateroscleróticas 117
  - ley
    - de Lambert - Beer 220
    - del todo o nada 303
  - licitación pública 377
  - life support devices 44
  - línea
    - de base del ECG 383
    - epipolar 271
  - linealidad
    - física 349
    - perceptiva 349
  - linfocitos 226, 228, 230, 233
  - líquido cefalorraquídeo 208
  - LIS 211
  - lisígeno 230
  - lista de usuarios 378
  - LocaLisa® 79
  - longitud de onda 33, 217, 218, 219, 223
  - luciferasa 200
  - luciferina 200
  - lumen-íntima 117
  - luminancia 349, 351, 355
  - luminescencia 200
  - LUT 352, 353, 356
  - Luv 348
  - luz
    - bronquial 148

- incidente 219, 220, 224, 225
  - monocromática 218, 223, 225
  - policromática 223
  - reflejada 224, 225
  - transmitida 219, 220
- M**
- macroshock 40, 41
  - máculas otolíticas 251
  - malla de fibrina 226
  - mamografía 351, 355
  - maniquí 35, 38
  - mantenimiento 5, 45, 213, 363, 366, 371, 376
    - de equipos 373
    - de primera línea 378
    - preventivo 213
  - manual
    - de operación 214
    - del usuario 19
    - técnico 19
  - mapa tridimensional 80
  - mapeo
    - cardíaco 77
    - electroanatómico 79
    - no fluoroscópico en tiempo real 86
    - secuencial 78
  - máquina
    - de Boltzmann 316
    - de estados 91, 101, 103, 105
  - marca CE 371
  - marcadores 79
    - cardíacos 209
    - fiduciaros 276
    - superficiales 278
  - marcapasos 5, 17, 44, 73, 83, 84, 87, 91, 101, 105, 390
    - a demanda 92, 101, 102
    - bicameral 93, 94
    - externo 101
    - primitivo 92
  - Matlab 382
  - matriz
    - de aprendizaje 308
    - polimérica 204
    - proteínica 203
    - sólida 195
  - mecánica
    - respiratoria 159
    - ventilatoria 8, 141, 145, 387
  - mecanismo de percepción 39
  - mecanismos reductores 224
  - mecano-receptores de estiramiento 251
  - MECVENT 26, 156
  - media-adventicia 117
  - mediadores químicos 116, 237
  - medicina
    - del deporte 157
    - intensiva 156, 157
    - nuclear 38
  - medida
    - de corrientes de fuga 388
    - de resistencia de chasis 387
    - fotométrica 221
    - respiratoria 156
    - ventilatoria 157
  - medidor de presión venosa 171
  - medio intracelular 51
  - médula renal 162
  - membrana 202
    - basilar 284, 284, 285, 286
    - celular 47, 48, 49, 50, 51, 53, 61, 69, 232
    - de diálisis 167
    - de la neurona 304
    - del túbulo 63
    - de un axón 51
    - de vidrio 197, 198
    - impermeable 185
    - microporosa 199
    - permeable 197
    - semipermeable 164, 165, 166, 167, 169, 175, 180, 181, 198
    - superficial 64
  - memoria
    - asociativa 311, 317
    - autoasociativa 314
    - de corta duración 303
    - de relajación 316
    - distribuida 308, 309, 314, 320
    - heteroasociativa 314
    - matricial 311, 312, 314, 316
    - óptima 319
    - permanente 303
  - MERCOSUR 27, 88, 299, 353, 358, 359, 375, 378
  - MET 327, 328
  - metabolismo
    - celular 47, 146
    - cerebral 324
    - hidrosalino 163

- método  
 de filtrado adaptativo 120  
 de retropropagación de errores 319  
 de Widrow-Hoff 319  
 no invasivo 255
- micro-muñeca 131
- microbiología 208
- microcontrolador 96, 97, 104, 105, 156, 400
- micrófono 290, 297
- micromanipulación 53
- microprocesadores 209
- microscopía confocal 66
- microscopio 228
- microshock 40, 41
- miniaturización 202, 297
- Ministerio de Salud 371, 372, 375
- miosina 62, 63
- MIT Arrhythmia Database 400
- modalidades de ventilación 159
- modelo  
 (HyH) 54, 56, 58  
 biofísico de neuronas 310  
 de conocimiento 111  
 de dos resortes en paralelo 112  
 de integración y disparo 308  
 de Maxwell 112, 113  
 de McCulloch-Pitts 306  
 de red neuronal 306, 317  
 de representación 111  
 de sistema 18  
 de sistemas de control 261  
 de superficie 266, 267, 277  
 de una cámara 271  
 de Windkessel 123  
 matemáticos 111, 126, 301, 347  
 matricial 309  
 autoasociativo 316  
 neurales 316  
 neuronal de integración y disparo 309  
 pinhole 271, 272  
 RC 152, 154  
 Stanford 136
- modiolo 286
- modulación por contextos 315
- módulo  
 de viscosidad 127  
 de programa 17, 25  
 elástico 112
- molécula  
 de ADN 208  
 de ATP 48
- momento  
 de la incorporación tecnológica 370  
 dipolar 391
- MONICLI 26, 28, 145, 156
- monitor  
 de anestesia 242  
 de cristal líquido 355
- monocitos 226, 228, 233
- monocromador 221, 222, 223
- MONRES 26, 156, 157
- MONSE 26, 156
- motivación de desarrollo 26
- motor  
 de CC 224  
 de pasos 24, 258, 260  
 paso a paso 171, 172, 185  
 por pasos 224
- movimiento  
 de iones 47  
 de la pared 119  
 ocular 249, 252, 253  
 ocular lento 254  
 rígido 266  
 sacádico 256, 257, 258  
 torácico 156
- muestra 209, 210, 212, 218, 225  
 liofilizada 215
- multianalizador 210  
 bioquímico 211
- multicalibradores 215
- multiplex temporal 291
- músculo  
 cardíaco 53, 64, 82  
 esquelético 54, 63, 65  
 estriado 62  
 laríngeo 287  
 liso 120  
 liso peribronquial 148  
 ventricular 54, 58, 69
- N**
- n-de-m 292, 293
- nafion 204
- nanotecnología 25, 127
- NAV 69, 74, 82
- navegación 268, 274  
 intracardiaca 79  
 magnética de los catéteres 81
- navegador 276  
 óptico 266

- Navegador 3D 267, 277  
 necesidades locales 27  
 necrosis 76  
 nefrona 161, 162, 163  
 negatoscopios 351, 355  
 nervio óptico 311  
 nervios no mielínicos 58  
 neumotacografía 145  
 neumotacógrafo 153, 154, 155, 383, 384, 385, 386  
 neurocirugía 265, 266, 277, 278  
 neurofisiología 249  
 neurología 254  
 neurona 237, 301  
   de McCulloch-Pitts 306, 314  
 neuroreceptores 324  
 neurotransmisores 304, 324  
 neutrófilos 226, 233  
 Niobe® 80  
 nistagmus 252  
   calórico 258  
   optocinético 257  
 nivel  
   anestésico 240, 242, 248  
   de calidad 45  
   de confiabilidad del equipo 378  
   de gris 347  
   de la anestesia 236  
   de producción 378  
   de servicios de salud 370  
 nocividad de la irradiación 30  
 nodos de Ranvier 58  
 nodo sinusal 53, 395  
 nódulo  
   aurículo ventricular 69, 390  
   sino-auricular 390  
   sinusal (NS) 69  
 no invasiva 293  
 nomenclatura de marcapasos 95  
 normas  
   de seguridad 41  
   y reglamentaciones 371  
 Núcleo de Ingeniería Biomédica 5, 7  
 núcleo olivar superior 286  
 núcleos cocleares 286  
 NUCLIMAGEN 26  
 número de Avogadro 48
- O**
- O.E.M. 24, 25  
 objetivos terapéuticos 18  
 obsolescencia  
   planificada 45  
   tecnológica 377  
 óculo-electronistagmografía 252, 253  
 oído 283  
   interno 251, 258  
   medio 284  
 ojo 347, 349  
 onda  
   de defibrilación 85  
   de despolarización 390  
   incidente 124  
   P 390  
   radiante 217  
   reflejada 112, 123, 124, 125  
   sin atenuación 58  
   T 391, 396  
   U 391  
 OpenGL 352  
 open source 358, 359, 360  
 operación segura 45  
 oportunidades de desarrollo 374  
 optoacopladores 179  
 órbitas más exteriores 217  
 organismos normativos 372  
 órganos del equilibrio 8  
 Original Equipment Manufacturer 24  
 orina 162, 208, 224  
 oscilador RC 97  
 OSIRIS 361  
 OSIRIX 361  
 osmolalidad 161  
 ósmosis 175, 229  
   inversa 176  
 otorrinolaringología 254  
 overshoot 54  
 oxigenación de la sangre 141  
 oxígeno 196, 197, 226  
 oximetría de pulso 156
- P**
- PACS 356  
 palpitaciones 399  
 pantalla sensible al tacto 156  
 parásitos 208  
 pared  
   arterial 111, 113  
   torácica 141  
 parénquima  
   pulmonar 141, 148



- renal 161, 163
- paro cardíaco 64
- parpadeo 355
- par positrón-electrón 323
- partial-body SAR 31
- pasantías en fábricas 369
- pasos de contraste 355
- patología psiquiátrica 336
- patrón 210, 214, 215, 269, 272, 273, 274, 275, 277, 355
  - respiratorio 142, 143, 144, 154, 156, 157, 158
- perceptrón 317
- pérdida
  - de sangre masiva 183, 184
  - de sangre menor 183
- perfiles
  - de color 348, 356
  - de sodio y ultrafiltración 187
- período
  - del ciclo respiratorio 143
  - espiratorio útil 145
  - inspiratorio útil 143
  - refractario 57, 71, 72, 72, 92, 95, 96, 102, 103
- peritoneo 165, 188
- permeabilidad 49
  - específica 47
- permitividad 34
- peróxido de hidrógeno 187, 197, 199, 200, 203, 204
- PESOPAC 27, 28
- peso seco 182
- pesos sinápticos 305, 309, 318, 319
- PET 298, 323, 324, 349, 371
- pH 177, 178, 198, 199, 204, 209, 215
- phantom 267, 279
- pico
  - de absorción 217
  - del espectro de potencia 244
  - R 411
- Picture Archiving and Communications Systems 356
- piezoeléctricos 174, 262
- piezoresistivos 262
- pinza venosa 173, 174
- pivoteo 273
- placas de ateroma 116, 127
- planificación del mantenimiento 369, 376
- plano anestésico 236
  - axial 276
  - coronal 276
- epipolar 271
- frontal 392
- intermedio 240
- profundo 240
- sagital 276
- superficial 240
- plaquetas 226, 227, 228
- plasma 127
- pleura 146
- PLT 226, 227, 229, 230, 231
- polarización dieléctrica 59
- policarbonato 195, 204
- polietileno 204
- polimerización 195
- polímero 195, 202, 203, 204
  - inorgánico 204
- polisulfona 167
- política
  - de fomento de la producción 27
  - de mantenimiento 368
- polvo de grafito 204
- porosidad 195, 204
- poscarga ventricular izquierda 125
- posicionamiento del electrodo 73
- posición
  - bípeda 251
  - de los ojos 254, 256
- positrón 323, 349
- postura 252
- posturografía 252, 261, 262
- potencia de la bomba 24
- potencial
  - de acción 47, 53, 54, 56, 57, 58, 64, 70, 71, 303, 304, 308, 309, 389
  - de acción muscular 64
  - de equilibrio 48, 49, 51, 57
  - de la membrana 47, 48, 51, 52, 52, 56, 57, 61, 309
  - de reposo 47, 49
  - eléctrico de la membrana 303
  - transmembrana 69, 70
- potenciometría 212
- preamplificadores 259
- precipitación 195
- precisión 212, 216
- PREMAX 27, 28, 157
- premio Nobel de Medicina 57
- preparado en polvo 176
- presentación de señales 156
- presentation LUT 351

- presión  
   alveolar 146  
   aórtica 125  
   arterial 171  
   arterial instantánea 120  
   braquial 119  
   de la vía aérea 144, 151  
   del baño 175  
   de oclusión bucal 144, 145  
   de soporte 158  
   de vía aérea 145, 157  
   diastólica 125  
   diferencial 154  
   esofágica 145, 147, 149, 153, 155  
   intraabdominal 24  
   intratorácica 146  
   parcial de oxígeno 158  
   pleural 145, 145, 146, 147  
   sistólica 112, 125  
   transmembrana 182, 186  
   venosa 173
- primera  
   falla 41, 42  
   respuesta 370
- Principia Mathematica de Whitehead y Russell 305
- principio  
   de incertidumbre de Heisemberg-Gabor 263  
   de precaución 30
- prisma 223
- probabilidad de falla 44
- problema de los pares asociados 311
- procedimientos de imágenes 33
- procesador 297  
   de señales 290, 291
- procesamiento  
   de imágenes 66, 128  
   de señales 17, 292
- producción de imágenes médicas 355
- producto  
   bruto interno 364  
   escalar 313  
   lógico AND 307
- productoras de tecnología 368
- profundidad de la anestesia 236
- programación  
   descuidada 43  
   orientada a objetos 43  
   segura 42
- programa de calidad 105
- proliferación celular 324
- promedio móvil 383
- propagación  
   de impulsos en el sistema nervioso 38  
   de la señal 58  
   electrotónica 52  
   nerviosa 8
- propuestas tecnológicas 7
- protección térmica 171, 173
- proteínas 192, 206, 226  
   receptoras 193, 204
- prótesis 17  
   coclear 286, 290, 293, 297  
   de tallo cerebral 298  
   neural 283, 298  
   sensoriales 283
- protocolo  
   clínico 19, 22  
   de comunicaciones 96  
   de pruebas 22
- prototipo 27, 44, 258, 267, 277, 279, 280
- proveedor de tecnología biomédica 377
- proveedores 369  
   de reactivos 378  
   de salud 363
- proyecto  
   de desfibriladores 40  
   de equipos 8, 17, 19, 23, 154, 251  
   universitario 357  
   y programación 18
- pruebas 18, 22
- pseudoinversa de Moore-Penrose 312
- PTM 182
- puente de Wheatstone 172, 174
- pulsos cuadrados bifásicos 291
- puntero 267, 268, 274, 276, 277
- puntos fiduciaros 279
- purgador 173
- Q**
- quemaduras 34
- química  
   clínica 207  
   seca 225
- quimioluminiscencia 212
- R**
- radiaciones  
   cósmicas 33  
   electromagnéticas 29

- ionizantes 81
  - no ionizantes 38
- radiofármacos 323
- radiofrecuencia 75, 76, 290
- radioisótopos 323
- ramificaciones de Purkinje 388
- rango
  - de aceptación 216
  - de medida 214
  - fisiológico 214
- raviol 171
- rayos X 38, 357
- RBC 226, 227, 229, 230, 231
- reabsorción 163
- reacción
  - antígeno – anticuerpo 208
  - en cadena de la polimerasa 208
- reactivos 209, 210, 211, 212, 224
- realidad virtual 260, 261
- rebúsqueda 408
- receptor-estimulador implantado 290
- receptor
  - calibrado 32
  - de dihidropiridinas (rDHP) 64
  - sensorial 252
  - somatosensorial 251, 252
  - vestibular 251
  - infrarrojo 183
- recién nacidos 41
- reconocimiento de bordes 118
- recta de calibración 215
- recuperación postoperatoria 157
- red
  - cognitiva 320
  - de electrodos 77
  - con capas ocultas 316, 319
  - neuronal 8, 301, 320
  - neuronal con capas ocultas 314
  - telemática 17
- redundancia 44, 371
- redundante 174, 179
- reentrada 71, 72
  - atrioventricular 74
  - nodal 74
- reflectancia 200, 224, 225
- reflectómetro 224, 225
- reflejo
  - optocinético 256, 257
  - de retirada 305
  - vestíbulo-oculomotor 256, 257, 258
- reflexión de la pantalla 355
- reflujo 171
- refracción 223
- regenerabilidad 192
- régimen estacionario 112
- registrado 268, 279
- registrar el paciente 275
- registro
  - diario de las actividades 20
  - endocavitario 77
  - Holter 399
- regla de Hebb 317
- reglamentación 371
- relación
  - Alfa/theta 244
  - de Einstein 48
  - frecuencias lentas / frecuencias rápidas 244
  - presión-diámetro 120, 126
  - señal/ruido 313, 314, 401
  - tensión-deformación 114
- relajación muscular 236
- rendimiento 378
- renina 163
- repetibilidad 213
- repolarización 58, 70, 389, 391
- repositorios de información 25
- reproducibilidad 210, 213, 347
- resina epoxi 91, 203
- resistencia 178, 179
  - a CC 227, 228, 230, 231, 232
  - blindada 179
  - característica 123, 124, 125
  - de la vía aérea 141, 147, 149, 151, 152
  - de membrana 50
  - elástica 141
  - no elástica 141
  - periférica 112, 123, 125
  - vascular sistémica 112
  - venosa 174
- resistividad 178
- resistores NTC 212
- resonancia nuclear magnética 38, 80, 81, 265, 324, 349, 357
- resorte puramente elástico 112
- respiración espontánea 156
- respiratory drive 144
- resplandor 355
- respuesta
  - dinámica 254
  - lumínica 351, 355
  - oculomotora 256, 257

complicada 305  
 estereotipada 305  
 vestibular 259  
 restricciones de consumo 101  
 retículo sarcoplásmico 63  
 retina 251, 252, 256, 258  
 retracción elástica pulmonar 148  
 retransfusión de sangre al paciente 175  
 RF 75, 76, 77, 78, 87, 96  
 RGB 348  
 riesgo  
   de contaminación 189  
   de los pacientes 40  
 ritmo  
   cardíaco 69  
   de fuga 395  
   idioventricular acelerado 396  
   nodal 395  
   sinusal 70, 85, 86  
 RNA 208  
 RNM 265, 276, 279, 280, 293, 324  
 robot 8, 133, 317  
 robótica 131, 132, 138, 209  
 robustez 213  
 rodillos 171  
 ROTAOT 260  
 rotor 171, 224  
 RPM® 79  
 ruido 101, 105, 382  
   presión-diámetro 120  
 rutina\_caliente 43  
 rutina\_enfria 43  
 rutina\_error 42, 43  
 rutinas  
   de estímulo 101  
   de mantenimiento 372  
   de verificación 45  
 Rx 376

## S

sacadas 252  
 salinidad 178  
 SAMAY 156  
 sangre 115, 176, 226  
 SAR 29, 31  
 sarcoplasma 64  
 satisfacción del cliente 377  
 saturación del baño 175  
 searchback 408  
 sector industrial 7

sedación farmacológica 241  
 seguimiento  
   anestésico 8  
   no predecible 255  
 seguridad 39, 45, 369, 370, 387, 388  
   de los equipos 29, 38  
   del paciente 8, 18, 24, 44, 156  
 selección de ofertas 377  
 Seminario de Ingeniería Biomédica 9  
 sensibilidad de la imagen 347  
 señal  
   acústica 283, 290, 293  
   de ECG 383  
   del habla 287  
   electrofisiológica 76  
 sensación dolorosa 39  
 sensaciones térmicas paradójicas 307  
 sentido 44, 84, 92, 102, 103  
 sensor 238  
   amperométrico 201  
   de presión 172, 174  
   de ultrasonido 79  
   óptico 175  
   químicos 191  
   tonómetro 119  
 separación en cuatricromía 348  
 series muy limitadas 373  
 serología 208  
 Servicio de Salud 364, 366, 367, 370, 376,  
   377  
 servicio  
   en red para el procesamiento de señales  
   25  
   técnico 371, 372  
 servidor central de imágenes 356  
 servosistema de posición 256  
 sesgo 217  
 set de transferencia 166  
 SICTI 26, 28  
 silla  
   de estimulación angular 259  
   rotatoria 260  
 simulaciones 35, 38  
 sinapsis 237, 304, 314, 317  
 sincronización de ambas cámaras 93  
 síndrome  
   de la salida del tórax 131  
   del desfiladero 131  
   del escaleno 131  
   de Lown-Ganong-Levine 399  
   de Wolff-Parkinson-White 399

- síntesis proteica 324  
 sistema  
   abierto 210  
   cardiovascular 111  
   cerrado 210  
   de constantes distribuidas 125  
   de enfriamiento 76  
   de esterilización 25  
   de información de laboratorio 211  
   del equilibrio 251  
   de mapeo tridimensional 81  
   de misión crítica 44  
   de navegación magnética 80  
   de neuronavegación 267  
   de salud 7, 88, 363, 367  
   de seguimiento ocular lento 255  
   de telemetría 293  
   de tiempo real 25, 156, 253, 260  
   de transmisión 290  
   de ultrafiltración controlada 182  
   de vaciado 224  
   digital 24  
   estéreo 271  
   His-Purkinje 69, 74  
   inmune 30  
   lineal 254, 258  
   nervioso central 30, 251, 252, 254, 258,  
     262, 283, 286, 305, 323  
   neuronal 301  
   oculomotor 251, 252, 256  
   que responde a la voz 135  
   reticular activador ascendente 235  
   robótico quirúrgico 132  
   sensorial 252  
   vascular 122  
   vestibular 251, 254, 255  
 situaciones inseguras 101  
 SNC 324  
 sniff 157  
 SNOMED 359  
 SNR 402  
 soltar el cable 39  
 solubilidad 49  
 sonda 191, 192, 193, 194, 196, 203, 204  
 sonomicrometría 127  
 sordera  
   congénita 294, 296  
   poslingual 293, 295, 296, 297  
   prelingual 294, 297  
   profunda 296, 297  
   sensorioneural 297  
  
 SPEAK 292, 293  
 Specific Absorbed Rate 31  
 SPECT 298  
 subendocardio 389  
 sucrosa 197  
 sueño 236  
 suero 208  
 sugerencias diagnósticas 25  
 superficie  
   cardíaca 78  
   del corazón 40  
   endocárdica 76, 77  
   interna del corazón 77  
 supervisión de seguridad 371  
  
**T**  
 tabaquismo 30  
 tablas comparativas 19, 21  
 TACONATAL 26  
 TAE 31, 34, 35  
   de una parte del cuerpo 31  
   media de cuerpo entero 31  
   parcial 31  
 tálamo 235  
 tallo cerebral 286  
 tanques de expansión del líquido 181  
 tapón de fibrina 226  
 taquiarritmia 78  
   letal 72  
   supraventricular 74, 75  
   ventricular 82  
 taquicardia 69, 71  
   auricular 74, 75, 94  
   nodal 395  
   por reentrada 72  
   sinusal 393  
   supraventricular 72  
   ventricular 77, 78, 85, 396  
 tareas de verificación 372  
 tarjeta  
   adquisidora 385  
   de conversión A/D 379, 383  
   de video de calificación médica 352  
   gráfica 353  
   video 352  
 tasa  
   de absorción específica 31, 34  
   de consumo de oxígeno 324  
 Tasa Específica Absorbida 29  
 TC 265, 267, 276, 277, 280

- técnica
  - amperométrica 195, 202
  - de control de voltaje 54
  - de inmovilización 194, 195
  - del parche 60
  - endolaparoscópica 132
  - endovascular 132
  - fotométrica 199, 200
  - potenciométrica 197
  - Sol-Gel 204
- tecnologías biomédicas 377
- teflón 204
- tele-manipulación 131, 135
  - de la muñeca 131
- telecomunicaciones 25
- teléfonos celulares 29
- telemetría 33, 84, 87, 101, 106, 259
- temperatura 25, 178, 180, 211
  - del baño 168, 179
- Template Matching 401
- tendencia 25, 217
- tensión-deformación 114, 117
- tensión-tiempo 117
- tensión
  - de cizallamiento 127
  - elástica 114
- teoría
  - de caos 401
  - de circuitos 306
  - de las líneas de transmisión 125
  - del cable 51
- terapia 7
  - de reemplazo de las células sensoriales 297
  - genética neurotrófica 297
  - antihipertensiva 127
  - de sincronización 106
- terminación de uso 370, 374
- terminal central de Wilson 392
- termistor 43, 76
- termocuplas 212
- termometría 200
- termostatzados 224
- testing 105
- test
  - de integración 105
  - Potatohead 296
- tétanos 64
- tetraetilamonio (TEA) 54
- tiempo
  - de desinfección 189
  - de latencia 256
  - de lectura 231
  - entre fallas 44
  - espiratorio 147
  - inspiratorio 145, 147
  - real 80, 101
- tímpano 283
- tiras reactivas 224
- tirillas 200, 205
- TMP 182
- tolerancia a la ultrafiltración 187
- tomografía 349, 356
  - computada 80, 81, 265, 357
  - por emisión de positrones 5, 7, 38, 323
- tomógrafo 350, 354, 357
- tomógrafos de impedancia eléctrica 33
- tonometría 124
- tonómetro 119
- toxinas urémicas 165
- trabajo
  - de fin de carrera 26
  - elástico 151
  - inspiratorio 150
  - resistivo 151
  - respiratorio 150, 151
  - práctico 9
  - ventilatorio 156
- tracto vocal 287
- transductor 155, 191, 192, 194, 202, 384, 385
  - de presión 119, 145, 152, 153
  - de frecuencias 308
  - diferencial de presión 383
  - piezoeléctrico 200
- transferencia tecnológica 5
- transformación
  - de la imagen 347
  - rígida 276
- transformada
  - bilineal 120
  - de Fourier 243, 262, 288, 291
  - de Hilbert 291
  - Wavelet 263
- transición al estado excitado 217
- transistores de efecto de campo 200
- transmisión sináptica 310
- transmitancia 219, 220, 221, 222, 223, 225
- trasplante
  - renal 164, 169
  - de riñones 190

trastorno obsesivo-compulsivo 338  
 trastornos del ritmo cardíaco 69  
 tratamientos de sustitución 169  
 trazabilidad de errores 23  
 trazado intermitente 240  
 trazadores de proliferación 329  
 triangulación de Delaunay 268, 270  
 troponina 63  
 tubo  
   de rayos catódicos 349  
   fotomultiplicador 200  
 tubuladura 187, 188  
   arterial 173  
   venosa 173, 174  
 túbulos 161, 162  
 turbidez 183  
 turbidimetría 212

## U

ultrafiltración 164, 165, 167, 175, 180,  
   182, 184, 186, 188  
   controlada 168  
 ultrafiltrado 162  
 ultrasonido 80, 82, 174, 349  
 ultravioleta 218, 221, 222  
 umbral 410  
   de detección 407  
   de disparo 304  
   de percepción 39  
 unidad de mantenimiento 365, 366  
 unipunción  
   doble bomba 173  
   mono bomba 173  
 Universidad de la República 5, 7, 9, 375  
 urea 165, 168, 199  
 Uruguay Productivo 5

## V

validación  
   experimental 126  
   y verificación 105  
 valor agregado en diseño 24  
 Values Of Interest LookUp Table 350  
 válvula  
   solenoides 180  
   tricúspide 75  
 VARFRE 26  
 variables binarias 306  
 vasomotricidad arterial 127

vector cardíaco 391  
 vector timing correlation (VTC) 86  
 vejiga 163  
 velocidad  
   de conducción 58, 71, 72  
   de la onda de pulso 125  
   del movimiento ocular 256  
   de propagación 58  
   de propagación del potencial de acción  
     52  
   media de la sangre 123  
 vena cava 69  
 vencimiento de reactivos 370  
 ventana 350, 406, 409  
   oval 284  
   redonda 284, 290  
 ventilación  
   artificial 158  
   espontánea 154  
   mecánica 157, 158, 159  
   minuto 143, 145  
   pulmonar 141, 142  
 ventilador mecánico 158  
 ventrículo izquierdo 112  
 verificación  
   de rotación 173  
   de su calidad 347  
 verificaciones de instalaciones 38  
 versión de programa 23  
 VESTI 90 26, 253, 254, 255, 257  
 viabilidad comercial 27  
 vías auditivas 286  
 vida útil 45, 370, 374  
 video 253  
 vigilia 238, 241  
 virus 208  
 viscoelásticas 112  
 viscosidad 113, 114, 115, 121, 147  
   de la sangre 123  
   parietal 116, 120, 127  
   sanguínea 115, 116  
 visión 251  
   estéreo pasiva 267, 270  
   humana 349, 355  
 VOI LUT 349, 351, 353  
 volumen  
   aéreo 145  
   corriente 142, 143, 145, 146, 150, 157,  
     384, 386  
   de reserva espiratoria 150, 386  
   de reserva inspiratoria 150, 386

de ultrafiltración 182  
pulmonar 146  
residual 150  
sanguíneo 324, 332

**W**

wavelets 246, 247, 248, 250, 401  
WBC 226, 227, 229, 230, 231

**X**

XOR 307, 314

**Z**

ZEUS™ 134, 136, 137





La Ingeniería Biomédica contribuye con equipamiento y métodos de análisis a la evolución de la Medicina y por ende a la salud de la gente. Los resultados obtenidos se traducen en una mejor calidad de vida, lo que asigna a la Ingeniería Biomédica un lugar de indudable importancia en las sociedades actuales y futuras.

Este libro reúne algunos temas de Ingeniería Biomédica presentados por especialistas e investigadores que reflejan el estado de conocimiento desde la perspectiva del Uruguay. Dando un paso más, los autores anticipan las direcciones que habrán de seguir sus respectivas especialidades.

A través de sus capítulos, con una visión docente, el libro presenta los enfoques complementarios de la fisiología y de la ingeniería para el diálogo entre profesionales de la salud y proyectistas de instrumentos de uso clínico. Podrá constituir también una lectura inicial para el estudio de la Ingeniería Biomédica.

La propuesta incluye el proyecto de equipos biomédicos con elementos de seguridad del paciente, fisiología celular e instrumentación asociada, dinámica arterial, electrofisiología intervencionista, proyecto de marcapasos, medidas de mecánica ventilatoria, instrumentos de diálisis, navegación virtual para neurocirugía, redes neuronales, EEG y estados de conciencia, implantes cocleares y evaluación vestibular, biosensores e instrumentación de análisis de laboratorio, los formatos de imágenes médicas y las aplicaciones clínicas de la tomografía por emisión de positrones (PET) en neurología. Completan la serie un capítulo sobre mantenimiento y una guía para cuatro clases prácticas de un curso de Ingeniería Biomédica.

La variedad de puntos de vista profesionales hace de la obra un rico y variado espacio de intercambio técnico y científico.

nib Núcleo de Ingeniería Biomédica de las  
Facultades de Medicina e Ingeniería  
Universidad de la República Oriental del Uruguay  
Hospital de Clínicas - Montevideo - URUGUAY  
[www.nib.fmed.edu.uy](http://www.nib.fmed.edu.uy)



Departamento de  
Publicaciones de  
la Universidad de  
la República



ISBN: 9974-0-0343-1