



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN INGENIERÍA
ELÉCTRICA – INSTRUMENTACIÓN**

**CUANTIFICACIÓN DE SATURACIÓN PERIFÉRICA DE OXÍGENO
SIN CONTACTO MEDIANTE ESPECTROSCOPIA DE
REFLECTANCIA DIFUSA EN EL RANGO VIS-NIR**

T E S I S

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTOR EN INGENIERÍA**

PRESENTA:

M.I. FREDY MIRANDA CASASOLA

TUTORES PRINCIPALES

DRA. SÁNCHEZ PÉREZ CELIA ANGELINA, ICAT, UNAM

DR. GUTIÉRREZ HERRERA ENOCH, ICAT, UNAM

COMITÉ TUTOR

DR. GARDUÑO MEJÍA JESÚS, ICAT, UNAM

DR. ACEVEDO CONTLA PEDRO, IIMAS, UNAM

Ciudad Universitaria, Cd. México

agosto 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

Presidente: Dr. Garduño Mejía Jesús

Secretario: Dr. Pérez Alcázar Pablo Roberto

1 er. Vocal: Dra. Sánchez Pérez Celia Angelina

2 do. Vocal: Dr. Qureshi Naser

3 er. Vocal: Dr. Acevedo Contla Pedro

Esta tesis se realizó en el Instituto de Ciencias Aplicadas y Tecnología (ICAT), Ciudad Universitaria, UNAM.

Directores de tesis

Dra. Sánchez Pérez Celia Angelina

FIRMA

Dr. Gutiérrez Herrera Enoch

FIRMA

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México por la formación brindada durante tantos años.

Al Instituto de Ciencias Aplicadas y Tecnología (ICAT) por la infraestructura brindada en el Grupo de Dispositivos Biomédicos. En especial a la Dra. Celia Sánchez, por su guía y apoyo durante el Doctorado.

Al Comité Tutoral y a los Sinodales por sus invaluable aportaciones y guía para esta tesis, así como su tiempo y dedicación

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo económico a través de la beca para estudios de Doctorado (CVU: 700148)

A mi familia por su gran apoyo y a todas aquellas personas que directa e indirectamente contribuyeron a que esto fuera posible.

ÍNDICE

Índice de figuras	5
Índice de tablas	8
Resumen	9

Capítulo I. Introducción

1.1 Antecedentes y motivación.....	12
1.2 Planteamiento del problema	15
1.3 Contribuciones	15

Capítulo II. Fundamentos teóricos de oximetría

2.1 Fisiología del transporte de oxígeno	18
2.1.1 Función de la hemoglobina en el transporte de oxígeno	20
2.2 Propiedades ópticas de tejidos en estimaciones de oxígeno	21
2.2.1 Esparcimiento óptico en tejidos cutáneos	23
2.2.2 Absorbancia óptica en tejidos cutáneos	26
2.3 Estimación de saturación de oxígeno periférico	30
2.3.1 Fotopleximografía	31
2.3.2 Pulsioximetría	34

Capítulo III. Análisis de pulsioximetría mediante simulaciones Monte Carlo

3.1 Simulaciones Monte Carlo Multicapa (MCML)	40
3.2 Modelo óptico numérico de tejido	42
3.3 Estimación de oxígeno VIS-NIR a través de simulaciones MCML	43

Capítulo IV. Instrumentación óptica para la estimación de saturación periférica de oxígeno

4.1 Conformación del sistema de visión.....	55
4.2 Cuantificación de la saturación de oxígeno en un símil de hemoglobina	59
4.3 Extracción de la señal fotopleximográfica a partir de imágenes (iPPG)	62

Capítulo V. Saturación periférica de oxígeno sin contacto

5.1 Análisis de la señal iPPG obtenida a partir de voluntarios68
5.2 Estimaciones de saturación de oxígeno periférico en dedo índice69
5.3 Estimaciones de saturación de oxígeno periférico en dorso de la mano71

Capítulo VI. Conclusiones y trabajo futuro 75

Referencias 79

Índice de figuras

Fig. 1. Diagrama del transporte de oxígeno del sistema respiratorio hasta el sistema circulatorio	18
Fig. 2. a). Sistema circulatorio arterial del brazo, b). bifurcación de la arteria humeral en arteria radial y cubital, y c). subdivisión de la arteria cubital en arteria palmar del carpo, dorsal del carpo y palmar profunda	20
Fig. 3. Estructura de la hemoglobina, la cual consta de cuatro subunidades de proteínas globulares. Cada subunidad contiene una sola molécula del grupo hemo, un anillo no proteico que rodea un solo ion de hierro	21
Fig. 4. Estructura general de las capas de piel	22
Fig. 5. Tamaño de las ultra-estructuras de tejido que afectan la propagación de luz visible e infrarroja cercana por dispersión de Mie y Rayleigh	24
Fig. 6. a) Esquema de una transición electrónica, respecto b) transición vibracional	27
Fig. 7. Representación de la clasificación de Fitzpatrick, basada en el color constitutivo de la piel	28
Fig. 8. Espectros de absorción de HbO ₂ y Hb en la ventana terapéutica del espectro electromagnético en la región óptica entre 600 y 1000 nm	30
Fig. 9. Forma de onda PPG en función del tiempo	31
Fig. 10. Esquema de la señal PPG, producto de la extinción de luz en el tejido función del tiempo. La extinción de luz en los componentes pulsátiles del tejido, producen la parte AC de la señal PPG. Así como la absorción de luz en componentes del tejido no pulsátil, producen la señal DC de la forma de onda PPG. La absorción en las partes sistólica y diastólica se indican como As y Ad, y las intensidades de luz correspondientes se indican como Is e Id respectivamente	33
Fig. 11. Representación esquemática de la ley de Beer-Lambert para PPG. En esta geometría de transmitancia, la intensidad de luz incidente I ₀ se atenúa exponencialmente dentro del tejido (mostrado en rojo) y finalmente se transmite I _t . La atenuación es cuantificada como un producto del coeficiente de extinción del medio ϵ , el camino recorrido l y la concentración del cromóforo presente en el medio C y G un parámetro dependiente del sistema	36
Fig. 12. a) Modelo 3D de capas de piel en la cuadrícula de vóxeles. b) Gráfico de interacción luz-piel radiado a 600 nm	41
Fig. 13. Gráfico de interacción luz-piel según la clasificación dermatológica de Fitzpatrick, en la longitud de onda más corta y más larga del rango de radiación de interés	44

Fig. 14. Coeficiente de absorción de la epidermis calculado para los fototipos de piel en función de la longitud de onda, utilizando MCML	45
Fig. 15. Profundidad de penetración de la luz incidente en la piel para los diferentes fototipos de la escala de Fitzpatrick (es decir, SPt I, II, III, IV, V y VI) en el intervalo de 300 a 1000 nm	48
Fig. 16. Tendencias de energía reemitida difusa en λ entre 300 y 1000 nm en modelos numéricos de SPt II, SPt III, SPt IV, SPt V y SPt VI, con respecto a la reemisión de SPt I en la escala de Fitzpatrick	49
Fig. 17. Modelo numérico de piel con vénulas y arteriola embebidas en la capa dérmica en a) el estado sistólico y b) el estado diastólico	50
Fig. 18. Gráficas de energía reemitida de los estados sistólico y diastólico en a). 710 nm y b). 940 nm	51
Fig. 19. Gráfica de calibración de absorbancias que relaciona la SaPO ₂ respecto valor R en cada SPt	53
Fig. 20. Esquemático de los elementos que integran es sistema de visión	56
Fig. 21. Responsividad del sensor DCC1240M (Monochrome) / DCC3240N (NIR)	56
Fig. 22. a). Imagen reconstruida por la cámara CCD de una hoja blanca de papel radiada a 710 nm. b). Gráfica de intensidad de iluminación a partir de imágenes radiadas a λ_1 y λ_2	57
Fig. 23. Fig. 22. a). Esquemático de las fuentes de iluminación en configuración de anillo y b). Fuente de 16 LED para λ_1 de 5 mm, así como para λ_2 de 3 mm	58
Fig. 24. a) arreglo experimental del Sistema de visión, b) Funte elevadora – reductora para la alimentación de las fuentes de iluminación y c) Fuente de 16 LED para λ_1 de 5 mm, así como para λ_2 de 3 mm en forma de anillo	58
Fig. 25. Muestras de símil liquido de HbO ₂ constituido por H ₂ O ₂ + H ₂ O tridestilada + C ₁₉ H ₁₄ O ₅ S	59
Fig. 26. Cubeta en donde se deposito el símil de HbO ₂ y la ROI cuantificada	60
Fig. 27. Gráfica de intensidad de radiación reemitida por los pHbO a). diferentes concentraciones y b) concentraciones de 0.15%.	62
Fig. 28. Representación gráfica del instante que reporta la unidad mínima de superficie de las imágenes, a) estado sistólico y b) estado diastólico	63
Fig. 29. Diagrama esquemático de la segmentación de las imágenes	64
Fig. 30. Señal plestimográfica a 940 nm del dedo índice izquierdo, en color azul se muestra la señal sin procesar y en color rojo se muestra la misma señal pre procesada con el filtro Moving Average	65
Fig. 31. Señal fotoplestismográfica en tiempos de captura de a) 10 FPS, b) 20 FPS, c) 30 FPS de la secuencia del video	66

Fig. 32. a) Las gráficas muestra diferencias de amplitud, de color rojo la respuesta a 940 <i>nm</i> y de color azul la respuesta de 710 <i>nm</i> . b) Escalamiento de la señal arterial a 940 <i>nm</i> . Ambas gráficas son del dedo índice izquierdo	67
Fig. 33. Imágenes iPPG adquiridas en función del tiempo de dedo índice izquierdo a 710 <i>nm</i>	69
Fig. 34. Gráfica de color negro representa la curva de calibración de SaPO ₂ , así como en la gráfica de color azul se representan los coeficientes de la ecuación de ajuste para estimaciones de SaPO ₂ en dedo índice	71
Fig. 35. a). Esquema de arterias interóseas metacarpianas dorsales de la mano, b). Imágenes iPPG adquiridas en función del tiempo de dedo índice izquierdo a 710 <i>nm</i>	72
Fig. 36. Señal PPG reconstruida a partir de los cambios de intensidad de luz reemitida y capturada por la cámara CCD	73
Fig. 37. Gráfica de color negro representa la curva de calibración de SaPO ₂ , así como en la gráfica de color rojo se representan los coeficientes de la ecuación de ajuste para estimaciones de SaPO ₂ en dedo índice	74

Índice de tablas

Tabla 1. Distribución de la concentración de melanina, respecto de la escala Fitzpatrick	28
Tabla 2. Valores de SpO ₂ obtenidos a partir de 4 bloques de simulación, variando la concentración de SaO ₂ de 95, 93, 91 y 89% en la arteriola	52
Tabla 3. Diferencia promedio y valores predictivos (p) del análisis múltiple entre grupos concentraciones a todos los tiempos de medición	61

RESUMEN

Las enfermedades respiratorias han sido una amenaza para la salud pública en todo el mundo durante siglos. El brote de COVID-19 en 2019-2020 es un ejemplo reciente de cómo una pandemia respiratoria puede propagarse rápidamente por todo el mundo, afectando a millones de personas. Una de las características más preocupantes de la COVID-19 fue y sigue siendo la disminución de la saturación de oxígeno en la sangre en pacientes graves, la cual puede llevar a una insuficiencia respiratoria y e incluso provocar el deceso.

Por lo tanto, es de suma importancia monitorear los niveles de saturación de oxígeno en sangre de pacientes con complicaciones respiratorias, ya que permiten a los médicos y a los profesionales de la salud evaluar la gravedad de la enfermedad y tomar decisiones de tratamiento. También, las mediciones de los niveles de saturación de oxígeno tienen un importante papel en el seguimiento de la recuperación de los pacientes; además, la técnica es ampliamente utilizada en la atención médica, especialmente en el monitoreo de pacientes con problemas respiratorios como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o el síndrome de apnea del sueño; así como durante una anestesia o cirugía para asegurarse de que los niveles de oxígeno del paciente sean adecuados.

Sin embargo, la oximetría de pulso tradicional esta limitada a zonas específicas del cuerpo, llegando a ser incómoda la estimación de saturación de oxígeno en algunos pacientes. Aunado a que los dispositivos de oximetría de pulso convencionales no siempre se adaptan bien a las yemas de los dedos de las personas a causa de la edad del paciente y el tamaño de los dedos, provocando sobreestimaciones o subestimaciones de saturación de oxígeno. Así también, el contacto directo con el dispositivo expone a las personas al riesgo de infección e irritación de la piel; por lo que existe la necesidad de monitorear la saturación de oxígeno cuando el contacto con la piel es indeseable o inseguro.

En este trabajo de investigación, se desarrolló un instrumento para estimar sin contacto, la saturación de oxígeno periférico, a través de la espectroscopia de reflectancia difusa. Estudios iniciales de la interacción entre luz y tejido biológico a partir de simulaciones Monte Carlo multicapa, motivan el desarrollo de una metodología de diseño de tejidos numéricos para simular las propiedades ópticas de la piel humana; a través de las cuales, es posible estudiar los fenómenos que se producen en la interacción luz - tejido biológico.

Para lo cual se diseñaron seis representaciones numéricas con diferentes pigmentaciones de piel humana, radiadas a diferentes longitudes de onda. Las interacciones entre la luz y la piel fueron resueltas mediante simulaciones Monte Carlo multicapa, a partir de las cuales se observó que la atenuación óptica es una función de la concentración de melanina, así como de las longitudes de onda con la que la piel es radiada.

La comprensión del comportamiento óptico asociado a las pigmentaciones de la piel y en consecuencia relacionadas estrechamente con afectaciones en estimaciones de saturación periférica de oxígeno, permite seleccionar longitudes de onda bajo la premisa de una menor atenuación causada por la melanina, identificando los rangos de mayor afinidad de absorción óptica comprendidos entre 700 a 790 *nm* para la hemoglobina reducida y 900 a 980 *nm* para la hemoglobina oxigenada para los diferente fototipos de piel.

Posterior al estudio de las variables biológicas presentes en el transporte de oxígeno y sus implicaciones cuando interactúan con la luz, se diseñaron y fabricaron un par de fuentes de iluminación monocromática led; así como su electrónica de control. Las longitudes de onda empleadas en las fuentes fueron establecidas a partir de análisis de pertinencia, con base en resultados de interacción luz – piel de simulaciones Monte Carlo Multicapa; así como de los parámetros requeridos por la cámara de carga acoplada (CCD), los cuales son función de las fuentes de iluminación monocromática. Con ajustes de la potencia de radiación en $1/3$ para λ_1 respecto de λ_2 para homogeneizar la intensidad de iluminación sobre la muestra y que la cámara homogenice las imágenes que conforma.

Con la conformación del sistema de visión se validó la capacidad de estimar la saturación de oxígeno; así como su caracterización, a través de imágenes de espectroscopia de reflectancia difusa en similes líquidos artificiales de hemoglobina oxigenada que mimetizan las propiedades ópticas de absorción de esta y a través del procesamiento de unidades mínimas de superficie de dichas imágenes. Con los resultados obtenidos se describió la capacidad de estimación de la saturación periférica de oxígeno que el sistema posee.

Posterior a la validación del sistema de visión, se desarrolló e implementó una prueba experimental de concepto en un grupo de voluntarios a los que se les midieron sus niveles de saturación de oxígeno periférico en dedo índice y en la parte dorsal de la mano a través del oxímetro de pulso comercial *Rad-5* y posteriormente midiendo las mismas zonas con el sistema de visión; únicamente adecuando los coeficientes de ajuste respecto de la curva de calibración; caracterizando el desempeño del sistema de saturación periférica de oxígeno periférico con una exactitud $\pm 1\%$ y tolerancia al movimiento; representando una ventaja, debido a la robustez de las técnicas de procesamiento empleadas y descrita a lo largo del presente trabajo.

Haciendo notar la aportación de la presente tesis, la cual radica en estimar saturación de oxígeno sin contacto en regiones del cuerpo distintas a las convencionales; a través de imágenes adquiridas con el sistema de visión diseñado a la medida, a través de una novedosa técnica de recuperación de señales fotoplestimográficas a la que se llamó, técnica de unidades mínimas de superficie.

Capítulo I

Introducción

1.1 Antecedentes y motivación

La espectroscopia de reflectancia difusa es una técnica desarrollada en 1860 por Robert Wilhelm Eberhard Bunsen, la cual permite el análisis según la composición química de materiales o medios biológicos con base en el análisis de la luz que se remite, absorbe o refleja la muestra en función de la longitud de onda con la que fue radiada. Sin embargo, hasta que las fotoceldas de selenio se hicieron prácticas en la década de 1930, fue posible implementar los espectros de absorción en análisis cuantitativos de saturación de oxígeno (SaO_2) [1]. De modo que en 1932 Nicolai introdujo los análisis espectrofotométricos en SaO_2 de tejidos; dichos experimentos fueron desarrollados tanto en muestras de sangre medidas en cubetas, como para mediciones de sangre in-vivo en oído, piel, dedos y otras regiones del cuerpo [2].

La espectrofotometría de SaO_2 consiste en medir la cantidad de luz absorbida por la hemoglobina (una proteína en la sangre que transporta oxígeno), en sus dos principales estados, oxigenado (HbO_2) y reducido (Hb). En donde se han reportado dos principales rangos de absorción bien definidos; la Hb absorbe una mayor cantidad de luz roja, mientras que HbO_2 presenta una mayor absorción de luz infrarroja [3]. La diferencia en la cantidad de luz absorbida entre la luz roja y la infrarroja permite calcular la cantidad de oxígeno en la sangre, lo que se expresa como un porcentaje de saturación de oxígeno.

Los primeros dispositivos para medir la SaO_2 a través de los tejidos fueron fabricados por Matthes y Kramer en 1935 [4, 5]. Kramer demostró que la transmisión de la luz roja dependía de la saturación de oxígeno, pero dado que solo empleó una longitud de onda, no tuvo compensación en los cambios de luz cuando el volumen de hemoglobina cambiaba [6]. Por su parte Matthes estaba interesado principalmente en el transporte de oxígeno a través de los pulmones y la circulación; para lo cual utilizó dos regiones espectrales, una no afectada por

el oxígeno con la intención de compensar los cambios en el grosor del tejido, el contenido de sangre, la intensidad de la luz y otras variables [7].

Las modificaciones y mejoras de los dispositivos fueron descritas por Matthes y Gross, Millikan, Hartman y Goldie [8,9]. Además de sugerir nombres para sus dispositivos, como el sugerido por Millikan que propuso el nombre de oxímetro en 1942 [9]; también fue propuesto el nombre de fotómetro de anoxia [11], oxihemoglobinografía y oxihemografía [10], entre otros. No obstante, a pesar de que existía una amplia cantidad de trabajos relacionados a la estimación de SaO_2 , estas estimaciones carecían de precisión. Fue hasta 1951 cuando August Beer demostró la relación de absorción de luz respecto de la cantidad de absorbente de una sustancia; amplió el trabajo de Johann Heinrich Lambert y publicó sus hallazgos como la ley de Beer-Lambert. Una importante aportación para la oximetría, debido a que incrementa la precisión de las estimaciones de SaO_2 en sangre. Estos avances motivaron el desarrollo de dispositivos como los oxímetros de pulso basados en el contacto directo, comúnmente implementados en la yema de alguno de los dedos y utilizados en hospitales y clínicas para monitorear de manera no invasiva los niveles de SaO_2 .

Sin embargo, la oximetría de pulso por contacto está limitada a regiones específicas como los dedos de las manos o del pie, el lóbulo de la oreja, así como el talón en neonatos; restringiendo la zona de estimación de saturación de oxígeno periférico ($SaPO_2$) del paciente, llegando a ocasionar incomodidades en los pacientes [6]. Además, los dispositivos de oximetría de pulso por contacto no siempre se adaptan bien a las regiones de medición, a causa de la edad del paciente y/o el tamaño de la región; incrementando la incertidumbre de las estimaciones de $SaPO_2$ [7]. Así también, el contacto directo con el dispositivo expone a las personas al riesgo de infección o irritación de la piel [8, 9], por lo tanto, existe la necesidad de monitorear $SaPO_2$ cuando el contacto con la piel es indeseable o inseguro.

Así, estas desventajas de la oximetría de pulso convencional han motivado el desarrollo de dispositivos de oximetría sin contacto. Propiciando la investigación en fotopletismografía de imágenes (*iPPG*), la cual permite el monitoreo sin contacto de variaciones cardíacas humanas sincronas, así como de $SaPO_2$, mediante la detección de reemisiones ópticas de la epidermis;

las cuales son capturadas por un observador, generalmente cámaras de luz visible y/o IR. A pesar de que la estimación de $SaPO_2$ a través de *iPPG* necesitan de condiciones controladas de iluminación para cada región del cuerpo a medir y conocidas comúnmente como regiones de interés (*ROI*), así como de estrictas caracterizaciones de distancia entre el tejido y el cámara. La estimación de $SaPO_2$ a través de *iPPG* posee un atributo innovador, el cual radica en estimar $SaPO_2$ de *ROI* distintas a las convencionales, que hasta donde es de nuestro conocimiento no han sido exploradas. Si bien en 2005, Wieringa [12] introdujo por primera vez la idea de la obtención de imágenes sin contacto de la distribución de $SaPO_2$ del tejido corporal mediante el empleo de cámaras de carga acoplada (CCD) monocromáticas, sensibles a longitudes de onda específicas necesarias para deducir la $SaPO_2$ y posteriormente Humbhreys [13, 14] presento un sistema de transmisión de señales *iPPG* en el que demostró la practicidad para proporcionar información de $SaPO_2$. Haciendo notar que en los últimos años se ha desarrollado una intensa actividad de investigación centradas en el desarrollo de dispositivos basados en cámaras monocromáticas y algoritmos para estimar $SaPO_2$ a partir de las señales *iPPG* [15] proporcionadas por una cámara CCD monocromática o a color.

Por lo tanto, consideramos que estudiar $SaPO_2$ en nuevas *ROI* puede aportar información hacia aplicaciones de diagnóstico y/o tratamiento de padecimientos. Para plantear un ejemplo podría ser posible dar seguimiento a úlceras de pie diabético en pacientes, mediante el mapeo de sus niveles de $SaPO_2$. Diferenciando tejido con adecuada perfusión de oxígeno de aquel que presenta bajo o nulo consumo del mismo; como una innovadora y útil herramienta para el personal médico. Debido a que los diferentes tipos de heridas necesitan diferentes estrategias de tratamiento; conocer la evolución de la herida permitiría elegir el tratamiento adecuado; minimizando la demora en la cicatrización, así como la reducción de costos. Por lo que existe la necesidad real de desarrollar y validar herramientas cuantitativas de estimación de $SaPO_2$ que apoyen el diagnóstico objetivo en este y otros padecimientos.

1.2 Planteamiento del problema

Si bien la estimación de $SaPO_2$ por contacto tiene cincuenta años de desarrollo y maduración; su uso no siempre es posible, como en casos críticos de quemaduras, traumatismos, enfermedades contagiosas e infecciones graves.

Estas limitaciones en estimaciones de la $SaPO_2$ por contacto hacen que la estimación de $SaPO_2$ sin contacto a través de imágenes sea más atractivo para la medición y seguimiento en pacientes. Además del creciente interés tecnológico impulsado por la portabilidad, comodidad y sin producir un estrés psicológico para el paciente.

Por lo tanto, la hipótesis a demostrar puede sintetizarse de la siguiente forma: considerando que la hemoglobina es el medio de transporte del oxígeno a los tejidos y órganos del cuerpo. Estimar saturación de oxígeno sin contacto en regiones del cuerpo distintas a las convencionales, puede potenciar la estimación de saturación de oxígeno para uso de diagnóstico de padecimientos, a través de imágenes sin contacto, adquiridas con un sistema de visión diseñado para detectar respuestas ópticas en la región visible e infrarrojo cercano. Explorando nuevas regiones del cuerpo en donde sea posible estimar saturación de oxígeno.

1.3 Contribuciones

El presente trabajo de investigación propone el diseño e implementación de un sistema integral para la estimación de saturación de oxígeno sin contacto a través de las fases de análisis numérico, fabricación y caracterización de símiles de oxígeno, finalizando con pruebas de concepto en un grupo de humanos. La instrumentación electrónica, el procesamiento de imágenes y la calibración del sistema son la parte medular del sistema de visión propuesto. La principal aportación de la tesis radica en estimar la saturación de oxígeno sin contacto en nuevas regiones del cuerpo, distintas a las convencionales; a través de imágenes adquiridas con un sistema de visión diseñado a la medida. Las aportaciones desprendidas del trabajo de investigación son las siguientes.

- Metodología de diseño de tejidos numéricos ópticos que mimetizarán la distribución de las propiedades ópticas para analizar los fenómenos ópticos que se producen en la interacción luz - tejido, así como verificar la desviación en estimaciones de $SaPO_2$ con respecto a la pigmentación de la piel con la capacidad de ampliarse a análisis de arterioesclerosis, acumulación de placa en el interior de las arterias.
- Comercialmente existen dispositivos de estimación de saturación periférica de oxígeno ($SaPO_2$) por contacto. Por ello, se propuso el diseño de un sistema de estimación de $SaPO_2$ sin contacto, tanto en dedos de la mano como en la parte dorsal de la mano a longitudes de onda 710 y 940 nm (aunque pueden implementarse otras longitudes de onda), a través de imágenes adquiridas con una cámara de carga acoplada (CCD).
- Dada la premisa de espectroscópica de absorción de la hemoglobina, se desarrolló y validó la metodología de unidades mínimas de superficie (UMS) que permite recuperar la señal plestimográfica a partir de las secuencias de imágenes capturadas por una CCD.
- Se realizó un protocolo exhaustivo de mediciones en símiles ópticos de hemoglobina oxigenada, conformados por disoluciones de peróxido de hidrogeno (H_2O_2) + agua tridestilada (H_2O) y rojo fenol ($C_{19}H_{14}O_5S$), demostró que es posible medir las diferencias de saturación de oxígeno (SaO_2). Los cuales tienen el potencial de utilizarse como herramientas de calibración o para registrar mediciones de referencia en dispositivos de mediciones ópticas.
- Dada la potencialidad y robustez de la metodología de UMS, se evaluó la $SaPO_2$ en un grupo de voluntarios como prueba de concepto; a los cuales se les midió la $SaPO_2$ en el dedo índice y el dorso de la mano. Por lo otro lado, mediante el nuevo sistema de estimación de $SaPO_2$ se plantean el escalamiento de mediciones de $SaPO_2$ en cara, cuello y dedos del pie, para el monitoreo y diagnóstico médico.

Capítulo II

Fundamentos teóricos de oximetría

Las células del cuerpo humano utilizan continuamente oxígeno (O_2) para las reacciones metabólicas que liberan energía. Al mismo tiempo, estas reacciones liberan dióxido de carbono (CO_2), que en cantidades excesivas pueden llegar a ser tóxica para las células; por lo que el exceso de CO_2 debe eliminarse de manera rápida y eficiente [16]. Los sistemas cardiovascular y respiratorio cooperan para suministrar O_2 y eliminar CO_2 . El sistema respiratorio proporciona el intercambio de gases y el sistema cardiovascular transporta la sangre que contiene los gases, entre los pulmones y las células del cuerpo (ingreso de O_2 y eliminación de CO_2). La falla de cualquiera de los sistemas interrumpe el estado homeostático y puede ocasionar la muerte rápida de las células por falta de oxígeno y acumulación de productos de desecho. Si estos estados de insuficiencia respiratoria se complican y llevan a estados agudos de insuficiencia respiratoria (*IRA*). La *IRA* a menudo es causada por enfermedades o lesiones que afectan la respiración, como la neumonía, sobredosis de opioides, derrame cerebral, lesión pulmonar o de la medula espinal, e incluso el coronavirus 2019 (*COVID-19*) [17]. Un paciente en estado *IRA* puede presentar síntomas como dificultad para respirar o sensación de que no poder obtener suficiente aire, cansancio extremo, incapacidad para hacer ejercicio en niveles normales y somnolencia.

En consecuencia, determinar el contenido de oxígeno en sangre es de vital importancia en el seguimiento clínico. Anteriormente la medición de gases solo era posible a través de la extracción de muestras de sangre para su análisis. Este método se sigue usando hoy en día en la práctica clínica; aunque actualmente existen las mediciones de oxigenación in vivo y no invasivas a través de la oximetría de pulso, está última fundamentada en los principios de absorción óptica de la hemoglobina.

2.1 Fisiología del transporte de oxígeno

El sistema respiratorio y cardiovascular, tienen la función de transportar y proporcionar O_2 , así como la eliminación de productos de desecho CO_2 , dentro de los tejidos del cuerpo a través del flujo sanguíneo como se aprecia en la Fig. 1.; bajo las principales funciones del sistema respiratorio: ventilación pulmonar, que se refiere al flujo de entrada y salida de aire entre la atmósfera y los alvéolos pulmonares; para posteriormente pasar a una fase de difusión, la cual consiste en un movimiento aleatorio de moléculas de O_2 desde los alveolos hacia la sangre pulmonar y de CO_2 en la dirección opuesta, desde la sangre a los alvéolos; a través de la membrana respiratoria y líquidos adyacentes [18].

Una vez que el O_2 se ha difundido desde los alvéolos hacia la sangre pulmonar como se observa en la Fig. 1, este es transportado hacia los capilares de los tejidos. En las células de los tejidos corporales, el O_2 reacciona con varios nutrientes para formar grandes cantidades de CO_2 . Este CO_2 entra en los capilares tisulares y es transportado de nuevo hacia los pulmones. El CO_2 , al igual que el O_2 , se combina en la sangre con sustancias químicas que aumentan de 15 a 20 veces el transporte del CO_2 [19].

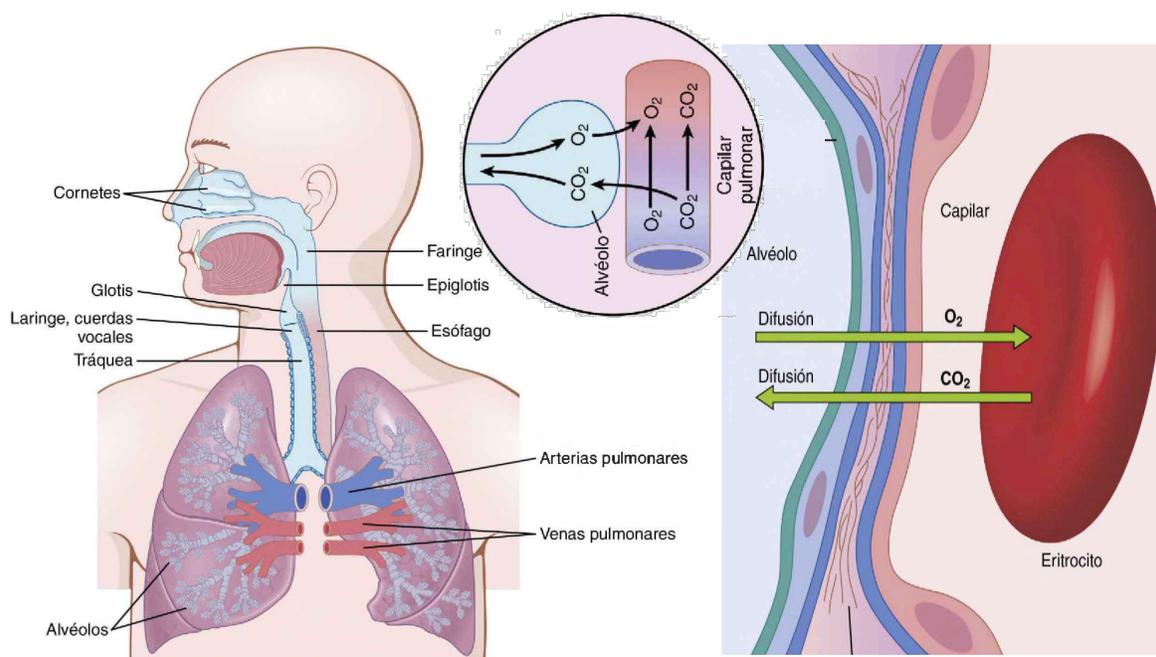


Fig. 1. Diagrama del transporte de oxígeno del sistema respiratorio hasta el sistema circulatorio [20].

Así, el transporte de O₂ y del CO₂ en la sangre dependen tanto de la difusión como del flujo sanguíneo del sistema circulatorio; dependiente de las necesidades tanto de nutrientes como de oxígeno hacia los tejidos. El sistema circulatorio a su vez, está conformado por arterias cuya función es la de transportar la sangre con una presión alta hacia los tejidos, motivo por el cual las arterias tienen paredes vasculares fuertes. Conectadas a las arterias se encuentran las arteriolas, ramas pequeñas del sistema arterial que controlan el flujo sanguíneo, mediante sus paredes musculares, las cuales tienen la capacidad de cerrarse por completo o de dilatarse varias veces para controlar el flujo sanguíneo [21].

El sistema circulatorio también está conformado por vénulas, las cuales recogen la sangre de los capilares para posteriormente interconectarse gradualmente con otras vénulas para formar venas de tamaño mayor. A su vez, las venas funcionan como conductos para el transporte de sangre que vuelve desde las vénulas al corazón; e igualmente cumplen la función de reserva de sangre extra. Como la presión del sistema venoso es muy baja, las paredes de las venas son finas. Sin embargo, poseen la fuerza muscular suficiente para contraerse o expandirse para controlar el reservorio de sangre dependiente de las necesidades de la circulación.

Para los fines del presente trabajo de investigación describiremos parte del sistema circulatorio arterial del brazo, el cual inicia con la arteria humeral una continuación de la arteria axilar como se observa en la Fig. 2.a. La arteria humeral inicia desde el músculo pectoral mayor y termina en la fosa cubital ubicada en el codo en donde se bifurca en dos arterias de menor calibre. La arteria radial que continúa en la dirección de la arteria humeral y la arteria cubital de mayor diámetro respecto a la arteria radial, la cual desciende por el lado interno del antebrazo, hasta el canal de Guyon donde se forma el arco palmar superficial que se interconecta en el lado externo con la arteria radio palmar superficial proveniente de la arteria radial como se aprecia en la Fig. 2.b [21, 22].

En la mano la arteria cubital se subdivide en tres ramas, la arteria palmar del carpo distribuida en la parte interna de la mano, arteria dorsal del carpo que se distribuye en el dorso de la mano y la arteria palmar profunda localizada en la parte interna de la mano como se ve en la Fig. 2.c [21-23].

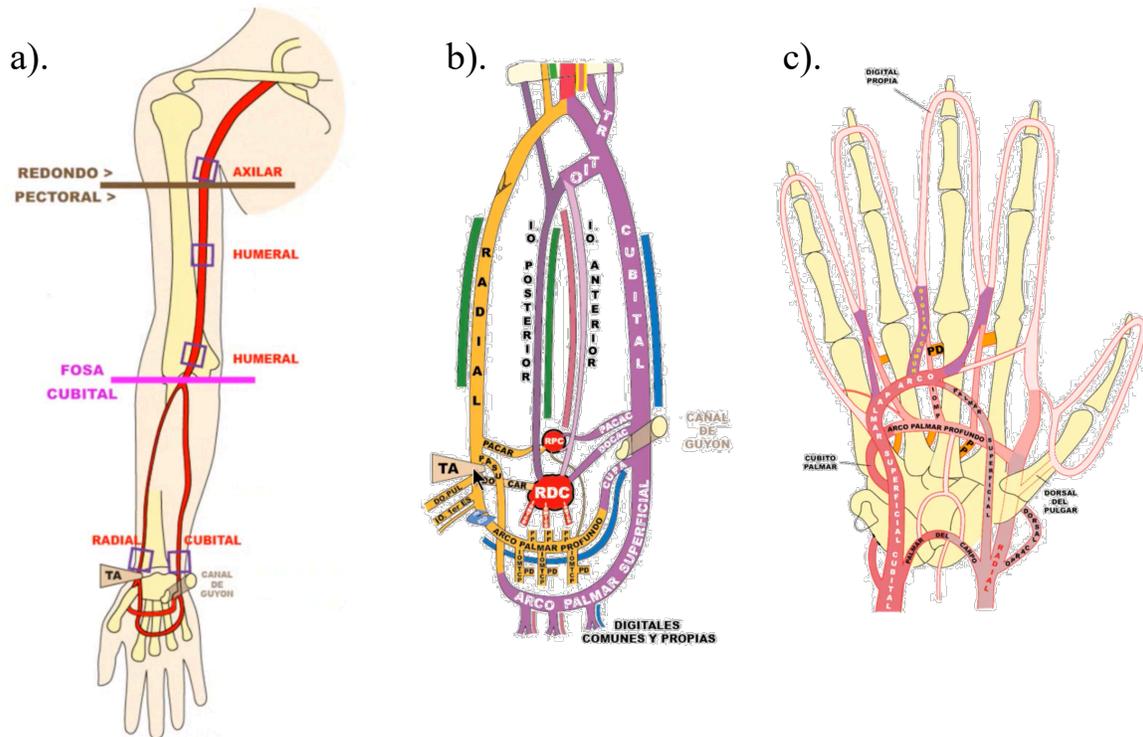


Fig. 2 a). Sistema circulatorio arterial del brazo, b). bifurcación de la arteria humeral en arteria radial y cubital, y c). subdivisión de la arteria cubital en arteria palmar del carpo, dorsal del carpo y palmar profunda [24].

2.1.1 Función de la hemoglobina en el transporte de oxígeno

Dentro del flujo sanguíneo se encuentran los glóbulos rojos encargados del transporte de O_2 y productos de desecho CO_2 ; a través de la hemoglobina una proteína globular [25]. Cada proteína de hemoglobina está compuesta por cuatro globinas a la que se une un pigmento no proteico llamado hem. En el centro de cada grupo hem, un ion de hierro es responsable de unirse a una sola molécula de oxígeno.

Cuando se produce el intercambio de gases en los pulmones, cada ion de hierro se une a una molécula de oxígeno y es transportado mediante los glóbulos rojos, hacia el tejido; donde es liberado a través de los capilares sistémicos. Una vez que se libera el oxígeno, la hemoglobina es capaz de recoger parte del CO_2 producido por los tejidos, para ser transportado hacia los pulmones y expulsarse por exhalación [26], como se puede apreciar en la Fig. 3.

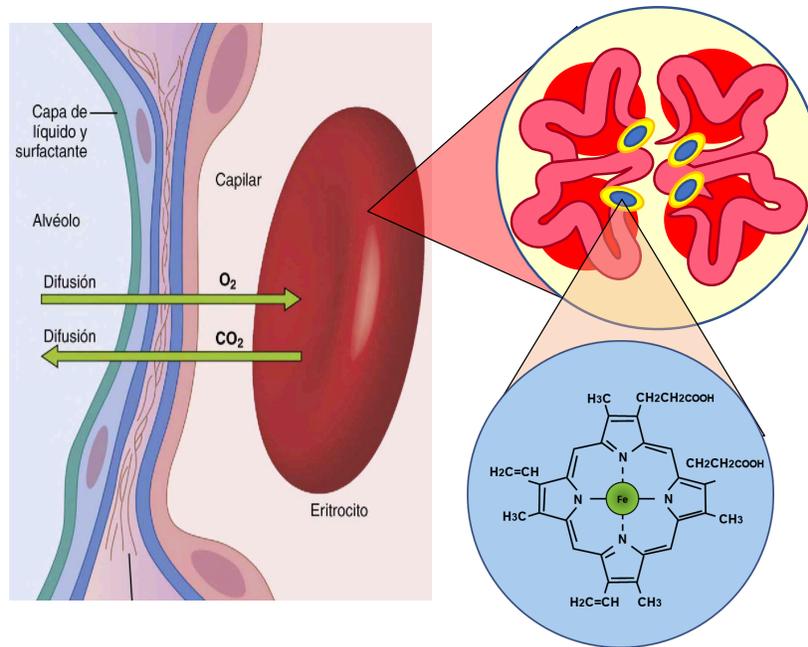


Fig. 3 Estructura de la hemoglobina, la cual consta de cuatro subunidades de proteínas globulares. Cada subunidad contiene una sola molécula del grupo hemo, un anillo no proteico que rodea un solo ion de hierro [27].

Cuando la hemoglobina está completamente unida al oxígeno, es decir, los cuatro iones de hierro están unidos al oxígeno, se define como hemoglobina oxigenada (HbO_2). Inversamente, cuando la hemoglobina no está unida o presenta uniones parciales con el oxígeno, se define como hemoglobina reducida (Hb). En el caso en el que la hemoglobina está en estado férrico se define como metahemoglobina ($MetHb$) y en el caso en el que está unida con monóxido de carbono se define como o carboxihemoglobina ($COHb$). Cuando la hemoglobina se encuentra en estos dos estados, conocidos como dis-hemoglobinas, no puede unirse al oxígeno [28].

2.2 Propiedades ópticas de tejidos en estimaciones de oxígeno

Los avances tecnológicos recientes en fotónica han estimulado el desarrollo de técnicas y métodos ópticos aplicados a la medicina, en las áreas de diagnóstico, monitoreo y terapia. A su vez, se ha estimulado el estudio de las propiedades ópticas de los tejidos humanos, en la búsqueda de una mayor eficiencia de las técnicas ópticas aplicadas a tejidos, debido a la dependencia de propagación de estos.

Las propiedades ópticas de los tejidos biológicos son descritas en términos de coeficiente de absorción (μ_a) [cm^{-1}], coeficiente de esparcimiento (μ_s) [cm^{-1}], así como de anisotropía de esparcimiento (g) [29]. Debido a que el objetivo de este trabajo de investigación contempla la estimación de saturación periférica de oxígeno en sangre ($SaPO_2$) es necesario conocer las propiedades ópticas de la piel y los tejidos subcutáneos. Para describir las propiedades ópticas de la piel, es necesario conocer los elementos biológicos que la integran, así como su distribución.

La piel es descrita como un tejido altamente dinámico con funciones especializadas de protección, estructurada en varias capas. En términos generales, la piel se puede dividir en tres capas: epidermis, dermis e hipodermis con sub capas adicionales como se aprecia en la Fig. 4. La epidermis es la capa externa de la piel, con un rango de espesor de 27 a 150 μm en promedio y varía según las diferentes regiones del cuerpo [30, 31]. Se componen de células columnares, polvo de melanina, pequeños gránulos de melanina y melanosomas como componente principal [32, 33]. Los melanosomas son responsables del almacenamiento, transporte y síntesis de melanina, que a su vez pigmenta la piel. La melanina por su parte es el principal cromóforo absorbente de luz en la epidermis [34].

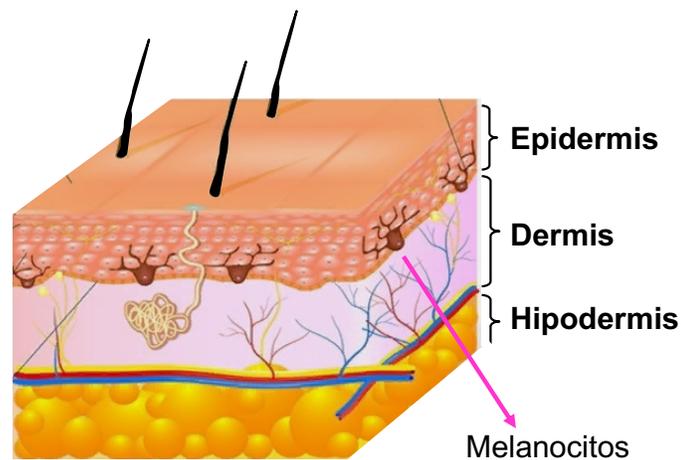


Fig. 4. Estructura general de las capas de piel.

La dermis es la segunda capa de la piel con un espesor entre $600 \sim 3000 \mu m$, situada debajo de la capa epidérmica [30, 31, 35]. Generalmente, se describe como tejido conectivo, irregular, denso, con una distribución no homogénea de los vasos sanguíneos en sus dos subcapas principales. El principal cromóforo absorbente de la dermis es la hemoglobina, tanto en forma oxigenada como reducida [36].

La hipodermis es la tercera capa y está situada debajo de la dermis, formada por células grasas que funcionan como amortiguadores para los vasos sanguíneos y las terminaciones nerviosas. Puede tener hasta 3 cm de espesor o estar completamente ausente, dependiendo de la región del cuerpo. La absorción en la hipodermis está determinada principalmente por la hemoglobina, los lípidos y el agua [37].

2.2.1 Esparcimiento óptico en tejidos cutáneos

El fenómeno de esparcimiento en los tejidos es causado por fluctuaciones en el índice de refracción (n), el cual depende de la ultra-estructura del tejido biológico como: la densidad de las membranas lipídicas en las células, el tamaño de sus núcleos, la presencia de fibras de colágeno e incluso del estado de hidratación del tejido [38]. Los fotones son esparcidos fuertemente por aquellas estructuras cuyo tamaño coincide con la longitud de onda (λ) del fotón. Por esta razón, la teoría de Mie describe al esparcimiento de luz por estructuras en la misma escala de tamaño que la λ del fotón [39]. El esparcimiento de la luz por estructuras mucho más pequeñas que la λ del fotón se denomina esparcimiento de Rayleigh, como se muestra en la Fig. 5. Por lo tanto, el tipo de esparcimiento producido dependerá del tamaño de las ultra-estructuras con las que se conforma el tejido.

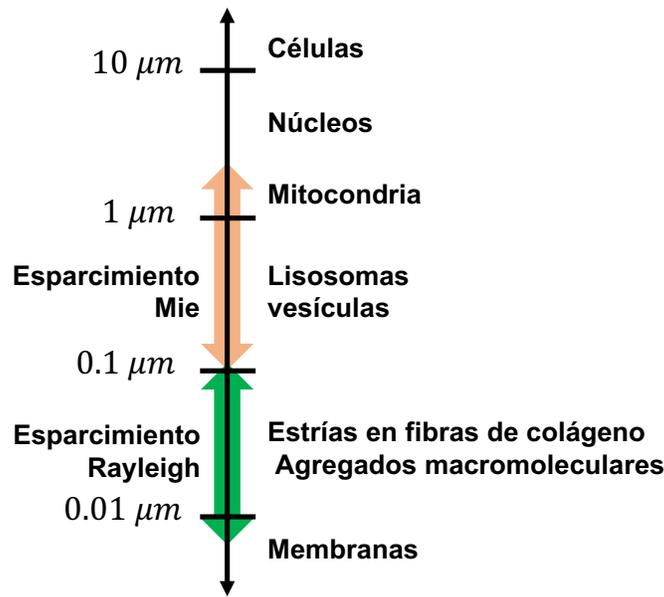


Fig. 5. *Tamaño de las ultra-estructuras de tejido que afectan la propagación de la luz en el espectro visible e infrarrojo cercano por esparcimiento de Mie y Rayleigh.*

Cuando un tejido es radiado con una fuente de luz monocromática, ocurren interacciones entre las células que componen al tejido y los fotones que componen a la luz; producen fenómenos de esparcimiento múltiple y absorción al interior del tejido. Una vez que la luz se transmite a los tejidos de la piel, esta puede ser atenuada aún más por sus constituyentes como células, orgánulos celulares y diversas fibras estructurales [40, 41]. Los mecanismos de atenuación de la luz, a saber, el esparcimiento y la absorción, inducen una modificación en la respuesta espectral de la luz que se propaga en el interior de las diferentes capas cutáneas. En consecuencia, la interacción luz-tejido en la piel humana está regulada por las propiedades ópticas de su estructura. En este sentido, la parte superficial de la piel está constituida principalmente por corneocitos, células muertas de queratinositos que han migrado desde el estrato córneo; las cuales están conformadas por fibrillas de queratina, cuyo índice de refracción depende de la dirección de propagación de la luz. [42]. Bruls y Van der Leun reportaron esparcimiento frontal en las capas epidérmicas como comportamiento óptico [43], de bajo impacto para la atenuación óptica.

Aunque la porción de luz que pasa a través de la epidermis de una capa a otra es afectada por la concentración de melanina, pigmento fotoprotector presente en la piel humana [44], el cual es asociado como un rasgo racial para cada individuo. La pigmentación de la piel humana puede variar en función de la concentración de melanina, la cual puede ser entre 1.3% para pieles claras, hasta el 43% para pieles oscuras [45]. Chedekel reportó el comportamiento óptico de la melanina, como la causante de que la luz pase de un esparcimiento hacia adelante a un esparcimiento simétrico [46], traducido en atenuaciones ópticas altas.

Debajo de la epidermis se encuentra la dermis, otra capa de piel con diferentes características histológicas. La interfaz epidermis-dermis presenta una condición de alta rugosidad, la cual provoca un incremento en el esparcimiento de la luz que viaja entre estas capas [47]. Al llegar a la interfaz dérmica se produce esparcimiento de Mie y Rayleigh provocado por los constituyentes de la dermis como son el tejido conectivo irregular con nervios, los vasos linfáticos y los vasos sanguíneos [48].

Eventualmente, la luz que atraviesa la dermis puede llegar a la hipodermis, el tejido adiposo que se compone principalmente de células grasas y generalmente de un tamaño mayor a los esparcidos de tejido [49]. Esta capa produce reemisiones de luz a través de estructuras celulares grandes, de modo que contribuye a aumentar el esparcimiento de la luz dentro de la dermis.

Este fenómeno de esparcimiento es medido a través del coeficiente de esparcimiento (μ_s) con la Ec.1. a través del cual es posible describir un medio que contiene muchas partículas esparcidas en una concentración descrita como densidad de volumen (ρ_s). El μ_s es el área de la sección transversal (σ_s) por unidad de volumen del medio en Ec.2. El σ_s puede ser menor o mayor que el tamaño geométrico de la partícula de esparcimiento (A_s), relacionado por la constante de proporcionalidad denominada eficiencia de esparcimiento (Q_s) [50].

$$\mu_s [cm^{-1}] = \rho_s [cm^{-3}] \sigma_s [cm^2] \quad \text{Ec.1.}$$

$$\sigma_s [cm^2] = Q_s [u. a.] A_s [cm^2] \quad \text{Ec.2.}$$

2.2.2 Absorción óptica en tejidos cutáneos

En óptica biomédica, la absorción es el principal evento que permite que una fuente de luz cause un efecto en un tejido. La absorción de luz puede ser usada como una función de diagnóstico; como la espectroscopia de tejidos, la cual puede proporcionar información sobre la composición química de un tejido o servir como mecanismo de contraste óptico durante la obtención de imágenes. Por lo tanto, la absorción de la luz puede ser utilizada tanto en aplicaciones espectroscópicas o de imagen [51].

Dentro de los tejidos, las moléculas que absorben la luz se llama cromóforos, clasificados principalmente en dos tipos: cromóforos de transiciones electrónicas y cromóforos de transiciones vibratorias. Los cromóforos de transición electrónica absorben la luz a través de transiciones electrónicas que son relativamente energéticas y por lo tanto, están asociadas a ondas con longitudes de onda en el rango ultravioleta, visible e infrarrojo cercano. Existen muchas moléculas que pueden absorber luz a través de transiciones electrónicas, las cuales generalmente tienen una cadena de enlaces dobles, cuyos electrones en orbitales π se comportan colectivamente como una pequeña antena que "recibe" la onda electromagnética de un fotón; cuando la resonancia de la estructura del orbital π coincide con la λ del fotón; entonces es posible su absorción [52], como se aprecia en el esquema de la Fig. 6.a.

Los cromóforos de transición vibracional son aquellos que pueden vibrar o torcerse resonantemente en respuesta a longitudes de onda infrarrojas y por lo tanto, absorber tales fotones, como se observa en el esquema de la Fig. 6.b. En medios biológicos, el agua es el cromóforo predominante que absorbe a través de transiciones vibratorias. En la región *NIR*, la absorción de agua es el factor que más contribuye a la absorción tisular [52, 53].

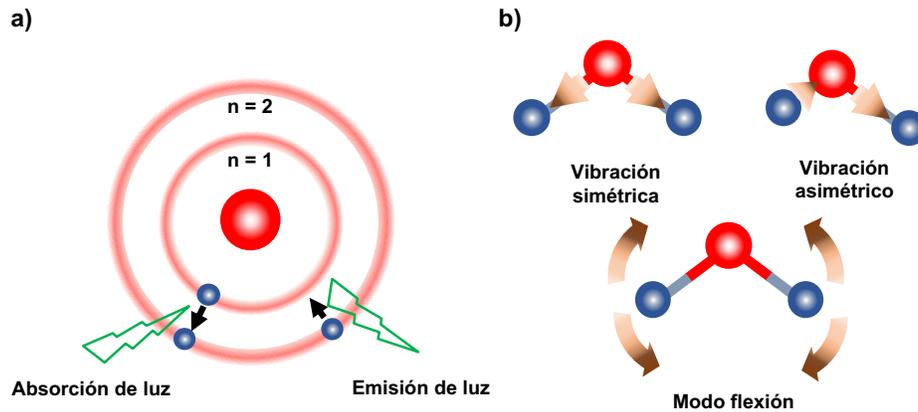


Fig. 6. a) Esquema de la transición electrónica [52], y la b) transición vibracional [53].

La cantidad de luz absorbida en una capa de piel depende de la λ electromagnética con la que haya sido radiada; ultravioleta (*UV* 100~380 nm), visible (*VIS* 380 ~ 750 nm) e infrarrojo (*IR* 750 ~ 3000 nm), [54]; así como de la distribución, concentración y tipos de cromóforos presentes en la capa de tejido. En tanto que la absorción de la capa epidérmica es asociada principalmente por la presencia de melanina, la cual produce la pigmentación de la superficie de la piel [55]. La melanina como cromóforo se caracteriza por una absorción espectral amplia que va del rango *UV* al *VIS* [56], dependiente de la cantidad de melanina que se encuentre en la capa epidérmica [57].

La concentración volumétrica de melanina presente en la piel humana varía de un individuo a otro y en consecuencia se producen variaciones en la pigmentación de los individuos [58]. El dermatólogo Fitzpatrick desarrolló una clasificación de seis pigmentaciones a las que llamó fototipos. Esta clasificación se basa en el color constitutivo de la piel, que depende de la concentración de melanina (*Cmel*) en la epidermis y su capacidad para oscurecer o broncear la piel debido a la exposición al sol [59]. Fitzpatrick propuso seis fototipos de piel (*SPt*), distribuyendo las concentraciones de melanina (es decir, el color de la piel) como se aprecia en la Tabla 1, así como su representación gráfica en la Fig. 7.

Tabla 1. *Distribución de la concentración de melanina, respecto de la escala Fitzpatrick [60].*

Fototipo	Cmel %	Tipo de piel
SPt I	<3	Caucásica
SPt II	∈[3-5)	
SPt III	∈[5-15)	Mediterránea
SPt IV	∈[15-25)	
SPt V	∈[25-35)	Africana
SPt VI	∈[35-43)	

En la capa dérmica e hipodérmica tiene lugar la perfusión sanguínea, la cual produce una absorción espectral mayor en el rango *UV* al *VIS*, asociada a la concentración de los cromóforos sanguíneos, particularmente de la hemoglobina. En sus estados, reducido (*Hb*) y oxigenado (*HbO₂*), correspondientes a sus formas funcionales, las cuales se caracterizan por una mayor absorción espectral en el rango *VIS* y *NIR* respectivamente [61].

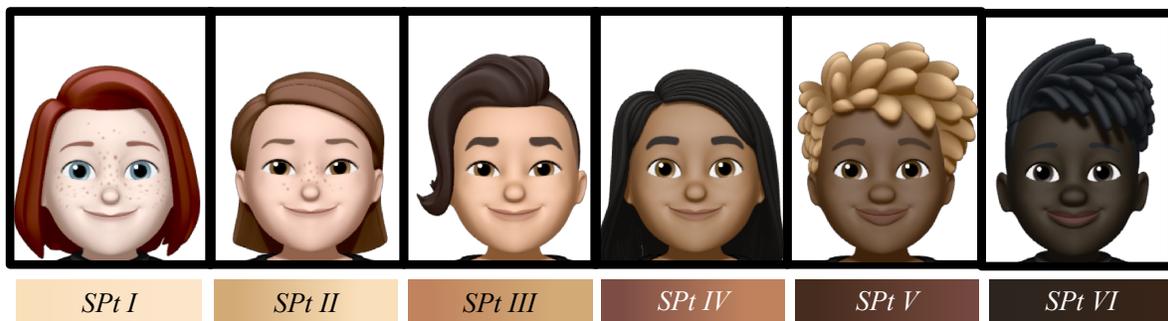


Fig. 7. *Representación de la clasificación de Fitzpatrick, basada en el color constitutivo de la piel.*

Además, existe una región del espectro óptico que tiene la capacidad de penetrar el tejido de forma significativa; esta región es comprendida entre 600 y 1300 *nm*; desde la región naranja/roja del espectro *VIS* hasta la región del *NIR* [62], la cual es conocida como ventana terapéutica de diagnóstico mostrada en la Fig. 8. Esta región del espectro óptico donde la absorción de la mayoría de los tejidos es débil es ideal para aplicaciones de diagnóstico o terapia utilizando la hemoglobina en su forma *HbO₂* y *Hb*; así como para la estimación de

SaPO₂. En este sentido, la hemoglobina presenta varias bandas de absorción dependientes de las moléculas con las que se encuentre unida, por ejemplo, el espectro de absorción de la hemo-proteína Fe (III), exhibe varias bandas de absorción 400, 500, 530, 590, 625 y 1000 nm [63]. En comparación con el espectro de absorción de *HbO₂*, resultado de la unión con el oxígeno, donde exhibe una fuerte absorción hasta 600 nm; para posteriormente decaer abruptamente, como se muestra en la Fig. 8. Sin embargo, la absorción de *Hb*, se mantiene relativamente alta, aunque disminuye al aumentar las longitudes de onda.

Otro componente a considerar, en la estimación de *SaPO₂*, es el punto isobéptico; el cual corresponde a una λ en donde se cruzan los espectros de *HbO₂* y *Hb*, localizada a 805 nm [63], mostrado en la Fig. 8. Para el presente trabajo de investigación hemos establecido un rango de λ comprendido entre 790 y 810 nm alrededor del punto isobéptico, cuya finalidad es incrementar la diferencia entre *HbO₂* y *Hb*. Mientras que en el rango IR, la absorción de luz en las capas de la piel es controlada por la presencia de lípidos [64] y agua [65].

El fenómeno de absorción es medido a través del coeficiente de absorción (μ_a) en Ec. 3; describe un medio que contiene cromóforos en una concentración descrita como densidad volumétrica (ρ_a) y en esencia, el μ_a es el área de la sección transversal (σ_a) por unidad de volumen de medio en Ec.4. y puede ser menor o mayor que el tamaño geométrico del cromóforo (A_a), relacionados por la constante de proporcionalidad de eficiencia de absorción (Q_a) [50].

$$\mu_a [cm^{-1}] = \rho_a [cm^{-3}] \sigma_a [cm^2] \quad \text{Ec.3.}$$

$$\sigma_a [cm^2] = Q_a [u. a.] A_a [cm^2] \quad \text{Ec.4.}$$

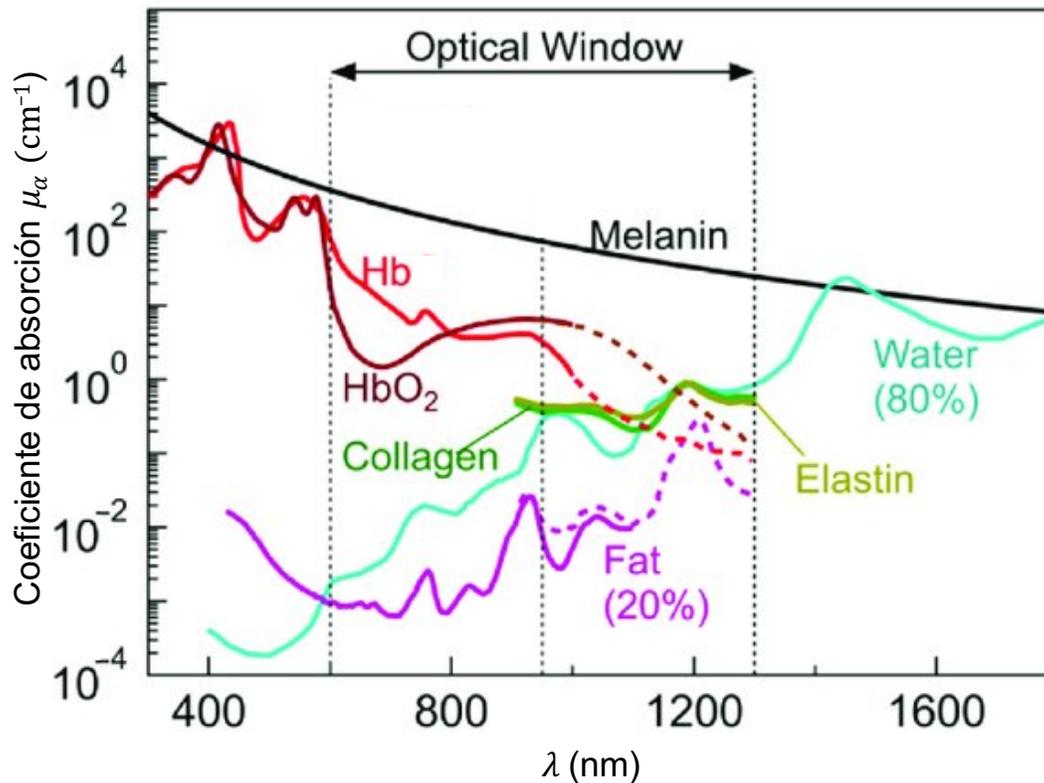


Fig. 8. Espectros del coeficiente de absorción de los principales constituyentes de la piel en la ventana terapéutica del espectro electromagnético en la región óptica entre 600 y 1300 nm [66].

2.3 Estimación de saturación de oxígeno periférico

Los sistemas respiratorio y cardiovascular tienen la función de transportar y proporcionar oxígeno a los tejidos del cuerpo; sin el correcto suministro de oxígeno, las células no podrán realizar sus funciones metabólicas [67]. Determinar el contenido de oxígeno en sangre es de vital importancia en el seguimiento clínico. En entornos de laboratorio, esto se realiza extrayendo muestras de sangre y analizándolas mediante análisis de gases en sangre. Este método que actualmente es el estándar de oro para las mediciones de oxigenación sanguínea, se continúa utilizando en la práctica clínica y era el único método disponible hasta que fue desarrollada la medición óptica de contenido de $SaPO_2$ en sangre. La técnica óptica para estimar el contenido de HbO_2 fue introducida en las décadas de 1930 y 1940, luego estuvo inactiva durante un período hasta 1970, cuando Takuo Aoyagi inventó la fotopletismografía;

la cual consiste en mediciones ópticas de un órgano, las cuales se generan a partir de los cambios volumétricos que son dependientes del tiempo; a su vez estos cambios están asociados con los cambios volumétricos de la sangre arterial [68]. Actualmente, la estimación de saturación de oxígeno en sangre emplea la técnica de oximetría de pulso; la cual proyecta muestras de una traza pletismográfica, así como la saturación de oxígeno arterial y la frecuencia cardíaca. Los oxímetros de pulso se han convertido en el estándar para el monitoreo continuo de la saturación de oxígeno arterial y la frecuencia cardíaca de pacientes en entornos clínicos.

2.3.1 Fotopletismografía

La fotopletismografía (*PPG*) es una técnica óptica no invasiva en la que se proyecta luz sobre un tejido que contiene vasos sanguíneos, los cuales presentan cambios volumétricos en un lecho vascular periférico [69-71]. La *PPG* es una técnica bien descrita por su aplicación en oximetría de pulso, utilizada para la medición continua y no invasiva de $SaPO_2$ [72]. Para obtener una señal *PPG*, el sitio del tejido se irradia con una fuente de luz, de la cual una cierta cantidad de luz es absorbida por el tejido, mientras que el resto es esparcida, reflejada o transmitida. Una forma de onda *PPG* típica se muestra en la Fig. 9., la cual esta formada por la luz detectada por el sensor óptico (al que llamaremos observador).

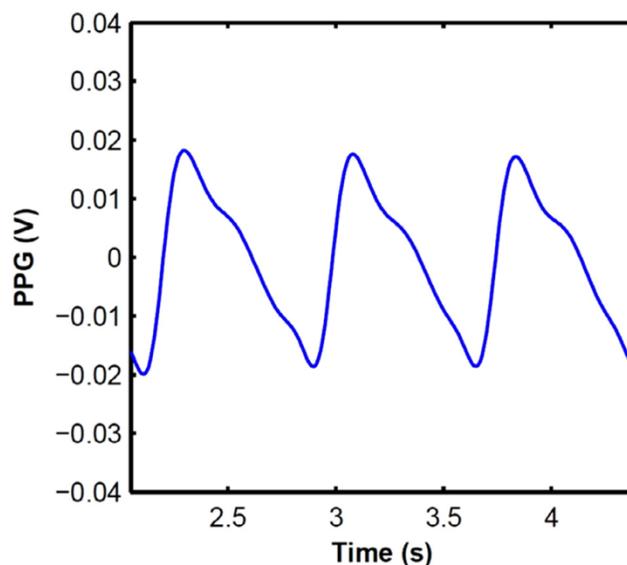


Fig. 9. Forma de onda de la componente pulsátil de la onda PPG en función del tiempo.

La *PPG* utiliza la capacidad de absorción de la luz de los componentes del tejido de la piel durante un ciclo cardíaco; el cual consta de dos etapas: sístole y diástole. Durante la sístole, la sangre es bombeada desde el corazón hacia todo el cuerpo, incluidos todos los tejidos periféricos. El incremento de volumen sanguíneo durante la etapa sistólica da como resultado una mayor absorción de la luz en el tejido en comparación con el estado diastólico. En general, el cambio de absorción de luz da lugar a la señal pulsátil *PPG*, sincronizada con cada latido del corazón [73]. La señal *PPG* responde a dos comportamientos del tejido, pulsátil (*AC*) y no pulsátil (*DC*).

El comportamiento *DC* de la señal se debe a la extinción de la luz en tejidos que no presentan cambios de volumen (no pulsátil) es decir, tejido sin sangre, músculo, hueso, etc. Además, la señal *DC* tiene variaciones lentas que son atribuidas a la respiración, el sistema nervioso simpático, la presión arterial y la termorregulación.

El comportamiento *AC* de la señal se origina a partir de la absorción de luz en sangre arterial pulsátil y varía sincrónicamente con los latidos del corazón. El comportamiento *AC* de la señal *PPG* se divide en dos fases: el flanco descendente del pulso o fase catacrótica relacionada con el estado sistólico, y el flanco ascendente del pulso o fase anacrónica asociada con la diástole. Además de una muestra dicrótica como se observa en la Fig. 10, característica de la forma de onda de presión de la aorta [74].

Un dispositivo *PPG* requiere una fuente de luz para la iluminación del tejido y un fotodetector para medir las variaciones de luz reemitida de un tejido [75]. A menudo utiliza diodos emisores de luz (*LED*) y fotodetectores (principalmente fotodiodos) para el desarrollo del sensor *PPG*, acompañado de toda la electrónica necesaria para el control del dispositivo, así como del procesamiento de la señal [76, 77].

Sin embargo, los cambios en la señal *PPG* son bastante pequeños y en consecuencia sensibles a los artefactos. Por esta razón, los dispositivos *PPG* clásicos operan a través del contacto con el tejido para minimizar la influencia de los artefactos de movimiento [78].

Estos dispositivos *PPG* clásicos por contacto tienen una gran variedad de aplicaciones clínicas, por mencionar algunos ejemplos: en oxímetros de pulso, diagnósticos vasculares y medición de presión arterial latido a latido [75].

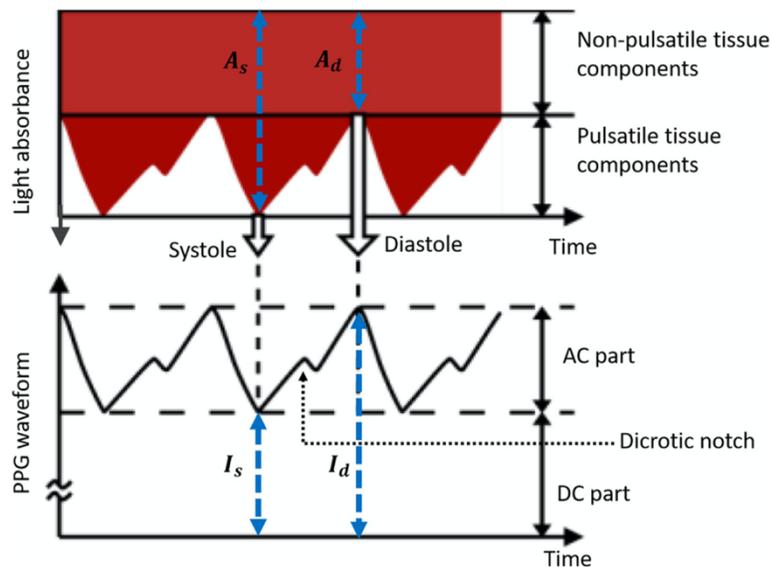


Fig. 10. Esquema de la señal *PPG*, producto de la extinción de luz en el tejido función del tiempo. La extinción de luz en los componentes pulsátiles del tejido, producen la parte AC de la señal *PPG*. Así como la absorción de luz en componentes del tejido no pulsátil, producen la señal DC de la forma de onda *PPG*. La absorción en las partes sistólica y diastólica se indican como A_s y A_d , y las intensidades de luz correspondientes se indican como I_s e I_d respectivamente [79].

Se han realizado diversos estudios y desarrollos para probar la capacidad de la técnica *PPG* en el diagnóstico no invasivos y sin contacto; hasta llegar a la fotopletoislografía de imágenes (*iPPG*), la cual se diferencia de la *PPG* clásica por el observador que utiliza. La *iPPG* utiliza una cámara digital como fotodetector, transformado el sistema de medición por contacto a un sistema de medición sin contacto. Esta transformación produce efectos positivos como mediciones discretas y sin restricciones del área de medición del pulso de volumen sanguíneo [80], permitiendo la extracción de datos fisiológicos fiables, e incluso en presencia de movimiento significativo del segmento de tejido bajo estudio.

2.3.2 Pulsioximetría

La oximetría de pulso se ha convertido en una herramienta imprescindible en la práctica médica, al advertir a los médicos sobre la presencia de hipoxia. Así, esta técnica puede conducir a un tratamiento rápido de la hipoxemia grave y posiblemente evitar complicaciones graves.

El principio de la oximetría de pulso tiene su origen en el análisis espectral, a través de la detección y cuantificación de componentes con características únicas de absorción de luz. El principio del análisis espectral es la ley de Beer-Lambert, la cual combina dos leyes para cuantificar la absorción en función de la concentración del absorbedor y el espesor del material. Esta ley describe la absorbancia de la luz (A) a través de un medio con una sola especie atenuante; expresada como el producto de la eficiencia con la que una especie atenuante absorbe y esparce la luz a una determinada λ (coeficiente de extinción ϵ) y la concentración de la especie atenuante (C), además de la longitud del camino recorrido (d) que es considerado como el espesor del medio de propagación; matemáticamente es representada por la Ec. 5. [81].

$$A = \epsilon \cdot d \cdot C \quad \text{Ec.5.}$$

Considerando la reducción de la intensidad de la luz transmitida a través de un medio, expresa por la Ec.6. Donde se representa el decaimiento en la intensidad de la luz que atraviesa un medio.

$$I_t = I_o e^{-A} = I_o e^{-\epsilon \cdot d \cdot C} \quad \text{Ec.6.}$$

Así también, la transmitancia de la luz (T) que viaja a través de un medio absorbente se define como la relación entre la intensidad de la luz transmitida y la luz incidente, por lo tanto, la relación entre transmitancia y absorbancia puede ser expresada por la Ec.7.

$$A = -\ln(T) \quad \text{Ec.7.}$$

Posteriormente, esta ley fue complementada por Delpy con las correcciones de esparcimiento para aplicaciones en medios biológicos [82]; debido a su naturaleza como medios heterogéneos complejos constituidos por múltiples absorbedores (por ejemplo, sangre, agua, melanina, etc.), así como múltiples esparcidores (colágeno, queratina, etc.).

En un medio solo de absorción, el espesor de la muestra es igual a la longitud del camino recorrido ($l = d$). Sin embargo, en un medio absorbente y esparcidor como el tejido, la longitud del camino óptico recorrido no es igual al espesor del material, como resultado este comportamiento está relacionado con un término multiplicativo conocido como factor de longitud de trayectoria diferencial (DPF) expresado en la Ec.8, el DPF es un parámetro que depende de λ y de la fisiología del tejido [82].

$$l = DPF \cdot d \quad \text{Ec.8.}$$

La ley de Beer-Lambert modificada define la absorbancia de la luz a través de un medio absorbente y esparcidor a una determinada λ expresado en la Ec.9.:

$$A_{\lambda} = \epsilon_{\lambda} \cdot l_{\lambda} \cdot C = \epsilon_{\lambda} \cdot d \cdot DPF_{\lambda} \cdot C + G_{\lambda} \quad \text{Ec.9.}$$

Donde ϵ y C son el coeficiente de extinción y la concentración del absorbedor respectivamente; d es la separación entre la fuente y el detector; l la longitud del camino recorrido; DPF el factor de longitud de trayectoria diferencial y G es un parámetro dependiente del esparcimiento [70]. En la Fig. 11. se muestra un esquema que ejemplifica la disminución exponencial de la intensidad de la luz a través del tejido utilizando la ley de Beer-Lambert modificada.

La ley de Beer-Lambert modificada es el principio básico detrás de la mayoría de los procesos bio-ópticos y químico-ópticos, como la espectrofotometría, la colorimetría, la espectroscopia infrarroja y del infrarrojo cercano, así como de la PPG, etc.

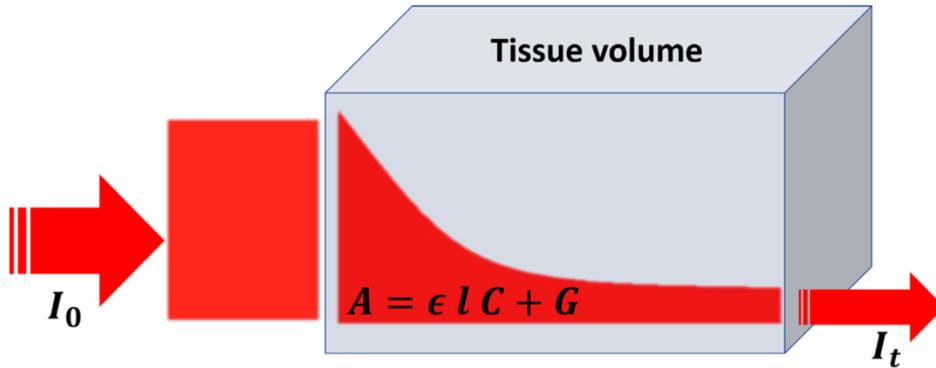


Fig. 11. Representación esquemática de la ley de Beer-Lambert para PPG. En esta geometría de transmitancia, la intensidad de luz incidente I_0 se atenúa exponencialmente dentro del tejido (mostrado en rojo) y finalmente se transmite I_t . La atenuación es cuantificada como un producto del coeficiente de extinción del medio ϵ , el camino recorrido l y la concentración del cromóforo presente en el medio C y G un parámetro dependiente del sistema [83].

Para llegar a la $SaPO_2$ a través de la oximetría de pulso, es necesario conocer las concentraciones relativas de HbO_2 y Hb , a través de radiar con luz a λ_{HbO_2} y λ_{Hb} que cada cromóforo absorberá preferentemente. La Fig. 8. muestra la diferencia entre los espectros de absorción para HbO_2 y Hb dentro de las λ 's del rojo al infrarrojo cercano. Las reemisiones de luz en un volumen de tejido a lo largo de cada ciclo cardiaco, generarán una señal PPG. Con el cambio volumétrico en los componentes tisulares pulsátiles entre la sístole y la diástole, la absorbancia de luz dentro del tejido también varía con el tiempo, lo que conduce a una señal PPG continua. De acuerdo con la ley de Beer-Lambert modificada, la atenuación de la luz durante la sístole y la diástole (A_s y A_d , respectivamente) puede ser expresada por la Ec.10. y Ec.11. respectivamente [84].

$$A_{s\lambda} = \ln\left(\frac{I_{0\lambda}}{I_{s\lambda}}\right) = \epsilon_{\lambda} \cdot C_s \cdot l_{s\lambda} + G_{\lambda} \quad \text{Ec.10.}$$

$$A_{d\lambda} = \ln\left(\frac{I_{0\lambda}}{I_{d\lambda}}\right) = \epsilon_{\lambda} \cdot C_d \cdot l_{d\lambda} + G_{\lambda} \quad \text{Ec.11.}$$

Donde I_s e I_d son las intensidades de luz transmitida durante la sístole y la diástole; C_s y C_d son las concentraciones variables del absorbente; l_s y l_d son las longitudes de trayectoria de la luz a través del tejido durante los estados sistólico y diastólico, respectivamente.

En consecuencia, una mayor absorción de luz en los componentes tisulares pulsátiles durante la sístole (es decir, $A_s > A_d$), conducen una menor transmitancia de luz (es decir, $I_s < I_d$). Por lo tanto, el cambio de absorbancia entre la sístole y la diástole, es decir, ΔA a una determinada λ y puede ser expresado matemáticamente como en la Ec.12. [85].

$$\Delta A = A_{s\lambda} - A_{d\lambda} = \epsilon_\lambda (l_{s\lambda} \cdot C_s - l_{d\lambda} + C_d) \quad \text{Ec.12.}$$

Chatterjee reportó que los caminos recorridos en una λ determinada no cambian significativamente entre sístole y diástole. Por lo tanto, la consideración de que $l_s \approx l_d = l$ y reemplazando el cambio de concentración del absorbedor por $\Delta C = C_s - C_d$, se obtienen las Ec.13. y Ec.14. [86].

$$\Delta A_\lambda = \epsilon_\lambda \cdot l_{d\lambda} \cdot \Delta C = \ln\left(\frac{I_{o\lambda}}{I_{s\lambda}}\right) - \ln\left(\frac{I_{o\lambda}}{I_{d\lambda}}\right) \quad \text{Ec.13.}$$

$$\Delta A_\lambda = \ln\left(\frac{I_{o\lambda}}{I_{s\lambda}} \cdot \frac{I_{d\lambda}}{I_{o\lambda}}\right) = \ln\left(\frac{I_{d\lambda}}{I_{s\lambda}}\right) \quad \text{Ec.14.}$$

La aplicación de la ley de Beer-Lambert en *PPG* se puede ampliar aún más para explicar el principio de funcionamiento del oxímetro de pulso. Considerando que el cambio de intensidad de luz entre la sístole y la diástole es $\Delta I_\lambda = I_{d\lambda} - I_{s\lambda}$ y dando continuidad al algebra se obtiene la Ec.15. y Ec.16.

$$\Delta A_\lambda = -\ln\left(\frac{I_{s\lambda}}{I_{d\lambda}}\right) = -\ln\left(\frac{I_{d\lambda} - \Delta I_\lambda}{I_{d\lambda}}\right) \quad \text{Ec.15.}$$

$$\Delta A_\lambda = -\ln\left(1 - \frac{\Delta I_\lambda}{I_{d\lambda}}\right) \approx -\left(-\frac{\Delta I_\lambda}{I_{d\lambda}}\right) = \frac{\Delta I_\lambda}{I_{d\lambda}} \quad \text{Ec.16.}$$

Donde $\Delta I_{s\lambda} / I_{d\lambda} \ll 1$ son considerados términos superiores de la serie logarítmica de Maclaurin. Para un oxímetro de pulso de longitud de onda dual, las proporciones de las absorbancias dependientes de la longitud de onda, conocidas como relación de proporciones R, la cual puede ser calculada con la Ec.17. [87]

$$R = \frac{\Delta A_{\lambda 1}}{\Delta A_{\lambda 2}} = \frac{\Delta I_{\lambda 1}}{I_{d\lambda 1}} / \frac{\Delta I_{\lambda 2}}{I_{d\lambda 2}} \quad \text{Ec.17.}$$

Como ya se definió, el cambio en la intensidad de la luz de la sístole a la diástole representa el comportamiento AC de la señal PPG, mientras que la intensidad absorbida en la parte no pulsátil del tejido representa el comportamiento DC, es decir, $\Delta I_s \equiv PPG_{AC}$ y $\Delta I_d \equiv PPG_{DC}$. Sustituyendo los valores en la Ec.17, es posible obtener una ecuación de oximetría de pulso genérica en Ec.18. [88, 89].

$$R = \frac{\Delta I_{\lambda 1}}{I_{d\lambda 1}} / \frac{\Delta I_{\lambda 2}}{I_{d\lambda 2}} = \frac{PPG_{AC\lambda 1}}{PPG_{CD\lambda 1}} / \frac{PPG_{AC\lambda 2}}{PPG_{CD\lambda 2}} \quad \text{Ec.18.}$$

El valor R es utilizado para calcular la $SaPO_2$ usando una ecuación de calibración derivada de resultados experimentales.

La gran diversidad y complejidad estructural de los tejidos biológicos han propiciado el desarrollo de modelos matemáticos adecuados que tengan en cuenta el esparcimiento y la absorción de la luz.

Sin embargo, la complejidad con la que están integrados los tejidos biológicos en combinación con sus múltiples cromóforos, incrementan la complejidad para analizar la interacción con la luz de forma analítica; además, de la complejidad del fenómeno de esparcimiento en tejidos biológicos. En los últimos años el avance de las técnicas computacionales ha permitido estudiar la interacción luz – tejido a través de un método computacional bien conocido, el método Monte Carlo utilizado ampliamente en el estudio de la interacción de la luz con tejido biológico [90, 91].

Capítulo III

Análisis de pulsioximetría mediante simulaciones

Monte Carlo

La teoría de transporte de la luz es una forma rápida y conveniente de modelar el transporte e interacción de la luz en tejidos. Sin embargo, esta teoría suele fallar cuando la fuente de excitación se encuentra cerca de las fronteras del tejido y también cuando la absorción es fuerte en comparación con el esparcimiento; entonces es posible recurrir a simulaciones Monte Carlo, las cuales permiten muestrear funciones de densidad de probabilidad para modelar el transporte de luz en los tejidos.

En las simulaciones Monte Carlo, los fotones se insertan en el tejido en un lugar definido por las coordenadas x , y , z con una trayectoria definida por los cosenos direccionales (proyección de la trayectoria sobre los ejes x , y y z). La distancia aleatoria recorrida antes de que el fotón interactúe con el tejido comienza con la selección de un número aleatorio $(0,1)$ y el coeficiente de atenuación local del medio. Cuando un fotón se propaga dentro del tejido, el peso del fotón es reducido por absorción, el peso restante no absorbido se redirige de acuerdo con una función de esparcimiento. Una vez que se especifica una nueva trayectoria, el fotón se mueve nuevamente una distancia aleatoria.

El primer uso del método de Monte Carlo para el transporte de fotones en tejidos biológicos fue desarrollado por Adams y Wilson en 1983, que consideró el esparcimiento isotrópico [92]. Posteriormente, Keijzer introdujo el esparcimiento anisotrópico en simulaciones Monte Carlo de tejidos biológicos en 1987, implementando una simulación que propagaba fotones usando coordenadas cilíndricas [93]. Prahl en 1989 reformuló el programa utilizando la propagación de fotones basada en coordenadas cartesianas, lo que hizo que el programa fuera mucho más sencillo [94]. Wang y Jacques en 1993 adaptaron y ampliaron el trabajo de Keizer y Prahl y desarrollaron el programa Monte Carlo Multi-Layered (*MCML*) que considera tejidos con muchas capas planas con diferentes propiedades ópticas [95]. *MCML* es un

programa bien organizado que puede ser modificado para especificar diferentes problemas. Además, *MCML* se ha difundido ampliamente a través de la web como código fuente [96, 97]. Jacques en 1998 añadió a *MCML* la funcionalidad de especificar esparcimiento puntual de la luz en el tejido en coordenadas planas, cilíndricas y esféricas desde una fuente plana, una fuente lineal o una fuente puntual, respectivamente [98].

3.1 Simulaciones Monte Carlo Multicapa (MCML)

Una herramienta útil en el estudio de la interacción luz-tejido son las simulaciones *MCML*, que utiliza ecuaciones de transporte de radiación para calcular la propagación de la luz en los tejidos [99, 100]. Estas simulaciones se fundamentan en la distribución uniforme de propiedades ópticas macroscópicas en pequeñas unidades de volumen de tejido de matrices numéricas tridimensionales llamadas vóxeles. La propagación de la luz dentro de los tejidos está influenciada por sus propiedades ópticas como el índice de refracción (n), el coeficiente de absorción (μ_a), el coeficiente de esparcimiento (μ_s), la trayectoria óptica aleatoria y el ángulo de esparcimiento (P) [101].

En el presente trabajo de investigación implementamos el algoritmo *MCML* escrito en el compilador *C* del estándar *ANSI*, basado en una cuadrícula de vóxeles cartesianos con propiedades ópticas específicas en una estructura de piel compuesta por vóxeles en un medio semi-infinito de tres capas como se observa en la Fig. 12.a.

La simulación *MCML* comienza lanzando un número N de fotones sobre la matriz de vóxeles, provenientes de una fuente de luz con un diámetro de haz de $500 \mu m$; la cual cubre 1/4 parte de la superficie de la simulación y en el resto de esta, es posible trazar las trayectorias de los fotones vinculados a la interacción entre la luz y el tejido. La fuente de fotones incide con un ángulo de incidencia de 15° con respecto a la superficie normal para mejorar la cuantificación de los fotones resultantes de la interacción con el tejido, a $\lambda = 710$ y 940 nm . Además, como lo recomienda Lihong Wang [102], cada ejecución de simulación lanza 10^5 fotones con el objetivo de obtener resultados confiables de la interacción luz-piel.

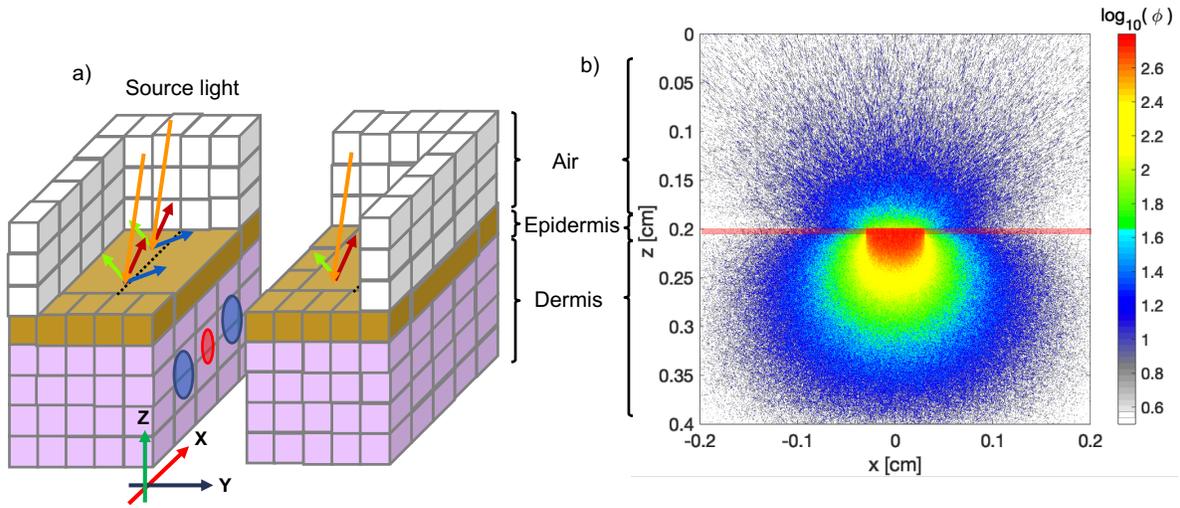


Fig. 12. a) Modelo 3D de capas de piel en la cuadrícula de voxeles, b) gráfico de energía por unidad de área (fluencia relativa [W/cm^2]), resultado de la interacción luz-piel a radiaciones de $\lambda=600$ nm.

A cada fotón lanzado inicialmente se le asignó un peso (W) fijado en 1. El fotón inicia su propagación dentro del tejido, pasando a través de los vóxeles que constituyen la representación numérica del diferencial de volumen. En cada paso calculado, el fotón se mueve al siguiente vóxel de acuerdo con el cálculo de la trayectoria. En cada movimiento, el fotón pierde una fracción de su energía W , según las Ec.19. y Ec.20. Donde $S_{x,y,z}$ y Rn representan la posición y un número aleatorio, respectivamente. El cálculo de reposicionamiento y pérdida de energía continúa hasta que el fotón es absorbido por completo, o su peso es demasiado pequeño que ya no es considerado. Visto desde otra perspectiva, la fracción de peso que pierde el fotón se deposita en una variable local ($V_{x,y,z}$) de una nueva matriz 3D.

$$W = (1 - \exp^{-\mu_a S_{x,y,z}}) \quad \text{Ec.19.}$$

$$S_{x,y,z} = -\ln(Rn) / \mu_s \quad \text{Ec.20.}$$

En esta nueva matriz 3D de $V_{x,y,z}$, se acumula la fracción de peso de cada fotón que ingresa. Después de que se hayan propagado todos los fotones, cada $V_{x,y,z}$ contiene el peso acumulado

de los fotones absorbidos. Dividiendo cada $V_{x,y,z}$ por el número total de fotones (N) y por el volumen de ese contenedor en particular se obtiene la concentración ($C_{x,y,z}$) [cm^{-3}], de fotones absorbidos con la Ec.21. Al dividir $C_{x,y,z}$ entre el coeficiente de absorción μ_a [cm^{-1}], se obtiene la tasa de fluencia relativa ($F_{x,y,z}$) en la Ec.22. [103].

$$C_{x,y,z} = \frac{V_{x,y,z}}{N \cdot V_{x,y,z}} \quad \text{Ec.21.}$$

$$F_{x,y,z} = \frac{C_{x,y,z}}{\mu_a} \quad \text{Ec.22.}$$

Posteriormente, al simular la propagación de un millón de fotones, la distribución total de caminos ópticos para todos los fotones produce una buena aproximación de la propagación de la luz en los tejidos, como se puede ver en la Fig. 12.b, la cual representa de acuerdo a una escala de color, la cantidad de energía cedida por cada fotón a su paso a través de cada voxel de la simulación en un plano 2D, ordenado el tamaño en eje x, así como la penetración dentro del tejido y la reemisión de fotones al aire en el eje z.

3.2 Modelo óptico numérico de tejido

En este estudio de interacción luz-piel aplicado a oximetría, diseñamos un modelo numérico de piel de dos capas, epidermis y dermis, en esta última embebimos dos vénulas y una arteriola, cuya finalidad es imitar la distribución de HbO_2 y Hb del sistema circulatorio.

Para la capa epidérmica o capa externa de la piel, hemos considerado un espesor intermedio de $60 \mu m$, sin venas ni arteriolas. Para el modelo numérico se analizaron seis pigmentaciones, según la clasificación dermatológica de Fitzpatrick [104]; esta se basa en el color constitutivo de la piel, que depende de la concentración de melanina (C_{mel}) en la epidermis y su capacidad para oscurecer o broncear la piel debido a la exposición al sol [105] y distribuidos conforme a la Tabla 1. En el modelo numérico, la capa epidérmica está formada por C_{mel} y una porción de agua, $Wt = 0.75$. Haciendo notar que la característica de pigmentación solo está presente

en esta capa de la piel. Con el propósito de describir la difusión de los fotones en un camino aleatorio e implicando dispersión isotrópica, incorporamos el coeficiente de esparcimiento reducido (μ_s'); fijado en $\mu_s' = 40$ [u.a.] y solo considerando el esparcimiento de Mie [106].

Para la capa de la dermis, situada debajo de la capa epidérmica, consideramos un espesor intermedio de $2000 \mu m$, en donde incluimos una porción de saturación de oxígeno $S = 0.67$, fracción de volumen sanguíneo $B = 0.002$, contenido de agua $Wt = 0.65$ y coeficiente de esparcimiento reducido $\mu_s' = 42.4$. En esta capa, la dispersión de Rayleigh se estableció en $f = 0.62$. Para esta capa se consideró una fracción de la dispersión de Mie $(1 - f)$ [102]. Además, tanto la epidermis como la dermis tienen una anisotropía de $g = 0.9$. Tenga en cuenta que existen otros constituyentes de la piel como la bilirrubina, el betacaroteno, entre otros, pero debido a su tamaño y baja concentración [107], no se consideraron en este modelo.

3.3 Estimación de oxígeno VIS-NIR a través de simulaciones MCML

Para analizar la interacción de la luz en el proceso de oxigenación a través de la piel; se ejecutaron dos experimentos con modelos numéricos. El primer experimento consistió en modelar seis estructuras de piel, integradas por tres capas, aire, epidermis y dermis, como se muestra en la Fig. 12. a.

Cada modelo numérico de piel en su capa epidérmica fue constituido por una concentración específica de melanina de acuerdo con la clasificación Fitzpatrick (ver capítulo 2.2.2), conformando seis modelos numéricos de tejido cutáneo de diferente pigmentación. Posteriormente, a través de *MCML* fue simulado el proceso de radiación con fuentes de luz monocromáticas en el rango $300 - 1000 nm$ a intervalos de $100 nm$ entre cada λ radiada. En cada simulación *MCML* resuelta en el tiempo, es posible obtener gráficos de distribución espacial de fotones expresados como una tasa de fluencia relativa ($F [W/cm^2]$), como se aprecia en la Fig. 13.

Los resultados de la simulación *MCML* permiten analizar tres fenómenos importantes para la estimación de $SaPO_2$, absorción, profundidad de penetración y reemisión de fotones. La

absorción en *MCML* se produce por los constituyentes que componen la piel de acuerdo con la Ec.23. Una fracción del peso del fotón se depositará dentro de $V_{x,y,z}$ de la matriz en la posición x,y,z . Una vez que todos los fotones han sido lanzados y han interactuado con el modelo numérico de piel, para el que solo se recuperan los valores de absorción epidérmica (*AbE*) depositados en $V_{x,y,z}$ para los diferentes *SPTs* en cada una de las λ 's con la Ec.24. A partir de los cuales se proyecta una representación gráfica del *AbE*.

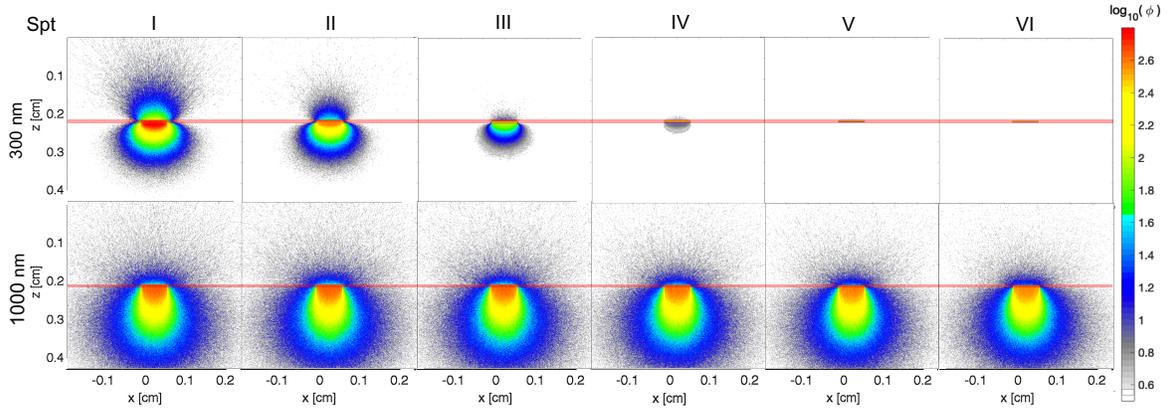


Fig. 13. Gráfica de fluencia relativa de interacción luz-piel según la clasificación dermatológica de Fitzpatrick, a $\lambda = 300$ y 1000 nm del rango de radiación de interés.

$$\mu_a = BS + B(1 - S) + W_t + C_{mel} \quad \text{Ec.23.}$$

$$A_{z\{AbE\}} = \sum_j^y \sum_i^x W_{ij} \quad \text{Ec.24.}$$

Como resultado de la *AbE*, observamos un rápido decremento en la extinción de los fotones en todo el rango espectral de exploración, como se aprecia en la Fig. 14. La extinción de los fotones en la epidermis se debe principalmente a la concentración de melanina y a la disminución de la absorción óptica de ésta, en todo el rango espectral. Además, la *AbE* del *SPT VI* en longitudes de onda cortas es de hasta ~ 1500 [cm^{-1}], comportándose como una barrera óptica que evita que la luz penetre hacia la dermis. En cambio, el *SPT I* muestra una *AbE* de ~ 100 [cm^{-1}], comportándose como una barrera semitransparente que permite el paso de la luz a la dermis. Para el *SPT II*, la *AbE* alcanza ~ 150 [cm^{-1}], presentando un ligero aumento con respecto a el *SPT I*. Sin embargo, ambos *SPT* se comportan como una barrera

óptica semitransparente. En cuanto a los *SPt* III, IV y V, la *AbE* mínima y máxima es de ~ 380 y ~ 1100 [cm^{-1}], presentando un comportamiento intermedio con respecto a el *SPt* I y VI.

También en la Fig. 14. muestra las diferencias de la *AbE* para todos los *SPt*, considerablemente mayores en el rango espectral ultravioleta-A (*UV-A*) que en el rango visible (*VIS*). Un comportamiento que también fue observado por Chedekel [108]. Sin embargo, en la descripción de Chedekel, no muestra el espectro de extinción de la epidermis de la piel. Además, ampliamos el rango espectral del estudio a 1000 nm , donde la *AbE* de los *SPts* tiende a ser similar entre sí, debido a la pequeña contribución del coeficiente de absorción de la melanina en la región del infrarrojo cercano (*NIR*).

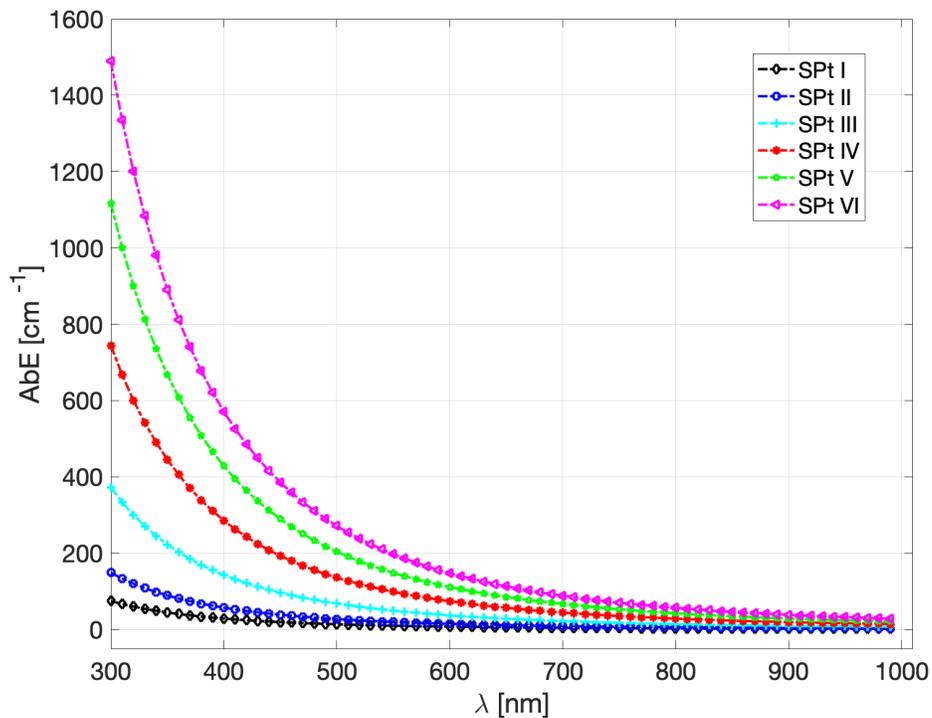


Fig. 14. Coeficiente de extinción de la epidermis calculado para los fototipos de piel en función de la longitud de onda, utilizando MCML.

Otro fenómeno en la interacción luz-piel ocurre cuando parte de los fotones provenientes de la fuente atraviesan la capa epidérmica del modelo de piel. Aunque muchos fotones son extinguidos en la capa epidérmica, otros logran atravesarla con energía suficiente para penetrar en capas más profundas.

La penetración de fotones en *MCML* se evalúa a través de las fracciones de peso que pierden los fotones en la capa dérmica, calculadas con la Ec.24. En cada paso de fotones se evalúa si la energía remanente es suficiencia para pasar a la siguiente capa del modelo de piel. Una vez que se completa el cálculo de *MCML*, las fracciones de peso del fotón perdidas a través de las capas de la piel, llamadas absorción dérmica (*AbD*), se recuperan para cada uno de los *SPt* y longitudes de onda de interés. A partir de estos rastros de energía, estimamos la profundidad de penetración (*Pfp*) que pueden alcanzar los fotones transmitidos ver Fig. 15. Sin embargo, una gran cantidad de fotones que alcanzan las capas profundas de la piel pierden la mayor parte de su energía en su camino. En consecuencia, estos fotones no contribuyen significativamente a las técnicas de fototerapia o terapia fotodinámica [109]. Por lo tanto, los fotones con menos del 1% de energía en la dermis se ignoraron para estimar la profundidad de penetración de cada uno de los *SPt* en un rango de λ de interés. Los valores de *AbD* se cuantificaron con la Ec.25, donde Max representa los fotones con mayor energía de la matriz $V_{x,y,z}$.

$$AbD_{xyz} = Max[V_{x,y,z}] \quad \text{Ec.25.}$$

En el fenómeno analizado, se estima la profundidad de penetración (*Pfp*) que los fotones pueden alcanzar dentro de la piel, a través de la distancia media recorrida desde la interfaz aire-epidermis, en otras palabras, los valores de *AbD*.

Los resultados mostraron que significativamente más fotones penetran la dermis a concentraciones de melanina bajas, características del *SPt* I y *SPt* II, donde la barrera óptica se comporta como un medio semitransparente. Por lo tanto, estadísticamente hablando, se esperaría una mayor profundidad de penetración. Sin embargo, el alto esparcimiento y absorción en la capa dérmica provoca la extinción de una gran cantidad de fotones poco después de la interfaz epidermis-dermis. Por el contrario, la barrera óptica para el *SPt* VI se comporta como un medio de alta turbidez, lo que hace que la dermis sea infranqueable para los fotones entre 300 y 400 *nm*; por lo tanto, el *Pfp* para estas dos λ 's es solo de $\sim 10 \mu m$. En cuanto a el *SPt* III, *SPt* IV y *SPt* V, como se muestra en la Fig. 15, la *Pfp* alcanza $\sim 1000 \mu m$.

A medida que la longitud de onda aumenta hasta los 600 nm, para los *SPt* I y *SPt* II, la *Pfp* alcanza ~1790 μm y ~1740 μm respectivamente y hacia los 1000 nm permanece sin cambios significativos, alcanzando la *Pfp* ~1880 μm . Para los *SPt* III, *SPt* IV y *SPt* V la *Pfp* aumenta de forma significativa hasta 700 nm alcanzando ~1680 μm , ~1550 μm y ~1460 μm respectivamente; a 1000 nm se aprecia una desaceleración en el aumento de *Pfp* alcanzando *Pfp* ~1840 μm , ~1810 μm y ~1780 μm , respectivamente. Por otro lado, el aumento de la longitud de onda radiada en el *SPt* VI produce un aumento gradual hasta los 1000 nm, con una *Pfp* ~ 1770 μm .

Debido a lo descrito anteriormente, en nuestro análisis se identificaron dos comportamientos de *Pfp*. El primero ocurre en longitudes de onda de radiación por debajo de 700 nm, donde *Pfp* depende de la extinción que a su vez es dependiente de la concentración de melanina. La *Pfp* máxima en la epidermis para el *SPt* I es de hasta ~1800 μm , mientras que para el *SPt* VI es de hasta ~1350 μm respectivamente. Por lo tanto, hacer coincidir la profundidad de penetración de los instrumentos ópticos entre todos los *SPt* en este rango espectral representa un gran desafío.

El segundo comportamiento se observó en longitudes de onda de radiación superiores a 700 nm. Por arriba de esta longitud de onda, se observó que no existe una dependencia significativa de la absorción de melanina. La *Pfp* tiene su valor máximo a 1000 nm en la epidermis para el *SPt* I es de hasta ~1880 μm , mientras que para el *SPt* VI es de hasta ~1770 μm , alcanzando profundidades entre estos dos límites para el resto de los *SPt*. Este comportamiento coincide con la llamada primera ventana biológica del infrarrojo cercano, donde Hemmer señaló la mayor transparencia hacia la materia biológica [110, 111].

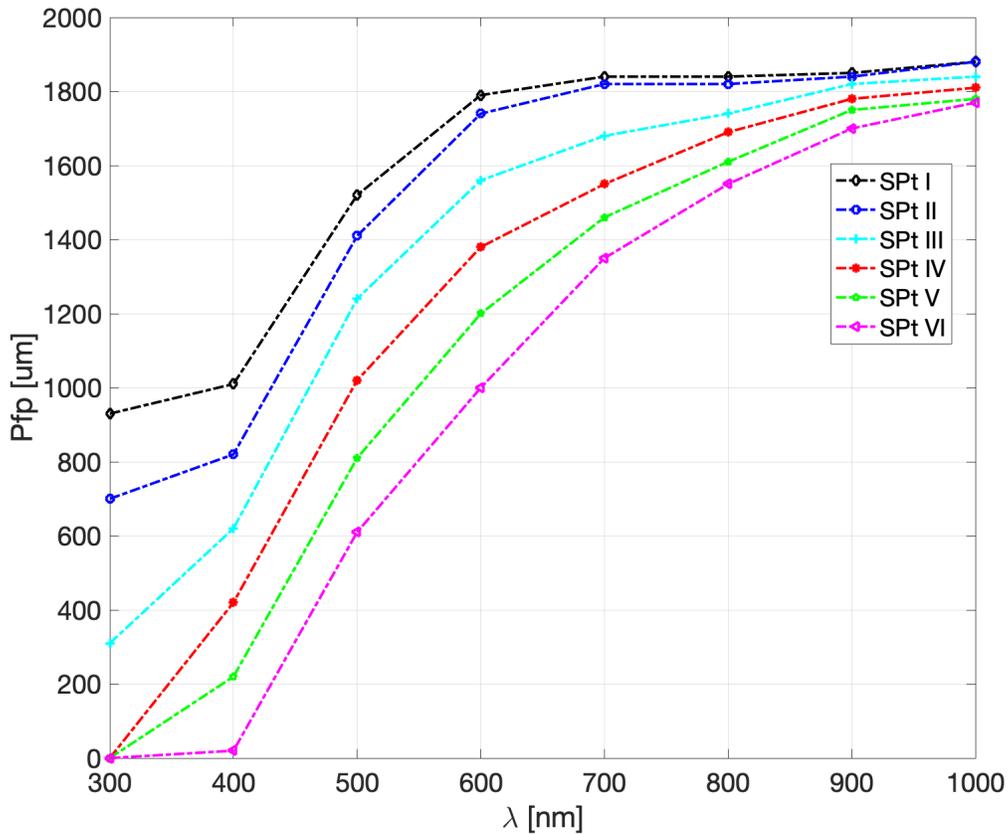


Fig. 15. Profundidad de penetración de la luz incidente en la piel para cada fototipo en la escala de Fitzpatrick (es decir, SPt I al SPt VI) en el intervalo de 300 a 1000 nm.

El tercer comportamiento observado corresponde a la energía reflejada y retrodispersada en el medio incidente (es decir, la capa de aire), que en adelante llamaremos energía reemitida (*EnR*). Los resultados muestran que en el rango *UV* la *EnR* es mayor al 50% solo para el SPt II e inferior al 50% para los SPt III al SPt VI; con respecto a la reemisión del SPt I como se aprecia en gráfica de la Fig. 16. Mientras que en el rango *VIS* hasta 800 nm se puede observar un incremento de la *EnR* para todos los SPt. Teniendo en cuenta que solo las pieles caucásicas y mediterráneas presentan *EnR* superior al 50% en comparación con las pieles africanas. Y solo hasta la región *NIR*, la *EnR* está por encima del 50% para todos los SPt.

Trasladando el comportamiento del fenómeno de extinción producido en la capa epidérmica a radiaciones en la región *NIR* a estimaciones de *SaPO₂*, mediante mediciones de reflectancia difusa; inferimos que, medir volumen sanguíneo en la región *NIR* mejorar las mediciones

debido a la considerable cantidad de EnR que todos los SPt reemiten en esta región. Además de alcanzar una mayor profundidad de penetración como se describe en la Fig. 16. Con base en los resultados de AbE , PfP y EnR , así como la absorción preferente de Hb y HbO_2 , fueron establecidas las $\lambda 1$ y $\lambda 2$ para la estimación de $SaPO_2$. Para Hb se estableció $\lambda 1 = 710 \text{ nm}$ y para HbO_2 se estableció $\lambda 2 = 940 \text{ nm}$; ambas λ 's fueron establecidas bajo la prioridad del criterio de PfP alcanzada para todos los $SPts$, así como la disponibilidad de los leds comerciales a estas λ 's.

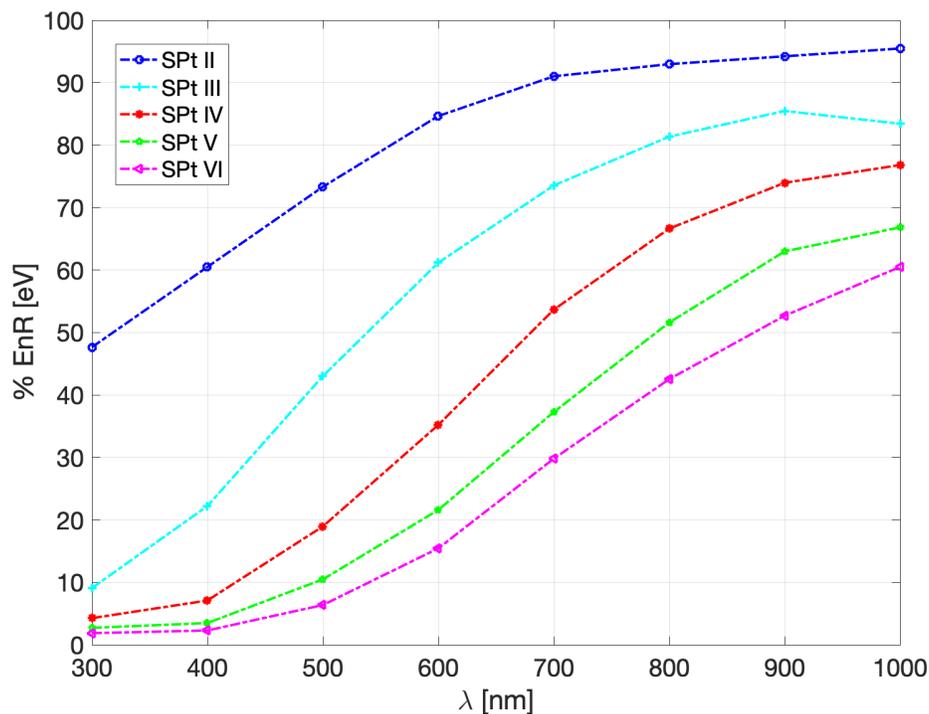


Fig. 16. Tendencias de energía reemitida difusa en λ entre 300 y 1000 nm en modelos numéricos de SPt II, SPt III, SPt IV, SPt V y SPt VI, con respecto a la reemisión de SPt I en la escala de Fitzpatrick.

La segunda parte del experimento consistió en las mismas estructuras de piel, constituidas por una capa de aire, epidermis y dermis, como se muestra en la Fig. 17.a. Sin embargo, en la capa dérmica se embebieron dos vénulas y una arteriola de 300 y 245 μm de diámetro respectivamente; a 50 μm por debajo de la capa epidérmica como se muestra en la Fig. 17.b. Con el objetivo de imitar los estados fisiológicos del sistema cardiovascular; estado sistólico y diastólico; fundamentales para la estimación de la $SaPO_2$, las variaciones de absorción de

luz se deben principalmente a las propiedades de absorción de la sangre, concretamente de la hemoglobina a dos λ 's diferentes (de la región roja e infrarroja). Dado que la HbO_2 absorbe menos luz en la región roja (600–790 nm) que la Hb y absorbe más luz en la región del infrarrojo cercano (810 – 1000 nm) del espectro, se aprovecha la diferencia de absorción para obtener información sobre la cantidad de HbO_2 respecto de Hb .

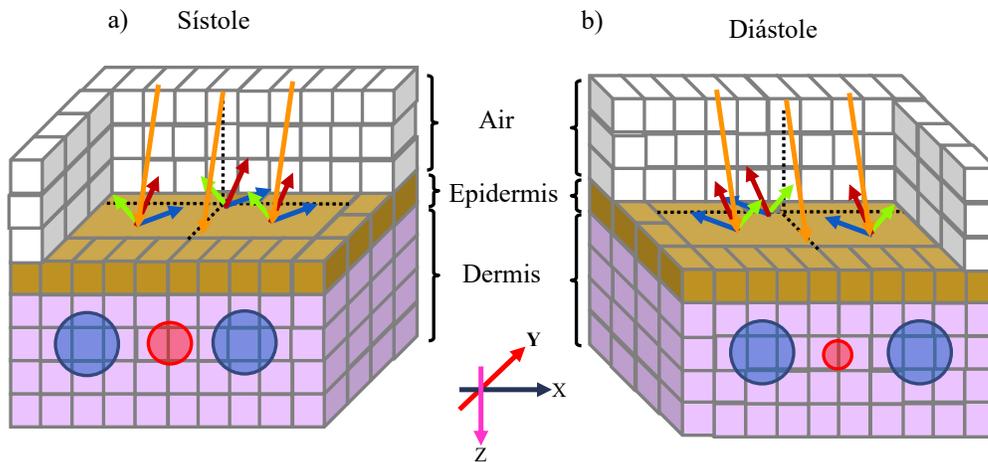


Fig. 17. Modelo numérico de piel con vénulas y arteriola embebidas en la capa dérmica en a) el estado sistólico y b) el estado diastólico.

El estado sistólico es diferenciado respecto del estado diastólico, únicamente por el tamaño de la arteriola. Para el estado sistólico el tamaño de la arteriola tiene un diámetro de $245 \mu\text{m}$; mientras que, para el estado diastólico la arteriola alcanza un diámetro de $200 \mu\text{m}$; imitando una vaso constricción arterial del 18% de su volumen en estado de reposo [112] como se muestra en la Fig. 17.a. y b. Con los nuevos parámetros λ_1 y λ_2 , así como los estados de sístoles y diástoles; fue necesario volver a lanzar las simulaciones para analizar la interacción luz-tejido en la estimación de la SaPO_2 .

Los resultados de las simulaciones de MCML de las seis estructuras de piel, en sus estados sistólico y diastólico a 710 y 940 nm respectivamente, permiten crear representaciones de energía por unidad de área como las que se aprecian en la Fig. 13. De los resultados de la interacción entre luz y tejido es posible trazar comportamientos de EnR respecto del SPT y el estado fisiológico, como se puede observar en la Fig. 18.a y 18.b, de igual manera, en estas

gráficas es posible observar los comportamientos similares en cada SPt en el estado sistólico y diastólico producido por la diferencia volumétrica.

Otro comportamiento interesante que se puede observar en la Fig. 18.a, respecto de la figura b. es la EnR respecto de la λ con la que fue radiada. Por ejemplo, en λ_1 a 710 nm , la diferenciación de EnR entre los SPt's esta bien marcada, en comparación con la EnR en λ_2 a 940 nm en donde la diferenciación entre los SPt's es mínima; por lo tanto, cumple con el comportamiento observado en el primer experimento, en donde la melanina se comporta de forma semitransparente a λ 's en la región del NIR.

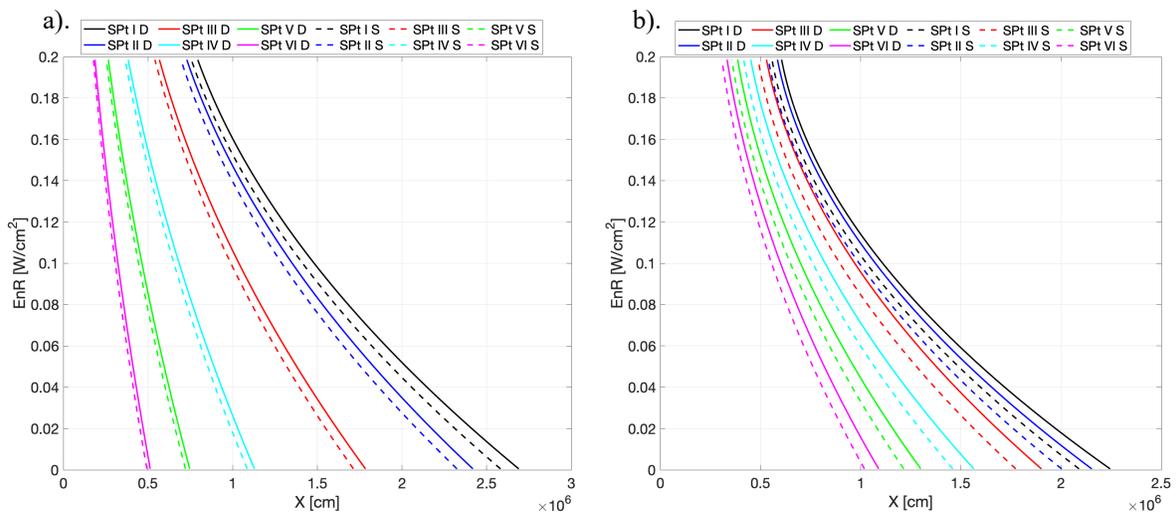


Fig. 18. Gráficas de *energía reemitida de los estados sistólico y diastólico en a). 710 nm y b). 940 nm.*

Posteriormente, cuantificamos la EnR en la capa de aire con la Ec.24. Para el estado sistólico y diastólico para cada SPt, respectivamente. Estos cambios de intensidad de luz producen una representación de una señal PPG; la cual está conformada por dos partes, la parte pulsátil (AC) y la parte no pulsátil (DC). La intensidad de luz absorbida en la parte no pulsátil del tejido es representada por la componente DC de la señal PPG. La saturación periférica de oxígeno ($SaPO_2$) se puede determinar como una función lineal al considerar la relación de absorbancias R en Ec.26. o también conocida como relación de intensidad reemitida hacia el detector R, entre la señal iPPG en rojo y la región NIR, [113-115].

$$R = \frac{PPG_{AC_λ1} / PPG_{DC_λ1}}{PPG_{AC_λ2} / PPG_{DC_λ2}} \quad \text{Ec.26.}$$

La relación de proporciones R es un parámetro fundamental en la oximetría de pulso, debido a que es posible relacionar el valor R con la saturación de oxígeno arterial; a través de la relación de intensidades reemitidas hacia el detector, las cuales derivan en señales PPG con las que es posible construir una curva de calibración empírica con la que se relaciona R con un valor de saturación de oxígeno arterial.

De la misma forma en como lo reportó Michael W. [116], relacionamos R con la saturación de oxígeno arterial y a partir de la gráfica que él reporta, mediante extrapolaciones lineales alimentadas con los valores iniciales de SaPO₂ obtenidos a partir de los resultados de las simulaciones, mostrados en la Tabla. 2 y obtenidos con la Ec.27; fue calculada la redistribución de la relación R, como se observa en la gráfica de color rojo de la Fig. 19.

$$SaPO_2 = 104 - 17R \quad \text{Ec.27}$$

Tabla 2. Valores de SpO₂ obtenidos a partir de 4 bloques de simulación, variando la concentración de SaO₂ de 95, 93, 91 y 89% en la arteriola.

	% SaPO ₂			
Fototipo	C1=95%	C2=93%	C3=91%	C4=89%
SPt I	94	91	89	87
SPt II	94	91	89	87
SPt III	94	91	89	87
SPt IV	94	91	89	87
SPt V	94	92	90	88
SPt VI	93	92	90	88

También se muestran las gráficas de R para cada uno de los SPt de piel; en donde se aprecia como los valores de R obtenidos a partir de las simulaciones, siguen el comportamiento de

la gráfica R de Michael W. en la Fig. 19. Además de una clara diferencia entre los valores de R para cada fototipo de piel, debida a la concentración de melanina, la cual modifica el color de la piel, así como su absorción óptica y en consecuencia la profundidad de penetración y la energía reemitida.

En consideración, las gráficas R de cada uno de los SPt sugieren que las mediciones ópticas entre personas de piel caucásica y africana pueden tender a presentar subestimaciones o sobreestimaciones, dependiendo de fototipo de piel en el que se hayan calibrado los instrumentos.

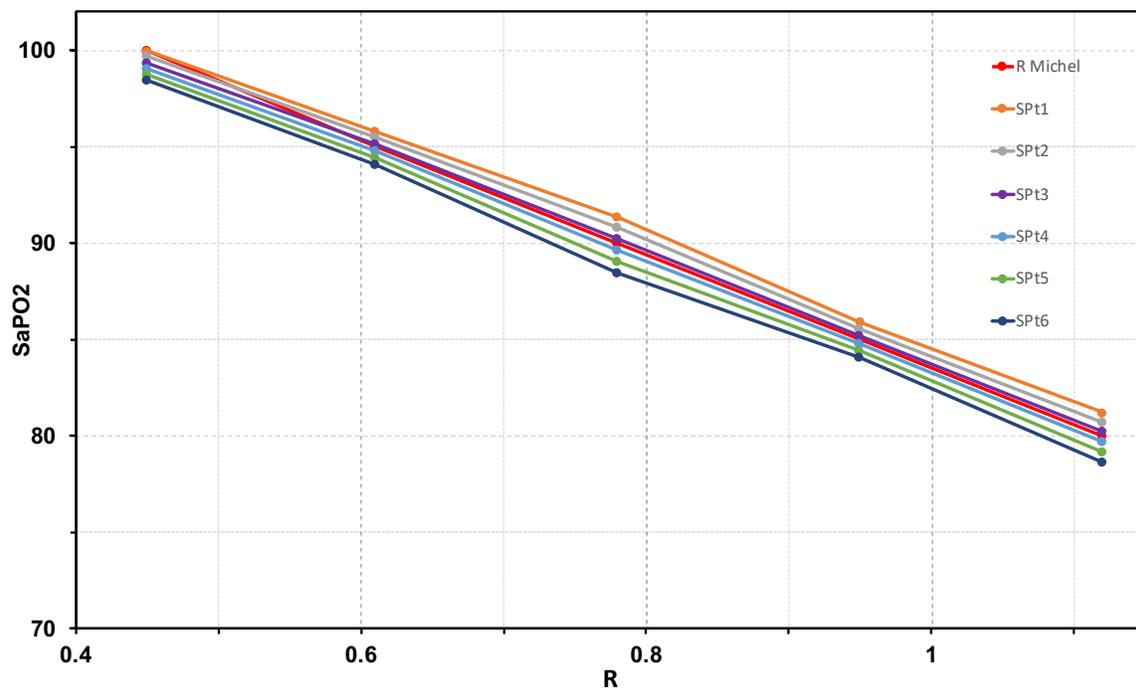


Fig. 19. Gráfica de calibración de absorbancias que relaciona la SaPO₂ respecto al valor R para cada SPt

Por lo tanto, todo instrumento basado en técnicas ópticas utilizado en el diagnóstico y cuidado de la salud en donde haya presencia de melanina, debe considerar el factor de atenuación provocado por la pigmentación tisular.

Capítulo IV

Instrumentación óptica para la estimación de saturación periférica de oxígeno

La enfermedad por la COVID-19 propicio cambios a nuestra vida cotidiana, debido a que este padecimiento causa varios síntomas, como fiebre, tos, fatiga y una enfermedad respiratoria en la que el paciente a menudo sufre dificultad para respirar, lo que provoca una disminución en el nivel de saturación de oxígeno en la sangre [117,118]. A medida que los casos fueron aumentando, los términos "saturación de oxígeno" y "oximetría de pulso" con respecto a la infección por *COVID-19* se fueron utilizando ampliamente. La oximetría de pulso, como se ha descrito anteriormente, es una técnica óptica no invasiva basada en una señal *PPG* obtenida de una relación indirecta de absorción entre $\lambda 1$ y $\lambda 2$; a través de radiar un tejido en configuración de transmisión o reemisión; utilizada en la estimación de $SaPO_2$ tanto en entornos hospitalarios como domésticos [119]. Convirtiendo a la oximetría de pulso en una herramienta útil en la toma de decisiones clínicas, sin que esta sea un sustituto de la evaluación clínica, ni suficiente para el diagnóstico de padecimientos [115].

La oximetría de pulso tradicional se basa en el contacto directo, más comúnmente en la yema de alguno de los dedos, restringiendo la técnica a zonas específicas del cuerpo, llegando a ser incómoda la estimación de $SaPO_2$ en algunos pacientes [120]. Además, los dispositivos de oximetría de pulso convencionales no siempre se adaptan bien a las yemas de los dedos de las personas a causa de la edad del paciente y el tamaño de los dedos, provocando sobreestimaciones de $SaPO_2$ [121]. Así también, el contacto directo con el dispositivo expone a las personas al riesgo de infección en la piel cuando esta presenta lesiones o irritación en pacientes con pieles altamente sensibles [122, 123].

Además, existen otros factores que producen errores como los artefactos de movimiento; relacionados con padecimiento de anemia, pulsaciones venosas, pigmentación de la piel, baja perfusión, interferencia de luz y presencia de esmalte de uñas [124-127]. Por lo tanto, existe

la necesidad de monitorear la $SaPO_2$ sin contacto, cuando el contacto con la piel es indeseable o inseguro. No obstante, con el rápido crecimiento de las tecnologías de imágenes, el monitoreo de la $SaPO_2$ sin contacto se ha vuelto factible. Así, las desventajas de la pulsioximetría de contacto han motivado a la investigación de la fotopleletismografía de imágenes (*iPPG*), la cual permite el monitoreo sin contacto de variaciones sincrónicas cardíacas humanas, mediante la detección de reemisiones ópticas de la epidermis, capturadas por un observador o sensor (cámaras de luz visible y/o *IR*), como una alternativa. Sin embargo, las estimaciones con esta técnica necesitan de condiciones controladas de distancia entre el tejido y el observador, y potencia de radiación de la fuente, así como de la región de interés (*ROI*). En el presente capítulo describiremos el sistema de visión que implementamos, así como las condiciones consideradas para la adquisición de la señal *iPPG*.

4.1 Conformación del sistema de visión

El bajo costo y la aparente simplicidad instrumental para implementar un sistema *iPPG*, sugiere que es bastante sencillo, debido a que solo se requiere una cámara de video y fuentes de luz para iluminar la muestra. Sin embargo, las pequeñas cantidades de luz reemitida entre cada ciclo de frecuencia cardíaca complican su detección, debido al ruido de fondo de los artefactos de movimiento detectados en los cuadros que integran a la imagen (píxeles) adquirida por una cámara digital. No obstante, los avances recientes en video por computadora; así como el procesamiento de señales han permitido mejorar el rendimiento de las técnicas *iPPG* [128]. Considerando la complejidad de la detección de las cámaras de video en relación con la modulación de potencia de luz durante un ciclo cardíaco; la instrumentación implementada para el presente trabajo de investigación considera una cámara de carga acoplada (*CCD*) con una lente de 12x; así como dos fuentes de luz a $\lambda_1 = 710 \text{ nm}$ y $\lambda_2 = 940 \text{ nm}$, como se aprecia en el esquemático de la Fig. 20; además del sistema implementado.

Con el uso del sistema implementado se mejora la sensibilidad de la luz reemitida; así como una alta homogeneidad de la imagen que se recoge, de modo que la escala de grises tendrá una ganancia estrictamente idéntica

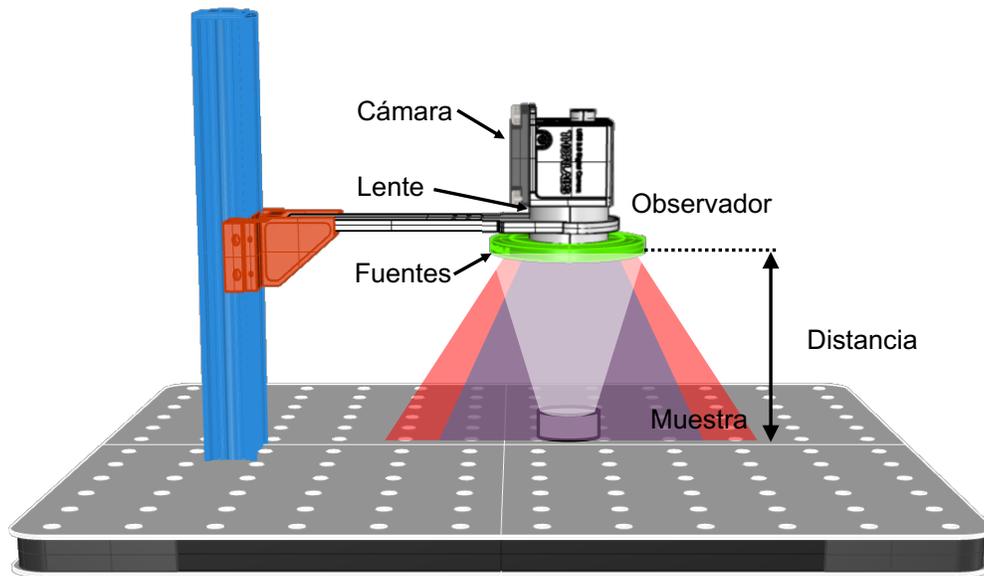


Fig 20. Esquemático de los elementos que integran es sistema de visión.

La cámara CCD que utilizamos es la DCC3240N de la empresa Thorlabs con niveles de sensado de intensidad óptica incidente (responsividad) aceptables para $\lambda 1 \geq 65\%$; sin embargo, la responsabilidad en $\lambda 2 \geq 22\%$; al encontrarse $\lambda 2$ por debajo de los niveles aceptables de responsividad como se observa en la Fig. 21, se implemento un incremento de potencia, con el propósito de igualar los niveles de sensibilidad de la cámara [129].

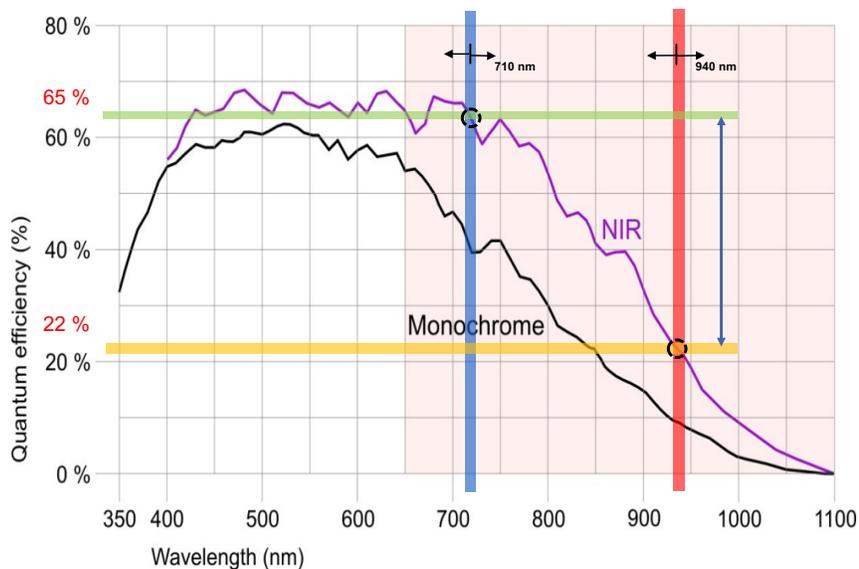


Fig. 21. Responsividad del sensor DCC1240M (Monochrome) / DCC3240N (NIR) [130].

Calibrando la potencia de radiación en $1/3$ para $\lambda_1 = 17.53 \mu W/cm^2$ respecto de $\lambda_2 = 52.6 \mu W/cm^2$, el ajuste de potencia en ambas λ 's homogenizó la intensidad de la iluminación de la imagen formada por la cámara como se muestra en la Fig. 22.a, de la cual se obtuvo su patrón de intensidad de iluminación píxel a píxel mostrado de la Fig. 22.b. La gráfica de intensidad de iluminación como la principal variable a controlar para garantizar el rendimiento de la técnica iPPG [128]. Además, con la información de la Fig. 22.b. se establecieron las fronteras de la región de interés sobre la cual se recuperaron las señales iPPG.

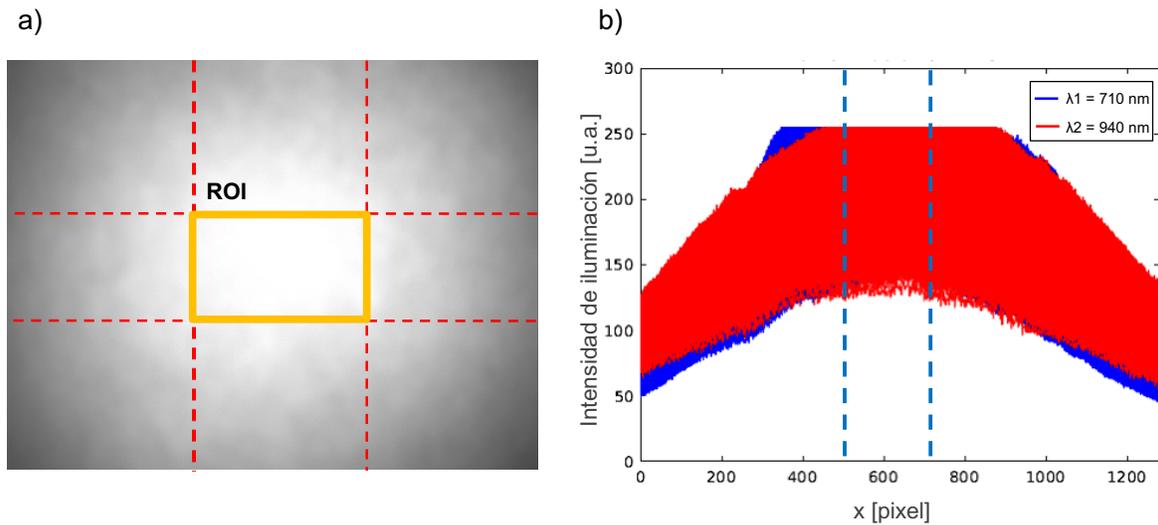


Fig. 22. a). Imagen reconstruida por la cámara CCD de una hoja blanca de papel radiada a 710 nm. b). Gráfica de intensidad de iluminación a partir de imágenes radiadas a λ_1 y λ_2 .

Otro de los elementos necesarios en la adquisición de imágenes son las fuentes de radiación de λ_1 y λ_2 para iluminar el tejido vascular. Para lo cual implementamos fuentes basadas en diodos emisores de luz (LED) en una configuración de anillo doble como se muestra en la Fig. 23.a. Con esta configuración controlamos el decaimiento de intensidad luminosa típicamente de $2\theta_{1/2}$, garantizando la intensidad luminosa o campo de iluminación sobre la ROI; además de mejorar la homogeneidad del campo de iluminación que minimizan las sombras proyectadas y mejoran los contornos.

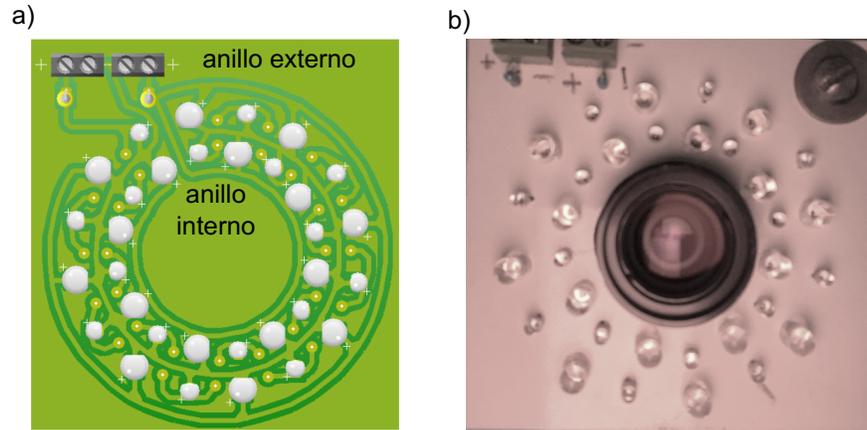


Fig. 23. a) Esquemático de las fuentes de iluminación en configuración de anillo y b) Fuente de 16 LED para λ_1 de 5 mm, así como para λ_2 de 3 mm.

Por otro lado, la iluminación es alimentada por una fuente reductora-elevadora (*Step-Up-Down o Buck-Boost*) mostrada en la Fig. 24., la cual tiene como función entregar un voltaje de salida constante frente a variaciones del voltaje de entrada o de carga; además de presentar una alta eficiencia de conversión y bajo voltaje de rizado en beneficio de una mayor estabilidad del campo de iluminación.

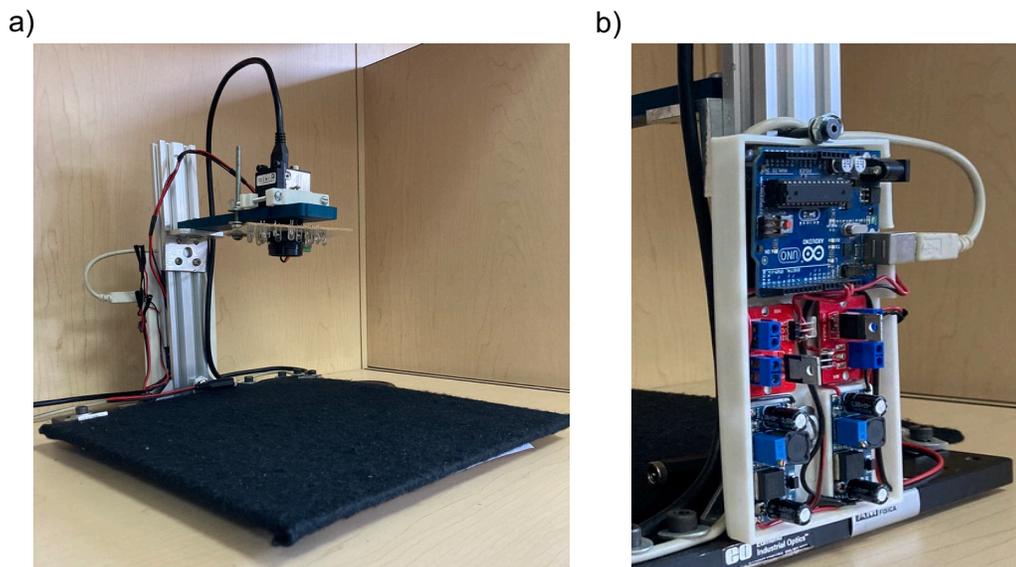


Fig. 24. a) arreglo experimental del Sistema de visión, b) Fuente elevadora – reductora para la alimentación de las fuentes de iluminación.

4.2 Cuantificación de saturación de oxígeno en un símil de hemoglobina

Con la conformación del sistema de visión se prosiguió con la validación de las mediciones de saturación de oxígeno (SaO_2) a partir de las imágenes adquiridas, para lo cual fue necesario diseñar un símil líquido artificial de hemoglobina oxigenada (HbO_2) que mimetice la absorción óptica de esta.

El símil de hemoglobina fue fabricado utilizando peróxido de hidrógeno (H_2O_2) con rojo fenol ($C_{19}H_{14}O_5S$) reportado por Cheng [131], en donde demostró que es posible medir las diferencias SaO_2 a través de disoluciones de H_2O_2 . Para dar certidumbre a las mediciones realizadas en el símil de HbO_2 utilizamos compuestos de grado analítico, peróxido de hidrógeno al 3% de High Purity, rojo fenol de Hycel de México y agua tri-distilada de Sigma.

El símil líquido se conforma de $H_2O_2 + H_2O$ tridestilada en las proporciones necesarias de las disoluciones; posterior a la preparación de las disoluciones se añade el $C_{19}H_{14}O_5S$ en proporción de $5 \mu l$ por cada $1 ml$. Con este procedimiento fueron preparados ocho símiles de HbO_2 a diferentes saturaciones de H_2O_2 ; distribuidos de la siguiente manera 1, 2, 2.1, 2.2, 2.25, 2.5 y 3 % como se muestra en la Fig. 25, además de una última muestra de H_2O tridestilada.



Fig. 25. Muestras de símil líquido de HbO_2 constituido por $H_2O_2 + H_2O$ tridestilada + $C_{19}H_{14}O_5S$.

Posteriormente fue depositada una muestra de 5 ml de cada uno de los símiles en una cubeta cilíndrica fabricada en polímero de dimetilsiloxano (*PDMS*), como se puede apreciar en la Fig. 26.

En una fase posterior, se adquirieron secuencias de imágenes no procesadas a 20 frames por segundo (*FPS*), a partir de las cuales fueron cuantificados los niveles de grises recuperados por la cámara; visto de otra forma, los niveles de grises representan el nivel energético de los fotones que fueron reemitidos por el símil de *HbO₂* después de absorber una parte de la energía de los fotones; la cual es inversamente proporcional a la cantidad de *H₂O₂* presente en el símil de *HbO₂*. Bajo este mismo procedimiento, fue repetida la adquisición de secuencias 10 veces durante intervalos de 2 minutos para cada símil de *HbO₂*.

La cuantificación de los niveles de grises se realizó en una *ROI* de la imagen de 200 x 200 píxeles resaltada en un marco de color blanco en la Fig. 26. Al centro de la *ROI* se realizó una sub-segmentación en unidades mínimas de superficie (*UMS*) con un tamaño de 8 x 8 píxeles que corresponde a un tamaño aproximado de 0.6 x 0.6 mm resaltado en color rojo en la misma figura y distribuidos en una matriz de 4 x 4 *UMS*, tamaño determinado experimentalmente cuyo objetivo es minimizar la demanda de recurso de cómputo al momento de realizar la cuantificación.

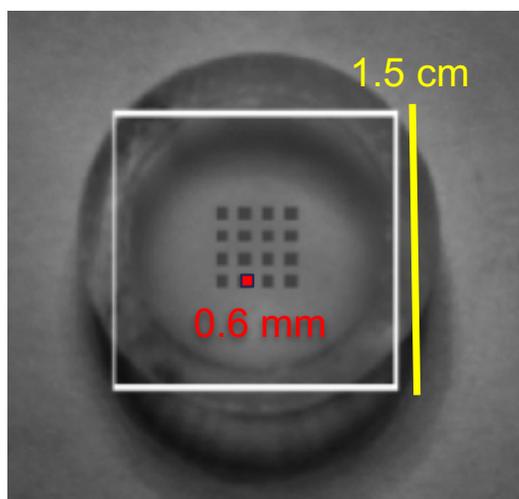


Fig. 26. Cubeta en la que se depositó el símil de *HbO₂*, además del recuadro de la *ROI* para la cuantificación de la absorción del símil de *HbO₂*.

Una vez cuantificada la totalidad de las imágenes, se obtiene una señal de intensidad de radiación reemitida (IrR), formada por los valores de intensidad de radiación absoluta IrA de cada imagen. Al conjunto de datos de la señal IrR se le aplicó un análisis estadístico One-way ANOVA para determinar la sensibilidad máxima del sistema de visión en mediciones SaO_2 en el símil de HbO_2 ; para lo cual fueron agrupadas las mediciones realizadas en el tiempo por concentración de H_2O_2 y comparadas entre el total de los grupos.

Los resultados del análisis mostraron diferencias estadísticas promedio marcadas de IrR entre los símiles de HbO_2 a concentraciones de 1.0, 2.0, y 3.0 % volumen a volumen (v/v) de H_2O_2 , así como también diferenciaciones promedio menores a concentraciones 2.0, 2.1 y 2.2 % (v/v) de H_2O_2 como se muestra en la Tabla 3., y en la gráfica de la Fig. 27.a. Sin embargo, a concentración entre 2.2 y 2.25% (v/v) de H_2O_2 , pareciera que no existe diferenciación. No obstante, los datos de la Tabla. 3, muestran una diferencia promedio entre concentraciones 2.2 y 2.25% (v/v) de H_2O_2 de 9.531 u.a. de iluminación, que se aprecian de mejor forma en la gráfica de la Fig. 27.b.

Tabla. 3. *Diferencia promedio y valores de probabilidad en contra de la hipótesis nula (P) del análisis múltiple entre grupos concentraciones a todos los tiempos de medición.*

FDR Concentración	Mean Diff.	P Value
1.0 % vs 2.0 %	167.5	<0.0001
1.0 % vs 3.0 %	892.8	<0.0001
2.0 % vs 2.1 %	93.99	<0.0001
2.0 % vs 2.2 %	226.6	<0.0001
2.1 % vs 2.25 %	142.1	<0.0001
2.2 % vs 2.25 %	9.5	<0.0001

Con base en los resultados obtenidos, se evidencia que el sistema de visión posee una sensibilidad de hasta 0.05% (v/v) de H_2O_2 . No obstante, se debe tomar en cuenta que esta capacidad de resolución del sistema de visión se encuentra cercana al límite de detección.

Por lo tanto, establecimos la sensibilidad del sistema de visión en 0.1% (v/v) de H_2O_2 ; ya que, utilizar la resolución máxima del sistema de visión podría implicar un aumento en el ruido de la señal de detección, generando la necesidad de mayor procesamiento de la señal para obtener una medición final confiable.

Sin embargo, a pesar de estar bien diferenciadas las concentraciones de los símiles a 0.1% (v/v) de H_2O_2 , se esperaría que la gráfica mostrara un comportamiento inverso. A mayor concentración de H_2O_2 , mayor fuese la absorción y en consecuencia la intensidad de escala de grises fuese menor.

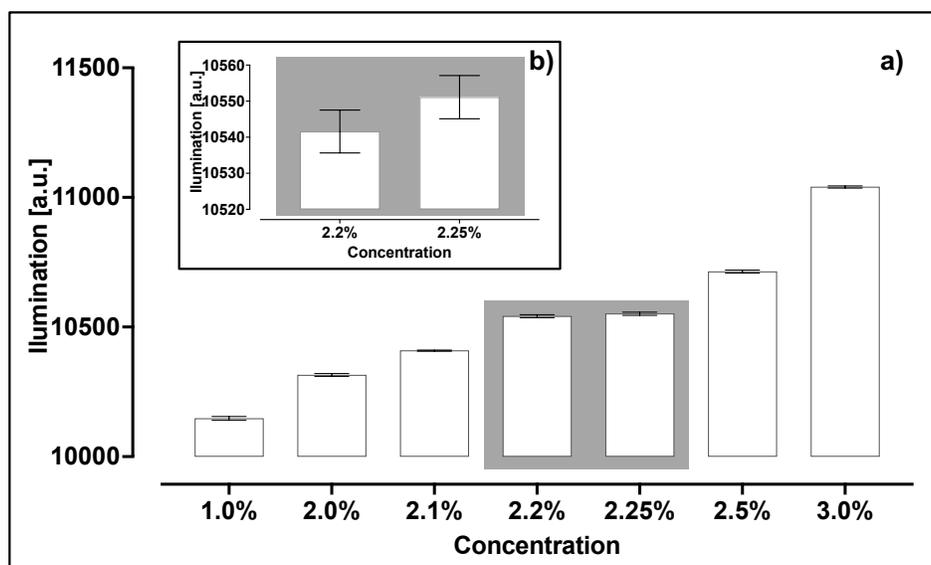


Fig. 27. Gráfica de intensidad de radiación reemitida por los pHbO a) diferentes concentraciones y b) concentraciones de 0.15%.

No obstante, existe una razón por la cual el comportamiento es inversamente proporcional al esperado. El cual es causado por la oxidación química del $C_{19}H_{14}O_5S$ al contacto con el H_2O_2 . Provocando un efecto de blanqueamiento en el $C_{19}H_{14}O_5S$ que es utilizado como cromóforo marcador del oxígeno [131]; por lo tanto, la relación de intensidad se invierte de forma proporcional como se aprecia en la gráfica de la Fig. 27.a.

4.3 Extracción de la señal fotoplestimográfica a partir de imágenes iPPG

Posterior a la validación de SaO_2 en símiles de HbO_2 , mediante imágenes de espectroscopia de reflectancia difusa, obtenidas por el sistema de visión; se continuo con la adquisición de imágenes a partir de un único voluntario, con el objetivo de estandarizar la metodología de reconstrucción de la señal PPG a partir de imágenes adquiridas. La adquisición de las

imágenes consistió en radiar el dedo índice izquierdo del voluntario a λ_1 y λ_2 por 10 segundos y simultáneamente con la cámara *CCD* recuperar las imágenes.

Para nuestro estudio, comenzamos determinando una unidad mínima de superficie (*UMS*) a partir de las imágenes adquiridas. Cuya prerrogativa principal a cumplir consistió en que la *UMS* reportará los cambios de volumen sanguíneo, modulados en el tiempo por la frecuencia cardíaca o bien que reportará la señal *PPG* [132], como se describe gráficamente en la Fig. 29. En las imágenes adquiridas a través de nuestro arreglo experimental, se determinaron como *UMS* superficies de 8 x 8 píxeles. Esta superficie de la imagen adquirida reporta los cambios de volumen sanguíneo; así como las secuencias de imágenes en el tiempo que permiten reconstruir la señal *iPPG* modulada por la frecuencia cardíaca y representada en la Fig. 28.

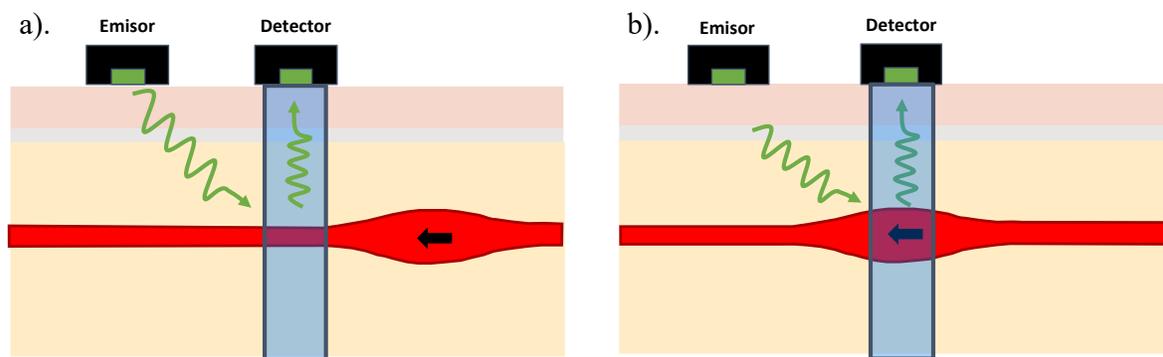


Fig. 28. Representación gráfica del instante que reporta la unidad mínima de superficie de las imágenes, a) estado sistólico y b) estado diastólico.

Para conseguir la señal pletismográfica de la Fig. 30, se desarrolló un software a la medida mediante Matlab, representado en la Fig. 29. A través de las imágenes adquiridas en cada voluntario, se crearon matrices 3D de las imágenes sin procesar. Las matrices fueron clasificadas en dos grupos de acuerdo con la λ con la que fueron radiados 710 y 940 *nm* respectivamente. En cada matriz se estableció una primera *ROI* al centro de esta, con dimensiones de 680 x 480 píxeles, donde la radiación de las fuentes es homogénea. Subsecuentemente, se estableció una segunda subregión de interés de 200 x 200 píxeles al centro de la primera *ROI* con el objetivo de aprovechar la sensibilidad de la cámara *CCD* y cuyas dimensiones físicas corresponden a un superficie real de 1.5 x 1.5 *cm* mostrado en la Fig. 26. Esta sub-*ROI* fue segmentada en hasta 12 *UMS*, cuantificadas mediante la Ec.28,

produciendo una nueva matriz 2D de intensidad de luz reemitida, la cual implica cambios de volumen sanguíneo, modulados en el tiempo por la frecuencia cardiaca, generando así a la señal *iPPG* de la que mostramos un ejemplo en la Fig. 30.

$$Eg_{\lambda} = \sum_k^z \sum_j^y \sum_i^x W_{kji} \quad \text{Ec.28.}$$

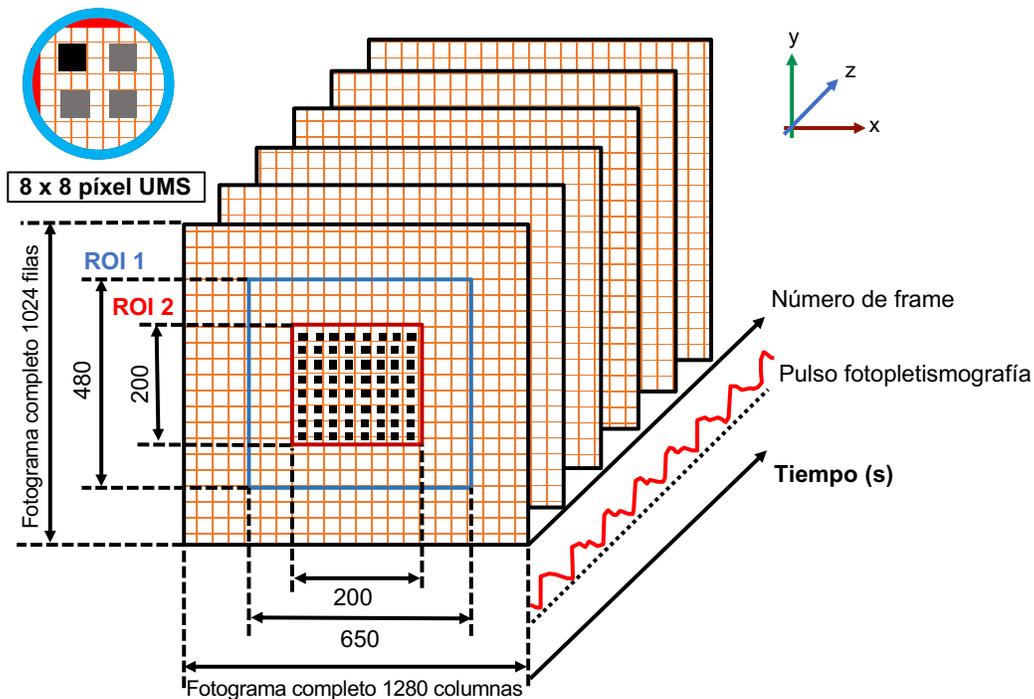


Fig. 29. Diagrama esquemático de la segmentación de las imágenes.

Con el propósito de minimizar el impacto del ruido en el análisis de señales *iPPG*, aplicamos una etapa de pre-procesamiento de la señal a través de filtros digitales de respuesta al impulso finito (*FIR*), los cuales dependen únicamente de la señal de entrada y no están influenciados por el comportamiento del filtro con muestras previas de la señal [133]. Además de que los filtros *FIR* son los más utilizados en el campo del procesado de señales biomédicas, incluido el preprocesamiento de la señal *iPPG*. Implementamos el filtro Moving Average (*MA*), el cual calcula los valores medios sobre una ventana deslizante de 15 puntos entre los elementos vecinos de la matriz 3D de intensidad de luz reemitida, obteniendo una señal *iPPG* de mayor nitidez como se muestra en la gráfica de color rojo de la Fig. 30. Además, es posible apreciar en la gráfica *iPPG* las contracciones del corazón a medida que cambia el volumen de sangre

arterial, en donde a menor volumen sanguíneo en la *UMS* mayor intensidad luminosa se registrará en la señal *iPPG*, caso contrario a mayor volumen sanguíneo en la *UMS* menor intensidad luminosa se registrará en la señal *iPPG*.

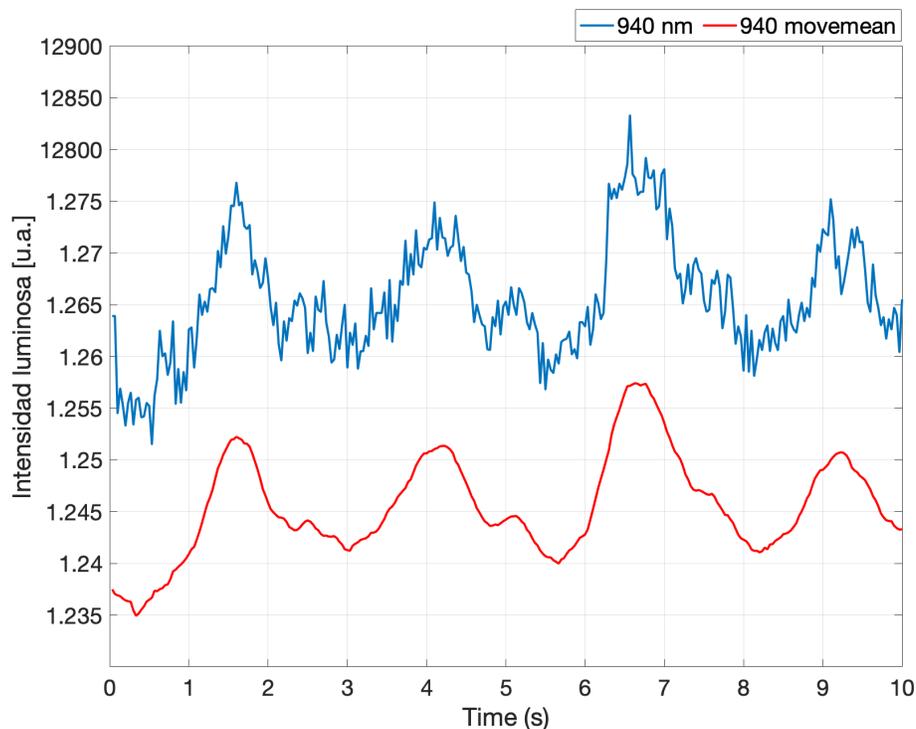


Fig. 30. Señal plestimográfica a 940 nm del dedo índice izquierdo, en color azul se muestra la señal sin procesar y en color rojo se muestra la misma señal preprocesada con el filtro *Moving Average*.

Otro de los elementos importantes a determinar fue el número de frames por segundo (*FPS*) a capturar por la cámara; necesarios para representar una señal *iPPG* con una relación de potencia, mayor en la señal y menor cantidad de ruido. Por esta razón fueron capturadas secuencias de vídeo a 10, 20 y 30 *FPS* como se puede observar en las gráficas Fig. 31.a, b y c. respectivamente. Estas señales se extrajeron del mismo voluntario, así como de la misma *UMS* con variaciones de tiempo de captura de la *CCD*. Como se puede observar en la señal *iPPG* de la gráfica c) en la Fig. 31. La Señal *iPPG* reconstruida a 30 *FPS*, muestra una mayor cantidad de detalles respecto de las gráficas a) y b) a 10 y 20 *FPS* respectivamente. Sin embargo, a pesar de que los detalles de la señal *iPPG* en la gráfica b) son menores, se evaluó la posibilidad de estimar *SaPO₂* en esta secuencia de tiempo. De forma similar, la señal *iPPG* de la gráfica a), a 10 *FPS*, a pesar de que podría descartarse debido a la mínima cantidad de

detalles que muestra la señal obtenida, fue evaluada su pertinencia en la estimación de $SaPO_2$ (ambas evaluaciones son detalladas en el subcapítulo 5.3).

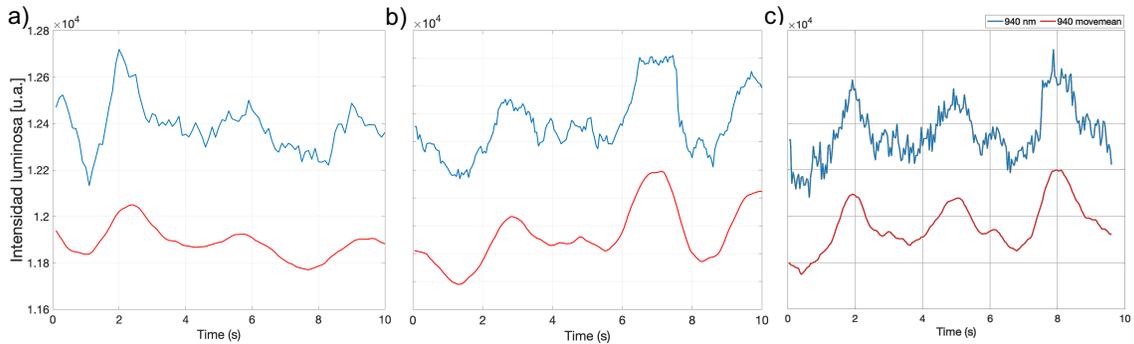


Fig. 31. Señal fotopleletismográfica en tiempos de captura de a) 10 FPS, b) 20 FPS, c) 30 FPS de la secuencia del video.

Continuando con la metodología para la estimación de $SaPO_2$, fue conveniente definir la parte variable de la señal (AC) de la parte estática (DC). Teniendo presente que la amplitud de la señal DC es afectada por la intensidad de las fuentes de luz, la sensibilidad del detector y la profundidad a la que se encuentre el sistema circulatorio en la ROI del tejido que se desea medir. Para el caso de la amplitud de la señal AC , esta es afectada por los mismos factores que la señal DC además de la perfusión, la cual es descrita comúnmente como el cambio de volumen de sangre por pulso y la saturación de oxígeno.

Para hacer comparaciones útiles entre la absorción arterial dada para $\lambda = 940 \text{ nm}$, respecto de la absorción del resto de los tejidos incluida la parte venosa del sistema circulatorio, dada para la $\lambda = 710 \text{ nm}$; es posible mostrar la diferencia de absorción a partir de la respuesta de intensidad luminosa capturada por el observador como se puede apreciar en la Fig. 32.a. Los niveles de intensidad luminosa de ambas señales son distintos, debido a la diferencia óptica incidente en cada λ que la cámara CCD es capaz de censar (ver subcapítulo 4.1). Por lo tanto, para nuestro arreglo experimental normalizamos respecto de la base DC de la señal venosa [134], usando la Ec.29. Obteniendo un escalamiento corregido de la señal AC arterial que ha dejado de ser una función de la intensidad incidente como se puede apreciar en la Fig. 32.b.

$$Hb_j = Hb_j - \left(\left(\frac{1}{n} \sum_{i=0}^n \right)_{Eg_710} - \left(\frac{1}{n} \sum_{i=0}^n \right)_{Eg_940} \right) \quad \text{Ec.29.}$$

Este proceso de escalamiento matemático en pulsioximetría convencional es realizado a través de etapas electrónicas; para ambos casos el propósito de escalamiento es compensar las variaciones de la intensidad de luz incidente y representan la absorción relativa de luz en dos longitudes de onda como se muestra en la gráfica b) de la Fig. 32. [135].

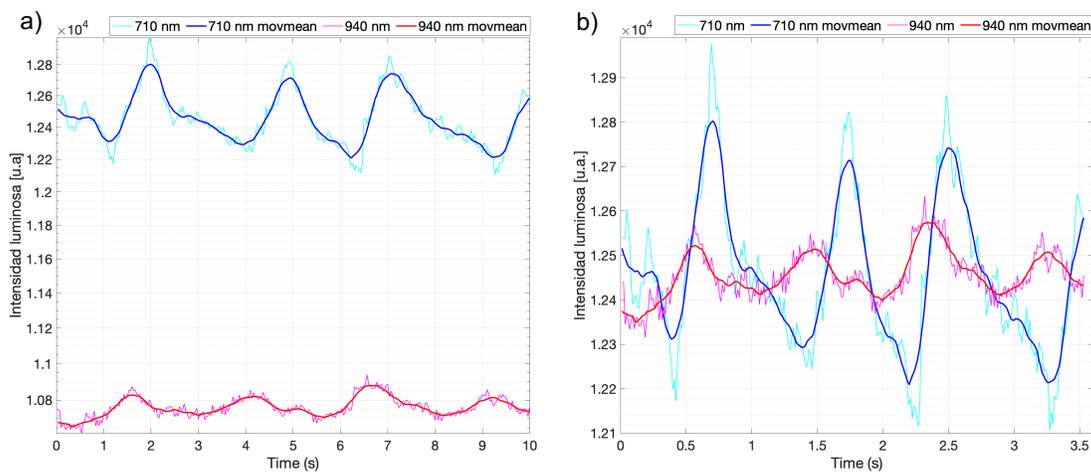


Fig. 32. a) Las gráficas muestra diferencias de amplitud, de color rojo la respuesta a 940 nm y de color azul la respuesta de 710 nm. b) Escalamiento de la señal arterial a 940 nm. Ambas gráficas son del dedo índice izquierdo.

Para comprender el origen de la *iPPG* de manera más completa, fue necesario tener una comprensión profunda de las interacciones subyacentes entre la luz y el tejido durante un ciclo cardíaco, el cual consta de dos etapas: sístole y diástole, como unidad mínima para que la sangre recorra el cuerpo a través del sistema circulatorio, incluidos todos los sitios de tejido periférico.

Capítulo V

Saturación periférica de oxígeno sin contacto

5.1 Análisis de la señal iPPG obtenida a partir de voluntarios

Los altos costos y tiempo para validar la estimación de $SaPO_2$ sin contacto, nos llevó a desarrollar una prueba experimental de concepto, cuyo objetivo fue evaluar la precisión del arreglo experimental. La prueba experimental considera un grupo de 4 voluntarios bajo los siguientes criterios de inclusión, adultos de hasta 35 años, los cuales declararon gozar de salud en el momento en el que se midieron sus niveles de $SaPO_2$; además de que ellos consideraron poseer un fototipo de piel mediterráneo; cuya singularidad de este, consiste en un ligero oscurecimiento de la piel después de exposiciones solares cortas; asimismo el fototipo de piel mediterráneo es característico de la mayor parte de la población mexicana. [136].

La prueba de concepto se compone de dos procedimientos que se ejecutan de forma simultánea en cada medición de $SaPO_2$ que se realizó en los voluntarios. El primer procedimiento consistió en medir la saturación de oxígeno periférico en el dedo medio de la mano izquierda, mediante el oxímetro de pulso comercial *Rad-5* de la empresa Masimo [137]. El segundo procedimiento consistió en irradiar el dedo índice de la mano izquierda a dos longitudes de onda 710 y 940 nm a una potencia de radiación por unidad de área de 17.53 $\mu W/cm^2$ y 52.6 $\mu W/cm^2$, respectivamente (ver subcapítulo 4.1 *Conformación del sistema de visión*). Cada radiación se realiza por debajo del límite de exposición máximo recomendado, el cual corresponde a 139 $\mu W/cm^2$ para radiaciones ópticas artificiales entre 700 y 1050 nm [138]. Las señales producidas por la reemisión óptica del oxígeno periférico son captadas por medio de la cámara CCD a través del tiempo, como se puede ver en la Fig. 33. La característica principal de estas imágenes es que se han adquirido como imágenes crudas sin procesar para lo cual se deshabilitó la ganancia automática, corrección de gamma, corrección de niveles oscuros y correcciones de píxeles defectuosos al momento de integrar la imagen; configurados de forma predeterminada en el software de la cámara.

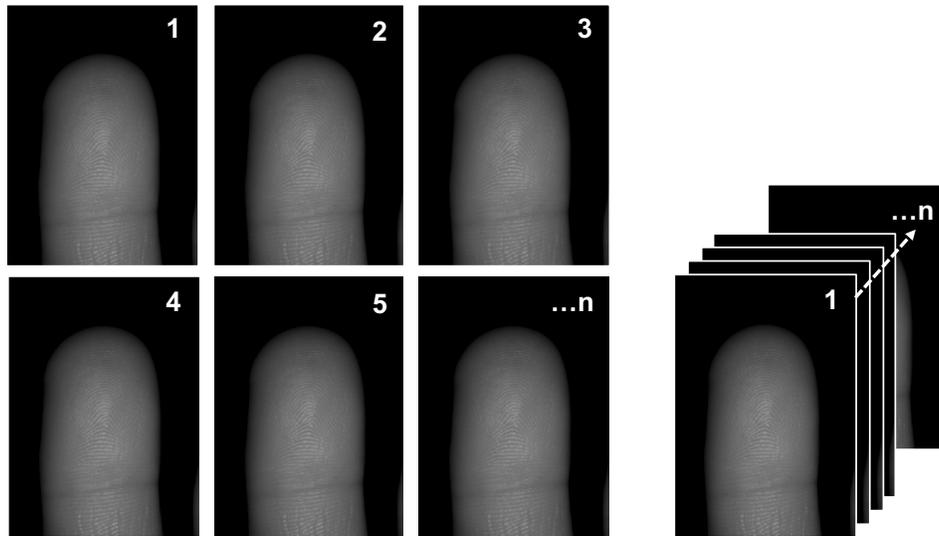


Fig. 33. *Imágenes iPPG adquiridas en función del tiempo de dedo índice izquierdo a 710 nm.*

5.2 Estimaciones de saturación de oxígeno periférico en un dedo índice

Los sistemas respiratorio y cardiovascular tienen la función de transportar y proporcionar oxígeno a los tejidos del cuerpo y, sin el correcto suministro de oxígeno, las células no podrán realizar sus funciones metabólicas. Dicha función se realiza a través de la sangre de nuestro organismo, la cual es descrita como un tejido conectivo en forma de fluido, que es responsable de transportar oxígeno, nutrientes y hormonas, a los tejidos del cuerpo humano y al mismo tiempo, elimina los productos de desecho metabólicos como el dióxido de carbono, además de regular el pH y la temperatura corporal [139,140].

Los cambios de intensidad de luz detectada en un ciclo cardíaco de sístole a diástole son representados por la señal *AC iPPG*, mientras que la intensidad detectada de la parte no pulsátil del tejido es representada por la señal *DC iPPG* (ver 2.3.1 *Fotoplestismografía*). Dichos cambios son relacionados por la ecuación de relación de absorbancias Ec.30, o también conocida como relación de intensidad reemitida hacia el detector “*R*” para dos longitudes de onda diferentes [113,115].

$$R = \frac{PPG_{AC_{\lambda 1}} / PPG_{DC_{\lambda 1}}}{PPG_{AC_{\lambda 2}} / PPG_{DC_{\lambda 2}}} \quad \text{Ec.30.}$$

La relación de absorbancias R es un parámetro fundamental en la oximetría de pulso, debido a que una vez que la relación de absorbancias se deriva de las señales $iPPG$ y a través de curvas de calibración empíricas, es posible relacionar R con la saturación de oxígeno arterial. Para el caso de nuestro sistema, la evaluación preliminar se llevó a cabo mediante el pulsioxímetro portátil *Rad-5*, el cual cuenta con dos sensores reutilizables con el que se midió la $SaPO_2$ en el grupo de voluntarios, previamente descrita la metodología en el subcapítulo 5.1, y con la cual fueron capturadas las secuencias de vídeo, para posteriormente extraer de estas la señal $iPPG$ (ver 4.2 *Señal plestimográfica a partir de imágenes iPPG*), además del cálculo de R mediante Ec.30, en matrices de hasta de 4×4 *UMS*. De la misma forma en como lo reportó Michael W. [135], relacionamos R con la saturación de oxígeno arterial, a partir de la gráfica que el reporta y a través de extrapolaciones lineales, alimentadas con los datos de $SaPO_2$ del grupo de voluntarios obtenidos con el *Rad-5* de la empresa Masimo, se calculo la redistribución de la relación R o curva de calibración gráfícada en color negro en la Fig. 34; limitando la curva de calibración de $SaPO_2$ a valores entre 100 y 80%.

Posterior a la estimación de la curva de calibración se prosiguió con el cálculo de los coeficientes de la ecuación de ajuste de la Ec. 31, que mejor describen el comportamiento de la curva de calibración. Haciendo notar que estos coeficientes son específicos para nuestro arreglo experimental.

$$S = U_1 R + U_2 \quad \text{Ec.31.}$$

Los coeficientes que reportaron una buena precisión a estimaciones de $SaPO_2$ en el dedo índice izquierdo para el grupo de voluntarios; son mostrados en la la Ec. 32 y graficados en color azul en la Fig. 34.

$$SaPO_2 = -16R + 110 \quad \text{Ec.32.}$$

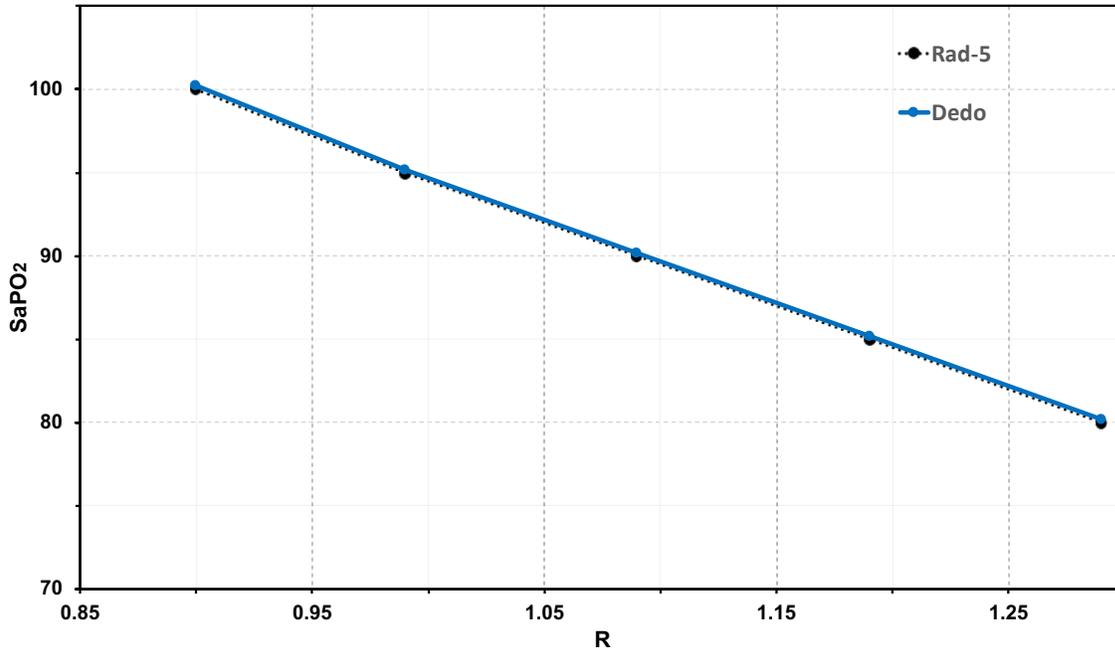


Fig. 34. Gráfica de color negro representa la curva de calibración de $SaPO_2$, así como en la gráfica de color azul representa los coeficientes de la ecuación de ajuste para estimaciones de $SaPO_2$ en el dedo índice.

Los coeficientes de la Ec.32, son el resultado de un enfoque empírico que proporciona la mejor predicción de $SaPO_2$ con una exactitud $\pm 1\%$ y tolerante al movimiento, respecto al sistema de referencia *Rad-5* que empleamos de la empresa Masimo.

5.3 Estimaciones de saturación de oxígeno en el dorso de la mano

Una de las cualidades de estimar $SaPO_2$ sin contacto y que teóricamente suponemos, es posible con el arreglo experimental propuesto realizar estimaciones de $SaPO_2$ en otras ROI del cuerpo utilizando las mismas configuraciones del arreglo experimental y solo adecuando los coeficientes a la ecuación de ajuste.

Para probar dicho supuesto, irradiamos la parte dorsal de la mano izquierda con los mismos valores de configuración empleados en las radiaciones del dedo índice, enfocando el centro de la imagen en dos de las tres arterias interóseas metacarpianas dorsales provenientes de la red dorsales del carpo de la arteria cubital como se observa en la Fig, 35.a. Las imágenes

reconstruidas a partir de las reemisiones ópticas se muestran en la Fig. 35.b. Estas imágenes conservan la característica de adquisición de ser imágenes crudas sin procesar.

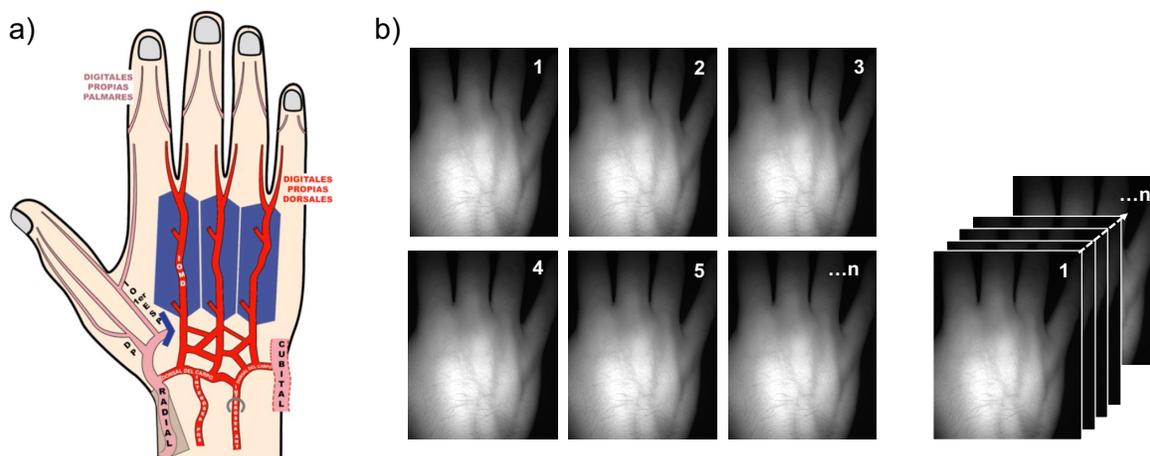


Fig. 35. a). Esquema de arterias interóseas metacarpianas dorsales de la mano [24], b). Imágenes iPPG adquiridas en función del tiempo de dedo índice izquierdo a 710 nm.

De igual forma que en la estimación de $SaPO_2$ en el dedo índice, los cambios de intensidad de luz reemitida en un ciclo cardíaco de sístole a diástole son representados por la señal iPPG a ambas longitudes de onda, como se muestra en la Fig. 36.

Los cambios de intensidad de luz detectada en cada ciclo cardíaco entre sístole y diástole son representados por la parte AC de la señal pulsátil, mientras que la parte DC de la señal representa el tejido no pulsátil (ver 2.3.1 Fotoplestismografía). Dichos cambios son relacionados por “R” Ec.30, a dos longitudes de onda diferentes [113-115].

Con la relación de proporciones R es posible estimar la $SaPO_2$ de la misma forma en la que se estimó la $SaPO_2$ en un dedo índice para lo cual se realizó una evaluación preliminar de $SaPO_2$ mediante el pulsioxímetro portátil Rad-5 en el grupo de voluntarios, y posteriormente se radió la parte dorsal de la mano izquierda, así como la captura de las secuencias de video, de donde se extrajo la señal iPPG (ver 4.2 Señal plestimográfica a partir de imágenes iPPG).

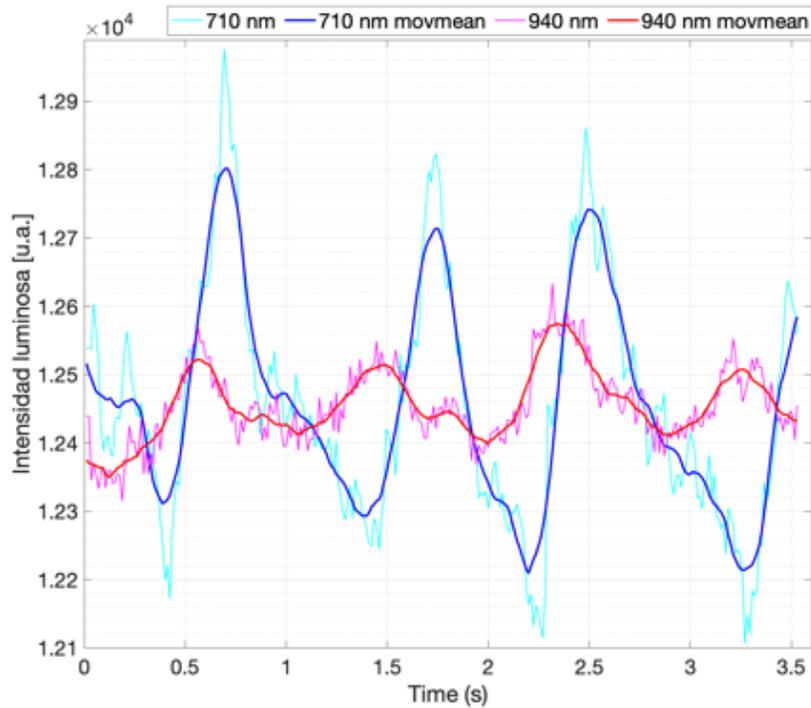


Fig. 36. Señal PPG reconstruida a partir de los cambios de intensidad de luz reemitida y capturada por la cámara CCD.

De forma similar a la estimación de $SaPO_2$ en el dedo índice, calculamos los coeficientes de la Ec.33, que mejor describen el comportamiento de la curva de calibración reportada por Michael W. y recalculada mediante extrapolaciones lineales alimentadas con los datos de $SaPO_2$ del Rad-5.

$$SaPO_2 = -19R + 111 \quad \text{Ec.33.}$$

Los coeficientes de la Ec.33. reportan una buena precisión a estimaciones de $SaPO_2$ en el dorso de la mano izquierda para el grupo de voluntarios, como se aprecia en la gráfica de color rojo de la Fig. 37. La cual se obtuvo mediante extrapolaciones lineales alimentadas con los datos de $SaPO_2$ obtenidos a partir de la Ec.33, en el grupo de voluntarios.

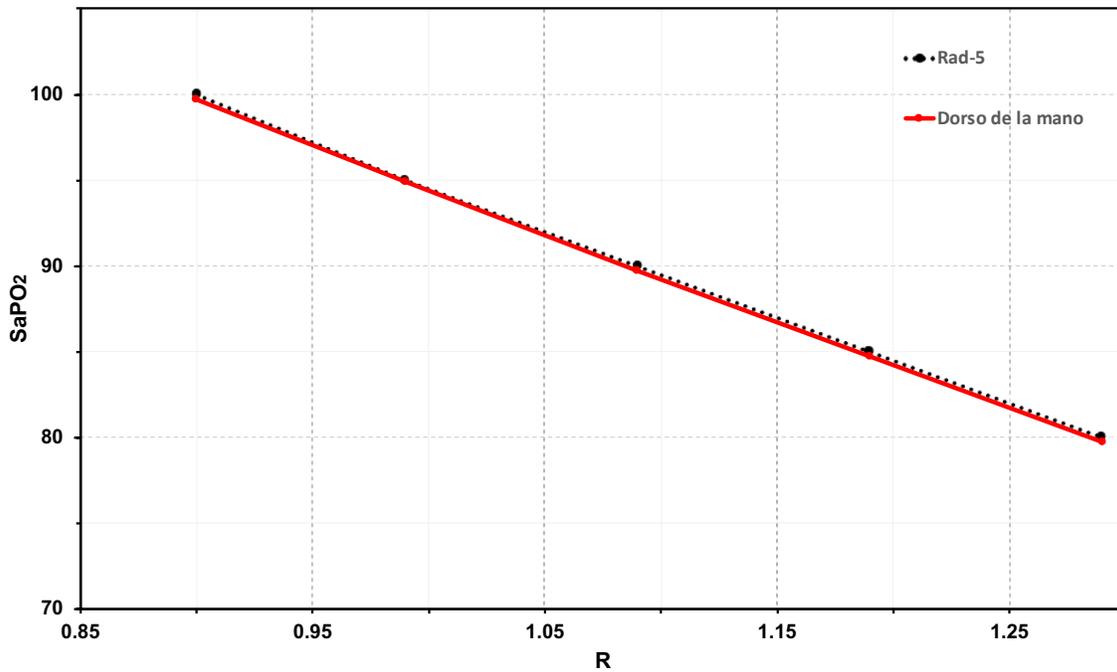


Fig. 37. Gráfica de color negro representa la curva de calibración de SaPO₂, así como en la gráfica de color rojo se representan el ajuste al modelo lineal para las estimaciones de SaPO₂ en dedo índice.

Capítulo VI

Conclusiones y trabajo futuro

En este trabajo de investigación se desarrolló un instrumento para estimar la saturación de oxígeno periférico sin contacto sobre piel humana, a través de la técnica de espectroscopia de reflectancia difusa, inicialmente se realizaron estudios de interacción entre luz y tejido biológico a partir de simulaciones Monte Carlo multicapa (MCML). Estas simulaciones proporcionaron valiosos conocimientos sobre los fenómenos que se producen en dicha interacción, derivando en análisis de la concentración de melanina presente en la piel como una variable modificadora del comportamiento de luz.

También se desarrolló una metodología de diseño de un modelo numérico de tejido biológico, la cual mimetiza la distribución de las propiedades ópticas de un tejido específico, con el objetivo de analizar los fenómenos que se producen en la interacción entre la luz y el tejido en la estimación de $SaPO_2$. Definiendo, que para mimetizar un tejido biológico a su representación numérica, esta debe considerar la mayor cantidad de componentes estructurales que integran al tejido biológico para que, al calcular los procesos de interacción entre luz y tejido dentro de la simulación computacional, esta obtenga resultados de mayor precisión.

Bajo esta premisa se diseñaron seis representaciones numéricas de tejido de piel humana a diferentes concentraciones de melanina. Las cuales fueron radiadas con fuentes de luz monocromáticas en el rango de 300 - 1000 nm , dentro de la simulación *MCML*. Las soluciones resueltas en el tiempo mostraron que, la atenuación óptica es función de la concentración de melanina, así como la λ con la que se radia. Encontramos que a λ cortas entre 300 y 750 nm , la melanina se comporta como una barrera óptica de alta densidad que evita la penetración de la luz hacia la dermis en pieles con alta concentración de melanina (fototipo V y VI). Caso contrario, en pieles con baja concentración de melanina, esta se comporta como una barrera semitransparente (fototipo I y II), permitiendo el paso de la luz hacia la dermis. Sin embargo, a λ largas entre 800 y 1000 nm , el efecto de atenuación por

parte de la melanina decrece exponencialmente, así como la diferenciación entre las pigmentaciones de piel.

Tras comprender las afectaciones ópticas provocadas por las pigmentaciones de la piel, evaluamos su impacto en la estimación de saturación periférica de oxígeno, en donde encontramos que las variaciones de $SaPO_2$ entre los diferentes fototipos de piel están bien diferenciados; provocando sobrestimaciones de $SaPO_2$, cuando el instrumento se ha calibrado en fototipos V y VI; caso contrario provoca subestimaciones de $SaPO_2$ cuando el instrumento se calibró en fototipos I y II [141]. Tomando en cuenta el factor de atenuación de la melanina para cada fototipo de piel, así como la sobre-estimación y subestimación de $SaPO_2$ que esta provoca; fue elegido un par de $\lambda_1 = 710 \text{ nm}$ y $\lambda_2 = 940 \text{ nm}$ con base en la premisa de tener una menor atenuación provocada por la concentración de melanina, garantizando que la luz que penetra hacia la dermis alcance los lechos vasculares.

Posterior al estudio de concentración de melanina en piel humana y sus implicaciones en la estimación de $SaPO_2$. Fue posible establecer el diseño y fabricación del par de fuentes de iluminación monocromática LED a λ_1 y λ_2 ; además de la electrónica de control. Así también, se establecieron los requerimientos necesarios de responsividad que la cámara de carga acoplada (CCD) que debiese poseer con respecto a λ_1 y λ_2 empleadas en la estimación de $SaPO_2$.

Sin embargo, dado que la responsividad de la cámara CCD es 3 veces mayor en λ_1 respecto a λ_2 , se implementó un incremento de potencia para λ_2 , proporcional a responsividad de λ_1 , cuyo objetivo consistió en compensar el nivel de sensibilidad de la cámara; debido a la importancia que representa esta variable en la estimación de $SaPO_2$.

Con la conformación del sistema de visión fue necesario validar la capacidad de estimar saturación de oxígeno (SaO_2), así como su caracterización a partir de las imágenes que el sistema había adquirido. Para lo cual se diseñó y fabricó un símil líquido artificial de hemoglobina oxigenada (HbO_2), que mimetiza las propiedades ópticas de absorción de esta. A partir de este símil se demostró la capacidad de detección que tiene el sistema en

mediciones de SaO_2 con base en el símil de HbO_2 . Haciendo notar que las estimaciones de SaO_2 se realizaron bajo una técnica de procesamiento innovadora, la cual contempla segmentos de unidades mínimas de superficie (*UMS*) en arreglos matriciales de 4 x 4 que determinan valores típicos de la matriz; fijando la resolución del sistema de visión en hasta 0.1% en mediciones de SaO_2 .

Posterior a la validación del sistema de visión, se desarrolló e implementó una prueba experimental de concepto en un grupo de cuatro voluntarios, los cuales declararon gozar de salud en el momento en el que se midieron sus niveles de $SaPO_2$, además de poseer un fototipo de piel mediterráneo. Inicialmente, se midió su $SaPO_2$ en el dedo índice izquierdo a través del oxímetro de pulso comercial *Rad-5* y posteriormente se midió con el sistema de visión; con una exactitud $\pm 1\%$ respecto al *Rad-5* con una buena tolerancia al movimiento. Además, también se estimó la $SaPO_2$ en la parte dorsal de la mano izquierda, de forma similar a como se estimó $SaPO_2$ en el dedo índice, presentando la misma exactitud y tolerancia al movimiento. La finalidad de utilizar las mediciones realizadas con el *Rad-5* es para que estas se utilicen como referencia de calibración para el sistema de visión.

Confirmando la capacidad del sistema de visión para estimar $SaPO_2$ a través de imágenes espectroscópicas de reflectancia difusa en dos *ROI* distintas del cuerpo humano, utilizando las mismas configuraciones del sistema y únicamente adecuando los coeficientes de ajuste respecto de la curva de calibración. Esto presenta una ventaja de robustez de las técnicas de procesamiento empleadas y descritas a lo largo del trabajo.

Finalmente, durante el desarrollo del presente trabajo de investigación se identificaron ejes temáticos poco explorados, los cuales pueden ser la base de trabajos futuros de investigación. En el caso de los tejidos numéricos, analizados a través de simulaciones Monte Carlo multicapa, es posible ampliar el diseño a nuevos tejidos inmersos en problemáticas, por citar un ejemplo la arterioesclerosis, una afección la cual produce acumulación de placa en el interior de las arterias y una de la principal causa de muerte en los Estados Unidos y México; entre otros tejidos inmersos en problemas de salud. Respecto de los símiles ópticos utilizados para imitar la distribución de luz de un tejido biológico, es posible ampliar los diseños hasta

ahora implementados como herramientas de calibración o para registrar una medición de referencia en dispositivos de mediciones ópticas. Desde la perspectiva de la metodología de procesamiento de imágenes, es viable explorar nuevas técnicas de procesamiento de imágenes, así como de procesamiento de señales que incrementen la sensibilidad del sistema y que permitan incorporar mediciones de desórdenes de coagulación o de plaquetas. Con relación a la validación del sistema de visión, consideramos necesario ampliar las estimaciones de $SaPO_2$, a un mayor número de voluntarios con pigmentación de piel diversa, para robustecer la estimación de $SaPO_2$ en todos los fototipo de piel.

Por lo que corresponde a la aplicabilidad del sistema de visión en estimaciones de saturación de oxígeno periférico sin contacto, a través de espectroscopía de reflectancia difusa y como perspectiva a mediano plazo; es posible estimar $SaPO_2$ en zonas del cuerpo como la cara, el cuello, el antebrazo e incluso los pies, y en todas aquellas zonas en donde el sistema circulatorio se encuentre a poca profundidad. También es posible ejecutar mapeos de $SaPO_2$ sobre heridas de pie diabético que aporten información respecto del estado de oxigenación sobre la herida. Dicha información contribuiría en un mejor diagnóstico por parte del personal médico, reduciendo los tiempos de cicatrización, así como la reducción de costos inherentes a los tratamientos del padecimiento.

REFERENCIAS

- [1]. Severinghaus, J.W. (1986). Historical Development of Oxygenation Monitoring. In: Payne, J.P., Severinghaus, J.W. (eds) Pulse Oximetry. Springer, London. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-1423-9_1
- [2]. Nicolai, L. 1932. Über Sichtbarmachung, Verlauf und chemische Kinetik der Oxyhemoglobinreduktion im ebenen Gewebe, besonders in der menschlichen. Arch Ges Physiol, 229, 372-389.
- [3]. Severinghaus, J.W., Astrup, P.B., 1986. History of blood gas analysis. VI. Oximetry. J. Clin. Monit. 2, 270.
- [4]. Matthes K (1935) Untersuchungen über die Sauerstoffsättigungen des menschlichen Arterienblutes. Arch Exp Pathol Pharmacol 179: 698-711.
- [5]. Kramer K (1935) Ein Verfahren zur fortlaufenden Messung des Sauerstoffgehaltes im stromenden Blute an uneröffneten Gefassen. Z Bioi 96: 61-75.
- [6]. Kramer K (1934) Bestimmung des Sauerstoffgehaltes und der Hiirnoglobin Konzentration in Hiimoglo-binlosungen und hiirnolysierten Blut auf lichtelektrischen Wege. Z Bioi 95: 126-134.
- [7]. Matthes K, Gross F (1939a) Untersuchungen über die Absorption von rotem und ultrarotem Licht durch kohlenoxydgesättigtes und reduziertes Blut. Arch Exp Pathol Pharmacol 191: 369.
- [8]. Matthes K, Gross F (1939b) Fortlaufende Registrierung der Lichtabsorption des Blutes in zwei verschiedenen Spektralbezirken. Arch Exp Pathol Pharmacol 191: 381.
- [9]. Millikan GA (1942) The oximeter, an instrument for measuring continuously oxygen saturation of arterial blood in man. Rev Sci Instrum 13: 434-444.
- [10]. Hartman FW, Behrmann VG, Chapman FW (1948) Photoelectric oxyhemograph: continuous method for measuring oxygen saturation of blood. Am J Clin Pathol 18: I.
- [11]. Colman CH, Longmuir IS (1963) A new method for registration of oxyhemoglobin dissociation curves. J Appl Physiol 18: 420-423.
- [12]. Wieringa F. P., Mastik F., van der Steen A. F. W., "Contactless multiple wavelength photoplethysmographic imaging: a first step toward "SpO2 camera" technology," Ann. Biomed. Eng. 33(8), 1034–1041 (2005). 10.1007/s10439-005-5763-2.
- [13]. Humphreys K., Ward T., Markham C., "Noncontact simultaneous dual wavelength photoplethysmography: a further step toward noncontact pulse oximetry," Rev. Sci. Instrum. 78(4), 044304 (2007). 10.1063/1.2724789.
- [14]. Kong L., Zhao Y., Dong Y., Jian Y., Jin X., Li B., Feng Y., Liu M., Liu X., Wu H., "Non-contact detection of oxygen saturation based on visible light imaging device using ambient light," Opt. Express 21(15), 17464–1771 (2013). 10.1364/OE.21.017464.
- [15]. Challoner, A.V.J., Ramsay, C.A., 1974. A photoelectric plethysmograph for the measurement of cutaneous blood flow. Phys. Med. Biol. 19 (3), 317.

- [16]. Barrett, K.E., Barman, S.M., Boitano, S., 2010. *Ganong's Review of Medical Physiology*. McGraw Hill, New Delhi.
- [17]. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201:1299–300.
- [18]. Glenny RW, Robertson HT: Spatial distribution of ventilation and perfusion: mechanisms and regulation. *Compr Physiol* 1:375, 2011.
- [19]. Guazzi M: Alveolar-capillary membrane dysfunction in heart failure: evidence of a pathophysiologic role. *Chest* 124:1090, 2003.
- [20]. John E. Hall, *E Tratado de fisiología médica*, Ed. 13, 2016 Elsevier. Cap. 38, Pp. 505.
- [21]. Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. Philadelphia: WB Saunders, 1 973.
- [22]. Hall JE: Integration and regulation of cardiovascular function. *Am J Physiol (Adv Physiol Educ)* 22:s1 74, 1 999.
- [23]. Chirinos JA: Arterial stiffness: basic concepts and measurement techniques. *J Cardiovasc Transl Res* 5:255, 201 2.
- [24]. Richar Paredes-Orue, *Uso de colores en ilustraciones de anatomía para relacionar estructuras, función y patología en el aprendizaje de anatomía humana*, FEM: Revista de la Fundación Educación Médica, Vol. 22:4 2019. <https://dx.doi.org/10.33588/fem.224.1002>
- [25]. Tortora, G.J., Derrickson, B.H., 2009. *Principles of anatomy and physiology*. Wiley, New York City, New York, USA.
- [26]. Scanlon, V.C., Sanders, T., 2007. *Essentials of Anatomy and Physiology*. FA Davis Company, Philadelphia, Pennsylvania, USA.
- [27]. John E. Hall, *E Tratado de fisiología médica*, Ed. 13, 2016 Elsevier. Cap. 38, Pp. 523.
- [28]. Tortora, G.J., Derrickson, B.H., 2009. *Principles of anatomy and physiology*. Wiley, New York City, New York, USA.
- [29]. Jacques S L 1996, *Origins of tissue optical properties in the UVA, visible and NIR regions*, OSA TOPS on *Advances in Optical Imaging and Photon Migration* vol 2 ed R R Alfano and J G Fujimoto (Washington DC: Optical Society of America) pp 364–71.
- [30]. S. T. Motonori Doi, *Spectral estimation of human skin color using the Kubelka-Munk theory, Hardcopy, and Applications* 5008 (2003) 1. <https://doi.org/10.1117/12.472026>
- [31]. K. Stenn, *The skin*, *Cell and Tissue Biology* 1 (1988) 541
- [32]. G. Odland, *Structure of the skin*, *Physiology, Biochemistry and Molecular Biology of the skin* 1 (1991) 3.
- [33]. V. J. H. Michaela Brenner, *The Protective Role of Melanin Against UV Damage in Human Skin*, *Photochemistry and Photobiology* 84 (2007) 539.
- [34]. S. J. M. I. V. Meglinsky, *Modelling the sampling volume for skin blood oxygenation*, *Medical and Biological Engineering and Computing* 39 (2001) 44.

- [35]. S. L. Jacques, Origins of tissue optical properties in the UVA visible, and NIR regions, *Advances in Optical Imaging and Photon Migration* 2 (1996) 364
- [36]. S. D. Pierre Agache, *Subcutis Metrology, Agache's Measuring the Skin* 1 (2017) 669.
- [37]. S. L. Jacques, Optical properties of biological tissues: A review, *Physics in Medicine and Biology* 58 (2013) 37.
- [38]. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. *The Feynman lectures on physics*, vol. 1. Reading: Addison-Wesley Publishing Company; 1964.
- [39]. Baranoski GVG, Krishnaswamy A. *Light and skin interactions simulations for computer graphics applications*. Amsterdam: Morgan Kaufmann; 2010.
- [40]. V. V. Tuchin, *Selected Papers on Tissue Optics: Applications in Medical Diagnostics and Therapy*, vol. MS102, SPIE Press, Bellingham, W A, 1994.
- [41]. B. Chance, M. Cope, E. Gratton, N. Ramanujam, and B. Tromberg, "Phase Measurement of Light Absorption and Scatter in Human Tissue," *Rev. Sci. Instrum.*, vol. 69, no. 10, 1998, pp. 3457–3481.
- [42]. Van de Graaff KM. *Human anatomy*. 4th ed. Dubuque: William C Brown; 1995.
- [43]. Bruls WAG, van der Leun JC. Forward scattering properties of human epidermal layers. *Photochem Photobiol.* 1984;40:231–41.
- [44]. Kollias N, Sayre RM, Zeise L, Chedekel MR. Photoprotection by melanin. *J Photochem Photobiol B.* 1991;9:135–60.
- [45]. Jacques SL. Origins of tissue optical properties in the UVA, visible and NIR regions. In: Alfando RR, Fujimoto JG, editors. *OSA TOPS on advances in optical imaging and photon migration*. 2nd ed. Washington, DC: Optical Society of America; 1996. p. 364–9.
- [46]. Chedekel MR. Photophysics and photochemistry of melanin. In: Zeise L, Chedekel MR, Fitzpatrick TB, editors. *Melanin: its role in human photoprotection*. Overland Park: Valdenmar Publishing Company; 1995. p. 11–22.
- [47]. Federici JF, Guzelsu N, Lim HC, Jannuzzi G, Findley T, Chaudhry HR, Ritter AB. Noninvasive light-reflection technique for measuring soft-tissue stretch. *Appl Optics.* 1999;38(31):6653–60.
- [48]. Anderson RR, Parrish JA. Optical properties of human skin. In: Regan JD, Parrish JA, editors. *The science of photomedicine*. New York: Plenum Press; 1982. p. 147–94.
- [49]. Bashkatov AN, Genina EA, Kochubey VI, Tuchin VV. Optical properties of human skin, subcutaneous and mucous tissues in the wavelength range from 400 to 2000 nm. *J Phys D Appl Phys.* 2005;38:2543–55.
- [50]. S.L. Jacques, "Laser-Tissue Interactions", given at Short Course 29, SPIE Photonics West Conference, San Francisco, Feb.2,2020.
- [51]. Nave, R. "Properties of Molecules." *HyperPhysics*, Georgia State University, 7 December 2022.
- [52]. PW Atkins, "Physical Chemistry," p. 576, W.H. Freeman and Co., 1978.

- [53]. “15.2: Vibration-Rotation Transitions.” Chemistry LibreTexts, Libretxts, 7 December 2020. CIE 2011) Commission Internationale de L’Eclairage. ILV: international lighting vocabulary, new. Vienna, Austria: CIE Central Bureau. 2011. Report No.: CIE S 017/E:2011
- [54]. Alaluf S, Atkins D, Barret K, Blount M, Carter N, Heath A. The impact of epidermal melanin on objective measurements of human skin color. *Pigment Cell Res.* 2002c;15:119–26.
- [55]. Chedekel MR. Photophysics and photochemistry of melanin. In: Zeise L, Chedekel MR, Fitzpatrick TB, editors. *Melanin: its role in human photoprotection*. Overland Park: Valdenmar Publishing Company; 1995. p. 11–22.
- [56]. Jacques SL. Origins of tissue optical properties in the UVA, visible and NIR regions. In: Alfando RR, Fujimoto JG, editors. *OSA TOPS on advances in optical imaging and photon migration*. 2nd ed. Washington, DC: Optical Society of America; 1996. p. 364–9.
- [57]. Hennessy A, Oh C, Diffey B, Wakamatsu K, Ito S, Rees J. Eumelanin and pheomelanin concentrations in human epidermis before and after UVB irradiation. *Pigment Cell Res.* 2005;18:220–3.
- [58]. T. Fitzpatrick, *Soleil et peau*, *J. Med. Esthet.* 2 (1975) 33–34.
- [59]. D. G. Jose A. Iglesias-Guitian, Carlos Aliaga, A Biophysically- Based Model of the Optical Properties of Skin Aging, *Computer Graphics Forum*, 2015, 34:2, 45-55. <https://doi.org/10.1111/cgf.12540>.
- [60]. Jacques SL. Origins of tissue optical properties in the UVA, visible and NIR regions. In: Alfando RR, Fujimoto JG, editors. *OSA TOPS on advances in optical imaging and photon migration*. 2nd ed. Washington, DC: Optical Society of America; 1996. p. 364–9.
- [61]. Chance, B., J. S. Leigh, H. Miyake et al. 1988. Comparison of time-resolved and time-unresolved measurements of deoxyhemoglobin in brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 85(14):4971–4975.
- [62]. Delpy, D. T. and M. Cope. 1997. Quantification in tissue near-infrared spectroscopy.
- [63]. Yoshiya I, Shimada Y, Tanaka K. Spectrophotometric monitoring of arterial oxygen saturation at the fingertip. *Med Biol Eng Comput* 1980;18: 27–32.
- [64]. Williams ML, Hincenbergs M, Holbrook KA. Skin lipid content during early fetal development. *J Invest Dermatol.* 1988;91:263–8.
- [65]. Jacques JA, Kuppenheim F, Dimitroff M, McKeehan W, Huss J. Spectral reflectance of human skin in the region 0.7–2.6 μ . *J Appl Physiol.* 1995b;8:297–9.
- [66]. McGhie, B.S.; Aldrich-Wright, J.R. Photoactive and Luminescent Transition Metal Complexes as Anticancer Agents: A Guiding Light in the Search for New and Improved Cancer Treatments. *Biomedicines* 2022, 10, 578. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10030578>
- [67]. Barrett, K.E., Barman, S.M., Boitano, S., 2010. *Ganong’s Review of Medical Physiology*. McGraw Hill, New Delhi.

- [68]. Aoyagi, Takuo, et al. "Apparatus for Calibrating Pulse Oximeter." Patent 5278627. January 11, 1994.
- [69]. Kyriacou, P.A., 2005. Pulse oximetry in the oesophagus. *Physiol. Meas.* 27 (1), p.R1.
- [70]. Allen, J., 2007. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiol. Meas.* 28, R1–R39
- [71]. Alian, A.A., Shelley, K.H., 2014. Photoplethysmography. *Best practice & research clinical anaesthesiology. Hemodyn. Monit. Dev.* 28, 395–406.
- [72]. Kyriacou, P.A., 2005. Pulse oximetry in the oesophagus. *Physiol. Meas.* 27 (1), p.R1.
- [73]. Moyle, J.T.B., 2002. *Pulse Oximetry*, 2nd ed., BMJ, London, UK.
- [74]. Gamrah, M.A., Xu, J., El Sawy, A., Aguib, H., Yacoub, M., Parker, K.H., 2020. Mechanics of the dicrotic notch: an acceleration hypothesis. *Proc. Inst. Mech. Eng., Part H* 234 (11), 1253–1259.
- [75]. Allen, J., 2007. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiol. Meas.* 28, R1–R39.
- [76]. Castaneda, D., Esparza, A., Ghamari, M., Soltanpur, C., Nazeran, H., 2018. A review on wearable photoplethysmography sensors and their potential future applications in health care. *Int. J. Biosens. Bioelectron.* 4, 195–202.
- [77]. Budidha, K., Rybynok, V., Kyriacou, P.A., 2018. Design and development of a modular, multichannel photoplethysmography system. *IEEE Trans. Instrument. Meas.* 67 (8), 1954–1965.
- [78]. Hertzman, A.B., Dillon, J.B., 1940. Distinction between arterial, venous and flow components in the photoelectric plethysmography in man. *Am. J. Physiol.* Content 130, 177–185.
- [79]. Tamura, T., Maeda, Y., Sekine, M., Yoshida, M., 2014. Wearable photoplethysmographic sensors—past and present. *Electronics* 3, 282–302.
- [80]. Hassan, M.A., et al., 2017. Heart rate estimation using facial video: a review. *Biomed. Signal Process. Control* 38, 346–360 j.bspc.2017.07.004.
- [81]. Beer, A., 1852. Bestimmung der absorption des rothen lichts in farbigen flüssigkeiten: *Annalen der Physik* 162, 78–88.
- [82]. [82] Chatterjee, S., Abay, T.Y., Phillips, J.P., Kyriacou, P.A., 2018. Investigating optical path and differential path-length factor in reflectance photoplethysmography for the assessment of perfusion. *J. Biomed. Opt.* 23 (1).
- [83]. Delpy, D.T., Cope, M., Zee, P.van der, Arridge, S., Wray, S., Wyatt, J., 1988. Estimation of optical path-length through tissue from direct time of flight measurement. *Phys. Med. Biol.* 33, 1433–1442.
- [84]. Hiraoka, M., Firbank, M., Essenpreis, M., Cope, M., Arridge, S.R., Zee, P., van der, Delpy, D.T., 1993. A Monte Carlo investigation of optical pathlength in inhomogeneous tissue and its application to near-infrared spectroscopy. *Phys. Med. Biol.* 38, 1859–1876.
- [85]. Nitzan, M., Engelberg, S., 2009. Three-wavelength technique for the measurement of oxygen saturation in arterial blood and in venous blood. *J. Biomed. Opt.* 14, 024046.

- [86]. Chatterjee, S., Kyriacou, P., 2019. Monte Carlo analysis of optical interactions in reflectance and transmittance finger photoplethysmography. *Sensors* 19 (789).
- [87]. Webster, J.G., 1997. *Design of Pulse Oximeters*. CRC Press, Boca Raton, Florida, USA.
- [88]. Moyle, J.T.B., 2002. *Pulse Oximetry*, 2nd ed., BMJ, London, UK.
- [89]. Nitzan, M., Taitelbaum, H., 2008. The measurement of oxygen saturation in arterial and venous blood. *IEEE Instrument. Meas. Maga.* 11, 9–15.
- [90]. Chatterjee, S., Budidha, K., Kyriacou, P.A., 2020. Investigating the origin of photoplethysmography using a multiwavelength Monte Carlo model. *Physiol. Meas.* 41, 084001. <https://doi.org/10.1088/1361-6579/aba008>.
- [91]. Chatterjee, S., Phillips, J.P., Kyriacou, P.A., 2017. Investigating optical path in reflectance pulse oximetry using a multilayer Monte Carlo model. In: Brown, J.Q., van Leeuwen, T.G. (Eds.), Presented at the European Conferences on Biomedical Optics <https://doi.org/10.1117/12.2281612>
- [92]. Wilson BC and Adam G. A Monte Carlo model for the absorption and flux distributions of light in tissue. *Med. Phys.* 10:824–830 (1983).
- [93]. Keijzer M, Jacques SL, Prahl SA, and Welch AJ. Light distributions in artery tissue: Monte Carlo simulations for finite-diameter laser beams. *Lasers Surg. Med.* 9:148–154 (1989).
- [94]. Prahl, SA, Keijzer, Jacques SL, and Welch AJ. A Monte Carlo model of light propagation in tissue. In: G Müller and D Sliney (eds) *Dosimetry of laser radiation in medicine and biology*, SPIE Series, Vol. IS 5, pp. 102–111 (1989).
- [95]. Wang L-H, Jacques SL, and Zheng L-Q. MCML – Monte Carlo modeling of photon transport in multi-layered tissues. *Comput. Methods Programs Biomed.*, 47:131–146 (1995).
- [96]. Jacques, SL, <http://omlc.ogi.edu/software/mc/mcml>, Oregon Health & Science University, 2010. This site includes a 178-page manual on MCML. Also, a convolution program, CONV, is available for convolving the point spread functions generated by MCML.
- [97]. Wang LV. Monte Carlo Simulation Package. Modeling of Photon Transport in Multi-layered Tissues (Release 5: MCML 1.2.2 & CONV 1.1). <http://labs.seas.wustl.edu/bme/Wang/mc.html>, 2010.
- [98]. Jacques SL. Light distributions from point, line, and plane sources for photochemical reactions and fluorescence in turbid biological tissues. *Photochem. Photobiol.* 67:23–32 (1998).
- [99]. Welch, Ashley J al., “Monte Carlo modeling of light transport in tissue”, In *Optical-Thermal Responses of Laser-Irradiated Tissue*, Springer 2da Edition, 221-224 (2009).
- [100]. Liu, Y al., "OptogenSIM: a 3D Monte Carlo simulation platform for light delivery design in optogenetics," *Biomedical optics express*. Paper 6(12), 4859–4870 (2015).
- [101]. S. L. Jacques al., "Optical properties of biological tissues: a review," *Phys. Med. Biol.* 58(11), R37–R61 (2013).

- [102]. L. Wang al., “MCML – Monte Carlo modelling of light transport in multi-layered tissues”, *Comput. Methods Programs Biomed.* 47 (1995) 131–146.
- [103]. Steven L. Jacques al., "Tutorial on diffuse light transport," *J. Biomed. Opt. Paper* 13(4), 041302 (2008).
- [104]. M. Pathak, “Functions of melanin and protection by melanin”, in: M.C.L. Zeise, T. Fitzpatrick (Eds.), *Melanin: Its Role in Human Photoprotection*, Valdenmar Publishing Company, Overland Park, Kansas, 1995, pp. 125–134.
- [105]. Jose A. Iglesias-Guitian, al., “A Biophysically-Based Model of the Optical Properties of Skin Aging”, *Computer Graphics Forum* Volume 34, Issue 2 p. 45-55 (2015).
- [106]. T. Fitzpatrick, *Soleil et peau*, *J. Med. Esthet.* 2 (1975) 33–34.
- [107]. A. Krishnaswamy al., “A biophysically-based spectral model of light interaction with human skin”, *Comput. Graph. Forum (EUROGRAPHICS Pro- ceedings)* 23 (3) (2004) 331–340.
- [108]. Chedekel MR. “Photophysics and photochemistry of melanin”. In: Zeise L, Chedekel MR, Fitzpatrick TB, editors. *Melanin: its role in human photoprotection*. Overland Park: Valdenmar Publishing Company; 1995. p. 11–22.
- [109]. W. Star, “Light dosimetry in vivo”, *Phys. Med. Biol.* 42 (1997) 763–787.
- [110]. Eva Hemmer, al., "Exploiting the biological windows: current perspectives on fluorescent bioprobes emitting above 1000 nm", *Nanoscale Horiz.*, 3 (2016), 168-184.
- [111]. A. M. Smith al., “Second window for in vivo imaging”, *Nat. Nanotechnol.*, 4 (2009), 710–711.
- [112]. Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. Philadelphia: WB Saunders, 1973.
- [113]. Webster, J.G., 1997. *Design of Pulse Oximeters*. CRC Press, Boca Raton, Florida, USA.
- [114]. Moyle, J.T.B., 2002. *Pulse Oximetry*, 2nd ed., BMJ, London, UK.
- [115]. Nitzan, M., Taitelbaum, H., 2008. The measurement of oxygen saturation in arterial and venous blood. *IEEE Instrument. Meas. Maga.* 11, 9–15. <https://doi.org/10.1109/MIM.2008.4534373>
- [116]. Michael W, *Pulse oximetry: Analysis of theory, thechnology and practice*, 1988 P. 290 – 301.
- [117]. Struyf, T.; Deeks, J.J.; Dinnes, J.; Takwoingi, Y.; Davenport, C.; Leeftang, M.M.; Spijker, R.; Hooft, L.; Emperador, D.; Dittrich, S. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020, 7, CD013665.
- [118]. Moro, E.; Priori, A.; Beghi, E.; Helbok, R.; Campiglio, L.; Bassetti, C.; Bianchi, E.; Maia, L.; Ozturk, S.; Cavallieri, F. The international European Academy of Neurology survey on neurological symptoms in patients with COVID-19 infection. *Eur. J. Neurol.* 2020, 27, 1727–1737.
- [119]. Tamura, T. Current progress of photoplethysmography and SPO2 for health monitoring. *Biomed. Eng. Lett.* 2019, 9, 21–36.

- [120]. Alharbi, S.; Hu, S.; Mulvaney, D.; Barrett, L.; Yan, L.; Blanos, P.; Elsahar, Y.; Adema, S. Oxygen saturation measurements from green and orange illuminations of multi-wavelength optoelectronic patch sensors. *Sensors* 2019, 19, 118.
- [121]. Herrmann, C.; Metzler, J. Distant Pulse Oximetry. In *Laser Doppler Vibrometry for Non-Contact Diagnostics*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2020; pp. 167–178.
- [122]. Guazzi, A.R.; Villarroel, M.; Jorge, J.; Daly, J.; Frise, M.C.; Robbins, P.A.; Tarassenko, L. Non-contact measurement of oxygen saturation with an RGB camera. *Biomed. Opt. Express* 2015, 6, 3320–3338.
- [123]. Al-Naji, A.; Gibson, K.; Lee, S.-H.; Chahl, J. Monitoring of cardiorespiratory signal: Principles of remote measurements and review of methods. *IEEE Access* 2017, 5, 15776–15790.
- [124]. Abay, T.Y.; Kyriacou, P.A. Reflectance photoplethysmography as noninvasive monitoring of tissue blood perfusion. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2015, 62, 2187–2195.
- [125]. Chan, E.D.; Chan, M.M.; Chan, M.M. Pulse oximetry: Understanding its basic principles facilitates appreciation of its limitations. *Respir. Med.* 2013, 107, 789–799.
- [126]. Kyriacou, P.A. Pulse oximetry in the oesophagus. *Physiol. Meas.* 2005, 27, R1.
- [127]. Jubran, A. Pulse oximetry. In *Applied Physiology in Intensive Care Medicine 1*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2012; pp. 51–54.
- [128]. Hassan, M.A., et al., 2017. Heart rate estimation using facial video: a review. *Biomed. Signal Process. Control* 38, 346–360 j.bspc.2017.07.004.
- [129]. Maxim Integrated, Recommended Configurations and Operating Profiles for MAX30101/MAX30102 EV Kits, Rev 0; 3/18.
- [130]. <https://www.thorlabs.de/drawings/c2372b07d98e82e4-66AC9FAC-EA35-0F22-BF59EF5C3086B748/DCC3240N-Manual.pdf>
- [131]. Cheng-Chih H., Yuan-Rong L., Yu-Chian L., Yi-Cen S. Pang-Lung L., A, Spectrometric Method for Hydrogen Peroxide Concentration Measurement with a Reusable and Cost-Efficient Sensor, *Sensors* 2015, 15, 25716-25729; doi:10.3390/s151025716.
- [132]. F.P. Wieringa et al., “ Contactless Multiple Wavelength Photoplethysmographic Imaging: A First Step Toward “SpO2 Camera” Technology”, *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 33, August 2005.
- [133]. Semmlow, J.L., Griffel, B., 2014. *Biosignal and Medical Image Processing*, 3rd ed., CRC Press, Boca Raton, FL, USA.
- [134]. Polog J. Pulse oximetry: technical aspects. *Int Anesth Clin* 1987; 25(3):142-153
- [135]. Wukitsch MW. Pulse oximetry: historical review and Ohmeda functional analysis, *Int J Clin Monit Comput* 1987;4:161-166.
- [136]. FITZPATRICK T. B. “The validity and practicality of sun-reactive skin types 1 through 6. *Archives of dermatology* 124, 6 (1988).
- [137]. <https://www.masimo.es/products/continuous/rad5/>
- [138]. <https://www.ilo.org/dyn/natlex/docs/ELECTRONIC/86872/98610/F210156743/MLT86>

[872.pdf](#)

- [139]. Barrett, K.E., Barman, S.M., Boitano, S., 2010. Ganong' s Review of Medical Physiology . McGraw Hill, New Delhi.
- [140]. Tortora, G.J., Derrickson, B.H., 2009. Principles of anatomy and physiology. Wiley, New York City , New Y ork, USA.
- [141]. V. T. Sjoding MW, Dickson RP, Racial Bias in Pulse Oxime- try Measurement, N Engl 383 (2020) 2477, <https://doi.org/10.1056/NEJMc2029240>