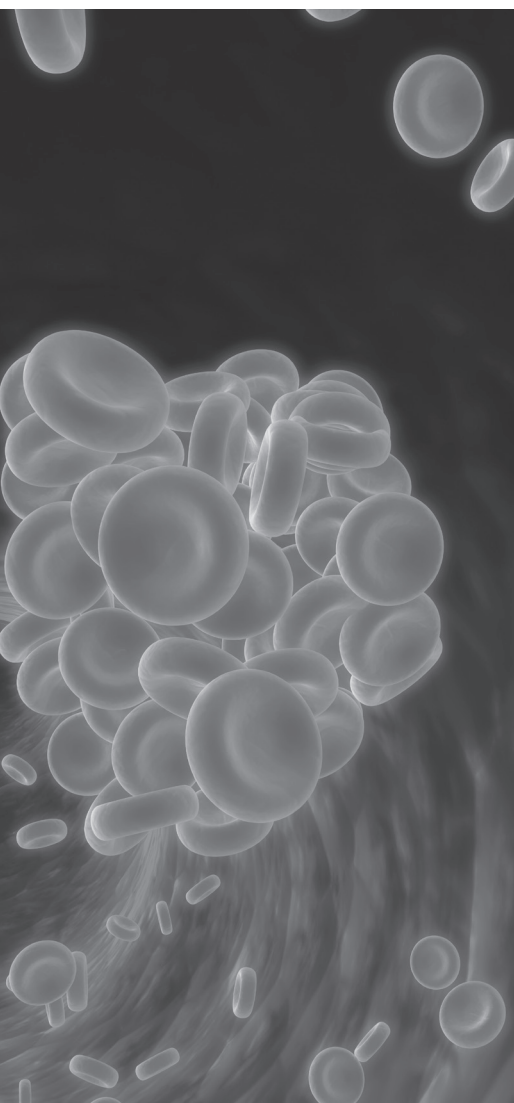


Modelo Matemático para determinar el Tiempo de Coagulación de la Sangre Humana a partir de Datos Experimentales

Mathematical model to determine the Coagulation Time Human Blood from Experimental Data

Diego A. Bravo M. * Mario M. Patiño V. ** Leonairo Pencue F. ***

Bravo, D, Patiño, M and Pencue L. 2015. Modelo matemático para determinar el tiempo de coagulación de la sangre humana a partir de datos experimentales. Inge@UAN Vol. 5 No. 10, 10-15 pp.



RESUMEN

En este trabajo se presenta un modelo matemático lineal de primer orden con retardo, para caracterizar el tiempo de coagulación de la sangre a partir de datos experimentales obtenidos mediante la técnica de speckle dinámico. La plataforma experimental utilizada dispone de una cámara CCD, un láser de He-Ne y un computador para el registro y procesamiento de la información. Se presentan los resultados experimentales obtenidos, su análisis y se propone el desarrollo de un sistema de control automático para validar el tratamiento médico enfocado a reducir el tiempo de coagulación de la sangre.

Palabras clave : Coagulación, Modelos, Señales, Sistemas dinámicos.

ABSTRACT

In this paper a linear mathematical model of first order with delay is presented to characterize the clotting time of blood from experimental data obtained by the technique of dynamic speckle. The experimental platform used has a CCD camera, a He-Ne laser and a computer for recording and processing information. Experimental results are presented, analysis and development of an automatic control system to validate the proposed medical treatment aimed at reducing the coagulation time of blood

Keywords : Coagulation, Models, Signals, Dynamic Systems.

Fecha de recepción: 2014-08-07 - Fecha aceptado: 2015-03-11

* Ingeniero Físico, D.Sc.(c) Profesor Departamento de Física. Universidad del Cauca, Calle 5 No. 4-70, Popayán, Colombia. email: dibravo@unicauca.edu.co

** Ingeniero Físico, M.Sc. Profesor Departamento de Física. Universidad del Cauca, Calle 5 No. 4-70, Popayán, Colombia. email: mpatino@unicauca.edu.co

*** Ingeniero Físico, D.Sc.(c). Profesor Departamento de Física. Universidad del Cauca, Calle 5 No. 4-70, Popayán, Colombia. email: leonairo@unicauca.edu.co

1. INTRODUCCIÓN

Cuando ocurre una lesión en un vaso sanguíneo se activan una serie de mecanismos que comienzan con la vaso constricción, continúan con la elaboración del tapón plaquetario y finalizan con la formación de la malla de fibrina para sellar el coágulo. Todo este proceso tiene como objetivo detener la hemorragia, aumentando la viscosidad de la sangre que emana de la herida, [1]. Cuando una muestra de sangre se extrae del cuerpo humano, se activa el proceso de coagulación y si se ilumina con luz coherente, se forma un patrón de speckle que presenta una fuerte actividad al comienzo, que va disminuyendo con el paso del tiempo, hasta finalmente estabilizarse. El análisis de estos patrones permite inferir que existe un grado de correlación entre la actividad del speckle y la evolución temporal del coágulo.

Distintos autores han abordado el problema desde enfoques diferentes. En [2] los autores exploran la técnica de speckle dinámico concluyendo que existe un grado de correlación entre la interacción del speckle y el tiempo de coagulación de la sangre. *Ravanshadi et al.* [3], obtienen un modelo matemático para determinar el tiempo de coagulación de la sangre a partir de un conjunto de ecuaciones no-lineales de continuidad y validan sus resultados a partir de simulaciones en computador. Sin embargo, en estos trabajos no se presenta un modelo matemático lineal que permita caracterizar el tiempo de coagulación de la sangre a partir de datos experimentales.

En este artículo se presentan de manera concisa los conceptos fundamentales de speckle dinámico, sección 2. En el numeral 3 se describe el montaje experimental utilizado, en la sección 4 se muestran los resultados obtenidos y su respectivo análisis, en la sección 5 se propone y simula un sistema de control para disminuir el tiempo de coagulación de la sangre y finalmente en la parte final, sección 6 se presentan las conclusiones del trabajo.

2. SPECKLE DINÁMICO

El fenómeno speckle se presenta cuando una superficie ópticamente rugosa se ilumina con luz que presenta un alto grado de coherencia

temporal y espacial. La luz esparcida presenta un patrón de intensidad conformado por manchas claras y oscuras de formas irregulares y distribuidas aleatoriamente, haciendo parecer que la superficie está cubierta por una estructura granular [4].

Al realizar un análisis estadístico del patrón de speckle se obtiene que la distribución de intensidad $P(I)$ en el patrón presenta un comportamiento exponencial decreciente dado por:

$$P(I) = \frac{1}{\langle I \rangle} e^{-\frac{I}{\langle I \rangle}} \quad I \geq 0 \quad (1)$$

donde I representa la intensidad máxima en el patrón, $\langle I \rangle$ representa la intensidad promedio en el patrón.

Cuando la superficie que produce el speckle presenta algún tipo de actividad, el patrón cambia en función del tiempo. A este fenómeno se le denomina speckle dinámico o bio-speckle. Se han desarrollado una serie de herramientas para analizar los patrones de speckle y relacionarlos con las variaciones que los producen, entre ellas se pueden citar: análisis de correlación, análisis temporal, matriz de co-ocurrencia, wavelets, análisis granular, entre estas se pueden citar [5], [6], [7].

3. MONTAJE EXPERIMENTAL

Los patrones se registraron con un montaje en propagación libre y como fuente de iluminación se utilizó un láser de Helio Neón de 5 mw de 632.8 nm de longitud de onda. La captura de la información se realizó con una cámara CCD Sony de 640 x 480 píxeles cuadrados de 3.4 micrómetros, ver Figura 1.

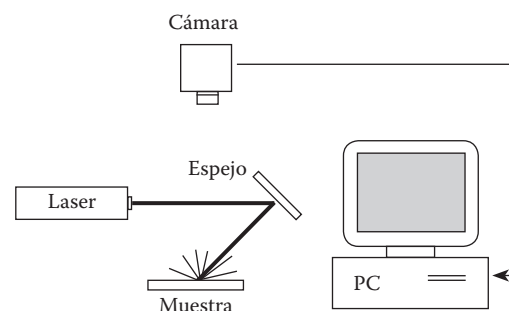


Figura 1. Montaje Experimental

El procesamiento de los datos fue implementado en *VisualC++ v. 2010* con la ayuda de la biblioteca de procesamiento de imágenes *OpenCV*. Para realizar las medidas se extrajo, por medio de una punción, una gota de sangre del dedo medio de la mano izquierda de cada paciente y se tomó una cantidad aproximada de 50 microlitros, que se colocaron en una placa de vidrio precalentada a 37°C sobre la que incidía la luz láser. El speckle producido por el esparcimiento de la luz por la sangre se registró en video. Los videos capturados tienen una duración de 40 segundos a una tasa de 10 cuadros por segundo. Para analizar la información se evaluó la correlación entre los cuadros consecutivos del video y se graficó el valor del índice obtenido para cada par de cuadros en función del tiempo. El índice obtenido es una medida de la dinámica de la sangre durante el proceso de coagulación. El índice de correlación r se obtiene mediante la ecuación (3):

$$r = \frac{\sum_m \sum_n (I_a(m, n) - \bar{I}_a) (I_b(m, n) - \bar{I}_b)}{\sqrt{\left(\sum_m \sum_n (I_a(m, n) - \bar{I}_a)^2\right) \left(\sum_m \sum_n (I_b(m, n) - \bar{I}_b)^2\right)}}$$

Donde m y n son las filas y las columnas de índice en la imagen, I_a e I_b son niveles de gris de cuadros de video consecutivos, \bar{I}_a e \bar{I}_b son los niveles de grises promedio de cada cuadro analizado.

3.1 Protocolo para la extracción de muestras

Con el fin de cumplir con la normatividad de protección a las personas que participaron en este estudio, se realizó una convocatoria para reclutar a los sujetos interesados en participar en este estudio. Una vez el paciente asistió a la toma de la muestra, se le informó acerca del estudio a realizar, se le describió detalladamente la forma como se extraerían las muestras y se le advirtió acerca de los riesgos y molestias que se podrían presentar. Después de haberle informado lo anterior y de resolverle las posibles inquietudes que pudiera tener, se le preguntó si estaba dispuesto a participar en el estudio, si la persona aceptaba, se procedía a la firma del consentimiento informado. Posteriormente, se le practicó un examen general por parte del médico

y se consignaron los hallazgos en una historia clínica, donde se verificaba si el voluntario cumplía con los criterios de inclusión planteados para este estudio, luego se le asignaba un código, para preservar su identidad y se procedía a la recolección de la muestra.

Para el caso de la extracción de la sangre de la vena se utilizaron tubos vacutiner © de tapa azul, que succionan automáticamente 4.5 ml de sangre y la mezclan con 0.5 ml de citrato de sodio para prevenir que la muestra se coagule. La sangre recolectada se almacenó a una temperatura aproximada de 4°C para conservarla

Para la extracción de la sangre del pulpejo del tercer dedo se utilizaron agujas biseladas para realizar la punción, bajo las medidas respectivas de bioseguridad; la gota de sangre se depositó directamente sobre una placa de vidrio ubicada en el sistema de medida. Cabe aclarar que, por normas de bioseguridad, se utilizó una aguja por cada toma de muestra, tanto para la venopunción del codo, como para la punción del tercer dedo. Los residuos obtenidos del proceso se almacenaron en un guardián para su recolección y posterior incineración, de acuerdo a los procedimientos previamente estipulados para desechos peligrosos de tipo biológico. Este trabajo contó con el aval del Comité de Ética de la Vice-rectoría de Investigaciones de la Universidad del Cauca.

4. IDENTIFICACIÓN DEL MODELO

La respuesta al escalón es bien conocida en la teoría de control automático, [8]. El modelo lineal con retardo de primer orden:

$$G(s) = \frac{K}{Ts + 1} e^{-Ls} \quad (2)$$

Es caracterizado por tres parámetros: la ganancia estática K , La constante de tiempo T y el retardo o tiempo muerto L . Este modelo sirve para representar las curvas en forma de 'S'. El tiempo de establecimiento t_s es el tiempo necesario para que la curva alcance el 98 % de su valor final, siendo este el parámetro clave para calcular el tiempo de coagulación de la sangre.

$$t_s = 4T \quad \text{Criterio del 2 \%} \quad (3)$$

En las siguientes gráficas se muestran los resultados del análisis de la correlación entre imágenes sucesivas de la sangre de una persona sana (como se muestra en la Figura 2) y que ha tomado antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico), (ver Figura. 3).

Para elaborar el modelo matemático, se utilizó la técnica de identificación no paramétrica basado en la curva de respuesta del sistema [9], cabe anotar que el modelo obtenido es un modelo con propósitos de control (primer orden con retardo). En la tabla 4 se muestran los resultados para las curvas de respuesta de las Figuras 2 y 3, además de el tiempo de establecimiento t_s .

Este comportamiento se puede explicar a partir de la cascada de coagulación, de la siguiente manera: La lesión del endotelio vascular (capa

Tabla 1. Modelo Matemático para la Coagulación de la Sangre

	Modelo	t_s (2%) [seg]
Figura 2	$G(s) = \frac{0.82}{4.8s+1} e^{-1.3s}$	20
Figura 3	$G(s) = \frac{0.82}{15s+1} e^{-1.0s}$	59

celular más interna de los vasos sanguíneos) expone el tejido subendotelial a la sangre circulante, en la cual, las plaquetas se adhieren a las proteínas del colágeno que han sido cubiertas por una proteína conocida como factor de von Willebrand que es secretada por las células endoteliales. Las plaquetas una vez se han unido al colágeno, se degranulan liberando difosfato de adenosina (ADP), serotonina y tromboxano A_2 . La serotonina y el tromboxano A_2 estimulan la vasoconstricción, mientras que el difosfato de adenosina, convierte en *pegajosas* a otras plaquetas presentes en las proximidades, adhiriéndose a las previamente ligadas al colágeno, formando un tapón plaquetario [10].

Una vez formado el tapón plaquetario es fortalecido por una malla de fibras de una proteína insoluble llamada fibrina. Posteriormente, la masa plaquetaria se contrae constituyendo el proceso conocido como retracción del coágulo y así, formando un tapón más compacto y eficaz. Para la formación de la fibrina es necesario la conversión del fibrinógeno en fibrina, este proceso se puede realizar mediante dos vías: La vía intrínseca en la que la sangre se coagula sin la presencia de sustancias químicas externas añadidas. Esta es la vía que ocurre en los vasos sanguíneos lesionados cuando el colágeno es expuesto al plasma e intervienen los factores de coagulación. La otra forma es conocida como vía extrínseca, en ella los tejidos lesionados liberan una sustancia química, llamada tromboplastina tisular, que inicia un *atajo* para la formación de la fibrina; la sustancia liberada no forma parte de la sangre y acelera el proceso, por lo que se convierte en una vía más rápida que la intrínseca y como resultado de estos mecanismos el coágulo queda formado, [11].

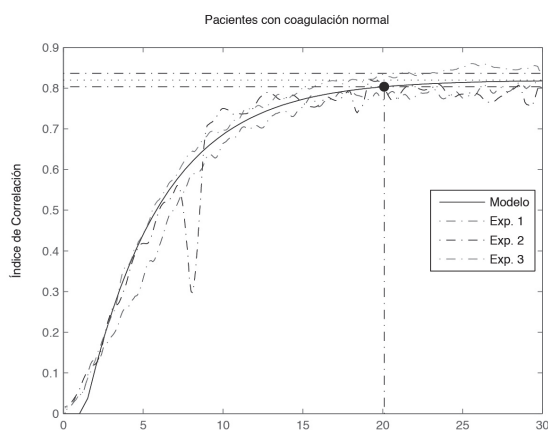


Figura 2. Curvas de correlación en pacientes sanos

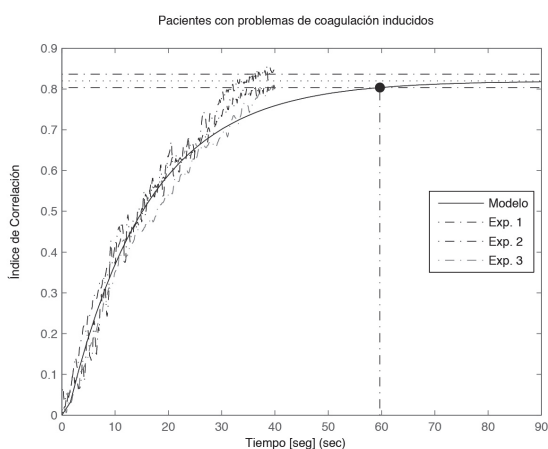


Figura 3. Curvas de correlación en pacientes con problemas de coagulación inducidos

A nivel macroscópico este proceso se manifiesta como una gelificación de la sangre, que aumenta su densidad pasando de un estado líquido a una forma gelatinosa. A medida que este proceso ocurre la superficie de la sangre va cambiando su forma, en especial cuando ocurre la retracción del coágulo. Estos cambios, debidos a la actividad biológica, alteran las diferencias de camino óptico entre las ondas esparcidas por la sangre, originando un patrón de speckle que varía con el tiempo. A medida que el coágulo se estabiliza las fluctuaciones en las ondas esparcidas también lo hacen, lo que se manifiesta como una disminución en las fluctuaciones de los granos de speckle que forman el patrón, [12].

5. DISEÑO DEL SISTEMA DE CONTROL

Para diseñar el sistema de control, se utilizó el modelo de la figura 2, ya que un sistema de control busca mejorar la velocidad de respuesta, que en este caso es un paciente con problemas de coagulación, por ejemplo pacientes hemofílicos, en la gráfica de simulación (Figura 4) se aprecia que el sistema de control diseñado logra disminuir el tiempo de asentamiento t_s a menos de la mitad (20.5 segundos). La acción de control es una acción proporcional (Control P), ya que no es necesario tener un estado estacionario nulo, ni seguir entradas de referencia, por lo tanto se concluye que es suficiente para los propósitos de control, para sintonizar el controlador se utilizó la técnica de sintonización de Ziegler-Nichols, [13].

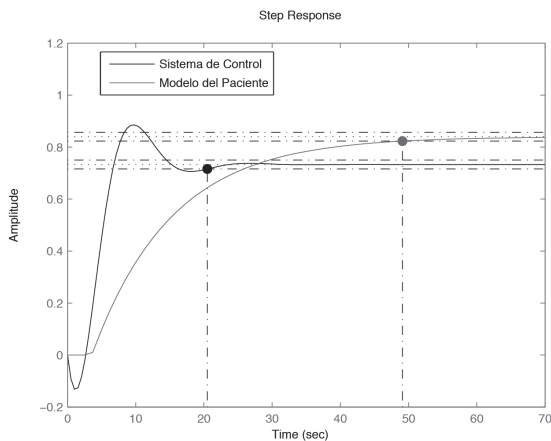


Figura 4. Respuesta del Sistema de Control de Coagulación

Cabe aclarar que el sistema de control propuesto en la figura 4 es la respuesta esperada por el médico en función del tratamiento prescrito y la acción proporcional evaluará la cantidad del medicamento suministrado al paciente. Los datos de la señal realimentada en esta primera etapa de la investigación son tomados *off-line*. Esta estrategia de control solamente se validó en simulación y no en un paciente real, ya que aun no se dispone de los sensores y actuadores en tiempo real para la implementación del controlador.

En la tabla 2 se comparan las respuestas del sistema de control propuesto y el modelo obtenido, se observa que el tiempo de coagulación disminuye a la mitad.

Tabla 2. Comparación del tiempo de coagulación

	Sin Control	Con Control
t_s (2%) [seg]	40	20

6. CONCLUSIONES

El análisis de correlación entre cuadros sucesivos, aplicado a la evaluación de patrones de speckle dinámico, es un método que permite extraer información cuantitativa acerca de la dinámica del proceso bajo estudio, sin representar un costo computacional excesivo y de forma completamente objetiva, es decir, sin necesidad de la intervención del usuario de la técnica. Esto la hace una selección adecuada cuando se desea evaluar la dinámica de un proceso, ya que a mayor actividad en la muestra, es mayor la variación entre los cuadros sucesivos que conforman el video que almacena la variación temporal del patrón; sin embargo, se debe tener en cuenta que para aplicarla correctamente, el patrón registrado debe ser muestreado tanto temporal como espacialmente de manera correcta.

A partir del análisis de los resultados obtenidos, se puede observar que el método implementado presenta una alta capacidad para determinar el tiempo de coagulación de muestras de sangre, y que no sólo permite obtener una medida temporal, si no que entrega una curva que ilustra con mayor información el proceso hemostático;

sin embargo, deberán realizarse estudios más profundos que permitan explicar a fondo el porque de ese comportamiento obtenido.

Estos resultados preliminares son promisorios para profundizar estudios tendientes a la aplicación de técnicas de bio-speckle para la determinación de tiempos de coagulación. En una etapa posterior se buscará tomar los datos *on-line* utilizando como actuador un MEMS (Micro Electro-Mechanical System) que inyecte al paciente el medicamento adecuado para acelerar el proceso de coagulación.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar su agradecimiento a la Universidad del Cauca por el tiempo asignado para el desarrollo de esta investigación. Esta investigación fue realizada bajo el proyecto BPIN 0020-05492-0000.

REFERENCIAS

- [1] S. Krajewski, S. Krauss, J. Kurz, B. Neumann, C. Schlensak, and H. P. Wendel, "Real-time measurement of free thrombin: Evaluation of the usability of a new thrombin assay for coagulation monitoring during extracorporeal circulation," *Thrombosis Research*, vol. 133, no. 3, pp. 455 – 463, 2014.
- [2] M. M. Patino Velasco, J. A. Vasquez Lopez, A. Erazo, C. Augusto, Arizaga, Ricardo, Rabal, H. Rabal, and T. Marcelo, "Determination of coagulation time of human blood by biospeckle technique," pp. 80118S–80118S–5, 2011. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1117/12.902185>
- [3] S. Ravanshadi and M. Jahed, "Mathematical modeling of human blood clotting formation," in *Information Technology Applications in Biomedicine, 2007. ITAB 2007. 6th International Special Topic Conference on*, Nov 2007, pp. 273–276.

- [4] A. Federico, G. Kaufmann, G. Galizzi, H. Rabal, M. Trivi, and R. Arizaga, "Simulation of dynamic speckle sequences and its application to the analysis of transient processes," *Optics Communications*, vol. 260, no. 2, pp. 493 – 499, 2006.
- [5] A. V. Saúde, F. S. de Menezes, P. L. S. Freitas, G. F. Rabelo, and R. A. Braga, "Alternative measures for biospeckle image analysis," *J. Opt. Soc. Am. A*, vol. 29, no. 8, pp. 1648–1658, Aug 2012.
- [6] M. F. Limia, A. M. N. nez, H. Rabal, and M. Trivi, "Wavelet transform analysis of dynamic speckle patterns texture," *Appl. Opt.*, vol. 41, no. 32, pp. 6745–6750, Nov 2002.
- [7] A. L. Dai Pra, L. I. Passoni, and H. Rabal, "Evaluation of laser dynamic speckle signals applying granular computing," *Signal Process.*, vol. 89, no. 3, pp. 266–274, Mar. 2009.
- [8] K. Åström and T. Hägglund, *Advanced PID Control*. ISA-The Instrumentation, Systems, and Automation Society, 2006.
- [9] L. Ljung, *System Identification: Theory for the User*, ser. Prentice-Hall information and system sciences series. Prentice Hall PTR, 1999.
- [10] B. Dahlbäck, "Blood coagulation and its regulation by anticoagulant pathways: genetic pathogenesis of bleeding and thrombotic diseases," *Journal of Internal Medicine*, vol. 257, no. 3, pp. 209–223, 2005. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01444.x>
- [11] W. H. Howell, "Theories of blood coagulation," *Physiological Reviews*, vol. 15, no. 3, pp. 435–470, 1935.
- [12] M. M. P. Velasco, "Determinación del tiempo de coagulación en seres humanos a partir de speckle dinámico," Master's thesis, Universidad del Cauca, 2012.
- [13] J. G. Ziegler and N. B. Nichols, "Optimum Settings for Automatic Controllers," *Transactions of ASME*, vol. 64, pp. 759–768, 1942.