

MODELO PARA LA VALORACIÓN Y PREDICCIÓN CUANTITATIVA DE LA CICATRIZACIÓN EMPLEANDO PROCESOS GAUSSIANOS DE REGRESIÓN.

Model for quantitative evaluation and prediction of wounds using Gaussian Process Regression.

RESUMEN

Se presentan los resultados obtenidos de la metodología experimental propuesta para la valoración y predicción cuantitativa de la cicatrización cutánea empleando Procesos Gaussianos de Regresión. Se seleccionaron nueve conejos exocriados a los cuales se les realizó una resección de piel de 400 mm², hasta descubrir la fascia en la región del dorso. A partir de la base de datos construida con el área de la herida tomada fotográficamente cada 8 horas se desarrollaron los algoritmos de predicción.

PALABRAS CLAVES: Algoritmos de Predicción, Cicatrización de heridas, Fases de Cicatrización, Híper – parámetros, Procesos Gaussianos de Regresión.

ABSTRACT

The results of the proposed experimental methodology for the quantitative evaluation and prediction of wounds using Gaussian Process Regression are presented. Nine farm rabbits were selected and for each one was done a 400 mm² skin resection, to discover the fascia in the back region. The prediction algorithms were developed using the database made from the wound area which was calculated photographically every 8 hours.

KEYWORDS: *Prediction Algorithms, Wound healing, Stages of healing, Hyper parameters, Gaussian Process Regression.*

1. INTRODUCCIÓN

Históricamente, el seguimiento a los procesos de cicatrización se ha tratado bajo técnicas visuales de valoración, que dependen del entrenamiento y experiencia del médico y que no permiten realizar cuantificaciones durante el proceso de cicatrización. En 1916, Carrel Hartmann [1][2][3] propuso que el cambio en la superficie de las áreas de las heridas puede ser usado como un parámetro para la valoración y predicción del proceso de cicatrización. Sin embargo, esta idea simplificada no integra otros factores del proceso biológico. Por su simplicidad este modelo matemático, aunque incompleto, ha sido aceptado como la representación que describe el proceso de cambio en la superficie de la herida y que puede ser usado rutinariamente en experimentos sobre animales, especialmente para determinar si un medicamento tiene algún efecto sobre el proceso [4].

La búsqueda de mejores métodos ha llevado a que en la actualidad, exista una gama de modelos empíricos para representar el proceso de contracción de una herida [4][5][6][7]. En esos estudios, los datos de la superficie de la herida, fueron transformados en valores logarítmicos y expresados como una ecuación diferencial de primer orden, o representados por un modelo

complejo de ecuaciones diferenciales que involucran demasiados parámetros [8]. Debido a que la reducción de las heridas sigue un patrón de cambio diferente durante todo el proceso, existe un problema fundamental con estos métodos – ninguna de las ecuaciones sugeridas modela continuamente las diferentes fases y simplemente son aproximadas de forma lineal, alterando el resultado del modelo. Por esta razón se hace necesario proponer un modelo no paramétrico que modele el proceso y permita realizar predicciones a partir de valores conocidos.

2. MODELOS DE CICATRIZACIÓN

A principios del siglo XX, en las instalaciones del instituto para la investigación médica *Rockefeller*, se desarrolló una técnica para medir el área de las heridas a través del uso de papel celofán esterilizado, el cual estaba en contacto con la herida. Luego se recorría el contorno empleando un lápiz. El dibujo era posteriormente trasladado a una hoja de papel en limpio, utilizando tinta. Sobre ésta hoja, se realizaba la medición del área. Los valores del área se expresaban en milímetros cuadrados y el tiempo en días. Después de un gran número de registros sobre las heridas, se dedujo una fórmula simple a partir de la extrapolación de los datos y que está definida por las expresiones:

CÉSAR ISAZA

Msc. Ingeniería Eléctrica.
Ingeniero Electrónico.
Profesor Asistente
Universidad del Quindío
caisaza@uniquindio.edu.co

JULIO MOSQUERA

Ph. D en Física.
Profesor Asistente
Universidad del Quindío
juccemos@gmail.com

$$i = \frac{S - S'}{t + \sqrt{T}} \quad \text{Ecu. 1}$$

$$S'' = S' \left[1 - i(t' + \sqrt{T + t'}) \right] \quad \text{Ecu. 2}$$

Donde S , representa el área de la herida en el inicio del experimento, S' – el área de la herida después de t días, cuando se realiza la segunda observación, de forma que $S - S'$ tenga un tamaño significativo. t – es el tiempo entre las dos primeras observaciones, S y S' expresado en días, y T – el tiempo transcurrido después de la primera observación. En la primera expresión $T = t$ y $t' = 4$ días. t' , representa el tiempo entre la última observación S' y el tiempo de la superficie teórica S'' de la herida. i – es la constante de caracterización de cada herida.

La ecuación 1.1 establece el índice de cicatrización i , necesario para calcular la segunda expresión 1.2, que determina el área de la herida S en un tiempo dado t .

2.1 Modelos de Predicción de Segundo Orden

Con el objetivo de evaluar los efectos de un fármaco en el proceso de curación de una herida, es necesario tener un grupo de control, y evaluar la variable dependiente Y definida como la diferencia entre el porcentaje de la herida del grupo de control y el grupo bajo tratamiento:

$$Y = \%A_c - \%A_d \quad \text{Ecu. 3}$$

Donde $\%A_c$ es el porcentaje del área de control y $\%A_d$ es el porcentaje del área bajo tratamiento.

Según estudios previos, se asume que el comportamiento que relaciona Y con t es una ecuación de segundo orden. De ésta relación se aprecia que $Y = 0$ en $t = 0$. Así que la ecuación propuesta tiene la forma:

$$Y = \alpha t + \beta t^2 \quad \text{Ecu. 4}$$

De la ecuación anterior se observa que el comportamiento del modelo esta ligado directamente a los parámetros α y β que deben ser obtenidos a partir de las condiciones iniciales del experimento. Los cálculos demuestran que:

$$t = -\frac{\alpha}{\beta} \quad \text{Ecu. 5}$$

La expresión anterior define la rata necesaria para completar el proceso de cicatrización de una herida. Para evaluar la precisión de los valores predictivos calculados a partir del modelo, se emplea el cálculo del error medio porcentual (MPE). Los valores de MPE bajos representan una alta precisión del modelo, de forma que los diferentes tratamientos pueden ser evaluados.

2.2 Modelos de Predicción Logarítmico

El modelo de predicción de cicatrización logarítmico, se basa en la siguiente expresión:

$$\log \%A = \log \%A_0 + Kt \quad \text{Ecu. 6}$$

$$\log \%A = \text{Intercepto} + Kt \quad \text{Ecu. 7}$$

Donde:

K representa la rata constante de curación de la herida. Esta expresión relaciona en forma logarítmico-lineal el área y el tiempo [9][10].

2.3 Procesos Gaussianos de Regresión

Un Proceso Gaussiano (GP), es una función general sobre funciones de distribución de probabilidad [11][12]. Estos procesos han sido bien estudiados durante muchos años [13] y en este trabajo se hace uso de éstas técnicas estadísticas con un énfasis especial en el uso de Procesos Gaussianos de Regresión (GPR). La regresión misma sería catalogada como el proceso que permite realizar predicciones sobre cantidades continuas dependientes de unos datos de entrada del experimento de cicatrización.

Un proceso Gaussiano es un tipo de proceso estocástico continuo, que define una distribución de probabilidad para funciones. Otra forma diferente de pensar en esto, es considerar un conjunto de variables aleatorias indexadas continuas, $f(x)$ y de éste se elige un subconjunto finito y particular $f = f_1, f_2, \dots, f_N$, con sus correspondientes entradas (Índices) $X = x_1, x_2, \dots, x_N$. En un proceso Gaussiano, cualquier conjunto aleatorio de funciones de variables es distribuido multivariadamente por una Gaussiana:

$$p(f | X) = N(\mu, K) \quad \text{Ecu. 8}$$

Donde $N(\mu, K)$ denota una distribución Gaussiana con media μ y covarianza K . El requerimiento final, es que las distribuciones Gaussianas sean consistentes, ya que las reglas usuales de probabilidad aplican al conjunto de variables aleatorias.

Un GP es un modelo probabilístico condicional. Esto significa que la distribución de las entradas $p(x)$ no es especificada, y sólo la distribución condicional $p(f|X)$ es modelada. Esto conlleva a existencia de unos parámetros que deben ser estimados a partir de un valor inicial aleatorio para cada elemento del subconjunto finito f .

3. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

El conocimiento del proceso biológico de la curación de las heridas es esencial para el eficaz tratamiento y la recuperación del individuo durante las diferentes etapas. Todo estudio sin embargo conlleva el uso de seres vivos

como objetos centrales de experimentación y en muchos casos el problema de como tratar las heridas correctamente para acelerar su cicatrización implica el uso de numerosos individuos de determinada especie. Todos los experimentos aquí descritos fueron realizados en estricto cumplimiento de la reglamentación vigente en Colombia para experimentación con animales, a saber: la ley 84 del 27 de diciembre de 1989 y en el título 5 artículos del 77 al 94 de la resolución 008430 del 4 de Octubre de 1993, del ministerio de salud pública.

El experimento consistió en la selección aleatoria de un grupo de nueve conejos exocriados de una población de 35 individuos. La etapa reproductiva y de estabulación durante las primeras tres semanas, se realizó en las instalaciones del criadero *Combia*. Una vez realizado el traslado de los conejos desde el criadero, se realizó una inspección visual del comportamiento, ya que esta especie en particular sufre frecuentemente infartos a miocardio por estrés. Los individuos fueron etiquetados con números desde el uno hasta el nueve para posterior adquisición de la base de datos. Como lugar de estabulación, se seleccionó las instalaciones del laboratorio de *Acusto-óptica* perteneciente al *Instituto Interdisciplinario de las Ciencias* de la Universidad del Quindío.

3.1 Procedimiento Quirúrgico

El procedimiento quirúrgico se llevo a cabo en 5 cinco fases: fase de anestesia, fase de rasuración, fase de marcado, fase de resección y fase de analgesia. Para realizar el corte de la piel que involucrara las tres capas y que fuera del área deseada, fue necesario realizar una marca en la zona de interés. Primero se definió una plantilla en acetato de 2 cm² que se superpuso sobre el dorso del animal. Luego, empleando un marcador permanente micropunta se hizo la proyección. No obstante, es necesario resaltar que en una superficie de tejido vivo, es difícil realizar un corte perfecto. Para la resección de la piel, se siguió la línea demarcada, teniendo en cuenta la profundidad del corte, ya que el interés era descubrir la zona hasta llegar a la fascia muscular retirando el tejido celular subcutáneo sin producir daño colateral. Todo el procedimiento quirúrgico fue realizado por un especialista. En la figura 1 se observa las fases de rasuración, marcado y resección.



Figura 1. Procedimiento quirúrgico.

En la figura 1, se observa en la parte del dorso del conejo un corte. Se resalta la forma casi cuadrada de la herida aunque se presenta un error, al existir una dilatación parcial de la piel en el momento del marcado.

3.2 Selección de los Tratamientos

En los últimos años, se ha producido una explosión de nuevos tratamientos y medicamentos que favorecen la cicatrización de una herida. Dentro de los más importantes se encuentran: la Sutura, Adhesivos tópicos, Vendoteles, Películas de poliuretano, además de los tradicionales como omeopatía, fitoterapia, sábila, azúcar, miel, panela e irrigación con solución fisiológica.

Siguiendo la recomendación del médico, se han seleccionado tres tipos de tratamientos: Cicatrización natural con antibiótico vía oral, Miel de Abejas e Irrigación con solución Fisiológica. Esto permitió organizar los conejos en tres grupos correspondientes al tratamiento: Grupo 1 (Conejos 1, 2 y 3) – proceso de cicatrización en forma natural; Grupo 2 (Conejos 4, 5 y 6) – aplicación tópica de miel de abejas cada 8 horas; Grupo 3 (Conejos 7, 8 y 9) – irrigación con solución fisiológica cada 8 horas. Adicionalmente, a todos los individuos seleccionados para el experimento se les proporciono anti-inflamatorio, analgésico y antibiótico cada 24 horas, según las exigencias bioéticas del Ministerio de Salud Pública.

3.3 Construcción de la Base de Datos

La construcción de la base de datos consistió en la adquisición de las imágenes cada ocho horas bajo condiciones controladas de iluminación, ajuste de la óptica y configuración de la cámara. El sistema de adquisición de las imágenes contaba con una cámara CCD *HITACHI* modelo KP-D531U-S3, que permitía a través del uso de software especializado *XCAP V2.2* grabar cada imagen directamente en el disco duro de un PC. La figura 2 muestra el montaje óptico donde se observan las partes componentes y la forma como se sostenía el conejo para la adquisición de la secuencia de imágenes.



Figura 2. Sistema para la adquisición de imágenes.

A cada uno de los conejos se le tomo una serie de 14 imágenes, ya que en algunas ocasiones se presentaba un movimiento que deterioraba la calidad de la fotografía.

De la secuencia, se selecciono la mejor imagen que posteriormente se segmentó y caracterizó por medio de técnicas de procesamiento digital de imágenes (DIP) (Figura 3). De esta manera se pudo realizar una base de datos correspondiente a las áreas de las heridas como una serie de tiempo para cada conejo según el grupo perteneciente.



Figura 3. Procedimiento para la adquisición de imágenes.

4. RESULTADOS EXPERIMENTALES

Para la representación gráfica de los datos se han tomado las áreas normalizadas de los nueve conejos como una función del tiempo. En la figura 4 se observa el comportamiento de la cicatrización de los nueve conejos empleados en el experimento. Es importante resaltar, que las curvas no tienen la misma longitud, ya que el proceso de cicatrización es independiente para cada individuo. Sin embargo, se aprecia una similitud en la tendencia y duración del proceso bajo el mismo tipo de tratamiento aplicado.

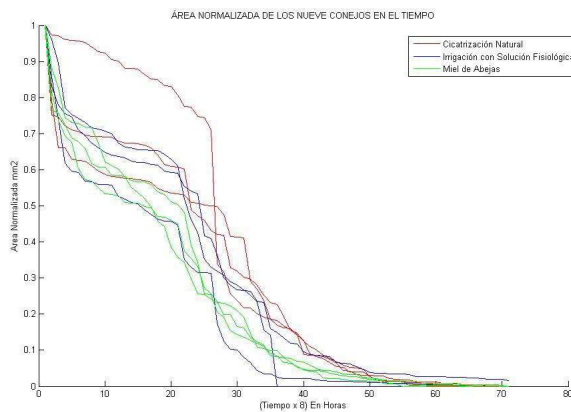


Figura 4. Cambio del área de cada conejo con respecto al tiempo.

Se observa además que, una de las curvas en color rojo que representa al conejo número 4 del experimento bajo la acción cicatrizante natural, tiene un comportamiento de pequeña inclinación en las primeras muestras. Este efecto se presentó por una leve infección detectada y que corresponde al comportamiento de retraso comentado previamente en las publicaciones realizadas en 1916 por Carrel y Hartmann [1].

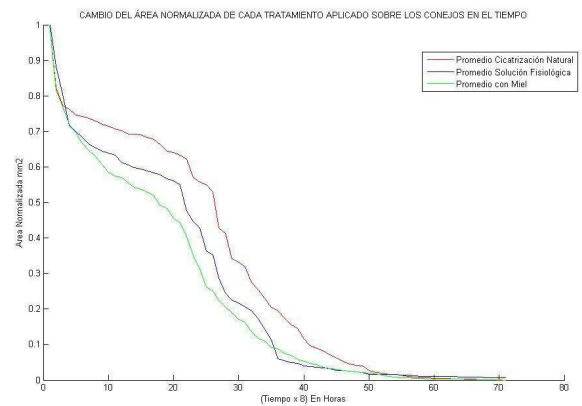


Figura 5. Cambio del área promediada de cada tratamiento con respecto al tiempo.

Observando el comportamiento del promedio de los tratamientos en la figura 5, se evidencia y ratifica la hipótesis bien conocida sobre los tratamientos que deben ser empleados para acelerar el proceso de cicatrización. En primer lugar, la miel de abeja presentó el mejor desempeño al disminuir el tiempo de cicatrización. En segundo lugar la irrigación con la solución fisiológica y finalmente el proceso de cicatrización natural demostró requerir más tiempo para cicatrizar totalmente la herida.

Las curvas observadas en las figuras 4 y 5 evidencian cierta tendencia organizada y no un conjunto de datos totalmente aleatorios. Por lo tanto, es posible construir expresiones matemáticas que representen el comportamiento durante la reparación del tejido. Por otra parte, la cicatrización depende de la condición bacteriológica de la herida.

En todos los conejos se observó que la cicatrización relativa fue más rápida en las primeras horas después de causar la herida, que en el resto de periodo de reparación. Esto evidencia una fase de cicatrización no documentada a la fecha y que hemos denominado *fase cero*. En el inicio del proceso de contracción, la curva presentó una pendiente descendiente muy grande, luego esta inclinación fue disminuyendo y finalmente la curva se convirtió en una línea casi horizontal. Por lo tanto el esfuerzo para desarrollar tratamientos clínicos que aceleren el proceso de cicatrización deben considerar la etapa inicial, particularmente las primeras 16 horas, ya que como se observa en las figuras 4 y 5, este periodo determina el valor del área de la herida a partir del cual se tendrá un comportamiento de menor inclinación, es decir una disminución de la velocidad de cicatrización.

Partiendo entonces de la fase cero que tiene su inicio en el instante en el cual se causa la herida y va hasta las primeras 24 horas (Equivalente a 1 día), se aprecia que todos los conejos presentaron el mismo comportamiento, es decir que no existe una diferencia significativa entre los diferentes tratamientos aplicados. Luego la fase I que

va hasta las 160 horas (Equivalente a 7 días), se resalta una diferencia notoria entre los tratamientos, presentándose una mayor inclinación en la curva de cicatrización del tratamiento con miel de abejas; mientras que la curva que representa el tratamiento de solución se ubica entre el de miel de abejas y la cicatrización natural. Continuando con la fase II que va hasta las 320 horas, se obtuvo un comportamiento similar al presentado en la fase I. Sin embargo, el tratamiento de solución fisiológica intercepta a la curva que representa al tratamiento de miel de abejas. Finalmente la fase III que va hasta las 560 horas no presenta una diferencia significativa entre tratamientos. Por lo tanto, se hace evidente que para el futuro desarrollo de tratamientos que tiendan a mejorar la velocidad de cicatrización de heridas, se debe tener en consideración las fases I y II de forma independiente, conduciendo esto al desarrollo de tratamientos individuales para cada una de las fases.

En la figura 6, se aprecian las cuatro fases del proceso de cicatrización.

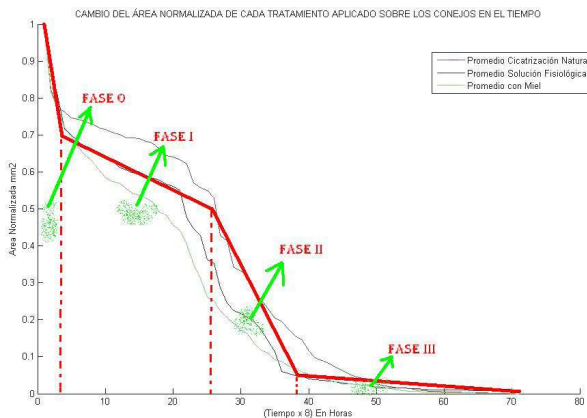


Figura 6. Fases del Proceso de Cicatrización

5. ALGORITMOS DE REGRESIÓN

Los modelos propuestos de Procesos Gaussianos de regresión que toman como base las áreas de las heridas, parten del hecho de tener definido un conjunto de datos de entrada, al igual que se hace necesario tener una matriz de covarianza definida junto con el vector de media. Es importante resaltar que no todos los datos de entrada pueden estar definidos por un vector de media cero. Sin embargo, se asumirá este comportamiento para los regresores propuestos. Se parte entonces de hacer una atribución de unas funciones a priori al igual que una función para modelar el ruido. Ambas funciones a priori provienen de hacer una evaluación de la matriz de covarianza, lo cual implica que la elección del método de cálculo de la matriz de covarianza es crucial para la estimación posterior de todo el Proceso Gaussiano de Regresión. Una vez encontrada la aproximación del Proceso Gaussiano de Regresión, la función predictiva puede obtenerse para el conjunto de datos de entrada, en

dependencia directa de la forma de la matriz seleccionada. Para obtener el valor de los mejores hiper – parámetros que definan el modelo óptimo de regresión, es necesario integrar sobre los parámetros, lo cual conlleva a un problema analíticamente intratable, razón por la cual, se hace estrictamente necesario plantear un método de aproximación. Estas aproximaciones se pueden calcular sobre la función de distribución posterior ó por la aproximación promedio sobre todos los posibles valores de los hiper – parámetros usando los valores más probables de los mismos. Este método se conoce como aproximación por maximización de la evidencia ó por el desempeño de la integración directa sobre los hiper – parámetros usando los métodos Monte Carlo, lo cual requiere del supuesto de un valor inicial. La selección de la estimación de los modelos para predecir cuantitativamente el proceso de cicatrización ha conducido a elegir la aproximación por maximización de la evidencia. En la figura 7, se presenta el desempeño del proceso Gaussiano de regresión para el conejo 1. De la figura se deduce que la eficiencia de los procesos Gaussianos ha sido la esperada, ya que se pueden describir todos los puntos medidos. Para realizar los cálculos de las predicciones con base en estos modelos, se debe considerar que la varianza que se observa va incrementando a medida que se aleja de las muestras medidas, generando un intervalo de confianza que oscila entre la primera y décima muestra siguiente de la última medición realizada.

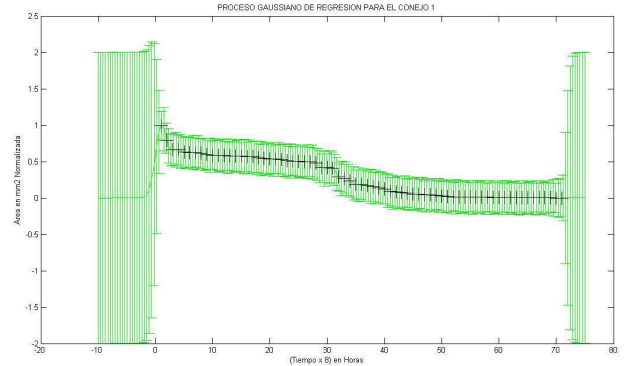


Figura 7. Proceso Gaussiano de Regresión del Conejo 1.

Los valores no conocidos de la serie de datos correspondientes a las áreas de las heridas, pueden ser predichos a través de la evaluación de los valores anteriores sobre el proceso gaussiano de regresión. La eficiencia es tanto mayor, cuanto más cercano sea el valor que se desea estimar al último valor conocido. A medida que se aleja del valor conocido la varianza del proceso gaussiano aumenta y la eficiencia del valor predicho disminuye. Lo cual demuestra el poderío de esta metodología para el control mismo del proceso de cicatrización y la predicción de la reparación del tejido bajo cierto tipo de tratamiento.

6. CONCLUSIONES

En este trabajo se ha demostrado que la valoración de una herida puede llevarse a cabo por medio de un análisis fotográfico empleando técnicas de procesamiento digital y se ha propuesto una nueva metodología no invasiva para el seguimiento del proceso de cicatrización de heridas.

La comparación de las curvas del área medida de la herida con respecto al tiempo de los tres tratamientos, permitió establecer que en las fases cero y tres no existe diferencia significativa entre ellos. Por lo cual se debe desarrollar tratamientos independientes para cada una de las cuatro fases, colocando especial atención a la fase cero, descubierta durante la presente investigación.

Se realizó una comparación entre los métodos tradicionales del tratamiento de heridas basados en miel de abeja e irrigación con solución fisiológica. Al comparar la eficiencia de los tratamientos empleados, se detectó que la aplicación de miel de abejas cada ocho horas es superior a la irrigación con solución fisiológica que al mismo tiempo presenta mejor desempeño que el proceso de cicatrización bajo condiciones naturales.

Se propone un modelo para la valoración y predicción del proceso de cicatrización de heridas cutáneas a partir de procesos Gaussianos de regresión. Se demostró la eficiencia del modelo propuesto a partir de procesos Gaussianos de regresión sobre los modelos clásicos más conocidos.

7. BIBLIOGRAFÍA

- [1] A. Carrel, A. Hartmann. "Cicatrización de heridas I The relation between the size of a wound and the rate of its cicatrización", Exp. Mad. xxlv nº 5, págs. 429 - 450, (1916).
- [2] B. Acha, L. Roa, C. Serrano, T. Gómez- C, "Creación de un Protocolo para el Diagnóstico de Quemaduras a partir de Fotografías digitales", Actas del Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB'97), Págs. 289-292, Valencia (España), noviembre 1997.
- [3] B. Acha, C. Serrano, "Image Classification Based on Color and Texture Analysis", Proceedings of the 1st Int. Workshop on Image and Signal Processing and Analysis, págs. 95-100, Pula (Croacia), junio 2000.
- [4] B. Acha, C. Serrano, L. Roa, "Segmentation and Classification of Burn Color Images", Proceedings of Int. Conf. of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, p. 152, Estambul (Turquía), octubre 2001.
- [5] B. Acha, C. Serrano, J.I. Acha, L. Roa, "Segmentación y Clasificación de Imágenes de Quemaduras mediante Análisis de Textura y Color", Actas del Congreso Anual de la Sociedad Espa-

nola de Ingeniería Biomédica (CASEIB'01), Madrid (España), noviembre 2001.

- [6] M.A. Afromowitz, G.S. Van Liew, D.M. Heimbach, "Clinical Evaluation of Burn Injuries Using an Optical Reflectance Technique", IEEE Trans. on Biomedical Engineering, vol. 34, nº 2, p. 114-127, 1987.
- [7] R.E. Barsley, M.H. West, J.A. Fair, "Forensic Photography. Ultraviolet Imaging of Wounds on Skin", American Journal of Forensic Medical Pathology, vol. 11, nº4, p. 300-308, diciembre 1990.
- [8] Bendlin, Linares, Benaim, "Tratado de Quemaduras", Interamericana McGraw-Hill, capítulo 9, p. 119, capítulo 11, p. 156, 1993.
- [9] W.P. Berriss, S.J. Sangwine, "Automatic Quantitative Analysis of Healing Skin Wounds using Colour Digital Image Processing", www.smtl.co.uk/ World-Wide Wounds/1997/july/Berriss/Berriss.html#perednia1, 1997.
- [10] D.H. Chung, G. Sapiro, "Segmenting Skin Lesions with Partial-Differential-Equations-Based Image Processing Algorithms", IEEE Trans. on Medical Imaging, vol. 19, nº 7, p. 763-767, julio 2000.
- [11] C. Isaza, W. Rios, J. C. Mosquera. "Modelo de maduración de Fruto de Banano Empleando Procesos Gaussianos de Regresión". Scientia et Technica Año XIV, No 38, Junio de 2008.
- [12] C. K. I. Williams, C. E. Rasmussen. "Gaussian Process for Regression". M.E. Editors, Advances in Neural Information Processing Systems, Volume 8, págs 290- 297. MIT Press. 1996.
- [13] C. K. I. Williams, C. E. Rasmussen. "Gaussian Processes for Machine Learning", the MIT Press. 2006, online version.

8. AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue desarrollado gracias al Instituto Interdisciplinario de las Ciencias de la Universidad del Quindío que facilitó las instalaciones y los equipos del Laboratorio de Acusto-Óptica.