



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS
INSTITUTO DE CIENCIAS APLICADAS Y TECNOLOGÍA

**CUANTIFICACIÓN DE ASIMETRÍA TÉRMICA EN PIE DIABÉTICO
A TRAVÉS DE IMAGENOLÓGÍA INFRARROJA**

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS (FÍSICA MÉDICA)

PRESENTA:

EDGAR ISRAEL FUENTES OLIVER

TUTOR PRINCIPAL:

DR. CRESCENCIO GARCÍA SEGUNDO
INSTITUTO DE CIENCIAS APLICADAS Y TECNOLOGÍA – UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

DRA. MARÍA ESTER BRANDAN SIQUÉS
INSTITUTO DE FÍSICA – UNAM

DR. RUBEN YVAN MAARTEN FOSSION
INSTITUTO DE CIENCIAS NUCLEARES – UNAM

MED. ESP. RAÚL SERRANO LOYOLA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, ENERO 2019



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.

Agradecimientos institucionales

Al Instituto de Ciencias Aplicadas y Tecnología de la UNAM, por las facilidades brindadas para llevar a cabo este proyecto.

Al Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, por el apoyo otorgado a este proyecto.

Al CONACYT, por el apoyo económico otorgado para realizar mis estudios de maestría a través de su programa de becas nacionales, y por la financiación parcial de mi estancia de investigación en la Universidad de Lübeck, Alemania, a través de su programa de becas de movilidad.

Al PAEP, por haber financiado parte de mi estancia académica en la Universidad de Lübeck, Alemania.

Al programa PAPIIT-UNAM, número de apoyo IN-110215, y a los programas CONACYT Salud-0008-2011-1-162356 y CONACYT Salud-2009-01-112588, por el apoyo al proyecto dentro del cual se enmarca esta tesis.

Agradecimientos personales

A mi director de tesis, Dr. Crescencio García Segundo, por su tiempo y sus invaluable consejos. Por ser un buen amigo y un excelente tutor. Porque sus críticas y enseñanzas hicieron de mí una mejor persona y de éste un mejor trabajo.

A los miembros de mi comité tutor: Dra. María Ester Brandan Siqués, Dr. Rubén Fossion y Med. Esp. Raúl Serrano Loyola, por su tiempo y sus invaluable aportaciones a este proyecto.

A mis sinodales: Dra. Marcia Hiriart Urdanivia, Dr. Suren Stolik Isakina, Dr. José Manuel de la Rosa Vázquez, Dra. Gertrudis Hortensia González Gómez y Dr. Crescencio García Segundo, por el tiempo invertido en la revisión de este trabajo y por sus comentarios que ayudaron a enriquecerlo.

A la Dra. Rosalinda Ortiz Sosa, por las discusiones que ayudaron a mejorar este trabajo.

A mis compañeros de maestría, por los momentos de alegría y frustración que compartimos. Por las tardes de ocio que siempre son bienvenidas entre colegas.

A mis amigos de toda la vida, y a los más recientes. A mi familia. Porque sin su apoyo no sería quien soy.

A mi madre, María Cristina Oliver Carmona, por ser en mi vida el ejemplo más grande de perseverancia y amor.

A Reyna, por ser mi confidente y mi mejor amiga. Por compartir su vida conmigo. Porque sin ella la vida no sería la misma. Por todo.

Resumen

En esta tesis presento un protocolo de adquisición y análisis de imágenes de infrarrojo centrado en la evaluación del síndrome de pie diabético y sus repercusiones sobre el desempeño térmico de la piel.

Las imágenes fueron adquiridas a un grupo de 36 pacientes con síndrome de pie diabético y a 18 voluntarios clínicamente diagnosticados sin diabetes mellitus.

El análisis de las imágenes está basado en la idea de asimetría radiométrica entre extremidades, considerando que un valor más allá de un umbral inherente es un fuerte indicador de la presencia de una patología subyacente.

El objetivo del trabajo es la búsqueda de indicadores cuantitativos, basados en el concepto de asimetría radiométrica, que permitan diferenciar de manera significativa a los grupos de estudio.

Las imágenes de infrarrojo presentadas se obtuvieron a través de dos tipos de adquisición, para las vistas anterior (A) y posterior (P). 1) Adquisiciones estáticas que constan de una sola imagen (estudio sin estímulo térmico) y 2) adquisiciones dinámicas que constan de varias imágenes obtenidas a lo largo del tiempo después de inducir un estímulo térmico (estudio con estímulo térmico). Para cada tipo de estudio desarrollé tres métodos de análisis, definidos por distintos índices de asimetría o parámetros derivados de estos índices.

De acuerdo con los resultados obtenidos, el índice de asimetría total (IATt) es el mejor parámetro para discriminar de manera significativa ($p < 0.005$) entre el grupo de pacientes y el grupo control, en el estudio sin estímulo térmico. El valor de sensibi-

lidad y especificidad alcanzado en este estudio es de 78 %. La región de asimetría normal está delimitada por la semielipse definida por la ecuación $\frac{(IATt_A)^2}{0.15^2} + \frac{(IATt_P)^2}{0.25^2} = 1$, en el primer cuadrante del plano $IATt_A IATt_P$.

En el estudio con estímulo térmico el mejor parámetro para diferenciar a los grupos de interés ($p < 0.005$) es el índice de respuesta térmica (IRT). La sensibilidad alcanzada con este parámetro en este estudio es del 86 % y la especificidad es del 83 %. La región de normalidad se encuentra fuera de la semielipse definida en el primer cuadrante del plano $IRT_A IRT_P$ por la ecuación $\frac{(IRT_A)^2}{0.27^2} + \frac{(IRT_P)^2}{0.55^2} = 1$.

La hemoglobina glucosilada (HbA1c) es la variable clínica más significativa para distinguir a los grupos de interés y es la que mejor correlaciona con los parámetros que propongo en esta tesis.

Los resultados que presento en este trabajo son parte de un protocolo de investigación multidisciplinaria y transdisciplinaria, que se enmarca dentro de un esfuerzo de vinculación entre el Instituto de Ciencias Aplicadas y Tecnología de la UNAM y el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

A partir de estos resultados puedo concluir que la metodología de análisis de imágenes de infrarrojo que planteo en este trabajo es adecuada, sentando un precedente para futuras investigaciones en el tema. Sin embargo, aún es necesaria una validación más exhaustiva, en la que se involucre la correlación de los parámetros radiométricos más sobresalientes de esta tesis con el diagnóstico clínico de las distintas patologías involucradas en el síndrome de pie diabético. Todo esto con el fin de establecer una metodología estándar de adquisición y análisis de imágenes de infrarrojo en pie diabético.

Índice general

Resumen	III
Introducción	1
Antecedentes	2
Justificación	5
Hipótesis	7
Objetivo general	7
Objetivos particulares	8
Estructura de la tesis	8
1. Conceptos generales	10
1.1. Diabetes mellitus	11
1.1.1. Pie diabético	12
1.1.2. Diagnóstico clínico del pie diabético	13
1.2. Termodinámica del cuerpo humano	14
1.2.1. Regulación térmica	15
1.2.2. Importancia del sistema nervioso y la red vascular en el control de la temperatura	15
1.2.3. Influencia de la diabetes en los mecanismos de regulación y emisión de radiación térmica	17
1.3. Radiación térmica	18
1.3.1. Radiación de cuerpo negro	18
1.3.2. Ley de desplazamiento de Wien	19
1.3.3. Ley de Stefan-Boltzmann	20
1.4. Imagenología infrarroja	21
1.4.1. Sensores infrarrojos	21

1.4.2.	¿Cómo se mide la temperatura con una cámara IR?	23
1.4.3.	Aplicaciones de la imagenología infrarroja	25
2.	Metodología	27
2.1.	Adquisición de datos clínicos	28
2.2.	Adquisición de imágenes de IR	28
2.2.1.	Consideraciones generales	28
2.2.2.	Protocolo de adquisición de imágenes de IR a pacientes con síndrome de pie diabético	30
2.3.	Análisis de imágenes de IR	37
2.3.1.	Segmentación inicial	38
2.3.2.	Vectores de temperatura	38
2.3.3.	Correlación de <i>Spearman</i>	40
2.3.4.	Correlación cruzada	40
2.3.5.	Índice de asimetría térmica (IAT)	41
2.3.6.	Índice de asimetría espectral (IAE)	41
2.3.7.	Índice de asimetría total (IATt)	42
2.3.8.	Índice de respuesta térmica (IRT)	42
2.3.9.	Índice de respuesta espectral (IRE)	43
2.3.10.	Índice de respuesta total (IRTt)	43
3.	Resultados	44
3.1.	Resultados obtenidos a partir del estudio sin estímulo térmico	45
3.1.1.	Índice de asimetría térmica (IAT)	46
3.1.2.	Índice de asimetría espectral (IAE)	47
3.1.3.	Índice de asimetría total (IATt)	48
3.2.	Resultados obtenidos a partir del estudio con estímulo térmico	49
3.2.1.	Índice de respuesta térmica (IRT)	51
3.2.2.	Índice de respuesta espectral (IRE)	52
3.2.3.	Índice de respuesta total (IRTt)	53
4.	Discusión	55
5.	Conclusiones	62

Bibliografía	65
A. Descripción y valores de referencia de las variables clínicas reportadas en la tabla 3.1	74
A.1. Índice de masa corporal (IMC)	74
A.2. Hipertensión arterial sistémica (HAS)	74
A.3. Glucosa y hemoglobina glucosilada (HbA1c)	74
A.4. Colesterol total (ct) y triglicéridos (tg)	75
B. Valores numéricos de las variables utilizadas en este trabajo	76
C. Resultados estadísticos	80
D. Metodologías alternas implementadas durante el desarrollo de esta tesis	82
D.1. Cociente entre las curvas de promedios de temperatura de cada extremidad	83
D.2. Ajuste lineal entre las curvas de cada extremidad	84
D.3. Correlación de Spearman entre las curvas de cada extremidad	86
E. Análisis de las im-IR a través de propiedades fractales y texturales	88

Introducción

Todo objeto en la naturaleza con temperatura mayor a 0 K emite radiación. El ser humano no es la excepción, además de que es homeotermo. Esto implica que puede mantener una temperatura corporal interna alrededor de un valor constante ($37.1 \pm 0.6\text{ }^\circ\text{C}$), independientemente de la temperatura de sus alrededores [1]. Para conseguirlo es necesaria la intervención de diversos mecanismos de regulación térmica en los que la red vascular y el sistema nervioso tienen un papel fundamental [1, 2].

La radiación térmica emitida por un objeto puede ser registrada de manera inocua y no invasiva utilizando cámaras infrarrojas [3]. En los últimos años, el uso de estos dispositivos en el área clínica ha tomado relevancia, ya que en el ser humano la liberación de calor por radiación es de hasta 60% ¹ [1], en condiciones de equilibrio termodinámico².

En particular, las cámaras infrarrojas permiten observar el desempeño térmico de la piel, que puede ser modificado por el funcionamiento anormal del sistema nervioso y la red vascular [1, 2]. Por esta razón, diversos estudios han explorado la utilidad de las imágenes obtenidas con estas cámaras para proporcionar información relevante sobre el desarrollo de alguna patología.

El uso de las imágenes de infrarrojo (im-IR³) en investigación aplicada, para extraer información cualitativa y cuantitativa, ha dado lugar a la llamada imagenología infrarroja (IIR) [4–6]. Esta idea tiene sus orígenes en las observaciones de Hipócrates sobre el comportamiento de condiciones febriles en el cuerpo humano.

¹El resto de contribuciones son: conducción (3%), convección (15%) y evaporación (22%) [1].

²Persona desnuda sentada en reposo al interior de un cuarto a temperatura ambiente ($\approx 20\text{ }^\circ\text{C}$).

³Este término se empleará indistintamente en plural y singular.

Al aplicar barro húmedo sobre la piel, Hipócrates dedujo que las zonas donde éste secaba más rápido obedecían a manifestaciones de alguna patología subyacente [7].

En la actualidad, uno de los mayores problemas de salud a nivel mundial es la diabetes mellitus (DM) [8, 9]. Esta patología metabólica involucra una serie de complicaciones que deterioran la calidad de vida del paciente, dentro de las que destaca el pie diabético [9]. Este síndrome patológico se caracteriza por el daño a la red vascular y la pérdida de función en los nervios periféricos de las extremidades inferiores [10].

Ya que las alteraciones de la red vascular y el sistema nervioso pueden repercutir sobre el desempeño térmico de la piel, resulta intuitivo pensar que la IIR puede proporcionar información relevante sobre la presencia de alteraciones metabólicas relacionadas con el síndrome de pie diabético (SPD).

Antecedentes

El concepto de temperatura como indicador de inflamación y daño en pie insensible⁴ fue mencionado por primera vez por Goller y col. en 1971 [11]. Desde entonces, muchos estudios han explorado qué tan viable es utilizar técnicas e instrumentos basados en la detección de radiación térmica para obtener información sobre complicaciones relacionadas al pie diabético [12–40].

Chan *et al.*, por ejemplo, demostraron que los pacientes con DM y alteraciones en el sistema nervioso periférico presentan temperaturas más elevadas en la planta del pie afectado que sujetos sin DM. Además, realizaron la primera descripción de un patrón térmico característico de personas sin DM, al cual denominaron “patrón mariposa” (figura 1) [12].

De acuerdo con estudios más recientes [21, 26], este patrón aparece en poco menos del 50% de la población sana. Las variaciones encontradas se atribuyeron

⁴Insensible se interpreta en este contexto como neuropático.

a diferencias anatómicas normales más que a la presencia de una patología. Por su parte, los pacientes evaluados mostraron variaciones más notables, las cuales se asumieron como consecuencia directa de la enfermedad subyacente.



Figura 1. Patrón térmico “mariposa” reportado por Chan *et al.* en personas libres de DM [12].

Por otro lado, Armstrong y Lavery encontraron diferencias notables de temperatura entre regiones contralaterales de las plantas de los pies de pacientes con DM, específicamente en presencia de úlceras. Los autores reportaron que la diferencia de temperaturas es mayor en pacientes con neuropatía e índice tobillo-brazo (ITB) menor a 0.6, y que se vuelve despreciable una vez que la úlcera ha sanado [13].

En trabajos posteriores, Lavery y col. establecieron una diferencia umbral de $2.2\text{ }^{\circ}\text{C}$ como indicador de riesgo de ulceración en la planta del pie [15]. En adición, van Netten *et al.* propusieron un umbral extra de $3\text{ }^{\circ}\text{C}$ a partir del cual se pueden identificar complicaciones menos localizadas, como pie de Charcot, ulceración con osteomielitis e isquemia crítica [25].

Además de los resultados mencionados previamente, algunas aportaciones relevantes en el tema son:

- o Existe una relación directa entre el aumento de la temperatura del pie y la presencia de neuropatía [18, 19], así como entre la disminución de la temperatura

del pie y la presencia de enfermedad vascular periférica (EVP) [18, 34].

- o Estudiar la respuesta térmica de la piel al inducir un estímulo externo puede proporcionar información sobre la presencia de daño neurológico en las extremidades del paciente [16, 17, 22, 31, 35, 37].
- o Se pueden emplear métodos computacionales de clasificación basados en características de la anatomía vascular [20, 21, 26, 28, 32, 40], o en criterios de simetría contralateral [24, 29, 30], para encontrar expresiones particulares del SPD.

Todos estos resultados han permitido presentar a la IIR como una alternativa viable para identificar complicaciones del pie diabético. Sin embargo, hasta ahora no ha sido posible establecer una técnica estándar de adquisición y análisis de las imágenes de IR para pie diabético. Trabajos como la clasificación por angiosomas de Nagase y col. [21, 26], y dispositivos de autoevaluación en casa como el TempStat[®] [41] son hasta ahora los esfuerzos más notables para estandarizar la adquisición de im-IR y el análisis de las mismas, sin llegar a ser totalmente concluyentes.

A pesar de la complejidad que implica el SPD, con alteraciones que modifican los mecanismos de regulación térmica y la expresión de la temperatura superficial del cuerpo de manera conjunta e independiente, la evidencia sugiere que la IIR tiene mucho potencial y campo de oportunidad para realizar investigación original. En particular porque la tecnología y herramientas complementarias son cada vez más accesibles y propicias para la investigación científica.

El trabajo que aquí presento incluye la descripción de un protocolo de adquisición de im-IR en pacientes con SPD. Este protocolo fue propuesto y desarrollado por integrantes del Instituto de Ciencias Aplicadas y Tecnología de la UNAM (ICAT-UNAM) y médicos del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” (HGM-EL), con la aprobación del comité científico y de ética de este hospital [42, 43].

Así mismo, presento un protocolo de análisis de im-IR basado en la cuantificación de asimetría radiométrica entre extremidades. Esta cuantificación se lleva a cabo a

través de correlaciones estadísticas, para secuencias de adquisición estáticas (una sola imagen) y dinámicas (varias imágenes a lo largo del tiempo).

Justificación

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) [8], los pacientes con DM tienen entre 10 y 20 veces más probabilidad de requerir una amputación de miembros inferiores que los pacientes no diabéticos. Esto como consecuencia del daño neurológico y vascular asociado a la hiperglucemia. Adicionalmente, entre 30 % y 50 % de los pacientes diabéticos amputados tienen un alto riesgo de sufrir una segunda amputación dentro de los 5 años posteriores a la primera, mientras que la tasa de muerte de los pacientes sometidos a una amputación es del 6 % [44].

En México las cifras no son mejores. Según datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 [45], de 2012 a 2016 el porcentaje de amputaciones a nivel nacional incrementó del 2 % al 5.5 %. Además, el ardor, dolor o la pérdida de sensibilidad en la planta de los pies, así como la claudicación intermitente, son dos de las complicaciones más reportadas por pacientes diabéticos en México.

Los datos anteriores ponen en evidencia la necesidad de desarrollar nuevas estrategias que permitan detectar de manera temprana a pacientes con alto riesgo de desarrollar pie diabético, y evaluar continuamente a los que ya tienen este síndrome para reducir sus complicaciones.

Aunque en la actualidad existen diversas técnicas de imagen que permiten detectar las complicaciones del pie diabético [46], su uso para la evaluación continua de los pacientes no resulta factible por diversas situaciones.

En algunos casos, las técnicas utilizan material de contraste o radiación ionizante, limitando la cantidad de estudios que se pueden realizar, o excluyéndolos totalmente en presencia de daño renal. Por lo tanto, su uso para monitorear de manera continua a los pacientes no es recomendable.

Por su parte, las técnicas de imagen que no utilizan radiación ionizante o medio de contraste, como el ultrasonido Doppler y la angioresonancia, suelen ser muy tardadas. Ésto vuelve poco práctico su uso para la evaluación continua del paciente, sobre todo en un país como México en el que más del 9% de la población presenta algún tipo de diabetes [9, 45].

La imagenología infrarroja es una técnica de imagen que permite obtener información radiométrica relevante de un objeto, a partir de la distribución espacial de su temperatura superficial. La adquisición de esta información se realiza a distancia y de manera inocua, mediante el sensado de la radiación térmica emitida por el objeto de interés [3].

En los seres humanos, la temperatura interna del cuerpo se mantiene constante alrededor de 37.1 ± 0.6 °C, mientras que la temperatura de sus alrededores varía en un intervalo de -20 a 50 °C [1]. Esto implica, de acuerdo con la ley de desplazamiento de Wien, que la mayor parte de la radiación emitida por los seres humanos puede ser detectada fácilmente con una cámara infrarroja.

Por otro lado, la idea de simetría es un concepto ampliamente arraigado en la descripción anatómica del cuerpo humano, particularmente en la arquitectura vascular de las extremidades inferiores [47, 48]. Sin embargo, de acuerdo con Chandrashekar y su grupo [48], el grado máximo de simetría entre los grandes vasos de las extremidades es del 20%, independientemente de si existe o no algún tipo de enfermedad vascular crónica.

En términos fisiológicos, por el contrario, existe un alto grado de simetría⁵ en parámetros como el flujo perfusivo cuando la red vascular está libre de enfermedades crónicas, como la enfermedad arterial periférica. En presencia de este tipo de enfermedades la simetría disminuye notablemente [49].

⁵Valores cercanos a 0.9, medidos a través de ultrasonido Doppler.

En el contexto de la imagenología infrarroja, Bowling y Jones reportaron que la distribución espacial de temperaturas de la piel exhibe una elevada simetría contralateral en condiciones normales, *i.e.*, sin una patología subyacente de por medio [50, 51]. Mientras tanto, Macdonald y su grupo señalaron que más del 65% de un grupo de voluntarios sin DM exhibieron simetría térmica contralateral en la planta de los pies, de acuerdo con el criterio de 2.2 °C establecido por Lavery y col. [39].

Tomando esto en cuenta, hablar de asimetría radiométrica parece más intuitivo desde el punto de vista anatómico y fisiológico. Definiendo asimetría como la ausencia de simetría, y simetría como la “*correspondencia que se puede distinguir, de manera ideal, en el cuerpo de una planta o animal respecto a un centro, un eje o un plano...*” [52].

De este modo, podríamos pensar que personas sin una patología subyacente deberían presentar valores de asimetría radiométrica contralateral dentro de límites bien definidos. Mientras que el desarrollo de alguna patología metabólica llevaría estos valores más allá de los límites considerados normales.

Partiendo de estas premisas, las preguntas que este estudio busca responder son:

- 1) ¿Es capaz la imagenología infrarroja de proporcionar información útil y cuantificable sobre la asimetría radiométrica del cuerpo (en especial extremidades inferiores)? y
- 2) ¿Es la perturbación de esta asimetría hasta valores fuera de sus límites inherentes indicador de una patología (particularmente pie diabético)?

Hipótesis

La asimetría radiométrica entre las extremidades inferiores de pacientes con síndrome de pie diabético y voluntarios control, medida a partir de imágenes de infrarrojo, permitirá encontrar diferencias significativas entre ambas poblaciones, así como información relevante sobre la presencia de las distintas patologías que participan en el desarrollo del pie diabético.

Objetivo general

Obtener indicadores cuantitativos basados en la asimetría térmica de las extremidades inferiores de humanos, que permitan separar de forma significativa a pacientes con pie diabético de voluntarios control sin diabetes mellitus.

Objetivos particulares

- (1) Adquirir imágenes de infrarrojo, en el rango de 8 a 14 μm de longitud de onda, de pacientes diagnosticados con síndrome de pie diabético y voluntarios control. No. de protocolo HGM-EL: DI/10/301/4/115. La adquisición de las imágenes se realizará siguiendo el protocolo de adquisición de imágenes de infrarrojo desarrollado en el Laboratorio de Imagenología Biomédica, Física y Computacional del ICAT-UNAM y aprobado por los comités científico y de ética del HGM-EL.
- (2) Desarrollar herramientas computacionales basadas en la cuantificación de asimetría térmica entre extremidades, a partir del análisis de imágenes de IR.
- (3) Analizar las imágenes obtenidas utilizando el software planteado en el punto anterior y extraer información cualitativa y cuantitativa, de valor utilitario a nivel de investigación y de diagnóstico clínico.
- (4) Obtener datos cuantitativos que permitan identificar diferencias significativas entre el grupo de pacientes con síndrome de pie diabético y el grupo control de voluntarios sin diabetes mellitus.
- (5) Correlacionar los datos obtenidos a partir del análisis de las imágenes de infrarrojo con la información clínica de interés.

Estructura de la tesis

En el primer capítulo (Conceptos generales) presento un panorama general del problema clínico que representa la diabetes mellitus, poniendo particular interés en el síndrome de pie diabético y sus repercusiones sobre el desempeño térmico de la piel. También hago una descripción de la técnica de imagenología infrarroja y su potencial aplicación en el diagnóstico y evaluación continua del pie diabético y sus complicaciones, repasando conceptos físicos importantes involucrados en el funcionamiento de las cámaras infrarrojas.

El segundo capítulo (Metodología) tiene como objetivo describir los protocolos de adquisición y análisis de im-IR implementados en esta tesis. El diseño de ambos protocolos estuvo a cargo del grupo de trabajo del Laboratorio de Imagenología Biomédica, Física y Computacional del ICAT-UNAM y médicos del HGM-EL.

En el tercer capítulo (Resultados) reporto los resultados obtenidos a partir del análisis de las imágenes de infrarrojo de pacientes clínicamente diagnosticados con el síndrome de pie diabético y voluntarios sin diabetes mellitus (controles), a través de las distintas metodologías de análisis descritas en el capítulo previo.

El capítulo cuatro (Discusión de resultados) presenta el análisis de los resultados obtenidos al implementar los métodos de análisis propuestos en esta tesis. Mientras que el quinto capítulo (Conclusiones) lista los hallazgos más sobresalientes de este trabajo.

Capítulo 1. Conceptos generales

La diabetes mellitus es uno de los problemas de salud más extendidos en el mundo actual, duplicando su prevalencia¹ de 1980 (4.7%) a 2014 (8.5%) [8]. Sus repercusiones en términos sociales, económicos, de calidad de vida y salud son realmente severas, y se ven reflejadas tanto a nivel individuo como a nivel población.

De sus complicaciones, una de las más serias y costosas es el pie diabético, generando un deterioro enorme en la calidad de vida de los pacientes y un gasto casi cuatro veces mayor con respecto a pacientes diabéticos sin esta complicación [53].

La reducción de estas cifras requiere de cambios en el estilo de vida de la población, así como la promoción de campañas que fomenten su prevención, diagnóstico y un tratamiento económicamente eficaz.

En este capítulo presento un panorama general del problema clínico que representa la diabetes mellitus, poniendo particular interés en el síndrome de pie diabético (SPD) y sus repercusiones sobre el desempeño térmico de la piel. Así mismo, hago una descripción de la imagenología infrarroja y su potencial aplicación en el diagnóstico y evaluación continua del pie diabético y sus complicaciones, repasando conceptos físicos importantes involucrados en el funcionamiento de las cámaras infrarrojas.

¹En la población adulta.

1.1. Diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica provocada por un déficit en la producción de insulina², que puede complementarse con un defecto en su actividad [8]. Su consecuencia inmediata es la aparición de hiperglucemia³ [9].

Según el origen de la hiperglucemia, la DM se clasifica en 2 tipos principales: DM tipo 1 (DM1) y DM tipo 2 (DM2). La DM1 se caracteriza por la producción deficiente de insulina, como consecuencia de una reacción autoinmune. La DM2 es resultado de una producción inadecuada de insulina, sumada a la incapacidad del organismo para utilizar eficazmente la insulina que produce (resistencia a la insulina) [8, 9].

En ambos casos los síntomas principales son: aumento de sed y diuresis⁴, cansancio, apetito constante, etc. Sin embargo, en la DM1 estos síntomas son más agudos, de modo que su diagnóstico se puede realizar en etapas tempranas de la enfermedad. En la DM2, por el contrario, los síntomas son menos intensos o nulos, lo que provoca un diagnóstico tardío, cuando ya han aparecido algunas complicaciones severas [8, 9].

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Internacional de la Diabetes (FID), la DM es la segunda enfermedad no contagiosa de mayor riesgo y, por lo tanto, ha sido declarada como una emergencia mundial de salud pública [8, 9]. De acuerdo con estimaciones de la FID [9], 8.8 % de la población adulta⁵ a nivel mundial ha sido diagnosticada con DM. Por su parte, entre 30 % y 80 % de las personas que tienen diabetes no han sido diagnosticadas todavía.

En México, el panorama es igualmente alarmante. De acuerdo con datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT 2016) [45], el 9.4 % de la población mexicana mayor de 20 años ha recibido un diagnóstico

²Hormona esencial del organismo encargada de transportar la glucosa de la corriente sanguínea a las células del organismo, donde ésta se convierte en energía.

³Incremento anormal de glucosa en la sangre.

⁴Secreción de orina.

⁵Personas ubicadas en el intervalo de edades que va de 20 a 79 años.

de DM. La FID indica que el valor es de 14.8 %, con variaciones entre 7.4 % y 17.6 %, y estima que esta cifra podría llegar a 18.48 % en 2040 [9], convirtiendo a México en uno de los países con mayor prevalencia de DM en el mundo.

1.1.1. Pie diabético

Los altos y sostenidos niveles de glucosa en sangre causados por la DM pueden provocar daños a largo plazo en varios órganos y tejidos del cuerpo, desencadenando complicaciones sanitarias discapacitantes que representan una amenaza para la vida de los pacientes. Entre las principales podemos listar la retinopatía diabética, problemas cardiovasculares y renales, daño neurológico y pie diabético [8, 9].

El pie diabético puede definirse como “*el proceso infeccioso, isquémico, o ambos, que se presenta en los tejidos que conforman el pie*”. Su origen se encuentra en las dos condiciones básicas que se presentan en alguna etapa de la evolución de la DM: la neuropatía (daño en los nervios del organismo) y la angiopatía (daño en los vasos sanguíneos del organismo) [10].

Las alteraciones neuropáticas más importantes y de mayor repercusión en el SPD son la pérdida de sensibilidad al dolor y a la temperatura. Por su parte, la aterosclerosis y la calcinosis de Monckeberg, principales expresiones de la enfermedad vascular periférica⁶ (EVP) y causas inmediatas de estenosis⁷, isquemia⁸ y claudicación intermitente⁹, son mucho más frecuentes en diabéticos que en personas sin esta patología, y afectan predominantemente el tronco tibioperoneo y los vasos tibiales, incluyendo el nacimiento de la arteria dorsal del pie [10].

Estas afecciones pueden presentarse aisladas, sin embargo, lo más frecuente es que se combinen, con predominio clínico de alguna [10]. Las complicaciones que desencadenan son variadas, siendo las úlceras diabéticas una de las más comunes, y las

⁶Nombre que recibe la angiopatía a nivel de las extremidades.

⁷Estrechamiento de un orificio o conducto. En este caso particular, los vasos sanguíneos.

⁸Estrés celular provocado por la disminución del riego sanguíneo.

⁹Dolor muscular característico de tejido isquémico, que aparece durante el ejercicio y desaparece en reposo.

amputaciones una de las más severas, disminuyendo considerablemente la calidad de vida de los pacientes [8].

En México, según datos de la ENSANUT 2016 [45], el ardor, dolor y/o pérdida de sensibilidad en los pies es la segunda complicación más frecuente en diabéticos, seguida por la claudicación intermitente, mientras que el 5.5 % de los pacientes diagnosticados con DM presentan al menos una amputación.

1.1.2. Diagnóstico clínico del pie diabético

En la actualidad, los métodos clínicos para detectar lesiones neurológicas o vasculares en pie diabético consisten en pruebas exploratorias [46].

Para detectar neuropatía, por ejemplo, se realiza una exploración neurológica que consta de 4 pruebas de sensibilidad: sensibilidad al tacto, sensibilidad a la presión, sensibilidad a la temperatura y sensibilidad al dolor. En todos los casos, se utilizan instrumentos calibrados para producir un estímulo y se verifica si el paciente es capaz de percibirlo por medio de preguntas directas [46].

A pesar de su extendido uso, este método presenta limitaciones relacionadas a la subjetividad de las respuestas que puede proporcionar el paciente, así como a la experiencia del médico que realice las pruebas en cuestión.

En el caso de la EVP, su evaluación generalmente se realiza utilizando el índice tobillo-braquial (ITB), que relaciona la presión arterial sistólica en la región del tobillo, ya sea de la arteria dorsal pedia o de la tibial posterior, y la presión arterial más elevada entre los brazos izquierdo y derecho, medida en la arteria braquial [46]. De acuerdo al valor del ITB es posible identificar diversos grados de EVP.

Además del ITB, existen diversas técnicas de imagen utilizadas en el diagnóstico de EVP, por ejemplo: radiografía simple, ecografía Doppler color, angiografía, angiotomografía axial computarizada (angioTAC) y angiografía [46].

De acuerdo con Islas y Sánchez [10], el tratamiento del pie diabético es uno de los retos más difíciles en la práctica clínica actual, donde el aspecto más importante es la prevención de complicaciones.

En la mayoría de los casos, el síndrome de pie diabético es detectado cuando se encuentra en una etapa avanzada, que dificulta su atención e incrementa su costo. Esto se debe a la carencia actual de estrategias preventivas que permitan al experto clínico diagnosticar este síndrome en sus etapas más tempranas. Por lo tanto, la promoción de campañas de información y la educación del paciente, así como el desarrollo de nuevas técnicas de imagen, de fácil ejecución e interpretación, son fundamentales para reducir las complicaciones asociadas al SPD.

1.2. Termodinámica del cuerpo humano

La capacidad del ser humano para mantener constante una temperatura interna alrededor de un valor basal¹⁰ es resultado del equilibrio entre la producción de calor (termogénesis) y la pérdida del mismo (termólisis).

La termogénesis es resultado de los procesos metabólicos del organismo, principalmente a nivel de los órganos internos. El calor generado por el cuerpo es transferido a la piel a través del torrente sanguíneo, y se disipa por interacción con los alrededores. La velocidad de esta pérdida está determinada por la rapidez con la que el calor es conducido desde su origen hasta la piel, y por la rapidez con que ocurre la transferencia de calor con los alrededores.

El intercambio de energía entre el cuerpo humano y los alrededores se da mediante 4 mecanismos: conducción, convección, radiación y evaporación. De éstos, el más importante es la emisión de radiación térmica, con un 60 % de contribución al total de pérdidas en condiciones de equilibrio termodinámico¹¹ [1].

¹⁰Esta cualidad se denomina homeostasis. En el ser humano el valor basal es 37.1 ± 0.6 °C.

¹¹Persona desnuda sentada en reposo al interior de un cuarto a temperatura ambiente (≈ 20 °C).

1.2.1. Regulación térmica

El funcionamiento adecuado de las células del cuerpo humano requiere que su temperatura interna se mantenga dentro de los límites de su valor basal. Para que esto se cumpla, el cuerpo humano cuenta con una serie de mecanismos biológicos de regulación térmica, que pueden dividirse en dos: 1) aquellos que promueven la pérdida de calor y 2) aquellos que lo conservan o producen.

La activación de estos mecanismos está gobernada casi en su totalidad por mecanismos nerviosos de retroalimentación, operados por los centros reguladores de temperatura del hipotálamo (hipotálamo anterior y posterior).

El hipotálamo anterior promueve la pérdida de calor por medio de la sudoración y la vasodilatación periférica¹². Por su parte, el hipotálamo posterior se encarga de conservar y producir calor a través de temblor, vasoconstricción periférica¹³ y el aumento de la termogénesis.

Detalles al respecto y una explicación más detallada pueden revisarse en [1].

1.2.2. Importancia del sistema nervioso y la red vascular en el control de la temperatura

La detección de los cambios de temperatura que desencadenan los mecanismos de regulación previamente mencionados se realiza a través de termorreceptores a nivel central y periférico.

A nivel central, los termorreceptores son neuronas sensibles a la temperatura que aumentan su frecuencia de descarga de pulsos eléctricos cuando la temperatura está por encima o debajo de ciertos límites.

¹²Dilatación de los vasos capilares localizados en la piel para propiciar la pérdida de calor por convección a través del intercambio de calor entre la sangre y el ambiente.

¹³Estrechamiento de los vasos capilares localizados en la piel para evitar el contacto de la sangre con el ambiente frío, de manera que la pérdida de calor por convección disminuye.

A nivel periférico estas neuronas tienen asociados receptores nerviosos que se clasifican según su función en: 1) sensibles al frío y 2) sensibles al calor. Estos receptores envían información a las neuronas especializadas del hipotálamo a través de nervios aferentes. La velocidad de conducción de estos impulsos difiere entre receptores sensibles al frío y sensibles al calor, siendo mayor para los primeros (20 m/s) que para los segundos (entre 0.4 y 2 m/s). Además, el número de receptores sensibles al frío es entre 3 y 10 veces mayor que aquellos sensibles al calor [2].

Por su parte, la red vascular cumple dos funciones de gran relevancia en el control de la temperatura. Por un lado, se encarga de hacer llegar y distribuir los nutrientes a la cama capilar del tejido (perfusión). Si esta distribución es adecuada, los procesos metabólicos se realizarán con éxito, proporcionando al tejido la energía necesaria y generando calor, con repercusiones directas en la expresión local de la temperatura [54].

Si esta temperatura difiere de la que tiene el torrente sanguíneo que lo alimenta, habrá un intercambio de calor desde el cuerpo de mayor temperatura hasta el de menor temperatura. De esta manera, la sangre que fluye a través de la red vascular cumple la función de un líquido de convección, transportando calor a lo largo del cuerpo.

Es importante aclarar que los mecanismos de regulación citados en los párrafos previos tienen como objetivo mantener constante la temperatura interna del cuerpo. La temperatura de la piel, por el contrario, varía en función de la temperatura de los alrededores [1], y desempeña un papel fundamental en los mecanismos de transferencia de calor hacia el ambiente, por ser la frontera entre el interior y el exterior del organismo.

La regulación térmica de la piel es un proceso complejo, que depende de la perfusión sanguínea del tejido subcutáneo, de su estructura local y sus propiedades térmicas, y de la actividad del sistema nervioso simpático [1, 2, 54]. La alteración de alguna de estas características se puede ver reflejada a través de cambios en la

distribución del calor corporal y en la regulación térmica del organismo.

1.2.3. Influencia de la diabetes en los mecanismos de regulación y emisión de radiación térmica

Como se describió en la sección 1.1.1, la DM es una enfermedad que tiene asociados distintos grados de neuropatía y EVP, patologías que afectan de manera directa o indirecta los mecanismos de regulación térmica del cuerpo [55, 56].

En el mecanismo de acción de la neuropatía, por ejemplo, el daño a los nervios es de tal magnitud que la respuesta a estímulos externos, como pueden ser la sensación de frío o calor, puede verse reducida e incluso perderse en la región afectada. Además, puede existir una afectación importante en los mecanismos que gobiernan las anastomosis¹⁴ arteriovenosas, clave en la regulación térmica del organismo [57].

Por su parte, la EVP se caracteriza por la estenosis de los vasos sanguíneos y la disminución de su distensibilidad¹⁵, situaciones que modifican la cantidad de sangre que llega a los tejidos irrigados por los vasos comprometidos, así como la capacidad de los vasos para contraerse o dilatarse según lo requieran las condiciones térmicas imperantes.

En conjunto, la inhibición de la respuesta nerviosa a estímulos térmicos externos, así como el daño provocado a los mecanismos de respuesta vascular, generan alteraciones en la distribución del calor metabólico del individuo. Es decir, se modifica la distribución de la emisión de radiación térmica del cuerpo.

¹⁴Una anastomosis es la conexión o apertura entre dos estructuras anatómicas normalmente separadas o divergentes.

¹⁵Capacidad de los vasos sanguíneos para modificar su calibre en respuesta a cambios de volumen y presión del flujo sanguíneo.

1.3. Radiación térmica

De acuerdo con la teoría electromagnética de J.C. Maxwell, la transferencia de energía por radiación se realiza a través de ondas electromagnéticas que viajan a la velocidad de la luz [58].

En la naturaleza, todo objeto con temperatura mayor a 0 K emite energía radiante, al tiempo que recibe radiación de sus alrededores. La radiación que el objeto recibe puede descomponerse en 3 contribuciones, que son [58]: 1) la fracción de radiación absorbida por el objeto ($\alpha_{\lambda,\phi}$), 2) la fracción de radiación reflejada por la superficie del objeto ($\rho_{\lambda,\phi}$) y 3) la fracción de radiación que se trasmite a través del objeto ($\tau_{\lambda,\phi}$).

Si al interior del objeto existe equilibrio termodinámico, el total normalizado de la radiación en el sistema será la suma de las 3 contribuciones descritas [58, 59], es decir:

$$\alpha_{\lambda,\phi} + \rho_{\lambda,\phi} + \tau_{\lambda,\phi} = 1. \quad (1.1)$$

En la expresión anterior, λ es la longitud de onda de la radiación incidente y ϕ es el ángulo de incidencia de esta radiación respecto a un sistema de referencia predeterminado.

1.3.1. Radiación de cuerpo negro

Un objeto en el que las componentes reflejada y transmitida son nulas se denomina cuerpo negro. La superficie de este objeto absorbe toda la radiación que incide desde el exterior, y emite toda la energía que incide desde su interior [58–60].

La radiación electromagnética dentro de un cuerpo negro se encuentra en equilibrio termodinámico, y puede ser modelada como un gas de fotones [60]. Esto conduce a la ley de Planck (ecuación 1.2), que describe la distribución espectral de la energía

radiante de un cuerpo negro, para todas las frecuencias y temperaturas [58–60].

$$U(\nu, T) = \frac{8\pi h\nu^3}{c^2} \frac{1}{e^{\frac{h\nu}{k_B T}} - 1} \quad (1.2)$$

$U(\nu, T)$ es radiancia espectral, definida como la energía por unidad de área (A), por unidad de tiempo, por unidad de ángulo sólido (Ω), y por cada frecuencia (ν) a una temperatura efectiva¹⁶ T , emitida por el cuerpo negro en la dirección normal a la superficie que lo delimita. Los demás términos que aparecen en la ecuación 1.2 corresponden a la constante de Planck (h), la velocidad de la luz (c) y la constante de Boltzmann (k_B).

1.3.2. Ley de desplazamiento de Wien

Para distintos valores de temperatura, las distribuciones calculadas con la expresión 1.2 indican que existe una relación inversa entre la temperatura y la longitud de onda del pico de emisión. Esta relación puede calcularse explícitamente derivando la ley de Planck con respecto a λ y buscando el máximo de la radiación. La ecuación resultante se conoce como ley de desplazamiento de Wien (ecuación 1.3), y relaciona la máxima longitud de onda de la radiación emitida por un cuerpo negro (λ_{max}) con su temperatura absoluta (T) [58–60].

En particular, para el intervalo de temperaturas en el que nos desarrollamos los seres humanos (-20 a 50 °C), el pico de emisión de radiación se encuentra entre 9 y 11.5 μm , que corresponden al infrarrojo de larga longitud de onda (LWIR, por sus siglas en inglés).

$$\lambda_{max} T = 2897.7686 \mu m \cdot K \quad (1.3)$$

¹⁶La temperatura efectiva es la temperatura superficial del objeto de interés.

1.3.3. Ley de Stefan-Boltzmann

De manera similar, es posible obtener la emitancia radiante de un cuerpo negro, definida como la energía total emitida por unidad de área y unidad de tiempo, a una temperatura efectiva T [58–60]. Para ello basta con integrar la ley de Plank sobre todo el espacio de frecuencias.

El resultado es la ley de Stefan-Boltzmann (ecuación 1.4), que relaciona la emitancia radiante de un cuerpo negro ($U(T)$) con la cuarta potencia de su temperatura efectiva (T).

$$U(T) = \sigma \cdot T^4 \quad (1.4)$$

$\sigma = \frac{2\pi^5 k_B^4}{15h^3 c^2} = 5.67 \times 10^{-8} \frac{W}{m^2 K}$ es la constante de Stefan-Boltzmann [58, 60].

La expresión 1.4 es válida únicamente para un cuerpo negro. Un cuerpo real emite solamente una fracción de la radiación total que emitiría un cuerpo negro a la misma temperatura. Esta emisión se caracteriza a través de la emisividad del cuerpo $\epsilon_c(T)$, que se representa como [59–61]:

$$\epsilon_c(T) = \frac{U_c(T)}{U_{cn}(T)}. \quad (1.5)$$

En la expresión anterior, $U_c(T)$ representa la emitancia radiante de un cuerpo real y $U_{cn}(T)$ la emitancia radiante de un cuerpo negro.

Si la emisividad del cuerpo es constante e independiente de la longitud de onda de emisión, entonces podemos despejar $U_c(T)$ a partir de 1.5 y sustituir $U_{cn}(T)$ utilizando 1.4 para obtener [61]:

$$U_c(T) = \epsilon_c \cdot \sigma \cdot (T_c)^4. \quad (1.6)$$

La ecuación 1.6 representa la emitancia radiante de un cuerpo real, para intervalos pequeños de longitud de onda [59].

1.4. Imagenología infrarroja

Una imagen de infrarrojo (im-IR) es la representación gráfica de la distribución espacial de temperaturas efectivas de un objeto [3]. La adquisición de estas imágenes es inocua y a distancia, y se lleva a cabo utilizando cámaras infrarrojas que registran la radiación térmica emitida por el objeto de interés.

Ya que esta radiación es invisible para el ojo humano, es necesario asignar un nivel de gris/color a cada nivel de energía infrarroja para poder representarla visualmente. El resultado final es una imagen parametrizada en la que cada nivel de gris/color corresponde a un valor de temperatura específico.

La imagenología infrarroja (IIR) es una técnica de imagen que permite obtener información radiométrica relevante de un objeto, a partir de la adquisición y el procesamiento de imágenes de infrarrojo.

De acuerdo con el origen de la información adquirida, la IIR puede clasificarse en pasiva y activa. En la primera, la información registrada con la cámara infrarroja es emitida directamente por el blanco de interés, sin que exista algún estímulo térmico externo que modifique su emisión. Por el contrario, la radiación registrada en la IIR activa es resultado de la respuesta térmica que tiene el objeto estudiado después de estimular térmicamente su superficie [59].

1.4.1. Sensores infrarrojos

La detección de radiación infrarroja se lleva a cabo a través de sensores que transforman la radiación emitida por el objeto de interés en una señal electrónica, proporcional a la magnitud de la energía radiante registrada [59, 62].

Por su naturaleza, los sensores se dividen en dos grupos: 1) térmicos y 2) fotónicos [62, 63]. En los primeros, la energía absorbida provoca un incremento de la temperatura del material sensor, el cual tiene al menos una propiedad eléctrica que

cambia con la temperatura (la resistencia eléctrica, por ejemplo). En los segundos, la energía absorbida es directamente convertida en una corriente de electrones [63].

Generalmente, las cámaras infrarrojas emplean detectores microbolométricos no enfriados, que pertenecen al grupo de sensores térmicos. Estos dispositivos son estabilizados con un enfriador Peltier¹⁷, lo que les permite operar a temperatura ambiente (≈ 20 °C). Sus pequeñas dimensiones (≈ 50 μm de lado) los vuelven candidatos perfectos para formar arreglos matriciales de sensores.

Existen dos tipos de cámaras infrarrojas: 1) con sensor único y 2) con arreglo de plano focal (FPA, del inglés *Focal Plane Array*). En las primeras, el sensor mide la energía radiada por un objeto a través de las reflexiones de esta radiación en un espejo giratorio. Esto genera un barrido bidimensional del objeto a partir del cual se construyen los valores de su temperatura efectiva. En la otra modalidad, se tiene una matriz de microbolómetros que registran, de manera independiente, la radiación emitida por una región particular del objeto.

En ambos casos, la im-IR resultante se puede describir como una función $f(x, y)$ en la que la amplitud de la función en cada punto coordenado (x, y) corresponderá a la cantidad de energía radiada por una región específica del objeto. Así, para digitalizar la im-IR se deben considerar tanto el espacio de coordenadas (muestreo), como la amplitud de la función resultante (cuantificación).

En particular, para una cámara con FPA la resolución de la imagen está determinada por el número de sensores del arreglo, y la cuantificación está definida por el número de bits utilizados para representar un valor discreto de radiación medida. Para mayor detalle al respecto puede consultarse [59].

¹⁷Un enfriador Peltier utiliza los efectos termoeléctrico y Peltier para oponerse al cambio de temperatura entre dos regiones determinadas. El efecto termoeléctrico consiste en la aparición de un voltaje debido a un gradiente de temperatura. Recíprocamente, en el efecto Peltier se genera un gradiente de temperatura al aplicar voltaje a un material termoeléctrico.

1.4.2. ¿Cómo se mide la temperatura con una cámara IR?

En una imagen de infrarrojo, la cantidad física de interés es la temperatura, sin embargo, esta cantidad no es medida de manera directa con la cámara infrarroja. En su lugar, la cámara registra la radiación emitida por el objeto y sus alrededores, y lleva a cabo un cálculo indirecto de la temperatura efectiva del objeto de interés.

La radiación total (U_{tot}) registrada por la cámara proviene de tres fuentes: 1) la emisión del objeto (U_{obj}), 2) la emisión de los alrededores que se refleja en el objeto (U_{refl}), y 3) la emisión de la atmósfera (U_{atm}), es decir:

$$U_{tot} = U_{obj} + U_{refl} + U_{atm}. \quad (1.7)$$

Para los propósitos del cálculo, es importante notar que no toda la radiación emitida por el objeto llegará a la cámara, ya que parte de esta radiación será absorbida por la atmósfera. Esto implica que la radiación registrada por la cámara, proveniente del objeto en cuestión, corresponde a la fracción de radiación transmitida por la atmósfera, es decir:

$$U_{obj} = \epsilon_{obj} \cdot \tau_{atm} \cdot \sigma \cdot (T_{obj})^4. \quad (1.8)$$

En la expresión anterior, U_{obj} es la emisión del objeto a temperatura superficial T_{obj} y emisividad ϵ_{obj} , en una atmósfera con transmitancia τ_{atm} .

La transmitancia es la fracción de radiación que se transmite a través de un objeto. Si el objeto es opaco, su transmitancia tendrá un valor igual a 0, y la ecuación (1.1) quedará reescrita como sigue:

$$\alpha_{obj} + \rho_{obj} = 1. \quad (1.9)$$

α_{obj} y ρ_{obj} son las fracciones de radiación absorbida y reflejada por el objeto de interés, respectivamente.

Por otro lado, de acuerdo con la ley de Kirchhoff de la radiación térmica, la cantidad de radiación emitida (ϵ_{obj}) y absorbida (α_{obj}) por la superficie de un cuerpo

es la misma a cualquier temperatura y longitud de onda específica [64]. Esto es:

$$\epsilon_{obj} = \alpha_{obj}. \quad (1.10)$$

Combinando la expresión anterior y la ecuación (1.9) se obtiene la reflectancia de un cuerpo opaco:

$$\rho_{obj} = 1 - \epsilon_{obj}. \quad (1.11)$$

Los cuerpos reales son cuerpos grises opacos que reflejan una parte de la radiación emitida por sus alrededores. Esta radiación tiene que atravesar el cuerpo atmosférico antes de llegar a los sensores de la cámara, de manera que la emisión que el objeto refleja de los alrededores es:

$$U_{refl} = \rho_{obj} \cdot \tau_{atm} \cdot \sigma \cdot (T_{refl})^4 = (1 - \epsilon_{obj}) \cdot \tau_{atm} \cdot \sigma \cdot (T_{refl})^4. \quad (1.12)$$

T_{refl} es la temperatura aparente reflejada por el objeto de interés.

El tercer término en la ecuación (1.7) es la emisión de radiación de la atmósfera. Al contrario de los cuerpos opacos, la atmósfera posee un valor de reflectancia despreciable, de modo que la ecuación (1.1) puede reescribirse como:

$$\alpha_{atm} + \tau_{atm} = 1. \quad (1.13)$$

α_{atm} es la fracción de radiación absorbida por la atmósfera.

Considerando de nuevo la expresión (1.10) y la ecuación (1.13), la emisión de radiación de la atmósfera es:

$$U_{atm} = \epsilon_{atm} \cdot \sigma \cdot (T_{atm})^4 = (1 - \tau_{atm}) \cdot \sigma \cdot (T_{atm})^4, \quad (1.14)$$

donde se utilizó la ecuación (1.10) para obtener $\epsilon_{atm} = (1 - \tau_{atm})$. ϵ_{atm} es la emisividad de la atmósfera y T_{atm} es la temperatura de la atmósfera.

Sustituyendo las ecuaciones (1.8), (1.12) y (1.14) en la ecuación (1.7) obtenemos:

$$U_{tot} = \epsilon_{obj} \cdot \tau_{atm} \cdot \sigma \cdot (T_{obj})^4 + (1 - \epsilon_{obj}) \cdot \tau_{atm} \cdot \sigma \cdot (T_{refl})^4 + (1 - \tau_{atm}) \cdot \sigma \cdot (T_{atm})^4. \quad (1.15)$$

De esta ecuación podemos despejar la temperatura de emisión del objeto, que está dada por:

$$T_{obj} = \sqrt[4]{\frac{U_{tot} - (1 - \epsilon_{obj}) \cdot \tau_{atm} \cdot \sigma \cdot (T_{refl})^4 - (1 - \tau_{atm}) \cdot \sigma \cdot (T_{atm})^4}{\epsilon_{obj} \cdot \tau_{atm} \cdot \sigma}}. \quad (1.16)$$

Esta es la expresión más frecuente con la cual las cámaras infrarrojas estiman la temperatura efectiva del objeto de interés [59].

1.4.3. Aplicaciones de la imagenología infrarroja

La imagenología infrarroja es una técnica con una amplia variedad de aplicaciones, dentro de las que destacan el monitoreo de procesos industriales, la inspección de edificios, las pruebas no destructivas y las aplicaciones médicas [59].

En este último ramo, la IIR presenta interesantes ventajas respecto a otras técnicas de imagen, especialmente por su carácter inocuo y no invasivo. En las referencias [4–6] se hace un recuento de algunas de sus principales aplicaciones en el área clínica.

En particular, este trabajo se enfoca en la aplicación de la IIR a la detección del síndrome de pie diabético. Las enfermedades asociadas a este síndrome modifican de manera directa e indirecta los mecanismos de regulación térmica del organismo a nivel de extremidades inferiores, repercutiendo en el desempeño térmico de la piel y en la expresión de su temperatura.

Estas características convierten al SPD en un blanco potencial para su estudio a través de IIR, como lo hacen evidente los múltiples trabajos al respecto [11–40]. Sin embargo, hasta el día de hoy no se ha establecido un protocolo estándar de adquisición y análisis de imágenes, que permita introducir a la IIR dentro de las técnicas

diagnósticas de rutina para pie diabético. Lo más cercano a esto ha sido el desarrollo de dispositivos de uso doméstico para la evaluación continua del paciente utilizando esta tecnología [41].

Esta tesis incluye un protocolo de adquisición de im-IR para pie diabético, que sigue las recomendaciones de protocolos estándar de adquisición de imágenes de IR, y que fue desarrollado en conjunto con médicos expertos en el tema del pie diabético. La metodología de análisis que propongo está basada en el concepto de asimetría radiométrica, y tiene como objetivo identificar diferencias significativas entre el grupo de voluntarios control y pacientes clínicamente diagnosticados con SPD. En el siguiente capítulo presento una descripción más detallada al respecto.

Capítulo 2. Metodología

Como se mencionó en páginas anteriores, una de las principales limitaciones de la IIR hasta el día de hoy es la falta de un protocolo estándar para adquirir y analizar las imágenes infrarrojas. De acuerdo con Ring y Ammer [5, 65, 66], establecer un protocolo estándar de adquisición y análisis de im-IR es fundamental para obtener resultados útiles y confiables en el área clínica.

En este capítulo describo los protocolos de adquisición y análisis de im-IR implementados en esta tesis. El diseño de ambos protocolos estuvo a cargo del grupo de trabajo del Laboratorio de Imagenología Biomédica, Física y Computacional del ICAT-UNAM, en conjunto con médicos del HGM-EL.

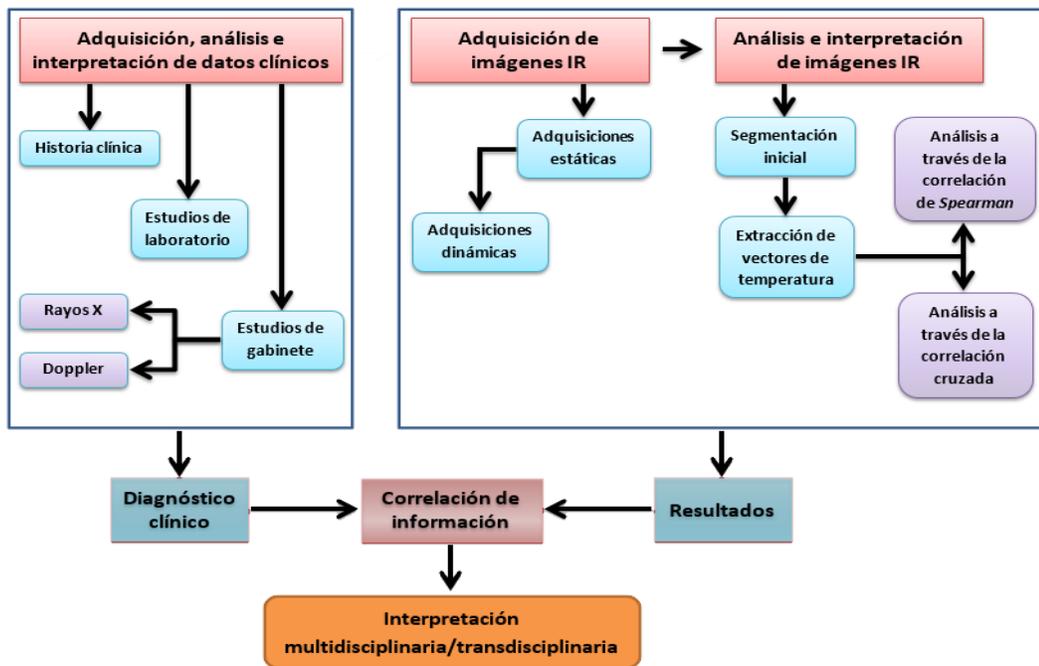


Figura 2.1. Diagrama de flujo de la metodología implementada en este trabajo.

2.1. Adquisición de datos clínicos

La información clínica utilizada en este trabajo fue adquirida por personal médico del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

La historia clínica se recabó a través de cuestionarios y pruebas exploratorias realizadas a cada uno de los pacientes. Los estudios de laboratorio se realizaron tanto a los pacientes con SPD como a los voluntarios libres de DM. Estos estudios fueron: química sanguínea de 12 elementos, biometría hemática y examen general de orina. Los estudios de gabinete se adquirieron únicamente a los pacientes.

2.2. Adquisición de imágenes de IR

2.2.1. Consideraciones generales

Las condiciones a continuación listadas siguen las recomendaciones descritas por Ring y Ammer [66].

Del espacio y el equipo

- Es recomendable contar con un espacio de, al menos, 6 metros cuadrados, que provea privacidad al paciente, así como su adecuada movilidad, la del equipo de adquisición y la del operador.
- La temperatura de la habitación destinada a la adquisición debe permanecer entre $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $23\text{ }^{\circ}\text{C}$, con variaciones no mayores a $\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. Es deseable contar con un sistema local de control de temperatura, y con un termómetro que permita monitorear constantemente las condiciones térmicas de la habitación.
- Para disminuir el ruido en la imagen debe limitarse al máximo la presencia de superficies que reflejen la radiación térmica en las cercanías del sujeto estudiado o de la cámara infrarroja. También deben evitarse otras fuentes emisoras de este tipo de radiación.

- La cámara infrarroja debe estar en una posición estable y bien conocida. Se recomienda el uso de tripies, brazos articulados o soportes especiales, así como las marcas pertinentes para conocer en todo momento la altura de la cámara respecto al piso y su distancia al paciente.
- Si se requiere algún equipo de cómputo para realizar la adquisición, éste debe contar con el software y hardware necesario para tal fin.

De los pacientes

- Toda persona a quien se le vaya a adquirir una o varias im-IR debe ser informada acerca del procedimiento al que va a ser sometida, a través de un consentimiento informado en el que se describa todo lo referente al procedimiento de manera clara y concisa.
- Cualquier prueba que involucre el uso de IIR sólo se puede llevar a cabo si el consentimiento informado ha sido entendido y firmado por el paciente.
- Toda persona a quien se le adquiera una o varias im-IR debe evitar el uso de cualquier material cosmético o accesorio en la región de interés, no estar bajo los efectos del alcohol o tabaco (por lo menos 72 horas) y, de preferencia, no haber ingerido té o café en las 8 horas previas a la adquisición.
- Antes de la adquisición, cada paciente debe permanecer entre 10 y 15 minutos en reposo, dentro del cuarto de adquisición y con la superficie de interés descubierta. Ésto con el fin de lograr un equilibrio térmico entre los alrededores y el cuerpo del paciente en la región de interés.
- Durante la adquisición, debe evitarse que el sujeto haga movimientos que involucren esfuerzos significativos, o que entre en estados de ansiedad o nerviosismo.
- La ropa que utilice el paciente no debe contener resortes, costuras o algún accesorio que impida la libre circulación de la sangre. En caso de que la ropa del paciente no cumpla con las características descritas debe ser retirada, bajo el explícito consentimiento del paciente.

De las imágenes

- Para que las imágenes adquiridas sean de buena calidad, en términos del procesamiento y análisis posterior, es importante que la región de interés quede completamente contenida en cada imagen, centrada y ocupando la mayor parte del campo de vista (FOV, del inglés *Field of View*). También es importante que el rango de temperaturas elegido abarque plenamente las distintas temperaturas de la escena, evitando saturar los valores elevados de temperatura y sobreestimar las bajas temperaturas.
- Al emplear un método de análisis asimétrico, además de la recomendación previa, es necesario que la región de interés tenga una simetría geométrica adecuada, para evitar posibles errores en los resultados del análisis. Esto implica una alineación adecuada de las zonas de interés, que debe ser estándar, repetible y reproducible.

2.2.2. Protocolo de adquisición de imágenes de IR a pacientes con síndrome de pie diabético

Criterios de inclusión:

- Pacientes que firmen el consentimiento informado de aceptación del estudio.
- Los pacientes podrán ser de ambos géneros, entre 20 y 65 años de edad.
- Se considerará control no diabético a las personas que no tomen antidiabéticos orales y tengan un valor de glucosa en ayuno menor a 95 mg/dL .
- Se considerará diabético tipo 2 a las personas con diagnóstico previo de diabetes que consuman medicamentos antidiabéticos, que tengan un valor de glucosa en ayuno mayor a 126 mg/dL o un resultado de curva de tolerancia a la glucosa oral de 75 g con criterios de la OMS-ADA para diabetes.
- A todos los controles se les hará una prueba de glucosa en ayuno para verificar su viabilidad como control no diabético.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con daño neurológico secundario a trauma.
- Pacientes con otro daño crónico, como insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal, que se asocie a edema de miembros inferiores.
- Pacientes que presenten algún tipo de trauma, como úlceras o heridas de origen diabético u otro.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que en cualquier momento del estudio declinen libremente a participar, incluso sin presentar razones para ello.

Especificaciones del equipo utilizado

Las im-IR presentadas en este trabajo fueron adquiridas con una cámara infrarroja FLIR-A320 con las siguientes especificaciones técnicas:

- *Field of view* (FOV): $25^\circ \times 18.8^\circ$
- Distancia mínima de enfoque: $0.4\ m$
- Longitud focal: $18\ mm$
- Resolución espacial: $1.36\ mrad$ ($1\ mrad = 1\ mm$ a $1\ m$ de distancia)
- Número F: 1.3
- Sensibilidad térmica (resolución de temperatura entre detectores adyacentes): $50\ mK$ a $+30\ ^\circ C$
- Frecuencia de imagen: $9\ Hz/30\ Hz$
- Tipo de detectores: matriz en plano focal, bolómetros no enfriados
- Rango espectral: $7.5 - 13\ \mu m$
- Resolución IR: 320×240 pixeles

- Área de cada detector: $25 \times 25 \mu m^2$
- Constante de tiempo de los detectores: típicamente $12 ms$
- Rango de temperaturas de operación: de $-15 \text{ }^\circ C$ a $+50 \text{ }^\circ C$
- Rango de temperaturas de almacenamiento: de $-40 \text{ }^\circ C$ a $+70 \text{ }^\circ C$
- Humedad relativa máxima (para operación y almacenamiento): 95 % entre $+25 \text{ }^\circ C$ y $+40 \text{ }^\circ C$
- Peso: $0.7 kg$
- Dimensiones (Largo x Ancho x Alto): $170 \times 70 \times 70 mm$
- Conexión vía puerto *ethernet* a la computadora de control

Además de las especificaciones previas, la cámara cuenta con opción de enfoque manual o automático y permite registrar las imágenes en diversos formatos. Para este protocolo se eligió el formato JPG, el cual ha sido modificado por el fabricante para adaptarlo a la arquitectura de la cámara y poder registrar de manera simultánea la información radiométrica y espacial del objeto¹.

Las im-IR adquiridas con la cámara IR están parametrizadas de acuerdo a una *look-up table* (LUT) seleccionada por el usuario. Las im-IR presentadas en este trabajo se encuentran parametrizadas con una LUT basada en el modelo de color RGB (del inglés *Red, Green, Blue*). El criterio internacional en los sistemas de IIR es que los tonos rojos corresponden a las altas temperaturas, mientras que los tonos azules representan temperaturas más bajas. Esta aclaración se realiza para informar al lector que la manera de asignar el color a la imagen es un recurso computacional que no guarda relación con las propiedades espectrales del objeto².

¹Esto implica que cada pixel de la imagen tiene asociada su posición en el arreglo de sensores y la respuesta térmica correspondiente (temperatura sensada).

²De acuerdo a la teoría del cuerpo negro, al aumentar la temperatura de un objeto su emisión de radiación presenta componentes espectrales que tienden al azul (altas frecuencias). Por el contrario, si la temperatura del objeto disminuye, las componentes dominantes tienden al rojo (bajas frecuencias).

En cuanto al equipo de cómputo utilizado para la adquisición, sólo se requirió que tuviera instalado el programa de control de la cámara infrarroja proporcionado por el fabricante, a través del cual se pueden modificar los parámetros de adquisición de la cámara (emisividad del objeto de interés, temperatura ambiente, humedad de la habitación, temperatura aparente reflejada, distancia entre cámara y objeto de interés, intervalo de temperaturas que son tomadas en cuenta al realizar la imagen, etc.). En la figura 2.2 se muestra un ejemplo de la interfaz gráfica para la captura de imágenes e inserción de los parámetros antes mencionados.

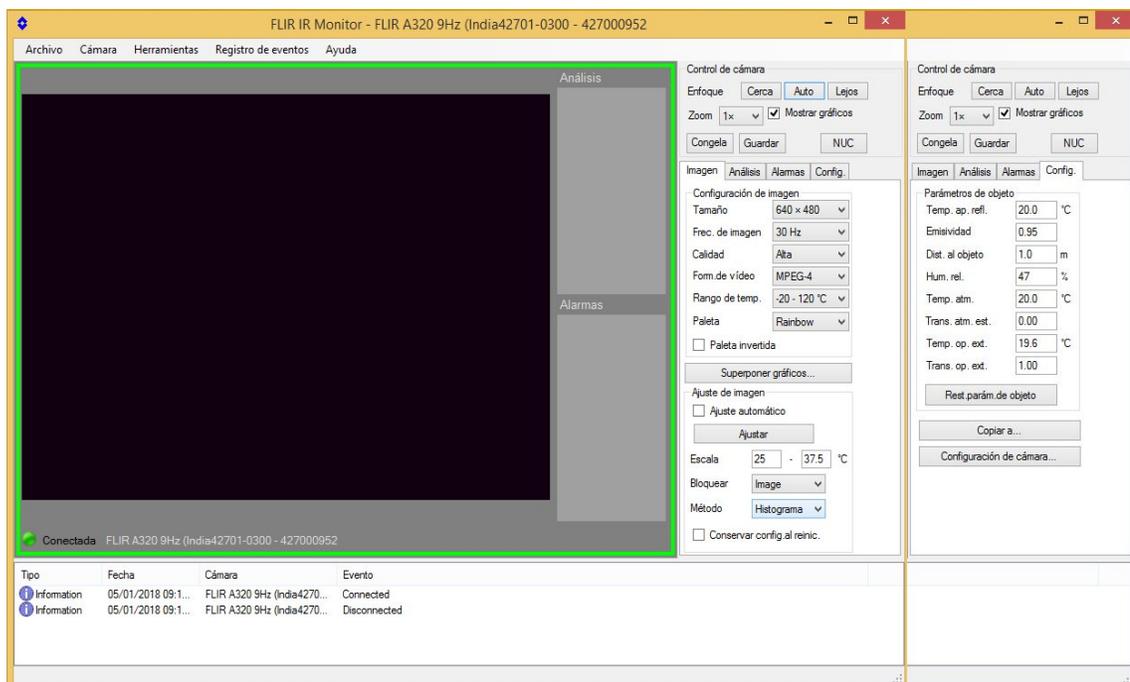


Figura 2.2. Interfaz del programa de control de la cámara. Del lado derecho de la imagen se muestran las secciones de la interfaz desde las que se modifican los parámetros mencionados en el texto.

Adquisición de imágenes de IR a pacientes con síndrome de pie diabético

La adquisición de las im-IR a pacientes con SPD y voluntarios control se realizó siguiendo algunas recomendaciones sugeridas por Ammer en [65], y empleando un mapa de posturas diseñado para estandarizar las posiciones que cada paciente debe tomar durante el estudio a través de un código de colores (ver figura 2.3) [42].

El punto central del mapa se colocó a 262 *cm* de distancia horizontal desde el lente de la cámara, como se observa en la figura 2.4. La cámara se colocó sobre un tripié y se niveló en cada eje a 40 *cm* desde el piso hasta el centro de su lente, de tal manera que el plano de la imagen sobre el arreglo de bolómetros fuera ortogonal al plano sagital del paciente.

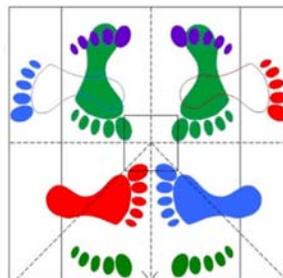


Figura 2.3. Mapa de posturas utilizado para la adquisición de las im-IR. Las marcas verdes corresponden a la vista frontal, las rojas a la vista lateral derecha, las moradas a la vista posterior y las azules a la vista lateral izquierda.

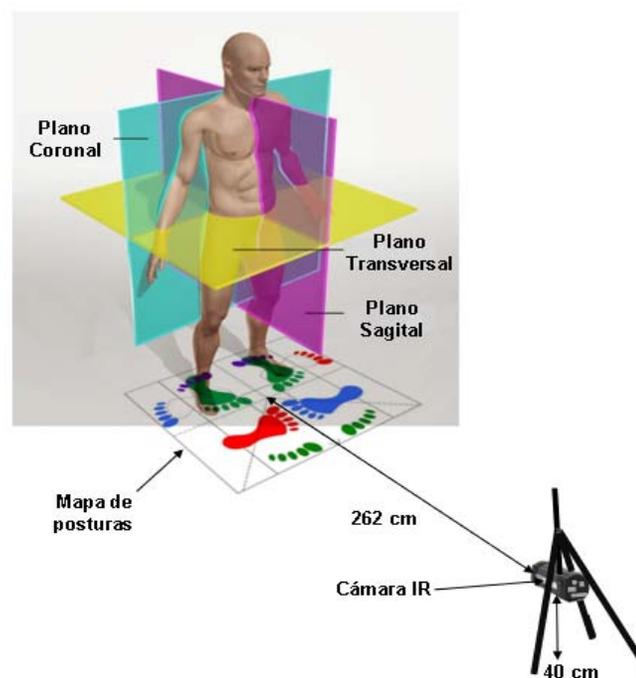


Figura 2.4. Esquema de la posición inicial del paciente con respecto a la posición de la cámara.

Para la adquisición de imágenes, el valor de emisividad se fijó en 0.95. Los parámetros de temperatura ambiente y humedad se ajustaron según fuera requerido, de acuerdo a las lecturas proporcionadas por un detector de temperatura y humedad que se mantuvo en continua operación durante la adquisición de imágenes, a fin de mantener un control en tiempo real de estos parámetros.

La distancia se fijó en 2.6 m para las adquisiciones estáticas (sin estímulo térmico), en 0.4 m para los acercamientos y en 1.0 m para las adquisiciones dinámicas (con estímulo térmico).

Posiciones de adquisición

A continuación se muestran las principales posiciones en las que se adquieren las im-IR a cada paciente.

- Adquisiciones estáticas (sin estímulo térmico)

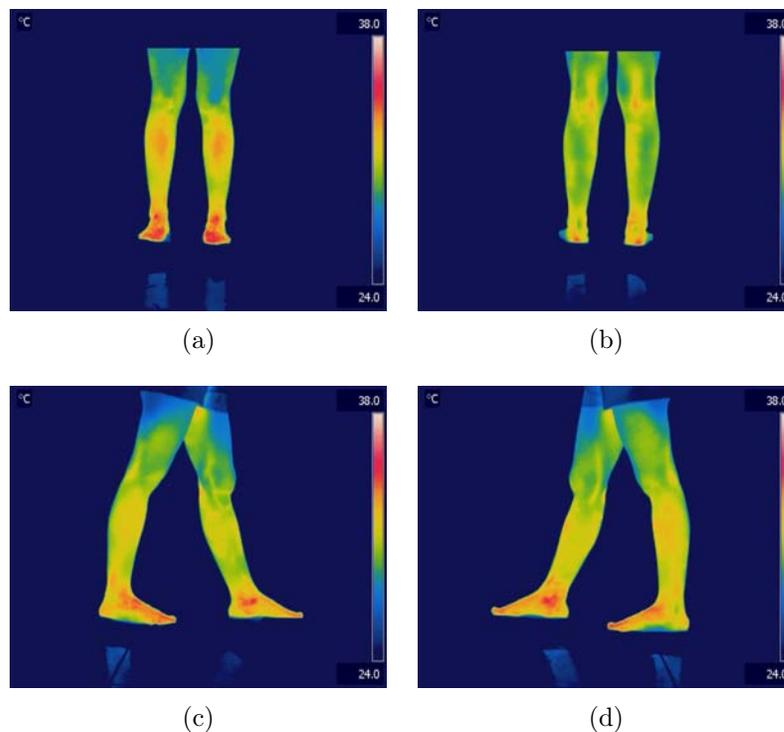


Figura 2.5. Vista (a) anterior, (b) posterior, (c) lateral derecha y (d) lateral izquierda.

- Acercamientos

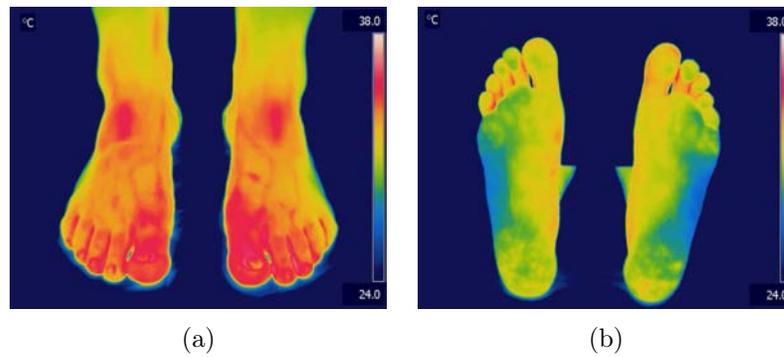


Figura 2.6. Acercamiento a: (a) parte dorsal de los pies, (b) zona plantar de los pies.

- Adquisiciones dinámicas (con estímulo térmico)

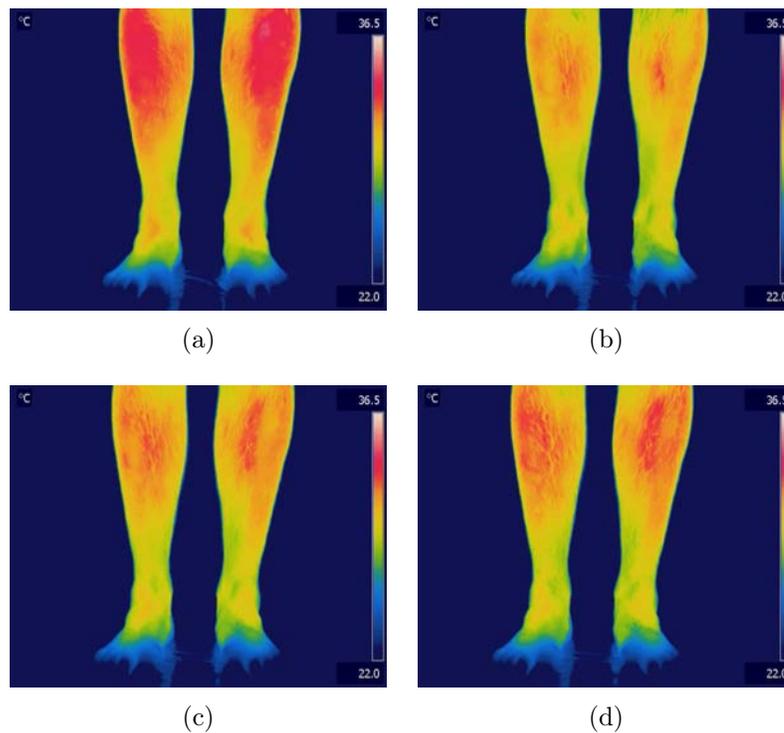


Figura 2.7. Secuencia de imágenes del proceso de contraste térmico para la vista anterior. (a) Estado basal, (b) tiempo cero (inmediatamente después del estímulo térmico), (c) 30 s después del estímulo térmico, (d) 90 s después del estímulo térmico.

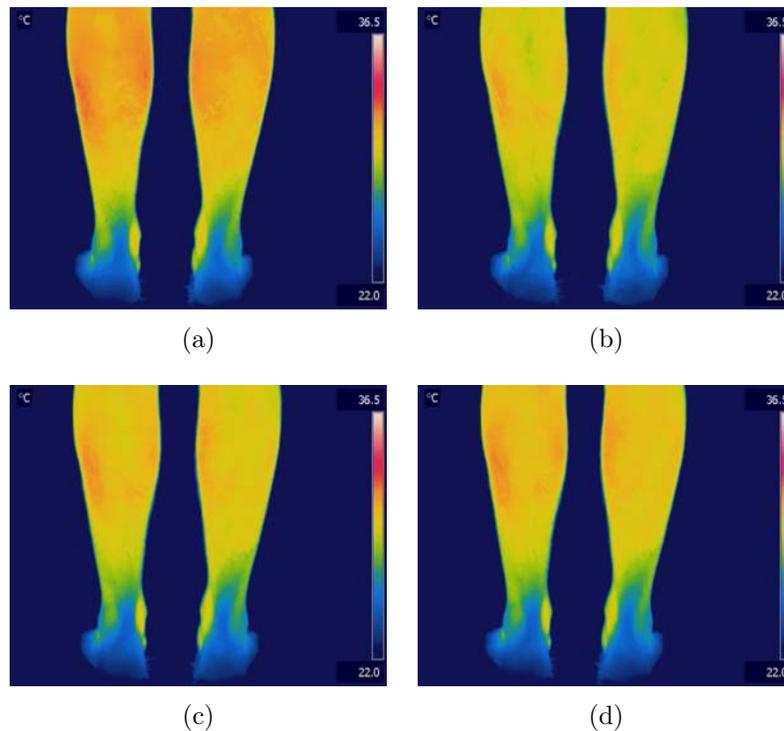


Figura 2.8. Secuencia de imágenes del proceso de contraste térmico para la vista posterior. (a) Estado basal, (b) tiempo cero (inmediatamente después del estímulo térmico), (c) 30 s después del estímulo térmico, (d) 90 s después del estímulo térmico.

El proceso de contraste térmico mencionado en la descripción de las figuras 2.7 y 2.8 se refiere a la estimulación de la piel a través de un paño húmedo comercial, que se frota en los pies y las piernas del paciente de la manera más homogénea posible. El objetivo de este proceso es visualizar la respuesta térmica que se induce en el tejido para identificar posibles zonas de daño neurológico o vascular.

2.3. Análisis de imágenes de IR

El análisis de las imágenes de IR adquiridas a pacientes con SPD y voluntarios control está basado en el concepto de asimetría radiométrica entre extremidades. Por lo tanto, es necesario que en cada imagen las extremidades presenten una simetría visual adecuada, con la menor cantidad de ruido térmico posible³.

³Reflejos térmicos, por ejemplo.

Este análisis se realizó empleando una versión modificada del software *AnalysisIR*, desarrollado en el Laboratorio de Imagenología Biomédica, Física y Computacional del ICAT-UNAM [42].

En esta nueva versión del software, denominado *IRIAnalysis_DF*, planteo un análisis basado en vectores de temperatura, adquiridos para cada extremidad y comparados a través de 2 métodos estadísticos de correlación: la correlación de *Spearman* y la correlación cruzada. La descripción detallada de los métodos mencionados se realiza en las siguientes secciones.

2.3.1. Segmentación inicial

Como se ha descrito en renglones anteriores, las imágenes obtenidas con la cámara infrarroja son representaciones en pseudocolor de la temperatura de emisión del objeto estudiado. Los colores observados en la escena y las correspondientes temperaturas se relacionan a través de una LUT RGB.

El formato en el que se almacena la imagen es un JPG exclusivo de la compañía FLIR SYSTEMS, que encripta la información radiométrica, haciéndola inicialmente inaccesible para el usuario. El software *IRIAnalysis_DF* extrae y guarda de manera automática la información radiométrica de las imágenes JPG, y realiza la segmentación inicial de las extremidades sobre la región de interés (ROI) seleccionada, para implementar cualquiera de los análisis descritos a continuación.

2.3.2. Vectores de temperatura

Partiendo de la segmentación inicial, descrita en líneas anteriores, se pueden obtener los vectores de temperatura de cada extremidad. Estos vectores se forman al concatenar cada renglón de la extremidad estudiada, uno tras otro, desde la parte superior hasta la parte inferior de la ROI elegida. El resultado es un vector de valores de temperatura, que pueden estudiarse a través de su distribución espacial, o por medio de su distribución espectral (histogramas de los valores de temperatura).

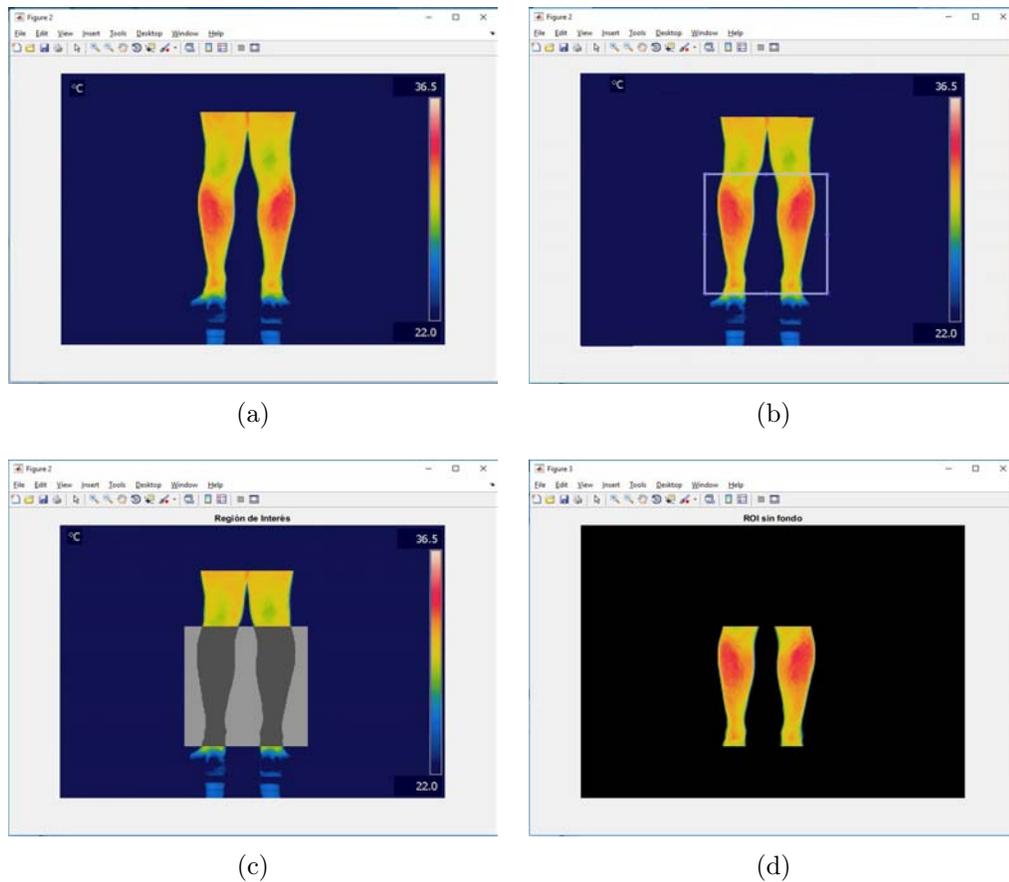


Figura 2.9. Segmentación inicial: (a) imagen original, (b) y (c) selección de la ROI, (d) imagen segmentada y sin fondo.

En cualquier caso, los vectores de temperatura de cada extremidad se comparan a través de correlaciones estadísticas, obteniendo un coeficiente de correlación que representa el grado de simetría entre las extremidades.

Para estandarizar los resultados, el coeficiente obtenido es sometido a las operaciones pertinentes para obtener un valor normalizado que refleje el grado de asimetría entre las extremidades.

2.3.3. Correlación de *Spearman*

La correlación de *Spearman* es una correlación estadística que permite evaluar qué tan bien puede ser descrita la relación entre dos variables a través de una función monotónica.

El grado de correlación entre las variables se representa a través del coeficiente ρ de *Spearman*, que toma valores en el intervalo $[-1,1]$, y se calcula a través de la siguiente expresión:

$$\rho_s = \frac{\text{cov}(rg_X, rg_Y)}{\sigma_{rg_X} \sigma_{rg_Y}}. \quad (2.1)$$

$\text{cov}(rg_X, rg_Y)$ es la covarianza de las variables ordenadas rg_X y rg_Y , que se obtienen de ordenar de menor a mayor los valores de las variables originales X y Y . σ_{rg_X} y σ_{rg_Y} son las desviaciones estándar de las variables ordenadas.

El signo del coeficiente ρ_s indica si la función que relaciona las variables X y Y es creciente (signo positivo) o decreciente (signo negativo). Su magnitud indica el grado de correlación entre las variables, siendo mayor cuando más correlacionadas están. Valores de 1 o -1 indican que la relación entre las variables es perfectamente monotónica. Un valor de 0 indica que no hay relación entre las variables.

2.3.4. Correlación cruzada

La correlación cruzada es una medida de la semejanza entre dos series de datos como función del desplazamiento relativo de una respecto a la otra. Para dos procesos estocásticos estacionarios X y Y , el coeficiente de correlación cruzada ρ_{XY} se puede obtener a través de la siguiente expresión:

$$\rho_{XY} = \frac{\gamma_{XY}}{\sigma_X \sigma_Y}. \quad (2.2)$$

γ_{XY} es la covarianza cruzada, calculada en términos del valor esperado del producto de la resta de cada variable y su promedio. σ_X y σ_Y son las desviaciones estándar de cada proceso estocástico.

Al igual que el coeficiente de *Spearman*, ρ_{XY} adquiere valores en el rango $[-1,1]$. Valores positivos indican una relación de semejanza directamente proporcional entre los procesos, mientras que valores negativos representan una relación de semejanza inversa. La magnitud del coeficiente indica el grado de semejanza entre los procesos, con una interpretación similar a la del coeficiente ρ_s .

La correlación de *Spearman* se utilizó para comparar las distribuciones espaciales de temperatura de ambas extremidades. La correlación cruzada se usó para comparar la distribución espectral de temperatura de una extremidad respecto a la otra. Los coeficientes obtenidos se normalizaron usando la siguiente expresión:

$$IA = \frac{1}{2}(1 - \rho). \quad (2.3)$$

IA es el índice de asimetría asociado al coeficiente de correlación ρ . Los índices de asimetría propuestos y utilizados en esta tesis se listan a continuación.

2.3.5. Índice de asimetría térmica (IAT)

Refleja el grado de asimetría que hay entre la distribución espacial de temperatura de una extremidad con respecto a la otra, y se define como:

$$IAT = \frac{1}{2}(1 - \rho_s). \quad (2.4)$$

2.3.6. Índice de asimetría espectral (IAE)

Indica el grado de asimetría que existe entre las distribuciones espectrales de temperatura obtenidas para cada extremidad a partir de sus vectores de temperatura. Su definición es la siguiente:

$$IAE = \frac{1}{2}(1 - \rho_{XY}). \quad (2.5)$$

2.3.7. Índice de asimetría total (IATt)

Incluye las contribuciones de ambos índices descritos anteriormente, a través de la siguiente expresión:

$$IATt = \sqrt{IAT^2 + IAE^2} \quad (2.6)$$

En el caso de las adquisiciones estáticas, para cada individuo se obtiene un único valor de los índices de asimetría mencionados. Para las adquisiciones dinámicas, lo que se obtiene es una curva que refleja la evolución temporal de los índices de asimetría para cada individuo.

Esta curva ($IA(t)$) puede representarse a través de parámetros relacionados con sus características más relevantes. Específicamente: 1) la dispersión de la curva, representada a través de la desviación estándar (DE) de los valores de cada índice de asimetría a lo largo del tiempo; 2) el cociente entre el valor final (IA_f) y el valor inicial (IA_0) de la curva; y 3) el inverso del valor de asimetría más representativo de la curva (IA_m), obtenido a través del algoritmo de agrupamiento *k-means*.

Este parámetro, denominado índice de respuesta, representa la evolución de la respuesta térmica del tejido después de aplicar el estímulo térmico, y para cada índice de asimetría descrito se define a continuación.

2.3.8. Índice de respuesta térmica (IRT)

Expresa la evolución de la asimetría entre extremidades, en términos de la distribución espacial de temperatura de cada extremidad. Se define como:

$$IRT = DE(IAT(t)) \cdot \frac{IAT_f}{IAT_0} \cdot \frac{1}{IAT_m} \quad (2.7)$$

2.3.9. Índice de respuesta espectral (IRE)

Refleja la evolución de la asimetría entre extremidades, en términos de sus distribuciones espectrales de temperatura. Su definición es la siguiente:

$$IRE = DE(IAE(t)) \cdot \frac{IAE_f}{IAE_0} \cdot \frac{1}{IAE_m} \quad (2.8)$$

2.3.10. Índice de respuesta total (IRTt)

Incluye las contribuciones del IRT y el IRE a través de la siguiente expresión:

$$IRTt = \sqrt{IRT^2 + IRE^2} \quad (2.9)$$

Los métodos de análisis antes descritos se utilizaron únicamente en las vistas anterior y posterior de las adquisiciones estáticas y dinámicas. Las vistas laterales derecha e izquierda no se utilizaron en este trabajo, ya que no cumplían con las condiciones geométricas adecuadas para establecer equivalencias entre extremidades sobre el campo proyectado en la cámara. Esto ocurrió aún después de realizar el procesamiento necesario para empatar regiones interiores y exteriores de ambas extremidades⁴.

Cabe destacar que las imágenes de las vistas laterales, así como de las vistas dorsal y plantar, fueron adquiridas para conformar una base de datos genérica, que servirá como base para trabajos fuera del contexto de esta tesis.

En el siguiente capítulo presento los resultados obtenidos al implementar las metodologías descritas a lo largo de este capítulo.

⁴Note que la información de las vistas laterales debe combinarse para evaluar adecuadamente la asimetría de las extremidades en las zonas interior y exterior. Durante este proceso no fue posible verificar si la información tenía un registro adecuado, por lo que el análisis de estas vistas se descartó hasta corregir el problema.

Capítulo 3. Resultados

En el presente capítulo reporto los resultados obtenidos a partir del análisis de las imágenes de infrarrojo de pacientes clínicamente diagnosticados con el síndrome de pie diabético y voluntarios sin diabetes mellitus (controles), a través de las distintas metodologías de análisis descritas en el capítulo previo.

La muestra final de pacientes cuyas imágenes se analizaron está conformada por 36 individuos, 24 mujeres y 12 hombres. Por su parte, el grupo control consta de 18 voluntarios, 6 hombres y 12 mujeres.

En la tabla 3.1 se muestran datos clínicos de interés de ambos grupos. Los valores de referencia para cada una de las variables clínicas reportadas, así como una breve descripción de las mismas, pueden consultarse en el apéndice A.

Tabla 3.1. Información clínica de los grupos estudiados.

Grupo	Edad(\pm DE) [años]	IMC(\pm DE) [kg/m^2]	Individuos con HAS [%]	Glucosa(\pm DE) [mg/dL]	HbA1c(\pm DE) [%]	ct(\pm DE) [mg/dL]	tg(\pm DE) [mg/dL]
Pacientes	58.8(\pm 9.2)	28.16(\pm 3.43)	39	161(\pm 73)	8.41(\pm 2.29)	186(\pm 50)	216(\pm 137)
Controles	49.6(\pm 8.5)	27.69(\pm 3.80)	22	93(\pm 7)	5.61(\pm 0.30)	200(\pm 18)	172(\pm 42)

DE: desviación estándar. IMC: índice de masa corporal. HAS: hipertensión arterial sistémica. HbA1c: hemoglobina glucosilada. ct: colesterol total. tg: triglicéridos.

Cada una de las variables presentadas en la tabla 3.1 se utilizó como variable de prueba para comparar a los grupos de interés a través de una prueba t de Student para muestras independientes. El objetivo de esta prueba fue verificar si existían diferencias significativas entre las poblaciones. Los resultados indicaron que la edad, la glucosa y la HbA1c son las únicas variables que presentan diferencias significativas

entre los grupos de estudio ($p < 0.005$). Adicionalmente, se encontró una correlación entre las variables glucosa y HbA1c, tg y ct, y edad e HAS (ver apéndice C).

3.1. Resultados obtenidos a partir del estudio sin estímulo térmico

En esta sección presento los resultados obtenidos a partir del análisis de las im-IR adquiridas sin realizar un estímulo térmico sobre las extremidades de los sujetos estudiados.

El análisis consistió en la extracción de curvas de temperatura para cada extremidad, y su posterior correlación a través de los métodos propuestos en el capítulo anterior.

Cada índice de asimetría se utilizó como variable de prueba para comparar los grupos de estudio a través de una prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

La conclusión de este análisis es que todos los índices permiten diferenciar significativamente a los grupos ($p < 0.05$), pero los índices IATt e IAT ofrecen mejores resultados al respecto ($p < 0.005$) (ver apéndice C).

3.1.1. Índice de asimetría térmica (IAT)

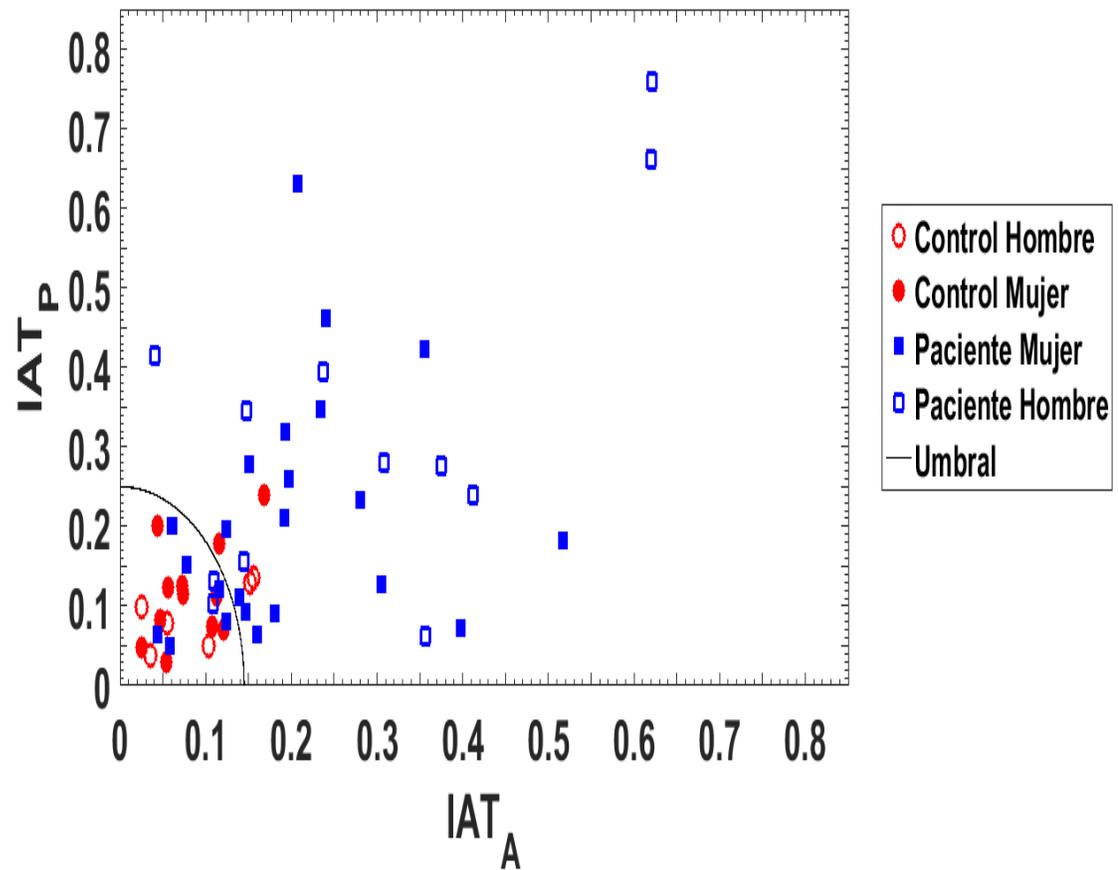


Figura 3.1. IAT graficado para las vistas anterior (A) *vs* posterior (P). Para cada vista, el IAT se obtiene de correlacionar los vectores de temperatura de cada extremidad a través de la correlación de *Spearman*. El umbral delimita las zonas de mayor concentración de controles y pacientes.

El umbral señalado en la figura 3.1 está determinado por la semielipse definida por la ecuación $\frac{(IAT_A)^2}{0.145^2} + \frac{(IAT_P)^2}{0.25^2} = 1$. Valores dentro de esta semielipse corresponden a un grado de asimetría que puede considerarse normal, de acuerdo a la interpretación de este trabajo. La sensibilidad alcanzada con este análisis es del 75 %, mientras que la especificidad es del 78 %.

3.1.2. Índice de asimetría espectral (IAE)

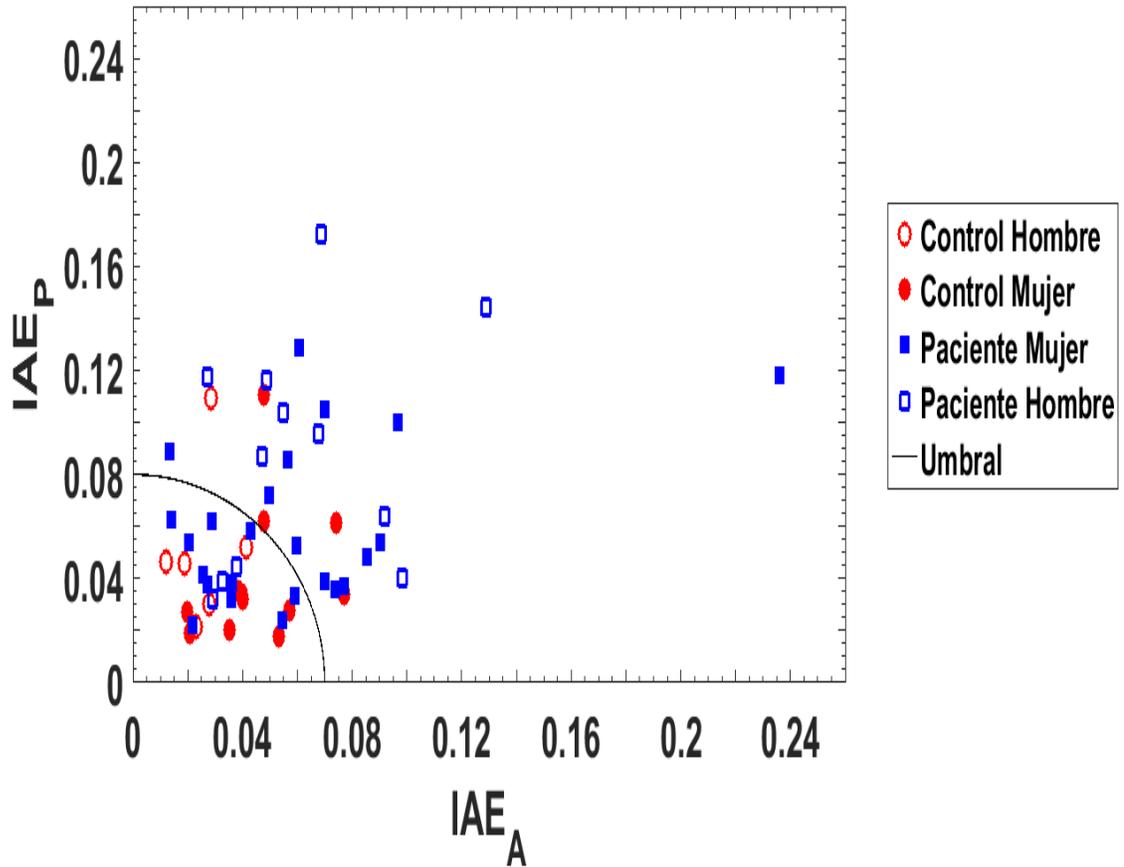


Figura 3.2. IAE graficado para las vistas anterior (A) *vs* posterior (P). El umbral delimita las zonas de mayor concentración de controles y pacientes. Para cada vista, el IAE se obtiene de comparar el espectro de temperaturas de cada extremidad a través de la correlación cruzada.

El umbral señalado en la figura 3.2 está determinado por la semielipse definida por la ecuación $\frac{(IAE_A)^2}{0.07^2} + \frac{(IAE_P)^2}{0.08^2} = 1$. La interpretación es idéntica a la del IAT. La sensibilidad alcanzada con este análisis es del 61 %, mientras que la especificidad es del 72 %.

3.1.3. Índice de asimetría total (IATt)

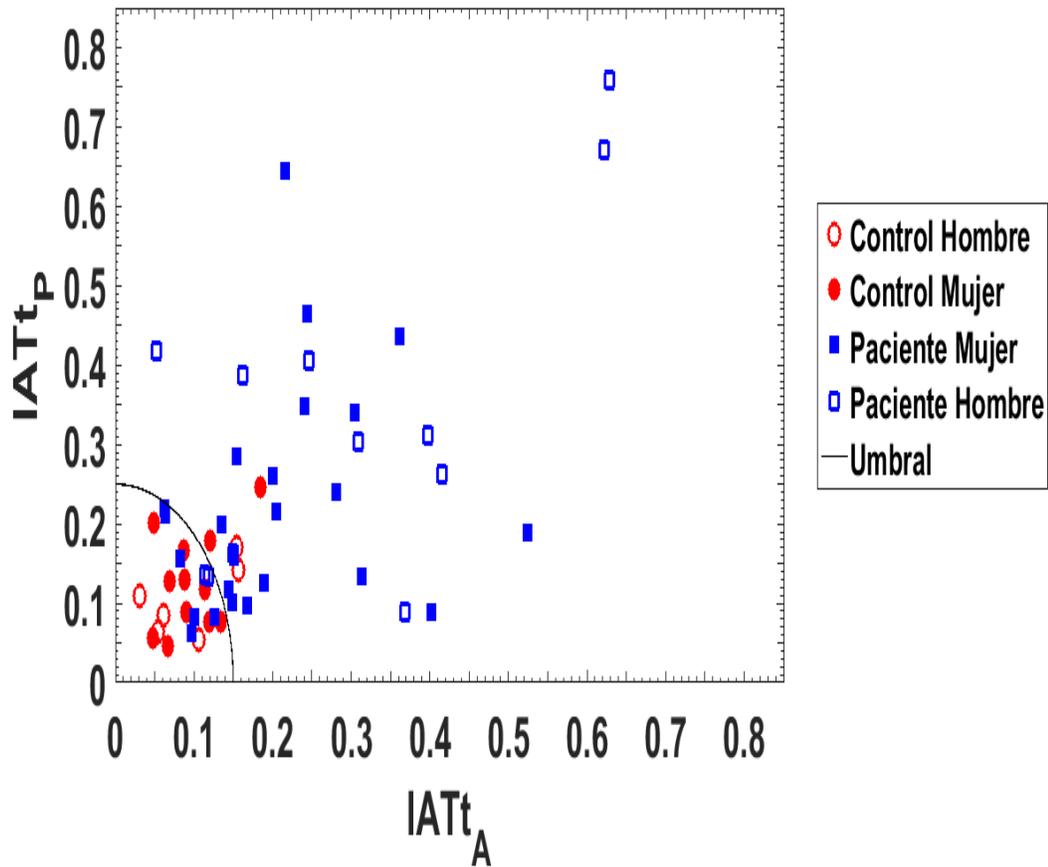


Figura 3.3. IATt graficado para las vistas anterior (A) *vs* posterior (P). Para cada vista, el IATt se obtiene a través de la expresión 2.6, utilizando los índices IAT e IAE. El umbral delimita las zonas de mayor concentración de controles y pacientes.

El umbral señalado en la figura 3.2 está determinado por la semielipse definida por la ecuación $\frac{(IATt_A)^2}{0.15^2} + \frac{(IATt_P)^2}{0.25^2} = 1$. La interpretación es idéntica a la del IAT. Los valores de sensibilidad y especificidad alcanzados con este análisis son de 78 %.

3.2. Resultados obtenidos a partir del estudio con estímulo térmico

En esta sección presento los resultados obtenidos a partir del análisis de las imágenes de IR adquiridas después de realizar un estímulo térmico sobre las extremidades de los pacientes y voluntarios estudiados.

Al igual que en el estudio sin estímulo térmico, el análisis consistió en la extracción de curvas de temperatura de cada extremidad, correlacionadas a través de los métodos descritos en la sección 2.3.

Los resultados se pueden representar por medio de gráficas como la mostrada en la figura 3.4. Sin embargo, la interpretación de este tipo de gráficas resulta poco práctica para los fines buscados en este trabajo.

En su lugar, se obtuvo un nuevo parámetro definido a partir de ciertas características de las curvas temporales de los índices de asimetría.

Utilizando este nuevo parámetro, denominado índice de respuesta, es posible encontrar diferencias significativas entre los grupos estudiados.

Al igual que en el estudio sin estímulo térmico, se eligió la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

Los resultados obtenidos indicaron que este nuevo parámetro, calculado con cada uno de los índices de asimetría, permite diferenciar significativamente los grupos ($p < 0.05$). Sin embargo, utilizar las curvas de los índices IAT e IATt ofrece mejores resultados ($p < 0.005$) (ver apéndice C).

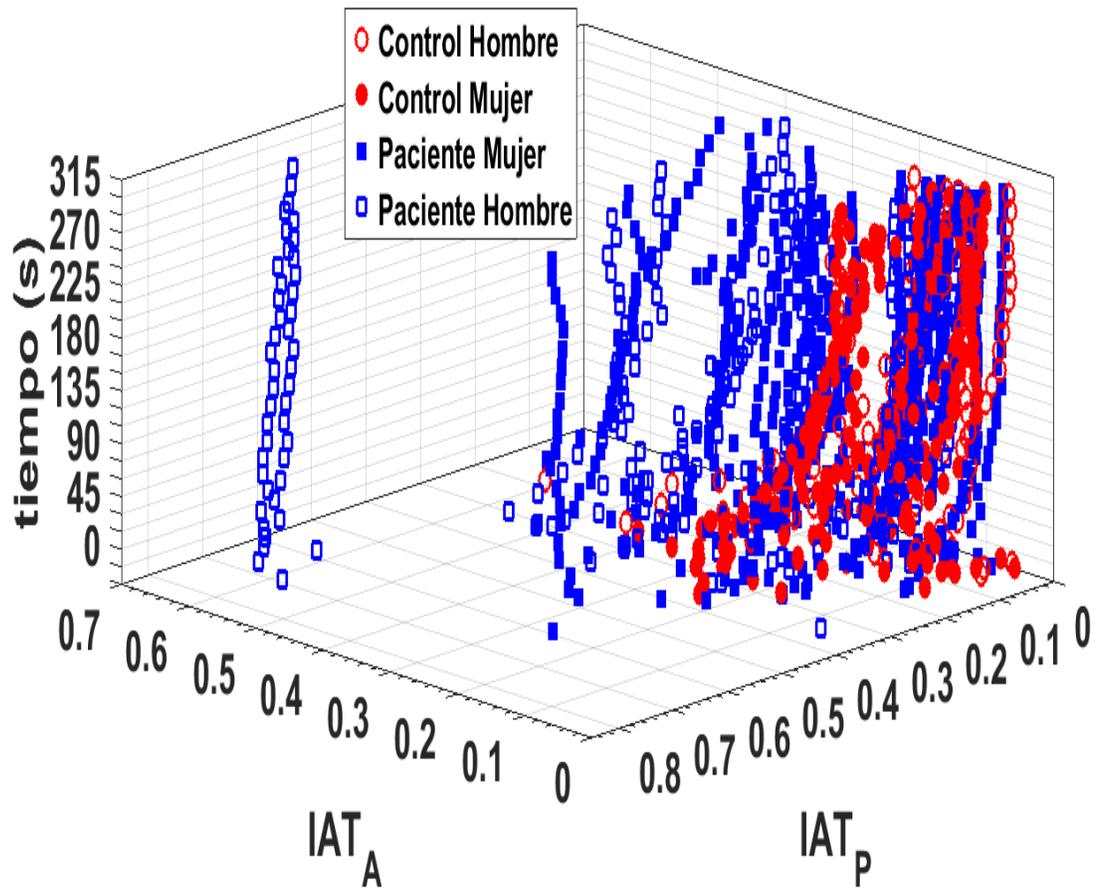


Figura 3.4. Curvas del IAT graficado para las vistas anterior (A) y posterior (P) en función del tiempo.

3.2.1. Índice de respuesta térmica (IRT)

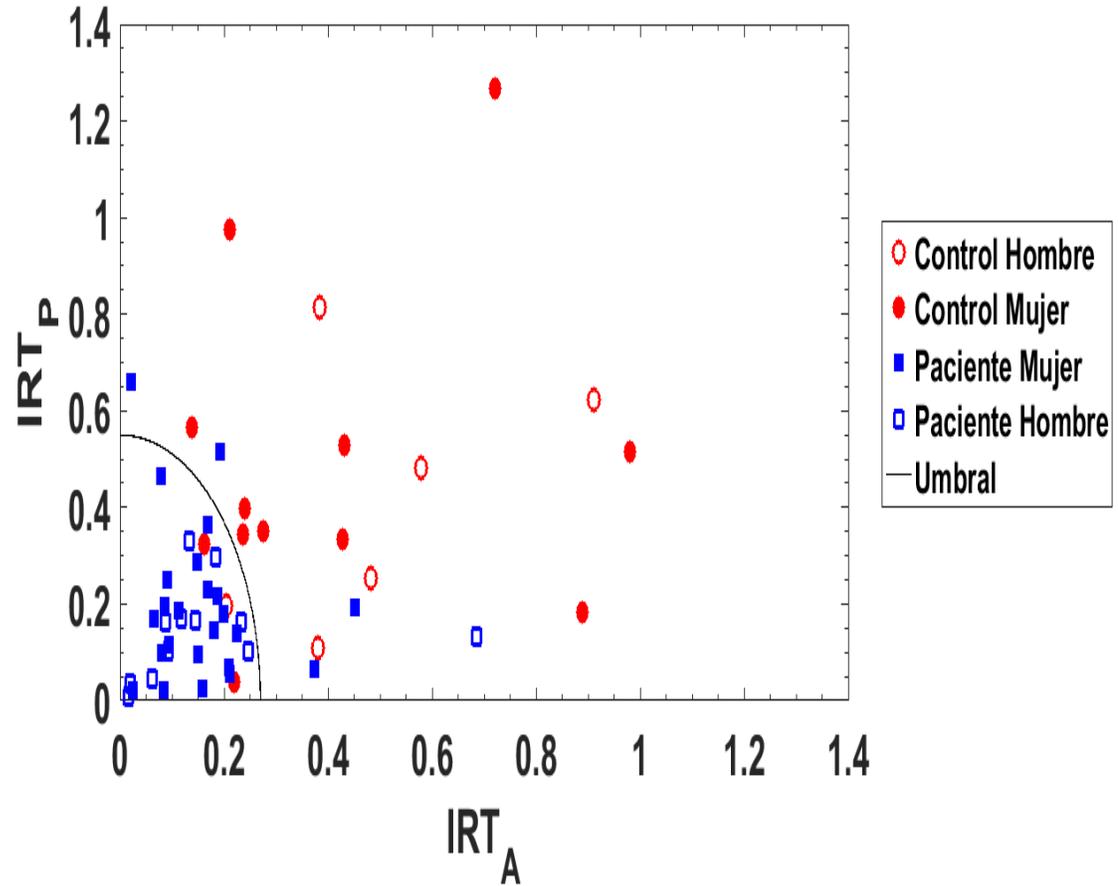


Figura 3.5. IRT graficado para las vistas anterior (A) *vs* posterior (P). Para cada vista, el IRT se obtiene a partir de las curvas del IAT, a través de la expresión 2.7. El umbral delimita las zonas de mayor concentración de controles y pacientes.

El umbral señalado en la figura 3.5 está determinado por la semielipse definida por la ecuación $\frac{(IRT_A)^2}{0.27^2} + \frac{(IRT_P)^2}{0.55^2} = 1$. Valores dentro de esta semielipse corresponden a un mayor grado de asimetría y a una menor variabilidad en la respuesta al estímulo térmico aplicado, así como a una menor capacidad de recuperación térmica, comportamientos que pueden considerarse anormales de acuerdo a la interpretación de este trabajo. La sensibilidad alcanzada con este análisis es del 86.1 %, mientras que la especificidad es del 83.3 %.

3.2.2. Índice de respuesta espectral (IRE)

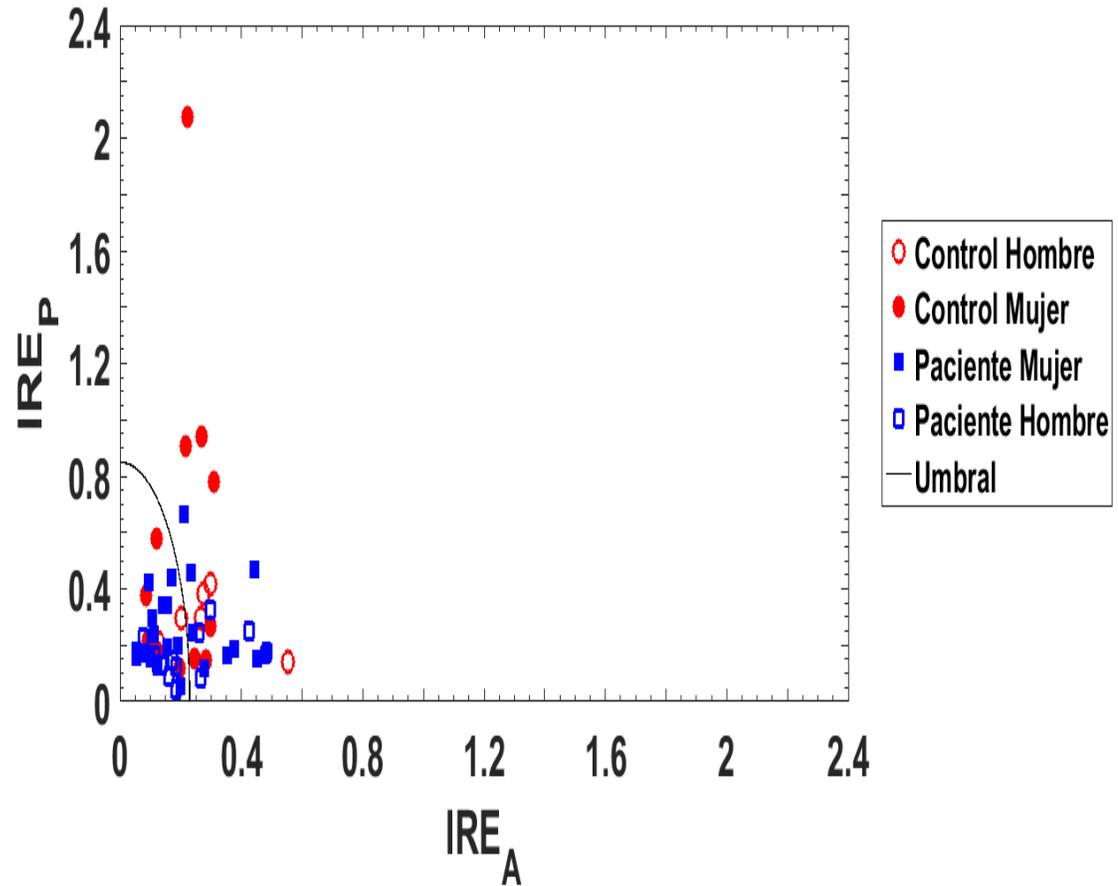


Figura 3.6. IRE graficado para las vistas anterior (A) *vs* posterior (P). El umbral delimita las zonas de mayor concentración de controles y pacientes. Para cada vista, el IRE se obtiene a partir de las curvas del IAE, a través de la expresión 2.8.

El umbral señalado en la figura 3.6 está determinado por la semielipse definida por la ecuación $\frac{(IRE_A)^2}{0.26^2} + \frac{(IRE_P)^2}{0.85^2} = 1$. La interpretación es idéntica a la de IRT. Los valores de sensibilidad y especificidad alcanzados con este análisis son de 61.1%.

3.2.3. Índice de respuesta total (IRTt)

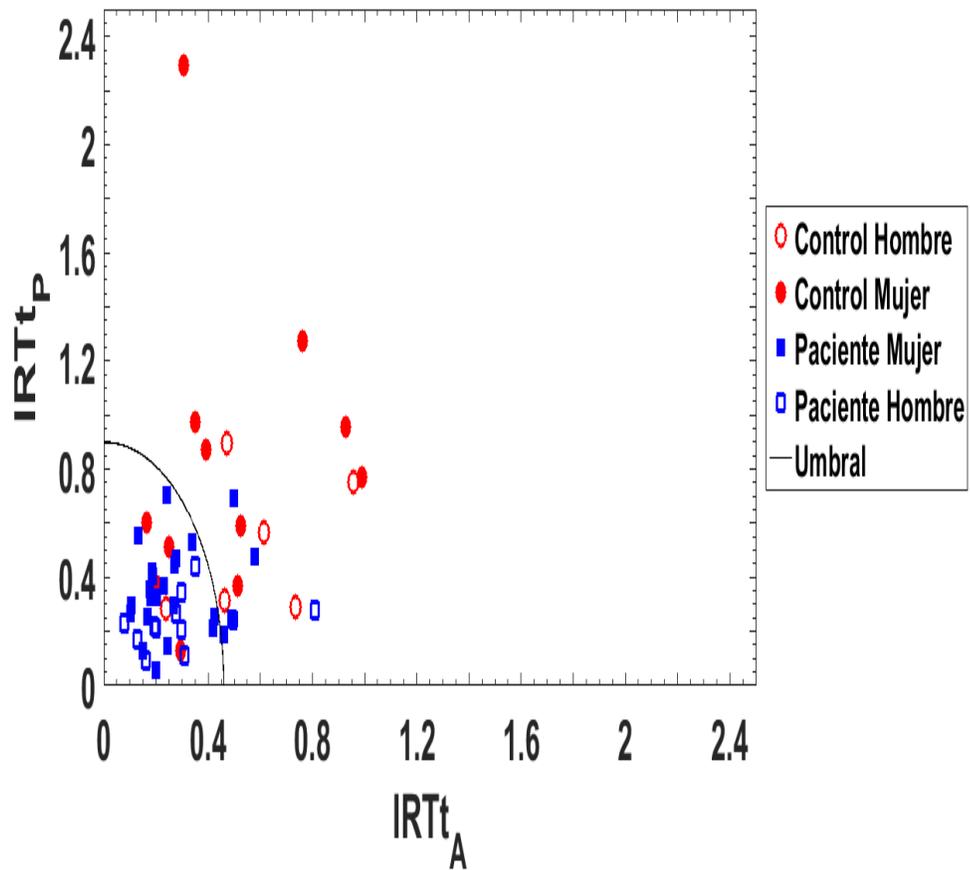


Figura 3.7. IRTt graficado para las vistas anterior (A) *vs* posterior (P). Para cada vista, el IRTt se obtiene a partir de la expresión 2.9, utilizando los índices IRT e IRE. El umbral delimita las zonas de mayor concentración de controles y pacientes.

El umbral señalado en la figura 3.5 está determinado por la semielipse definida por la ecuación $\frac{(IRTt_A)^2}{0.46^2} + \frac{(IRTt_P)^2}{0.9^2} = 1$. La interpretación es idéntica a la de IRT. La sensibilidad alcanzada con este análisis es del 83.3%, mientras que la especificidad es del 72.2%.

Además de los análisis que derivaron en los resultados que reporté en este capítulo, a lo largo de este trabajo implementé otras metodologías que no mostraron resultados importantes en términos del objetivo de esta tesis. Sin embargo, su implementación me permitió identificar técnicas de análisis más robustas y útiles para los fines de este trabajo. En el apéndice [D](#) puede consultarse una breve descripción de estas metodologías y algunos resultados obtenidos con las mismas.

Por otro lado, en el apéndice [E](#) se describen algunos resultados del análisis de las im-IR a través de características fractales y texturales, que parecen ofrecer un gran potencial en términos del análisis de las imágenes y la discriminación entre los grupos de interés.

En el próximo capítulo discuto los resultados mostrados en este capítulo, así como los que presento en los apéndices [D](#) y [E](#).

Capítulo 4. Discusión

La ROI utilizada para analizar las im-IR se eligió considerando ciertas características anatómicas y fisiológicas de las extremidades. En particular, la posición anatómica del tronco tibioperoneo y el nacimiento de la arteria dorsal del pie, que coinciden aproximadamente con los límites superior e inferior de la ROI seleccionada, respectivamente.

Estas regiones, como se comentó en la sección 1.1.1, son predominantemente afectadas por la EVP, mostrando expresiones características en la ROI elegida. Por otro lado, y de acuerdo con la experiencia clínica, el daño neurológico asociado al pie diabético tiene repercusiones similares en toda la extremidad, incluyendo la porción delimitada por la ROI.

Esto implica que el análisis de la ROI seleccionada podría proporcionar información relevante sobre las principales patologías asociadas al síndrome de pie diabético, incluso antes de su manifestación en los pies, proporcionando herramientas capaces de ayudar al experto clínico a prevenir las complicaciones del pie diabético, mejorando así la calidad de vida del paciente.

En cuanto a los resultados, como se menciona en el apéndice D, el análisis de simetría entre extremidades a través del cociente de sus curvas de promedios de temperatura no muestra diferencias importantes entre pacientes y voluntarios control. Esto podría deberse a que la diferencia de temperaturas entre una extremidad y la otra no va más allá de un par de grados, con lo cual el cociente no se aleja significativamente de 1. Sin embargo, es visible una ligera diferencia en los valores de la desviación estándar de pacientes y controles, siendo menor para los pacientes.

Este comportamiento se repite en las curvas temporales de los índices de asimetría, como las mostradas en la figura 3.4, y sirvió de base para la construcción de los índices de respuesta. El índice de respuesta térmica, en particular, presenta los valores de sensibilidad y especificidad más altos de todo el trabajo, agrupando a los pacientes alrededor de valores numéricamente menores.

La explicación de este comportamiento podría ser la naturaleza misma de la regulación térmica de la piel, que presenta cambios continuos para adaptarse a las condiciones del medio ambiente y mantener la temperatura interna del cuerpo alrededor de su valor basal [1]. La presencia de algún daño en este mecanismo de regulación podría conducir a una disminución de la variabilidad intrínseca de la temperatura de la piel, como se expresa en algunos pacientes de este trabajo.

Por otro lado, el análisis realizado a través del ajuste lineal entre las curvas de temperatura de cada extremidad muestra diferencias interesantes entre el grupo de pacientes y el grupo de controles. No obstante, este análisis se ha descartado considerando que esta aproximación no refleja de manera adecuada la naturaleza intrínsecamente no lineal de los fenómenos que regulan la temperatura de la piel.

En su lugar, se ha introducido un análisis a través de índices de asimetría y parámetros derivados, definidos a partir de los coeficientes ρ_s y ρ_{XY} . Estos coeficientes permiten establecer la correlación que existe entre dos conjuntos de datos, sin restricción a que la función que los relacione sea alguna en particular. De este modo es posible pasar por alto los fenómenos que influyen en el valor medido de temperatura y realizar cálculos sólo con los valores de correlación obtenidos entre los vectores de temperatura o sus distribuciones espectrales.

Una de las limitaciones que presenta este tipo de análisis es la incapacidad de obtener parámetros fisiológicos directamente relacionados con la temperatura de la piel y los procesos de regulación térmica del organismo. Más allá de eso, los resultados obtenidos a través de los índices de asimetría y los índices de respuesta muestran potencial para encontrar diferencias significativas entre los grupos estudiados (véase

apéndice C), como lo demuestran las figuras 3.1, 3.3, 3.5 y 3.7.

En las dos primeras, es posible observar una aglomeración de controles dentro de una región de menor asimetría, mientras que la mayoría de los pacientes se extienden hacia valores de asimetría mayor. Por el contrario, las figuras 3.5 y 3.7 muestran a los pacientes aglomerados en una región de valores numéricamente menores del índice de respuesta, y a los voluntarios control extendidos más allá del umbral definido para separar a los grupos de estudio.

La presencia de pacientes dentro del grupo mayoritario de controles, y viceversa, es una posible consecuencia de la búsqueda de asimetría entre extremidades, ya que esta asimetría puede presentarse como resultado de patologías distintas a la diabetes mellitus (insuficiencia venosa, por ejemplo). Por su parte, también puede suceder que las expresiones térmicas asociadas al SPD observadas en ambas extremidades sean similares, dando como resultado valores de asimetría menores a los esperados en un paciente.

Estas fuentes de variabilidad pueden ser eliminadas realizando una selección más rigurosa de los controles no diabéticos participantes, controlando variables como la edad, el sexo, tipo de ocupación, y excluyendo a aquellos con alguna enfermedad metabólica que modifique los patrones térmicos de la piel. Una selección similar puede llevarse a cabo con los pacientes incluidos en el estudio. Sin embargo, para los fines de esta tesis resultó útil contar con una selección de participantes más laxa, para identificar los alcances y las limitaciones de los análisis que aquí propongo.

En particular, los pacientes y voluntarios incluidos en este trabajo sólo mostraron diferencias significativas en tres de las variables clínicas reportadas en la tabla 3.1: edad, glucosa y HbA1c. De estas tres variables, la glucosa y la HbA1c están relacionadas directamente con la diabetes mellitus, y son las que muestran una mayor correlación con los índices de asimetría propuestos en este trabajo. De este modo, es posible descartar una influencia importante del resto de las variables a los resultados obtenidos a través del análisis de im-IR aquí propuesto.

De los tres índices de asimetría propuestos en la sección 2.3, el IAE es el que ofrece los resultados menos concluyentes, de acuerdo con las pruebas estadísticas realizadas (ver apéndice C), a pesar de que sí permite diferenciar de manera significativa a los grupos de interés ($p < 0.05$).

Esto posiblemente se debe a que, en general, las temperaturas en una extremidad y la otra tienden a ser similares, tanto en valor como en frecuencia de aparición, aunque la posición en la que aparecen no sea la misma. Esto genera un problema bien conocido en el que dos histogramas iguales pueden ser generados a partir de distribuciones espaciales completamente distintas, que no pueden ser identificadas a partir de la información que proporcionan los histogramas.

Por el contrario, el IAT sí toma en cuenta la posición de cada temperatura dentro de las extremidades, dando como resultado una mejor discriminación entre el grupo de pacientes con SPD y los controles ($p < 0.005$), con valores aceptables de sensibilidad (75 %) y especificidad (77.8 %).

El valor de sensibilidad puede mejorarse un poco si se utiliza el IATt, ya que permite incluir pacientes con distribuciones espaciales de temperatura similares en una extremidad y la otra, pero con diferencias importantes en cuanto a los valores de temperatura. Esto demuestra que la combinación de las contribuciones del IAT y el IAE puede dar mejores resultados que cada índice por separado. Al menos en el estudio sin estímulo térmico.

En el estudio con estímulo térmico, el IRTt proporciona valores de sensibilidad y especificidad menores a los obtenidos con el IRT (83.3 % y 72.2 % para el IRTt; 86.1 % y 83.3 % para el IRT). El IRE es el parámetro que menos información aporta, y es el responsable de que el IRT sea más sensible y específico que el IRTt.

La pobre información que ofrece el IRE posiblemente se debe a la dependencia del índice de respuesta con la dispersión de las curvas temporales, y a la naturaleza del estímulo térmico, que se realiza de la manera más homogénea posible. Esto impli-

ca que el cambio en la distribución espectral de temperaturas será aproximadamente el mismo en ambas extremidades, provocando que la dispersión sea muy cercana a cero, y restando peso a los otros dos parámetros involucrados en la definición del índice de respuesta.

Por otro lado, es importante recalcar que usar una sola imagen para obtener información de una patología no siempre resulta eficiente [67], sobre todo si se considera la naturaleza dinámica de la distribución térmica de la piel. Bajo este contexto, los resultados obtenidos a partir del estudio con estímulo térmico cobran mayor relevancia.

Los resultados mostrados en esta tesis indican que las imágenes de infrarrojo, analizadas a través de metodologías basadas en la cuantificación de asimetría radiométrica, son útiles para diferenciar significativamente entre pacientes con SPD y voluntarios sin diabetes mellitus.

Resultados similares han sido reportados previamente en la literatura, y muchos de ellos han hecho hincapié en la importancia de la prevención y el diagnóstico oportuno de complicaciones en pie diabético, particularmente úlceras [13, 15, 36, 38, 41].

Al respecto, Frykberg y col. evaluaron en 2009 la utilidad de un dispositivo de uso doméstico para advertir de manera oportuna la aparición de úlceras en pacientes con neuropatía diabética [41]. Este dispositivo, llamado TempStat[®], es el único aceptado por la FDA (del inglés *Food and Drug Administration*) para los fines descritos previamente.

A diferencia del trabajo actual, este dispositivo emplea cristales líquidos que modifican su color de acuerdo con la temperatura del objeto que entra en contacto con ellos. El resultado final, al igual que con una cámara de infrarrojo, es una imagen que representa la distribución espacial de la temperatura superficial del objeto de interés.

La imagen obtenida con el cristal líquido carece de una escala visible. Esto representa una desventaja importante en comparación con las imágenes obtenidas con cámaras infrarrojas, ya que no puede efectuarse una evaluación certera de las temperaturas observadas en la imagen. Más allá de eso, la calibración propia del cristal, que cambia a un color amarillo cuando su temperatura llega a valores característicos de los procesos inflamatorios previos a una ulceración, es suficiente para cumplir con el objetivo previsto por el dispositivo citado.

Dispositivos como el TempStat[®] son de gran ayuda para disminuir las complicaciones del pie diabético, sin embargo, el trabajo que aquí presento busca ser un precedente para evaluar las patologías asociadas al SPD incluso antes de que se tengan indicios de complicaciones en el pie. Por esta razón, la región de interés elegida en este trabajo deja de lado la zona plantar y dorsal del pie, y se centra en evaluar la asimetría radiométrica de las piernas, como se explicó al inicio de esta sección.

Como ejemplo de lo mencionado se encuentran las figuras 3.1, 3.3, 3.5 y 3.7, que muestran aparentes aglomeraciones de pacientes que podrían obedecer a la expresión de las distintas patologías neurológicas y vasculares involucradas en el desarrollo del SPD.

En este trabajo únicamente se realizó la correlación de los parámetros propuestos con las variables clínicas mostradas en la tabla 3.1, encontrando correlaciones importantes entre estos parámetros y las variables clínicas glucosa y HbA1c (ver apéndice C).

En particular, la HbA1c es la variable clínica que presenta la mayor correlación con los parámetros propuestos en este trabajo. Esto tiene sentido considerando que esta variable refleja el comportamiento del nivel de glucosa en sangre a lo largo del tiempo, mientras que el valor de glucosa es un valor correspondiente a un instante particular. Esto último puede verse afectado por múltiples factores y ser menos específico en términos de la enfermedad de interés.

Más allá de eso, considero que una correlación exhaustiva, que involucre el diagnóstico de médicos expertos en el área, es necesaria para corroborar la suposición descrita previamente.

Al respecto del análisis realizado con características fractales y texturales presentado en el apéndice E, las figuras E.1, E.2 y E.3 muestran la notable capacidad que tiene este tipo de análisis para diferenciar a los grupos de interés.

Esta capacidad posiblemente está relacionada con la naturaleza intrínsecamente fractal de la red vascular, que puede verse modificada en presencia de alguna patología.

El cambio de la estructura fractal de la red vascular también se puede interpretar como un cambio en la heterogeneidad del sistema, de modo que la lagunaridad surge como un parámetro natural de medición, capaz de identificar cambios asociados a la patología, tal como lo indican los resultados mostrados.

Un estudio más detallado, que incluya una base de datos más extensa, es necesario para corroborar la viabilidad de este análisis.

Es importante mencionar que todas las metodologías presentadas en este trabajo están basadas en un análisis autoreferenciado, en el que se compara una extremidad contra la otra. De este modo, es posible pasar por alto una calibración exhaustiva de la técnica, y basta con asegurar que los equipos utilizados para adquirir la información radiométrica se encuentren calibrados, y que la adquisición de las imágenes se produzca siguiendo las recomendaciones listadas en la sección 2.2.1.

Al respecto de la calibración del equipo. Ésta actualmente se está llevando a cabo como parte de un trabajo independiente, que permitirá establecer un protocolo estándar de calibración de cámaras infrarrojas. La anexión de los resultados obtenidos a partir de la calibración de la cámara a los presentados en este trabajo será de vital importancia para validar las conclusiones presentadas a continuación.

Capítulo 5. Conclusiones

El cociente entre los valores de temperatura de una extremidad y la otra no permite distinguir de manera significativa a los grupos estudiados, como consecuencia de las limitadas diferencias que hay en los valores de temperatura de una extremidad y la otra. El uso de la desviación estándar asociada a este cociente parece más conveniente, ya que refleja la variabilidad intrínseca de la regulación térmica de la piel.

Utilizando los índices de asimetría propuestos en este trabajo es posible diferenciar de manera significativa a los grupos de interés ($p < 0.05$). Esto se debe a que los índices propuestos están contruidos a partir de correlaciones estadísticas que permiten comparar las características radiométricas de las extremidades sin necesidad de asumir una tendencia específica.

Los índices de respuesta definidos en el estudio con estímulo térmico permiten diferenciar de forma significativa entre el grupo de pacientes y los voluntarios control, con valores de sensibilidad y especificidad mayores a los alcanzados en el estudio sin estímulo térmico. Esto es porque los índices de respuesta toman en cuenta características intrínsecas de la regulación y la respuesta térmica del tejido, además de la asimetría radiométrica entre las extremidades.

En el estudio sin estímulo térmico, el índice de asimetría total (IATt) es el mejor parámetro para diferenciar entre el grupo de pacientes y el grupo control ($p < 0.005$), pues combina la información espacial y espectral contenida en las imágenes de infrarrojo y permite obtener los valores más altos de sensibilidad y especificidad. El intervalo de normalidad en este estudio se ubica en una región con valores de mínima asimetría para las dos vistas utilizadas.

El índice de respuesta térmica (IRT) es el parámetro que mejor permite separar a los grupos de interés de manera significativa ($p < 0.005$) en el estudio con estímulo térmico. Esto se debe a la naturaleza del estímulo térmico aplicado, que modifica de manera particular la distribución espacial de la temperatura de cada extremidad pero cambia de forma similar su distribución espectral, por lo que es posible alcanzar los valores más elevados de sensibilidad y especificidad. La región de normalidad para este estudio se ubica alrededor de valores más elevados de IRT, que implican una mayor variabilidad en la respuesta térmica, así como una mejor recuperación térmica ante estímulos externos y un menor grado de asimetría contralateral.

La hemoglobina glucosilada (HbA1c) es la variable clínica que mejor representa a las poblaciones estudiadas y la que mejor correlaciona con los parámetros propuestos en este trabajo, por lo que los resultados presentados en esta tesis pueden considerarse relevantes en términos de la identificación significativa de la patología de interés.

Perspectivas y trabajo futuro

Refinar el protocolo de adquisición y análisis de imágenes, incluyendo las vistas que no fueron tomadas en cuenta, implementando un análisis longitudinal dentro del estudio con estímulo térmico, un análisis por secciones y ampliando la base de datos, podría mejorar y extender los resultados obtenidos en esta tesis. Anexar los resultados de la calibración de la cámara IR utilizada en este trabajo para corroborar los resultados de esta tesis debe ser el punto de partida.

Los parámetros propuestos en este trabajo parecen agrupar a la población de pacientes en grupos que podrían asociarse a la expresión de las distintas patologías que están involucradas en el desarrollo del síndrome de pie diabético. Una correlación exhaustiva con el diagnóstico clínico es necesaria para confirmar esta hipótesis.

Los resultados presentados en este trabajo forman parte de un proyecto de investigación que incluye la implementación de nuevas metodologías de análisis de im-IR, como los métodos basados en propiedades fractales introducidos en este trabajo. Además, sirven como precedente para la aplicación de tecnologías novedosas al

diagnóstico y evaluación de las complicaciones asociadas al síndrome de pie diabético y a la diabetes mellitus. Dentro de estas tecnologías puede listarse la adquisición e interpretación de señales fotoacústicas, tomografía de coherencia óptica (OCT por sus siglas en inglés) e interferometría de láseres aleatorios.

Bibliografía

- [1] J. E. Hall y A. C. Guyton, “Body Temperature Regulation, and Fever,” en *Textbook of medical physiology*, 12a ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2011, cap. 73, pp. 867–877.
- [2] J. E. Hall y A. C. Guyton, “Somatic Sensations: II. Pain, Headache, and Thermal Sensations,” en *Textbook of medical physiology*, 12a ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2011, cap. 48, pp. 583–593.
- [3] M. W. Grenn, J. Vizgaitis, J. G. Pellegrino *et al.*, “Infrared Camera and Optics for Medical Applications,” en *Medical infrared imaging*, J. D. Bronzino y N. A. Diakides, Eds. Boca Raton, FL: CRC Press, 2008, cap. 5.
- [4] M. Diakides, J. D. Bronzino, y D. R. Peterson, Eds., *Medical infrared imaging: principles and practices*. Boca Raton, FL: CRC Press, 2013.
- [5] E. F. J. Ring y K. Ammer, “Infrared thermal imaging in medicine,” *Physiological Measurement*, vol. 33, núm. 3, pp. R33–R46, mar 2012.
- [6] B. B. Lahiri, S. Bagavathiappan, T. Jayakumar *et al.*, “Medical applications of infrared thermography: A review,” *Infrared Physics & Technology*, vol. 55, núm. 4, pp. 221–235, jul 2012.
- [7] K. Otsuka y T. Togawa, “Hippocratic thermography,” *Physiological Measurement*, vol. 18, núm. 3, pp. 227–232, aug 1997.
- [8] “Global report on diabetes,” World Health Organization, Inf. Téc., 2017. [Online]. Disponible en: <http://www.who.int/diabetes/global-report/en/>

- [9] “IDF Diabetes Atlas,” International Diabetes Federation, Inf. Téc., 2017. [Online]. Disponible en: <http://www.diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>
- [10] J. E. Sánchez Chibrás y S. A. Islas Andrade, “Pie del diabético,” en *Diabetes mellitus: actualizaciones*, S. A. Islas Andrade y M. C. Revilla Monsalve, Eds. México, D.F.: Editorial Alfil, 2013, cap. 16, pp. 295–319.
- [11] H. Goller, D. W. Lewis, y R. E. McLaughlin, “Thermographic studies of human skin subjected to localized pressure,” *American Journal of Roentgenology*, vol. 113, núm. 4, pp. 749–754, 1971.
- [12] A. W. Chan, I. A. MacFarlane, y D. R. Bowsher, “Contact thermography of painful diabetic neuropathic foot.” *Diabetes care*, vol. 14, núm. 10, pp. 918–922, oct 1991.
- [13] D. G. Armstrong y L. A. Lavery, “Monitoring neuropathic ulcer healing with infrared dermal thermometry,” *The Journal of Foot and Ankle Surgery*, vol. 35, núm. 4, pp. 335–338, jul 1996.
- [14] K. Ammer, P. Melnizky, O. Rathkolb *et al.*, “Thermal imaging of skin changes on the feet of type II diabetics,” en *2001 Conference Proceedings of the 23rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, vol. 3. Istanbul, Turkey: IEEE, 2001, pp. 2870–2872.
- [15] L. A. Lavery, K. R. Higgins, D. R. Lanctot *et al.*, “Home monitoring of foot skin temperatures to prevent ulceration.” *Diabetes care*, vol. 27, núm. 11, pp. 2642–2647, nov 2004.
- [16] M. Bharara, V. Viswanathan, y J. E. Cobb, “Cold immersion recovery responses in the diabetic foot with neuropathy,” *International Wound Journal*, vol. 5, núm. 4, pp. 562–569, oct 2008.
- [17] M. Bharara, V. Viswanathan, y J. E. Cobb, “Warm immersion recovery test in assessment of diabetic neuropathy - a proof of concept study,” *International Wound Journal*, vol. 5, núm. 4, pp. 570–576, oct 2008.

- [18] G. Serbu, “Infrared Imaging of the Diabetic Foot,” en *InfraMation 2009 proceedings*, 2009.
- [19] S. Bagavathiappan, J. Philip, T. Jayakumar *et al.*, “Correlation between plantar foot temperature and diabetic neuropathy: a case study by using an infrared thermal imaging technique,” *Journal of diabetes science and technology*, vol. 4, núm. 6, pp. 1386–1392, 2010.
- [20] T. Nagase, H. Sanada, M. Oe *et al.*, “Screening of Foot Inflammation in Diabetic Patients by Non-Invasive Imaging Modalities,” en *Global Perspective on Diabetic Foot Ulcerations*, T. Dinh, Ed. InTech, dec 2011, cap. 3, pp. 27–46.
- [21] T. Nagase, H. Sanada, K. Takehara *et al.*, “Variations of plantar thermographic patterns in normal controls and non-ulcer diabetic patients: Novel classification using angiosome concept,” *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, vol. 64, pp. 860–866, jul 2011.
- [22] L. F. Balbinot, L. H. Canani, C. Cabral Robinson *et al.*, “Plantar thermography is useful in the early diagnosis of diabetic neuropathy,” *Clinics*, vol. 67, núm. 12, pp. 1419–1425, dec 2012.
- [23] V. J. Houghton, V. M. Bower, y D. C. Chant, “Is an increase in skin temperature predictive of neuropathic foot ulceration in people with diabetes? A systematic review and meta-analysis,” *Journal of Foot and Ankle Research*, vol. 6, núm. 31, 2013.
- [24] C. Liu, F. van der Heijden, M. E. Klein *et al.*, “Infrared dermal thermography on diabetic feet soles to predict ulcerations: a case study,” en *Advanced Biomedical and Clinical Diagnostic Systems XI*, A. Mahadevan-Jansen, T. Vo-Dinh, y W. S. Grundfest, Eds. SPIE, mar 2013.
- [25] J. J. van Netten, J. G. van Baal, C. Liu *et al.*, “Infrared thermal imaging for automated detection of diabetic foot complications,” *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 7, núm. 5, pp. 1122–1129, 2013.

- [26] T. Mori, T. Nagase, K. Takehara *et al.*, “Morphological pattern classification system for plantar thermography of patients with diabetes,” *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 7, núm. 5, pp. 1102–1112, 2013.
- [27] C. E. V. B. Hazenberg, J. J. van Netten, S. G. van Baal *et al.*, “Assessment of Signs of Foot Infection in Diabetes Patients Using Photographic Foot Imaging and Infrared Thermography,” *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 16, núm. 6, pp. 370–377, jun 2014.
- [28] H. Peregrina-Barreto, L. A. Morales-Hernandez, J. J. Rangel-Magdaleno *et al.*, “Quantitative estimation of temperature variations in plantar angiosomes: a study case for diabetic foot.” *Computational and mathematical methods in medicine*, vol. 2014, feb 2014.
- [29] C. Liu, J. J. van Netten, J. G. van Baal *et al.*, “Automatic detection of diabetic foot complications with infrared thermography by asymmetric analysis,” *Journal of Biomedical Optics*, vol. 20, núm. 2, feb 2015.
- [30] L. Vilcahuaman, R. Harba, R. Canals *et al.*, “Automatic Analysis of Plantar Foot Thermal Images in at-Risk Type II Diabetes by Using an Infrared Camera,” en *IFMBE Proceedings*. Toronto, Canada: Springer, Cham, 2015, pp. 228–231.
- [31] C. Agurto, S. Barriga, M. Burge *et al.*, “Characterization of diabetic peripheral neuropathy in infrared video sequences using independent component analysis,” en *2015 IEEE 25th International Workshop on Machine Learning for Signal Processing (MLSP)*. Boston, USA: IEEE, sep 2015.
- [32] D. Hernandez-Contreras, H. Peregrina-Barreto, J. Rangel-Magdaleno *et al.*, “Automatic classification of thermal patterns in diabetic foot based on morphological pattern spectrum,” *Infrared Physics & Technology*, vol. 73, pp. 149–157, nov 2015.
- [33] D. Hernandez-Contreras, H. Peregrina-Barreto, J. Rangel-Magdaleno *et al.*, “Narrative review: Diabetic foot and infrared thermography,” *Infrared Physics & Technology*, vol. 78, pp. 105–117, sep 2016.

- [34] E. Staffa, V. Bernard, L. Kubicek *et al.*, “Infrared thermography as option for evaluating the treatment effect of percutaneous transluminal angioplasty by patients with peripheral arterial disease,” *Vascular*, vol. 25, núm. 1, pp. 42–49, 2017.
- [35] C. Agurto, V. Chek, A. Edwards *et al.*, “A thermoregulation model to detect diabetic peripheral neuropathy,” en *2016 IEEE Southwest Symposium on Image Analysis and Interpretation (SSIAI)*. IEEE, mar 2016, pp. 13–16.
- [36] T. Kanazawa, G. Nakagami, T. Goto *et al.*, “Use of smartphone attached mobile thermography assessing subclinical inflammation: a pilot study,” *Journal of Wound Care*, vol. 25, núm. 4, pp. 177–182, apr 2016.
- [37] P. Soliz, C. Agurto, A. Edwards *et al.*, “Detection of diabetic peripheral neuropathy using spatial-temporal analysis in infrared videos,” en *50th Asilomar Conference on Signals, Systems and Computers*. IEEE, nov 2016, pp. 263–267.
- [38] L. Fraiwan, M. AlKhodari, J. Ninan *et al.*, “Diabetic foot ulcer mobile detection system using smart phone thermal camera: A feasibility study,” *BioMedical Engineering Online*, vol. 16, 2017.
- [39] A. Macdonald, N. Petrova, S. Ainarkar *et al.*, “Thermal symmetry of healthy feet: a precursor to a thermal study of diabetic feet prior to skin breakdown,” *Physiological Measurement*, vol. 38, pp. 33–44, jan 2017.
- [40] D. Hernandez-Contreras, H. Peregrina-Barreto, J. Rangel-Magdaleno *et al.*, “A quantitative index for classification of plantar thermal changes in the diabetic foot,” *Infrared Physics & Technology*, vol. 81, pp. 242–249, mar 2017.
- [41] R. Frykberg, A. Tallis, y E. Tierney, “Diabetic Foot Self Examination with the Tempstat™ as an Integral Component of a Comprehensive Prevention Program,” *The Journal of Diabetic Foot Complications*, vol. 1, núm. 1, pp. 13–18, 2009.
- [42] J. R. Santiago Arce, “Reconocimiento y Análisis de Patrones Termográficos en Pacientes con Pie Diabético,” Tesis de Maestría en Ciencia e Ingeniería de

- la Computación, Universidad Nacional Autónoma de México, 2013. [Online]. Disponible en: <http://132.248.9.195/ptd2013/noviembre/0705038/Index.html>
- [43] E. I. Fuentes Oliver, “Estudio de la asimetría en la respuesta térmica del pie diabético, en condiciones de contraste térmico inducido,” Tesis de Licenciatura en Física, Universidad Nacional Autónoma de México, 2015. [Online]. Disponible en: <http://132.248.9.195/ptd2016/junio/412002425/Index.html>
- [44] A. M. Al-Wahbi, “Impact of a diabetic foot care education program on lower limb amputation rate,” *Vascular Health and Risk Management*, vol. 6, pp. 923–934, oct 2010.
- [45] “Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT 2016): Informe final de resultados,” Instituto Nacional de Salud Pública, Inf. Téc., 2016. [Online]. Disponible en: http://transparencia.insp.mx/2017/auditorias-insp/12701_Resultados_Encuesta_ENSANUT_MC2016.pdf
- [46] M. I. Del Blanco, J. M. Ortega, M. J. González-Fueyo *et al.*, “Diagnóstico de la arteriopatía diabética y pie diabético,” en *Pie diabético*, C. Vaquero, Ed. Valladolid: PROCIVAS S.L.N.E., 2012, pp. 31–37.
- [47] E. Crivellato y D. Ribatti, “Body Symmetry and Asymmetry in Early Greek Anatomical Reasoning,” *Clinical Anatomy*, vol. 21, pp. 279–282, may 2008.
- [48] A. Chandrashekar, A. Gasparis, y N. Labropoulos, “Lack of symmetry in the major lower limb veins,” *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, vol. 5, núm. 3, pp. 346–352, may 2017.
- [49] H. N. Mayrovitz y P. B. Larsen, “Pulsatile blood flow asymmetry in paired human legs,” *Clinical Physiology*, vol. 16, pp. 495–505, sep 1996.
- [50] R. B. Barnes, “Diagnostic Thermography,” *Applied Optics*, vol. 7, núm. 9, pp. 1673–1686, sep 1968.
- [51] B. F. Jones, “A Reappraisal of the Use of Infrared Thermal Image Analysis in Medicine,” *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 17, núm. 6, pp. 1019–1027, 1998.

- [52] “simetría | Definición de simetría - Diccionario de la lengua española - Edición del Tricentenario.” [Online]. Disponible en: <http://dle.rae.es/srv/search?m=30{&}w=simetr{i}a>
- [53] A. Raghav, Z. Ahmad Khan, R. Kumar Labala *et al.*, “Financial burden of diabetic foot ulcers to world: a progressive topic to discuss always,” *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, vol. 9, núm. 1, pp. 29–31, 2018.
- [54] T. J. Love, “Thermography as an Indicator of Blood Perfusion,” *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 335, núm. 1, pp. 429–437, mar 1980.
- [55] D. T. Williams, P. Price, y K. G. Harding, “The influence of diabetes and lower limb arterial disease on cutaneous foot perfusion,” *Journal of Vascular Surgery*, vol. 44, núm. 4, pp. 770–775, 2006.
- [56] P.-C. Sun, H.-D. Lin, S.-H. E. Jao *et al.*, “Relationship of skin temperature to sympathetic dysfunction in diabetic at-risk feet,” *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 73, núm. 1, pp. 41–46, 2006.
- [57] L. Walløe, “Arterio-venous anastomoses in the human skin and their role in temperature control,” *Temperature*, vol. 3, núm. 1, pp. 92–103, 2016.
- [58] J. R. Howell, R. Siegel, y M. P. Mengüç, “Introduction to Radiative Transfer,” en *Thermal radiation heat transfer*, 5a ed. Boca Raton, FL: CRC Press, 2010, cap. 1, pp. 1–46.
- [59] R. Usamentiaga, P. Venegas, J. Guerediaga *et al.*, “Infrared Thermography for Temperature Measurement and Non-Destructive Testing,” *Sensors*, vol. 14, pp. 12 305–12 348, jul 2014.
- [60] L. D. Landau, E. M. Lifshitz, L. P. Pitaevskii *et al.*, “Black-body radiation,” en *Statistical Physics. Part 1 (Course of theoretical physics; vol. 5)*. Pergamon Press, 1980, cap. 63, pp. 183–190.
- [61] J. R. Howell, R. Siegel, y M. P. Mengüç, “Definitions of Properties at Interfaces,” en *Thermal radiation heat transfer*, 5a ed. Boca Raton, FL: CRC Press, 2010, cap. 2, pp. 47–86.

- [62] W. Minkina y S. Dudzik, “Algorithm of Infrared Camera Measurement Processing Path,” en *Infrared thermography: errors and uncertainties*. West Sussex, UK: WILEY, 2009, cap. 3, pp. 41–60.
- [63] P. R. Norton, S. B. Horn, J. G. Pellegrino *et al.*, “Infrared Detectors and Detector Arrays,” en *Medical infrared imaging*, J. D. Bronzino y N. A. Diakides, Eds. Boca Raton, FL: CRC Press, 2008, cap. 3.
- [64] M. Planck y M. Masius, *The theory of heat radiation*. Philadelphia, PA: P. Blakiston’s Son & Co., 1914.
- [65] K. Ammer, “The Glamorgan Protocol for recording and evaluation of thermal images of the human body,” *Thermology international*, vol. 18, núm. 4, pp. 125–144, 2008.
- [66] E. Ring y K. Ammer, “The Technique of Infra red Imaging in Medicine,” *Infrared Imaging*, vol. 10, núm. 1, pp. 7–14, 2000.
- [67] M. Ambar, “Dynamic Thermal Assessment,” en *Medical infrared imaging*, J. D. Bronzino y N. A. Diakides, Eds., Boca Raton, FL, 2008, cap. 8.
- [68] “Body mass index,” 2018. [Online]. Disponible en: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
- [69] “Q&As on hypertension,” 2015. [Online]. Disponible en: <https://www.who.int/features/qa/82/en/>
- [70] “Raised cholesterol,” 2015. [Online]. Disponible en: <https://www.who.int/gho/ncd/risk{ }factors/cholesterol{ }text/en/>
- [71] “Triglicéridos: ¿por qué son importantes?” 2018. [Online]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/high-blood-cholesterol/in-depth/triglycerides/art-20048186>
- [72] “NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-032-SSA2-2002, PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA, PREVENCIÓN Y CONTROL DE

-
- ENFERMEDADES TRANSMITIDAS,” 2002. [Online]. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/037ssa202.html>
- [73] M. Petrou y P. García-Sevilla, *Image Processing: Dealing with Texture*. West Sussex, UK: John Wiley & Sons, 2006, vol. 34, núm. 11.
- [74] N. Sarkar y B. Chaudhuri, “An Efficient Differential Box-Counting Approach to Compute Fractal Dimension of Image,” *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics*, vol. 24, núm. 1, pp. 115–120, 1994.

Apéndice A. Descripción y valores de referencia de las variables clínicas reportadas en la tabla 3.1

A.1. Índice de masa corporal (IMC)

El índice de masa corporal es una medida para indicar el estado nutricional en adultos. Se define como el cociente del peso de la persona en kilogramos, entre el cuadrado de su estatura en metros [68].

Tabla A.1. Valores de referencia para el índice de masa corporal (IMC) [68].

IMC [kg/m^2]	18.5 - 25	25 - 30	30 - 35
Diagnóstico	Peso normal	Sobrepeso	Obesidad moderada

A.2. Hipertensión arterial sistémica (HAS)

La hipertensión es una condición en la que los vasos sanguíneos tienen una presión elevada de manera persistente. Se consideran valores normales una presión sistólica de 120 $mm\ HG$ y una presión diastólica de 80 $mm\ Hg$ [69].

A.3. Glucosa y hemoglobina glucosilada (HbA1c)

El nivel de glucosa en sangre medido a personas en ayuno es el “estándar de oro” para diagnosticar diabetes mellitus. Por otro lado, la hemoglobina glucosilada

(HbA1c), que refleja la concentración promedio de glucosa en sangre las últimas semanas, también puede ser utilizada para diagnosticar la enfermedad, con la ventaja de que no es necesario que la persona se encuentre en ayuno. Sin embargo, llevar a cabo la prueba resulta más costoso en comparación con la medición de glucosa sanguínea [8].

Tabla A.2. Valores de referencia para glucosa [8].

Glucosa [<i>mg/dl</i>]	74 - 99	100 - 125	>125
Diagnóstico	No diabético	Prediabético	Diabético

A.4. Colesterol total (ct) y triglicéridos (tg)

El aumento de colesterol total es una de las principales causas de accidente cerebrovascular y cardiopatía isquémica [70]. Los triglicéridos, por su parte, influyen ampliamente en la salud cardiovascular, promoviendo el desarrollo de aterosclerosis [71]. La influencia de ambas variables se magnifica en presencia de diabetes mellitus.

Tabla A.3. Valores de referencia para HbA1c [8], ct y tg [72].

Variable clínica	HbA1c [%]	ct [<i>mg/dl</i>]	tg [<i>mg/dl</i>]
Valores de referencia	4.6 - 6.2	50 - 200	50 - 150

HbA1c: hemoglobina glucosilada. ct: colesterol total. tg: triglicéridos.

Apéndice B. Valores numéricos de las variables utilizadas en este trabajo

Tabla B.1. Valores numéricos de la variables utilizadas en este trabajo para el grupo de controles.

ID	Edad	Sexo	IMC	HAS	glu	ct	tg	HbA1c	IAT_A	IAT_P
C01	52	h	28.39	0					0.025	0.100
C02	45	m	26.09	1	93	212	171	5.29	0.073	0.125
C03	46	m	27.56	0	105	227	133	5.86	0.025	0.047
C04	45	m	25.78	0	90	188	179	5.53	0.044	0.200
C05	60	m	28.19	0	92	192	123	5.78	0.074	0.115
C06	47	m	33.23	1	82	182	81	5.36	0.121	0.071
C07	45	m	32.44	1	97	184	161	5.73	0.112	0.114
C08	52	m	28.4	0	94	214	205	6.02	0.047	0.082
C09	51	h	34.84	0	96	220	140	6.29	0.152	0.130
C10	73	m	28.76	0	93	192	202	5.56	0.169	0.239
C11	42	h	22.41	0	81	224	213	5.30	0.035	0.038
C12	48	m	30.12	1					0.116	0.178
C13	40	m	28.17	0					0.057	0.123
C14	58	h	24.69	0	97	209	162	5.38	0.104	0.050
C15	56	h	28.13	0	99	182	179	5.73	0.055	0.079
C16	54	h	27.85	0	98	168	189	5.58	0.156	0.135
C17	40	m	18.78	0	78	213	182	5.27	0.054	0.030
C18	39	m	24.56	0	92	192	254	5.43	0.107	0.075

En las tablas B.1, B.2, B.3 y B.4 se emplean las siguientes abreviaturas. ID: identificador. IAT: índice de asimetría térmica. IAE: índice de asimetría espectral. IATt: índice de asimetría total. IRT: índice de respuesta térmica. IRE: índice de respuesta espectral. IRTt: índice de respuesta total. A: vista anterior. P: vista posterior. IMC: índice de masa corporal. HAS: hipertensión arterial sistémica. glu: glucosa. ct: colesterol total. tg: triglicéridos. HbA1c: hemoglobina glucosilada. La edad está reportada en años; el IMC en kg/m^2 ; la glucosa, el ct y los tg en mg/dl ; la HbA1c

en %. El resto de variables son adimensionales. Para la variable HAS: 1 = diagnóstico positivo y 0 = diagnóstico negativo.

Tabla B.2. Valores numéricos de las variables utilizadas en este trabajo para el grupo de controles.

ID	IAE_A	IAE_P	$IATt_A$	$IATt_P$	IRT_A	IRT_P	IRE_A	IRE_P	$IRTt_A$	$IRTt_P$
C01	0.019	0.046	0.031	0.110	0.019	0.012	0.005	0.009	0.020	0.015
C02	0.048	0.111	0.087	0.167	0.068	0.074	0.020	0.014	0.071	0.075
C03	0.040	0.032	0.047	0.057	0.099	0.063	0.005	0.027	0.099	0.069
C04	0.021	0.019	0.049	0.201	0.108	0.033	0.009	0.035	0.109	0.048
C05	0.048	0.062	0.088	0.131	0.013	0.040	0.004	0.023	0.014	0.046
C06	0.057	0.028	0.134	0.076	0.017	0.079	0.004	0.005	0.017	0.079
C07	0.020	0.027	0.114	0.117	0.019	0.050	0.009	0.064	0.021	0.082
C08	0.077	0.034	0.090	0.089	0.006	0.047	0.008	0.006	0.010	0.047
C09	0.028	0.109	0.154	0.170	0.031	0.022	0.005	0.018	0.032	0.029
C10	0.074	0.062	0.184	0.247	0.035	0.009	0.008	0.008	0.036	0.012
C11	0.041	0.052	0.054	0.065	0.036	0.028	0.010	0.016	0.037	0.033
C12	0.035	0.020	0.121	0.179	0.029	0.099	0.007	0.045	0.030	0.108
C13	0.040	0.034	0.069	0.127	0.039	0.184	0.021	0.008	0.044	0.184
C14	0.023	0.022	0.106	0.054	0.051	0.132	0.010	0.013	0.052	0.133
C15	0.028	0.030	0.061	0.085	0.136	0.111	0.011	0.027	0.137	0.114
C16	0.012	0.047	0.156	0.143	0.112	0.043	0.013	0.008	0.113	0.044
C17	0.039	0.035	0.066	0.047	0.081	0.182	0.017	0.007	0.083	0.182
C18	0.053	0.018	0.120	0.077	0.014	0.212	0.009	0.256	0.017	0.332

Tabla B.3. Valores numéricos de la variables utilizadas en este trabajo para el grupo de pacientes.

ID	Edad	Sexo	IMC	HAS	glu	ct	tg	HbA1c	IAT_A	IAT_P
P01	67	m	29.76	1	100	160	86	5.63	0.020	0.077
P02	76	m	26.14	1	108	197	285	6.39	0.030	0.006
P03	69	m	34.71	0	132	208	229	5.93	0.029	0.009
P04	57	m	24.24	0	282	170	316	10.93	0.011	0.039
P05	52	m	34.00	0	222	137	112	13.17	0.006	0.013
P06	49	h	28.08	0	348	299	807	12.05	0.012	0.021
P07	45	h	30.46	0	152	146	336	7.41	0.020	0.049
P08	64	m	26.63	0	108	161	202	6.66	0.020	0.036
P09	71	m	26.17	1	193	119	160	8.70	0.005	0.012
P10	59	m	28.13	1	140	188	189	6.87	0.010	0.036
P11	64	m	29.82	1	171	205	232	7.59	0.035	0.026
P12	36	m	30.65	0	255	205	137	10.70	0.067	0.017
P13	73	h	24.38	1	82	162	121	7.34	0.021	0.003
P14	50	h	25.10	1	93	165	98	6.65	0.033	0.053
P15	58	m	30.30	1	140	193	153	6.73	0.025	0.077
P16	61	h	25.31	0	138	187	142	7.35	0.045	0.042
P17	58	m	31.51	0	142	153	135	9.24	0.007	0.038
P18	55	m	25.30	1	82	135	215	6.66	0.009	0.020
P19	62	m	28.02	0	115	276	163	6.40	0.040	0.023
P20	51	m	18.83	0	292	330	164	13.80	0.011	0.069
P21	64	m	29.21	0	119	181	127	7.07	0.025	0.076
P22	59	h	23.63	0	205	192	218	10.41	0.036	0.023
P23	65	m	28.00	0	115	146	123	6.10	0.004	0.014
P24	47	m	31.25	0	121	163	165	7.11	0.015	0.012
P25	52	h	28.00	0	80	216	273	6.47	0.035	0.038
P26	74	h	26.54	1	210	111	134	9.95	0.012	0.032
P27	63	m	32.00	0	228	243	525	8.74	0.035	0.038
P28	63	m	23.81	1	100	154	92	6.92	0.084	0.037
P29	54	m	27.26	0	217	86	105	9.37	0.009	0.080
P30	41	m	26.67	0	142	195	176	11.75	0.040	0.015
P31	60	h	27.02	1	138	201	247	7.13	0.053	0.032
P32	56	h	26.09	1	124	155	189	9.58	0.025	0.045
P33	55	h	33.88	0	111	214	289	6.12	0.009	0.007
P34	68	m	34.19	1	119	261	149	9.31	0.028	0.010
P35	53	h	30.12	0	120	178	320	7.38	0.051	0.039
P36	66	m	28.46	0	353	210	347	13.06	0.027	0.005

Tabla B.4. Valores numéricos de la variables utilizadas en este trabajo para el grupo de pacientes (continuación).

ID	IAE_A	IAE_P	$IATt_A$	$IATt_P$	IRT_A	IRT_P	IRE_A	IRE_P	$IRTt_A$	$IRTt_P$
P01	0.070	0.039	0.313	0.134	0.020	0.077	0.004	0.023	0.020	0.081
P02	0.036	0.038	0.145	0.117	0.030	0.006	0.008	0.033	0.031	0.034
P03	0.070	0.105	0.362	0.436	0.029	0.009	0.010	0.014	0.031	0.017
P04	0.097	0.100	0.151	0.158	0.011	0.039	0.005	0.017	0.012	0.043
P05	0.061	0.128	0.216	0.645	0.006	0.013	0.009	0.006	0.011	0.015
P06	0.050	0.072	0.168	0.096	0.012	0.021	0.011	0.010	0.016	0.023
P07	0.077	0.037	0.097	0.063	0.020	0.049	0.011	0.010	0.023	0.050
P08	0.014	0.063	0.063	0.211	0.020	0.036	0.005	0.011	0.021	0.037
P09	0.059	0.034	0.241	0.349	0.005	0.012	0.004	0.007	0.006	0.014
P10	0.029	0.062	0.154	0.285	0.010	0.036	0.011	0.004	0.015	0.036
P11	0.020	0.054	0.281	0.240	0.035	0.026	0.019	0.029	0.039	0.039
P12	0.013	0.089	0.062	0.220	0.067	0.017	0.030	0.030	0.073	0.035
P13	0.090	0.054	0.100	0.083	0.021	0.003	0.015	0.012	0.026	0.013
P14	0.043	0.058	0.244	0.465	0.033	0.053	0.028	0.022	0.043	0.058
P15	0.236	0.118	0.305	0.340	0.025	0.077	0.002	0.014	0.025	0.078
P16	0.057	0.086	0.189	0.125	0.045	0.042	0.004	0.011	0.045	0.043
P17	0.027	0.038	0.083	0.156	0.007	0.038	0.010	0.010	0.013	0.039
P18	0.026	0.041	0.148	0.102	0.009	0.020	0.014	0.015	0.017	0.026
P19	0.036	0.032	0.200	0.261	0.040	0.023	0.006	0.005	0.040	0.024
P20	0.054	0.024	0.135	0.199	0.011	0.069	0.010	0.016	0.015	0.071
P21	0.060	0.053	0.402	0.089	0.025	0.076	0.016	0.008	0.030	0.077
P22	0.085	0.048	0.524	0.188	0.036	0.023	0.007	0.004	0.036	0.024
P23	0.022	0.022	0.126	0.083	0.004	0.014	0.006	0.009	0.008	0.016
P24	0.074	0.036	0.205	0.215	0.015	0.012	0.021	0.009	0.026	0.014
P25	0.049	0.116	0.621	0.672	0.035	0.038	0.067	0.013	0.075	0.040
P26	0.029	0.032	0.114	0.136	0.012	0.032	0.013	0.007	0.018	0.032
P27	0.092	0.064	0.368	0.089	0.035	0.038	0.004	0.018	0.035	0.042
P28	0.129	0.145	0.397	0.311	0.084	0.037	0.016	0.029	0.086	0.047
P29	0.027	0.117	0.309	0.303	0.009	0.080	0.017	0.012	0.019	0.081
P30	0.038	0.045	0.150	0.163	0.040	0.015	0.007	0.015	0.040	0.021
P31	0.055	0.104	0.416	0.262	0.053	0.032	0.028	0.009	0.060	0.033
P32	0.047	0.087	0.118	0.135	0.025	0.045	0.027	0.018	0.037	0.049
P33	0.033	0.039	0.052	0.417	0.009	0.007	0.008	0.010	0.012	0.013
P34	0.068	0.096	0.246	0.406	0.028	0.010	0.005	0.005	0.029	0.011
P35	0.098	0.040	0.629	0.760	0.051	0.039	0.020	0.008	0.054	0.040
P36	0.069	0.172	0.162	0.387	0.027	0.005	0.004	0.019	0.027	0.020

Apéndice C. Resultados estadísticos

Los resultados que presento en este apéndice se obtuvieron con el software de análisis estadístico *IBM SPSS Statistics 24*.

Tabla C.1. Coeficientes de correlación obtenidos entre algunas variables clínicas de interés. El nivel de significación elegido fue $p < 0.05$.

Correlación entre:	glu y HbA1c	ct y tg	HAS y edad
Coefficiente de correlación	.846	.369	.276
Sig. (bilateral)	.000	.008	.043

Tabla C.2. Correlación de la variable individuo (paciente o control) con las variables clínicas de interés reportadas en la tabla 3.1. El nivel de significación elegido fue $p < 0.05$.

Individuo <i>vs</i>	IMC	HAS	glu	ct	tg	HbA1c	Edad
Coefficiente de correlación	.032	.167	.646	-.259	.079	.760	.468
Sig. (bilateral)	.821	.228	.000	.067	.582	.000	.000

Tabla C.3. Correlación de la variable individuo (paciente o control) con los parámetros propuestos en este trabajo, para los estudios sin y con estímulo térmico. El nivel de significación elegido fue $p < 0.05$.

	Individuo <i>vs</i>	IAT_A	IAT_P	IAE_A	IAE_P	$IATt_A$	$IATt_P$
Estudio sin estímulo térmico	Coefficiente de correlación	.548	.444	.287	.400	.555	.470
	Sig. (bilateral)	.000	.001	.035	.003	.000	.000
	Individuo <i>vs</i>	IRT_A	IRT_P	IRE_A	IRE_P	$IRTt_A$	$IRTt_P$
Estudio con estímulo térmico	Coefficiente de correlación	-.625	-.536	-.146	-.319	-.456	-.529
	Sig. (bilateral)	.000	.000	.292	.019	.001	.000

En las tablas C.1, C.2, C.3, C.4 y C.5 se emplean las siguientes abreviaturas. Sig: significación estadística. glu: glucosa. HbA1c: hemoglobina glucosilada. ct: colesterol total. tg: triglicéridos. HAS: hipertensión arterial sistémica. IMC: índice de masa corporal. IAT: índice de asimetría térmica. IAE: índice de asimetría espectral. IATt: índice de asimetría total. IRT: índice de respuesta térmica. IRE: índice de respuesta espectral. IRTt: índice de respuesta total. A: vista anterior. P: vista posterior.

Tabla C.4. Correlación de la variable glucosa con los parámetros propuestos en este trabajo, para los estudios sin y con estímulo térmico. El nivel de significación elegido fue $p < 0.05$.

	Glucosa vs	IAT_A	IAT_P	IAE_A	IAE_P	$IATt_A$	$IATt_P$
Estudio sin estímulo térmico	Coefficiente de correlación	.301	.456	.033	.220	.297	.447
	Sig. (bilateral)	.032	.001	.821	.120	.034	.001
	Glucosa vs	IRT_A	IRT_P	IRE_A	IRE_P	$IRTt_A$	$IRTt_P$
Estudio con estímulo térmico	Coefficiente de correlación	-.380	-.380	-.084	-.149	-.292	-.283
	Sig. (bilateral)	.006	.006	.559	.296	.037	.045

Tabla C.5. Correlación de la variable HbA1c con los parámetros propuestos en este trabajo, para los estudios sin y con estímulo térmico. El nivel de significación elegido fue $p < 0.05$.

	HbA1c vs	IAT_A	IAT_P	IAE_A	IAE_P	$IATt_A$	$IATt_P$
Estudio sin estímulo térmico	Coefficiente de correlación	.381	.401	.225	.353	.406	.421
	Sig. (bilateral)	.006	.004	.113	.011	.003	.002
	HbA1c vs	IRT_A	IRT_P	IRE_A	IRE_P	$IRTt_A$	$IRTt_P$
Estudio con estímulo térmico	Coefficiente de correlación	-.469	-.479	-.059	-.212	-.322	-.418
	Sig. (bilateral)	.001	.000	.683	.136	.021	.002

Tabla C.6. Correlación de la variable Edad con los parámetros propuestos en este trabajo, para los estudios sin y con estímulo térmico. El nivel de significación elegido fue $p < 0.05$.

	Edad vs	IAT_A	IAT_P	IAE_A	IAE_P	$IATt_A$	$IATt_P$
Estudio sin estímulo térmico	Coefficiente de correlación	.225	.086	.133	.103	.210	.105
	Sig. (bilateral)	.102	.539	.338	.459	.127	.450
	Edad vs	IRT_A	IRT_P	IRE_A	IRE_P	$IRTt_A$	$IRTt_P$
Estudio con estímulo térmico	Coefficiente de correlación	-.269	-.309	-.290	-.255	-.368	-.328
	Sig. (bilateral)	.049	.023	.033	.063	.006	.015

Apéndice D. Metodologías alternas implementadas durante el desarrollo de esta tesis

Durante el desarrollo de este trabajo, distintas metodologías de análisis fueron propuestas con el fin de encontrar resultados significativos. Inicialmente, tras la segmentación inicial de las extremidades, se obtenían curvas de promedios de temperatura en lugar de curvas de temperatura. Estas curvas de promedios de temperatura son el resultado de promediar los valores de temperatura de cada renglón de la extremidad, como se observa en la figura D.1.

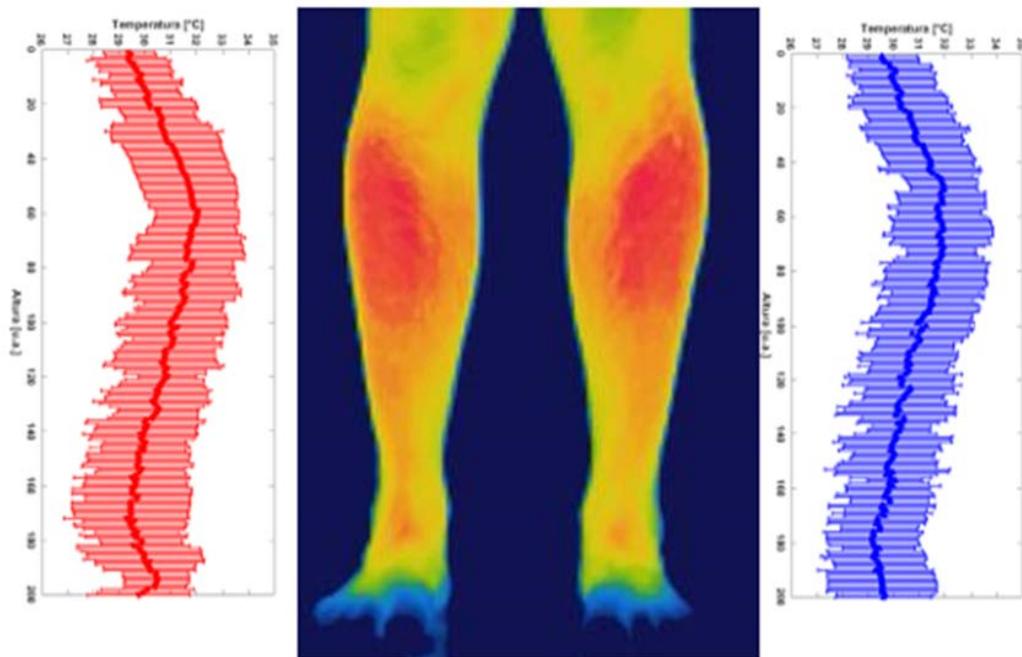


Figura D.1. Esquema representativo de las curvas de promedios de temperatura obtenidas para cada extremidad de un individuo.

D.1. Cociente entre las curvas de promedios de temperatura de cada extremidad

Como primera aproximación al concepto de simetría radiométrica entre extremidades, se estudio el cociente punto a punto entre las curvas de promedios de temperatura de una extremidad con respecto a la otra. La figura D.2 muestra ejemplos de este análisis para un control y un paciente.

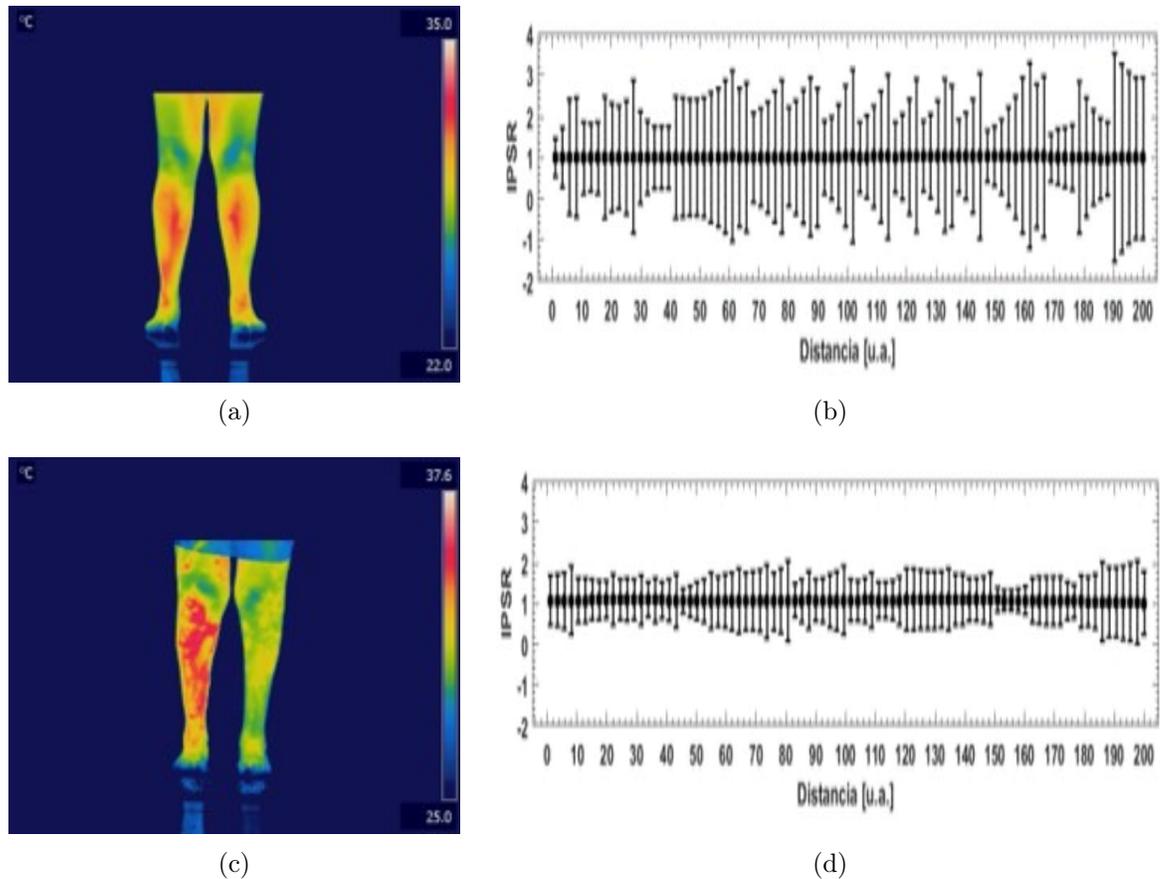


Figura D.2. Gráficas del cociente de curvas de promedios de temperatura (IPSR) para un control (b) y un paciente (d). Las imágenes (a) y (c) son las representaciones RGB de la distribución espacial de temperaturas de cada individuo.

Como se aprecia en las figuras D.2 (b) y (d), no hay ninguna diferencia notable en los valores del cociente entre curvas de promedios de temperaturas para el control

y paciente presentados, incluso cuando en la figura D.2 (c) es visualmente notable la presencia de una asimetría térmica importante. Por su parte, es interesante observar que la desviación estándar para el paciente es considerablemente menor que para el sujeto control. Estos comportamientos tienden a repetirse para todos los pacientes y controles, sin que las diferencias entre los grupos lleguen a ser significativas. Por lo tanto, el cociente entre las curvas de promedios de temperatura se descarta como parámetro para identificar diferencias entre extremidades, mientras que la dispersión se presenta como un parámetro que debería tomarse en cuenta, aunque por sí mismo no permite diferenciar a los grupos de interés.

D.2. Ajuste lineal entre las curvas de cada extremidad

Partiendo de la idea de simetría ideal (ver figura D.3), se consideró que el ajuste lineal entre las curvas de temperatura de las extremidades, tal como se describen en la sección 2.3.2, podría proporcionar información relevante para diferenciar a los grupos de estudio.

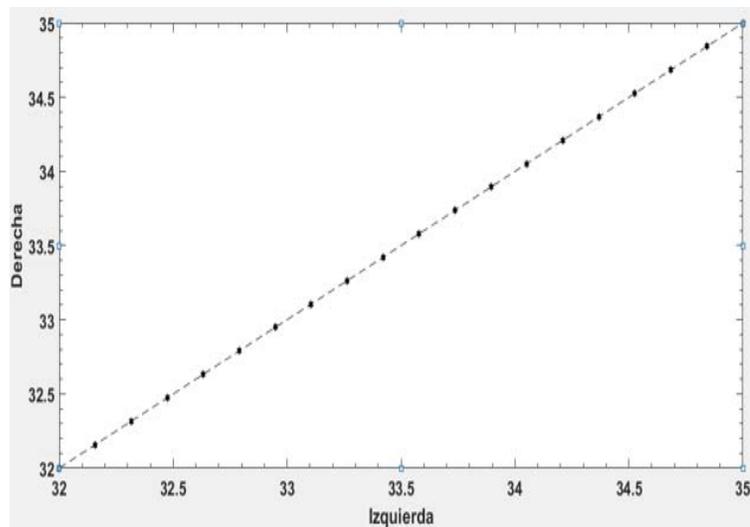
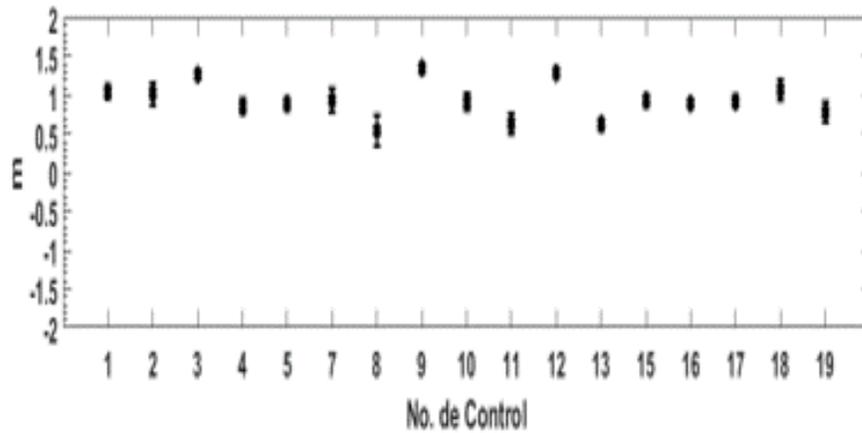
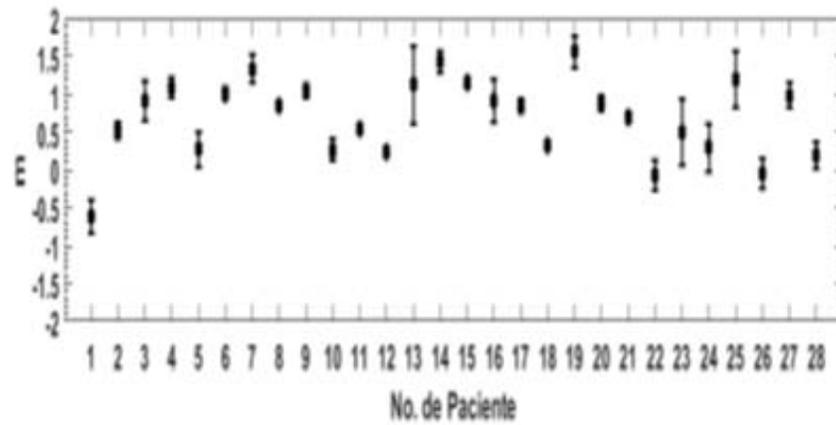


Figura D.3. Caso ideal de linealidad, presente en una situación de simetría perfecta, en la que cada elemento de la curva de temperaturas de una extremidad es idéntico al de la otra.

Algunos resultados obtenidos a partir de este análisis se pueden observar en la figura D.4.



(a)



(b)

Figura D.4. Valores de la pendiente (m) calculada a través del ajuste lineal de las curvas de temperatura para: (a) controles y (b) pacientes.

El principal punto a destacar de la información obtenida con este análisis es que la mayor parte de los controles presentan un comportamiento cercano a la linealidad, con pendientes alrededor de 1, mientras que al menos la mitad de los pacientes presentan comportamientos que se alejan de este comportamiento. Sin embargo,

dada la naturaleza intrínsecamente no lineal de la red vascular y de los fenómenos fisiológicos que rigen el flujo sanguíneo, los impulsos sensoriales y la generación y difusión de calor en el tejido, así como el hecho de que el sistema estudiado se encuentra fuera del equilibrio termodinámico, resulta poco realista emplear un ajuste lineal para relacionar la información de una extremidad con la otra, pero presenta una primera aproximación en términos de la implementación de correlaciones estadísticas para tal fin.

D.3. Correlación de Spearman entre las curvas de cada extremidad

Considerando lo expuesto en la sección anterior respecto a las correlaciones estadísticas, en esta sección se presentan resultados sobre la correlación de las extremidades a través del coeficiente ρ de Spearman, definido en la sección 2.3.3 (Ver figura D.5).

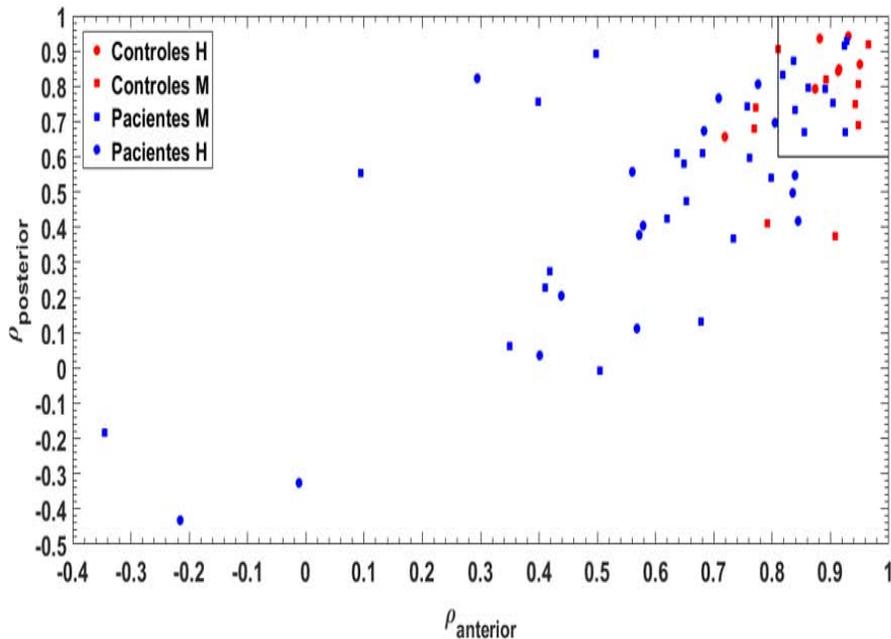


Figura D.5. Coeficiente ρ de Spearman graficado para la vista anterior *vs* posterior.

Al igual que para el ajuste lineal, el grupo de controles presenta un comportamiento muy compacto, con un valor promedio $\bar{\rho} = 0.88 \pm 0.07$ en la vista anterior y $\bar{\rho} = 0.76 \pm 0.16$ en la vista posterior. Por el contrario, menos de la mitad de los pacientes se encuentran dentro del mismo rango, presentando una distribución de valores notablemente más dispersa. Con este análisis, seleccionando como valores umbral el promedio menos su desviación estándar (0.81 para la vista frontal y 0.60 para la vista posterior), se obtienen valores de especificidad y sensibilidad de 76.5% y 70.5% para la vista frontal y 88.2% y 54.5% para la vista posterior, respectivamente. Por su parte, si se grafican los valores ρ de las vistas anterior *vs* posterior, es posible hallar un resultado similar, con el grupo control bastante compacto en la región cercana a las coordenadas (1,1), mientras que los pacientes se dispersan a lo largo de toda la gráfica. Con este análisis, se obtiene una especificidad de 70.6% y una sensibilidad de 77.3%, tomando nuevamente como puntos de corte los valores 0.81 y 0.60.

Estas metodologías, si bien no fueron consideradas en los resultados finales de esta tesis, sirvieron como base para el desarrollo de los parámetros definidos en las secciones 2.3 y 3.2.

Apéndice E. Análisis de las im-IR a través de propiedades fractales y texturales

En esta sección presento resultados obtenidos en conjunto con el Dr. Oleksandr Rudnytskyi, colega del Instituto de Hidromecánica de la Académica de Ciencias de Ucrania, quien se encargó de realizar el análisis presentado en este apéndice.

Los resultados se centran en el análisis de propiedades fractales y texturales de las imágenes infrarrojas, para una muestra representativa de los grupos de interés (5 pacientes y 5 voluntarios).

Las características empleadas para este análisis incluyen el cálculo de la dimensión fractal (FD, del inglés Fractal Dimension) de las imágenes, así como su lagunaridad (*lacunarity* en inglés).

El uso de la dimensión fractal parte de la idea de que las propiedades fractales que exhibe la red vascular a nivel de la microvasculatura se modifican en presencia de una patología. Estos cambios podrían ser caracterizados a través de la dimensión fractal de las imágenes, que cuantifica la complejidad de la forma y textura de los distintos patrones térmicos observados en las im-IR.

La dimensión fractal, sin embargo, tiene ciertas limitaciones. La primera es que depende del método empleado para calcularla. Además, es una medida acumulativa, lo que deriva en que un mismo valor de dimensión fractal puede ser compartido por distintas distribuciones, aunque tengasn características anisotrópicas distintas.

Como característica complementaria se eligió la lagunaridad, que cuantifica la no homogeneidad de los datos. Para una imagen de $N \times M$ con valores de gris $I(n, m)$ la lagunaridad se calcula como [73]:

$$\Lambda = \frac{(\sum_{n=1}^N \sum_{m=1}^M I(n, m)^2) / (NM)}{((\sum_{k=1}^N \sum_{l=1}^M I(k, l)^2) / (NM))^2} - 1. \quad (\text{E.1})$$

El primer paso para obtener los resultados presentados en esta sección es transformar imágenes a la dimensión fractal. Esto se realiza utilizando el algoritmo DBC (del inglés *differential box-counting*) [74]. A continuación se obtiene el valor promedio de la FD en la región de interés, que corresponde aproximadamente con la definida en este trabajo. El resultado final es una gráfica como la mostrada en la figura E.1.

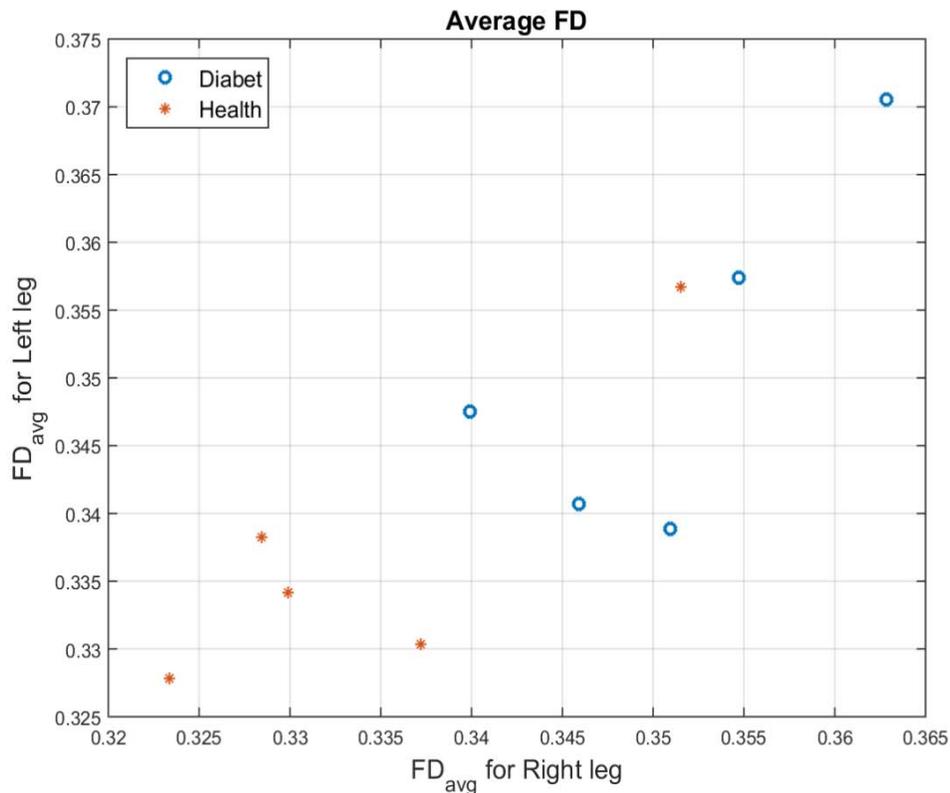


Figura E.1. Dimensión fractal promedio de pierna derecha *vs* pierna izquierda. Los pacientes están representados por círculos huecos de color azul, mientras que los controles están graficados como asteriscos de color rojo.

A partir de la imagen transformada a dimensión fractal se puede obtener el valor de lagunaridad de cada extremidad empleando la ecuación E.1. Los resultados son los siguientes.

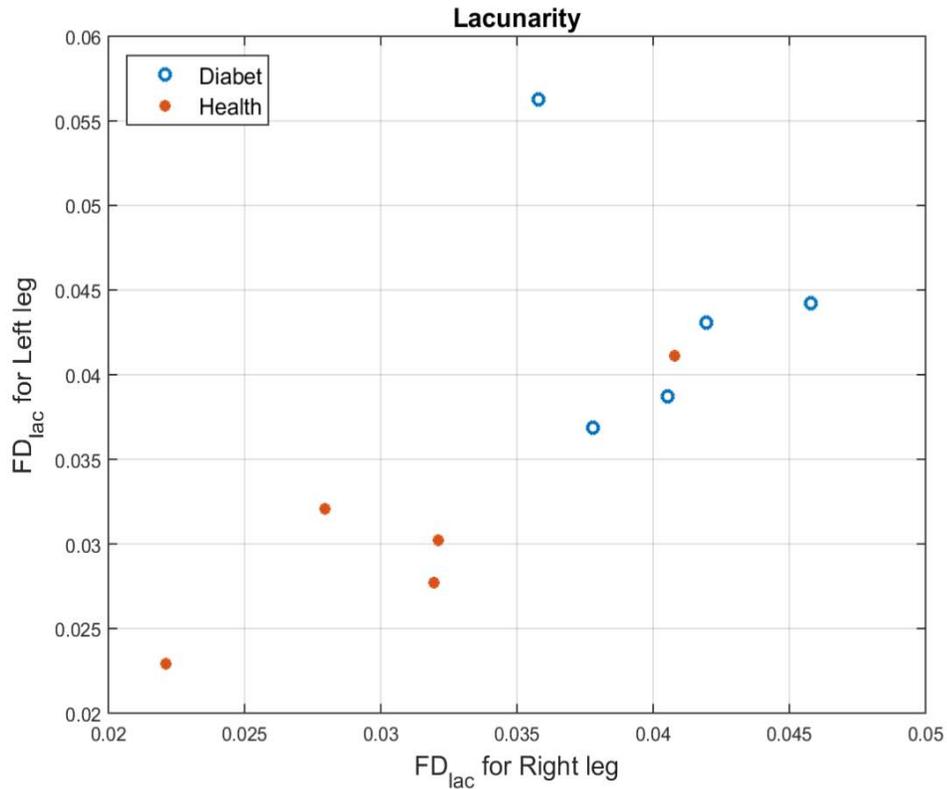


Figura E.2. Lagunaridad de pierna derecha *vs* pierna izquierda. Los pacientes están representados por círculos huecos de color azul, mientras que los controles están graficados como círculos sólidos de color rojo.

Los resultados previos corresponden al estudio sin estímulo térmico, y pueden extenderse a las adquisiciones dinámicas, donde puede observarse el comportamiento temporal de las características descritas previamente.

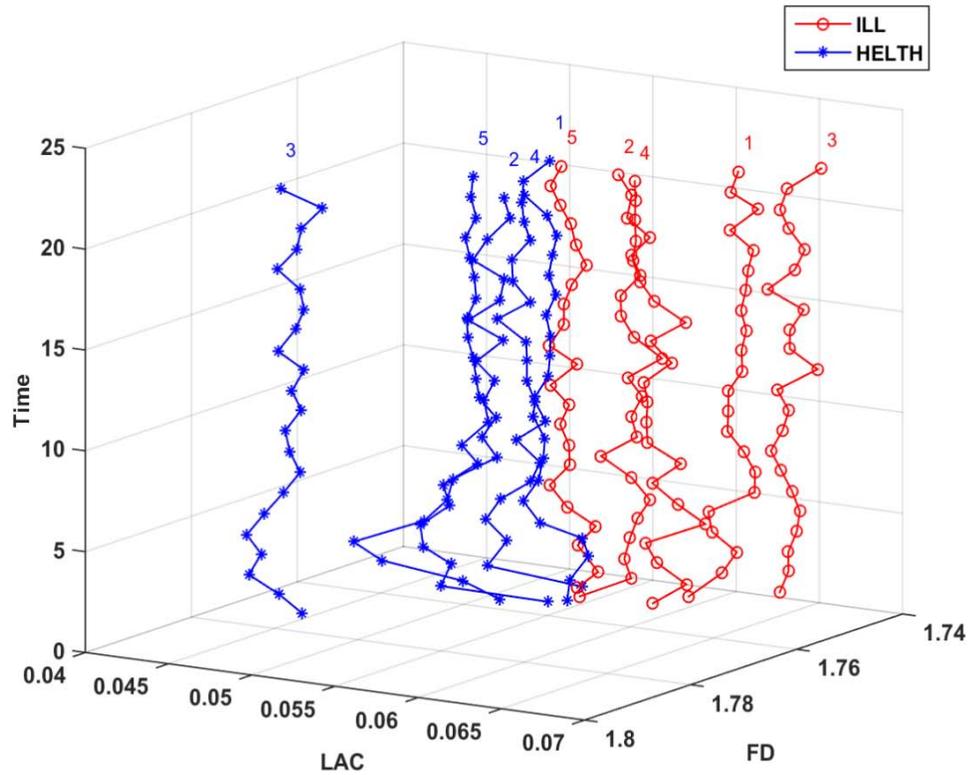


Figura E.3. Dimensión fractal promedio *vs* lagunaridad promedio *vs* tiempo. Los pacientes están representados por círculos huecos de color rojo, mientras que los controles están graficados como asteriscos de color azul. Los números encima de cada curva corresponden con la etiqueta de cada paciente o control incluido en este análisis.