



UNIVERSIDAD DEL PAPALOAPAN

Campus Loma Bonita

LICENCIATURA EN MATEMÁTICAS APLICADAS

Modelado matemático del desarrollo de úlceras en el pie diabético

Para obtener el título de:

LICENCIADO EN MATEMÁTICAS APLICADAS

Presenta:

BERENICE MATÍAS ZEPEDA

Director de tesis:

DRA. AURORA ESPINOZA VALDEZ

LOMA BONITA, OAXACA,

DICIEMBRE 2015

*Dedicado a
mi familia.*

Agradecimientos

Antes que nada quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mi guía de ésta tesis Dra. Aurora Espinoza Valdez, por haberme brindado la oportunidad de trabajar con ella, por haber tenido la paciencia necesaria para ayudarme, por transmitirme su conocimiento y por ser accesible en todo momento.

Un agradecimiento muy especial a los sinodales encargados de revisar y corregir este trabajo: Dra. Beatriz Carely Luna Olivera, Dr. Juan Manuel Pérez Abarca y Médico Victor Álvarez Rugerio.

Agradezco a la Comisión de Equidad y Género y a CONACYT por incluirme en el proyecto "Las mujeres en las matemáticas mexicanas", porque gracias a ello, obtuve una beca que me ayudo a concluir mi tesis.

Con cariño a mis padres: Flavio y María Antonia por haber confiado en mí y por todo el apoyo que siempre me han brindado. A mis hermanas: Nancy y Jessica; quienes con sus muestras de afecto, me han motivado para seguir adelante. Al mejor hermano que estuvo en cada momento, que me apoyo en lo más mínimo, que me motivo día a día, que confió en mí, que demostró ser esa persona en quien puedo sostenerme en momentos de crisis: Ulises.

A todas aquellas personas que estuvieron en el trascurso de esta etapa de mi vida, por su apoyo moral, por sus consejos y por ser esa parte esencial de motivación.

Resumen

La diabetes es un problema social y económico en ascenso, que representa la primera causa de muerte en el mundo. Una de sus principales complicaciones es el pie diabético, el cual constituye un problema de salud relevante por su repercusión en la calidad de vida del paciente, además de ser la principal causa esencial de amputación de alguna extremidad. La complejidad del pie diabético y su gravedad, requieren un manejo multidisciplinario, ya que sus factores ocurren en modo simultáneo y pueden ser atendidos de forma integral. De esta manera, podemos enfrentar el problema utilizando herramientas matemáticas que involucren algunos parámetros fisiológicos del desarrollo de las úlceras en el pie diabético; en particular se utiliza la teoría de grafos y cadenas de Markov, dichas herramientas permiten representar gráficamente las transiciones de las úlceras y ayudan a predecir la probabilidad de sanar o empeorar el estado de la úlcera. Los resultados muestran que es posible incorporar los parámetros fisiológicos en el grafo para modelar el desarrollo de las úlceras en el pie diabético. Se puede generar una estructura mediante árboles que permite describir todos los posibles caminos que tiene un paciente diabético de desarrollar una úlcera. Los árboles son completos e incompletos, con profundidad 4 y con profundidad de desbalance, respectivamente, esto se debe a que existe un estado crítico en las úlceras (U_3), es decir, es irreversible. Las cadenas de Markov muestran la dinámica de probabilidad de sanar o empeorar el estado de la úlcera en base a la concentración de oxígeno. Esto es, puede proporcionar información para llegar al estado crítico y así evitar una posible amputación.

Palabras clave: Pie diabético, úlcera, grafo, cadena de Markov.

Abstract

Diabetes is a rising social and economical problem which is one of the leading causes of death around the world. One of the most severe complications in diabetes is diabetic foot, a very relevant health problem given that there are important repercussions in a patients quality of daily life. Diabetic foot is the principal cause of the amputation of limbs. The complexity of diabetic foot disease and its severity require multidisciplinary management given that factors appear in a simultaneous manner and should be addressed in an integral form. In this manner, we can confront the problem by employing mathematical tools which involve certain physiological parameters in the development of ulcers which occur in diabetic foot. The graph theory and Markov chains in particular are applied, to allow the graphical representation of the transitions that occur in ulcers and are specially adapted to predict the probability of recovery. The results presented show that it is possible to incorporate physiological parameters in the graph to model the development of diabetic foot ulcers. It is possible to generate a structure through trees that allows for describing all possible paths that a diabetic patient has of developing of an ulcer. Trees are complete and incomplete, with a depth of 4 and a depth of imbalance, respectively, this is because there is a critical state in ulcers (U3), i.e., that is irreversible. The Markov chains show the dynamics of the probability of recovery based on the oxygen concentration. That is to say, it makes it possible to give information on the critical state of an ulcer and prevent possible amputation.

keywords: Diabetic foot, ulcer, graph, Markov chain.

Índice general

Agradecimientos	II
Lista de figuras	VII
Lista de tablas	VIII
1. Introducción	1
1.1. ¿Qué es la diabetes?	1
1.2. Complicaciones de la diabetes	2
1.3. El pie diabético	4
1.4. Estudios al pie diabético	5
1.5. Contenido de la presente tesis	8
2. Desarrollo de úlceras en el pie diabético	9
2.1. Las úlceras en el pie diabético	9
2.2. Parámetros fisiológicos de concentración de oxígeno en las úlceras de un pie diabético	11
3. Representación de las úlceras de un pie diabético en un grafo G_U	12
3.1. Grafo G_U	12
3.1.1. Árbol	12
3.2. Parámetros fisiológicos en G_U	13
4. Modelado matemático de las úlceras del pie diabético	15
4.1. Transiciones de las úlceras en G_U	15
4.2. Propiedad de Markov	18
4.3. Algoritmo recursivo estocástico	19
4.3.1. Ejemplos	21
4.4. Matriz de transición en n pasos	23
4.4.1. Ejemplo	24

Índice de figuras

1.1. Número de personas con diabetes por región de la FID, 2013 [1].	2
1.2. Las principales complicaciones de la diabetes [1].	3
1.3. Estructura del modelo de Markov [2].	6
1.4. Costos totales en euros para un grupo de diabéticos en riesgo [2].	6
1.5. Probabilidad de curación de acuerdo a la gravedad de la úlcera [3].	7
1.6. Probabilidad de curación de la úlcera en relación con los diferentes niveles de presión sistólica en el tobillo, en la presión del pie y en la presión transcutánea de oxígeno ($T_{cp}O_2$). Desde el Consenso Internacional sobre el Pie Diabético, 1999 [5].	8
2.1. Zonas prevalentes para el desarrollo de las úlceras en un pie diabético [9].	10
3.1. Transiciones de las úlceras.	13
3.2. Función de probabilidad de sanar: $P_{oxy}(C_{oxy}) = 47(\tanh(0.5C_{oxy} - 1) + 1)$	14
3.3. Transición del estado U_2	14
4.1. Subárbol con raíz en el estado U_0	16
4.2. Subárbol con raíz en el estado U_1	16
4.3. Subárbol con raíz en el estado U_2	16
4.4. Subárbol con raíz en el estado U_3	16
4.5. Subárbol con raíz en el estado U_4 , se observa que en este estado solo se generan dos transiciones.	16
4.6. Subárbol con raíz en el estado U_5 , se observa que en este estado no existen transiciones.	16
4.7. Posibles caminos.	17
4.8. Proceso Markoviano	19

Índice de cuadros

2.1. Clasificación de las úlceras.	10
4.1. Posibles caminos.	17

Capítulo 1

Introducción

La diabetes es un problema de salud pública, que se ha convertido en un gran reto para la sociedad médica, amén del alto costo económico social que presenta. En el actual capítulo se explicará la importancia de estudiar una de las complicaciones catastróficas de la diabetes mellitus tipo 2: el síndrome del pie diabético. Además, se hará un bosquejo de las investigaciones realizadas a dicho enigma.

1.1. ¿Qué es la diabetes?

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que ocurre cuando el páncreas no produce suficiente insulina o bien el organismo no la utiliza adecuadamente (resistencia a la insulina -situación causada por la ingesta de alta fructosa- motivo de la actual epidemia mundial de la diabetes tipo 2). La insulina es una hormona producida en las células beta de los islotes de Langerhans, que son parte del sistema endocrino pancreático; se encarga de regular la cantidad de glucosa en la sangre, facilitando su paso a través de la membrana celular hacia las mitocondrias, lugar donde se metaboliza ingresando al ciclo de Krebs para obtener energía y agua; por lo tanto esta fuente de energía es elemental para el funcionamiento del cuerpo humano [1].

Existen tres tipos principales de diabetes mellitus: tipo 1, tipo 2 y gestacional, sin embargo el 90% de los casos se trata de diabetes mellitus tipo 2, enfermedad crónica que hoy día se presenta a cualquier edad. En fases tempranas no existen signos ni síntomas patognomónicos de la patología, frecuentemente el diagnóstico es posible durante un examen de rutina en el cual se reportan niveles elevados de glucosa en sangre (hiperglucemia) o en la orina (glucosuria), a menudo se asocia al sobrepeso u obesidad y al síndrome metabólico [1].

En el mundo hay más de 382 millones de personas con diabetes (véase Figura 1.1), aproximadamente 1 de cada 12 personas tiene diabetes mellitus tipo 2 y por cada caso de diabetes diagnosticado existe otro sin diagnosticar; para el año 2035, el número de diabéticos aumentará hasta 592 millones. La epidemia actual de diabetes representa un

problema de salud pública ya que es una de las principales causas de muerte en el mundo, pues cada 6 segundos muere un paciente por complicaciones de la misma.

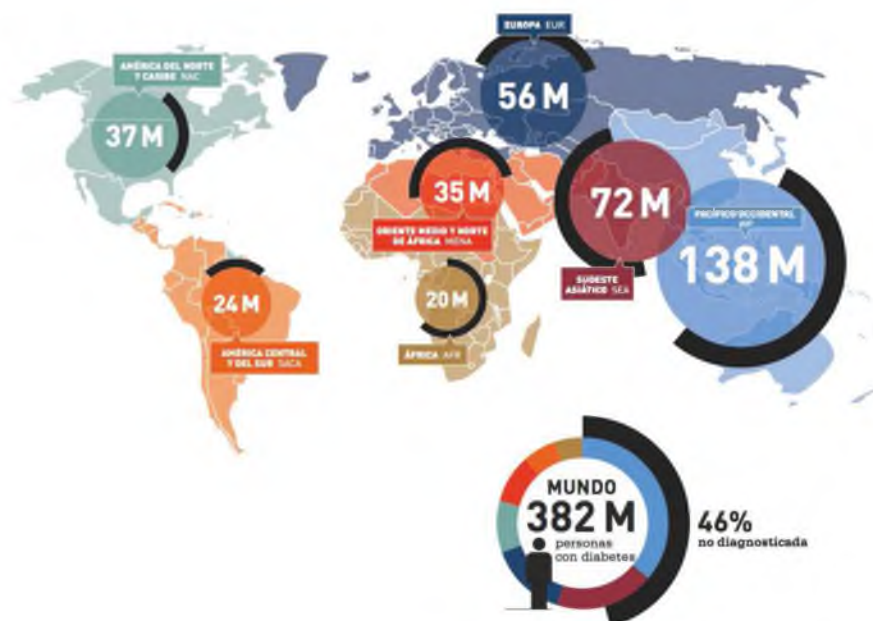


Figura 1.1: Número de personas con diabetes por región de la FID, 2013 [1].

1.2. Complicaciones de la diabetes

Los altos niveles de glucosa en sangre pueden causar grandes problemas de salud. La diabetes es la principal causa de las enfermedades cardiovasculares, de la ceguera, de la insuficiencia renal y de la amputación de miembros inferiores (véase Figura 1.2). Conservar los niveles normales de glucosa en sangre, presión arterial y colesterol previenen y/o retrasan las complicaciones de la diabetes.

Datos estadísticos recientes revelan que entre el 10% y 15% de los infartos se producen en personas con diabetes, así como el 2% de los diabéticos son ciegos y 10% tienen una disminución en la agudeza visual, además el 75% de los diabéticos mueren por complicaciones de arterioesclerosis, es decir, angina de pecho o infarto de miocardio, arteriopatía de las extremidades inferiores o accidentes vasculares cerebrales (infarto cerebral). También el 10% de las personas dializadas son diabéticos y finalmente entre el 5% y 10% de los diabéticos son o serán amputados de un dedo del pie o de una extremidad inferior [12].

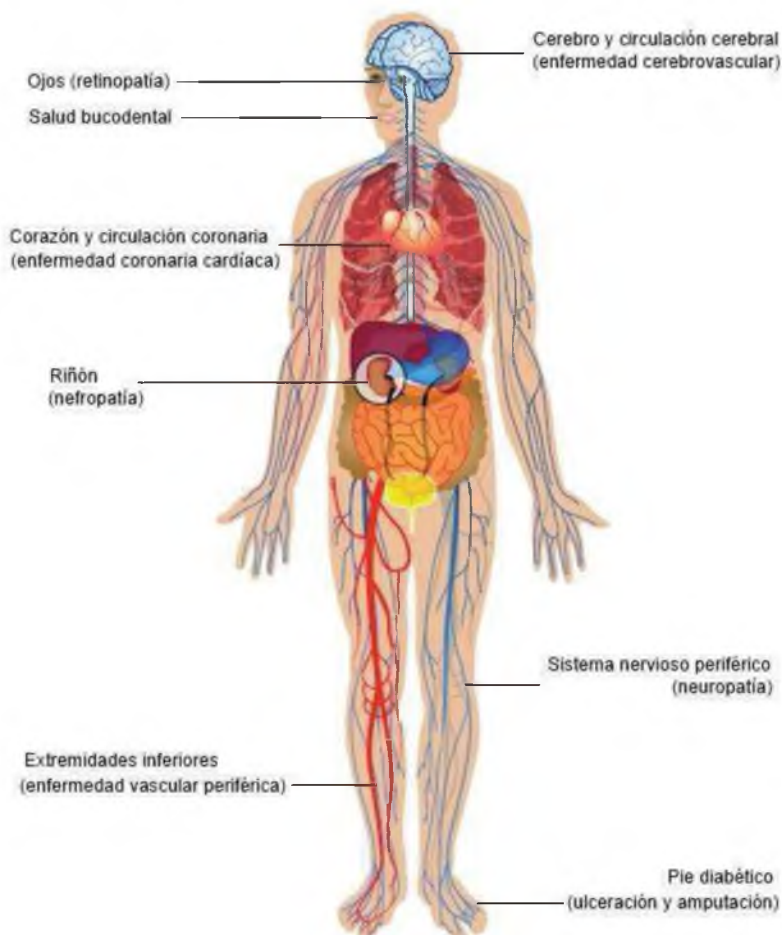


Figura 1.2: Las principales complicaciones de la diabetes [1].

La enfermedad cardiovascular

El motivo principal de muerte en las personas diabéticas es la enfermedad cardiovascular, que incluye la angina de pecho, el infarto de miocardio (ataque al corazón), la enfermedad arterial periférica y la insuficiencia cardíaca congestiva. Si los pacientes con diabetes presentan altos niveles de colesterol, de glucosa en sangre y de hipertensión arterial descompensada, además de otros factores de riesgo, incrementan la posibilidad de complicaciones cardiovasculares [1].

La enfermedad renal

La diabetes es una de las principales causas de la enfermedad renal crónica y de la insuficiencia renal aguda. Esta enfermedad es causada por el daño a los pequeños vasos sanguíneos, que puede provocar que los riñones sean menos eficientes, o que fallen por completo. Mantener niveles normales de glucosa en sangre y de presión arterial reducen en gran medida el riesgo de nefropatía [1].

El daño en el sistema nervioso

El sistema nervioso periférico es dañado por la disminución del flujo sanguíneo y un alto nivel de glucosa en sangre. Por lo anterior la diabetes mellitus es causa directa por neuropatía. Además que puede producir trastornos digestivos y disfunción eréctil, sin embargo las zonas más afectadas son las extremidades inferiores, particularmente los pies. El daño a los nervios en estas zonas se llama neuropatía periférica y se manifiesta con dolor, hormigueo y pérdida de la sensibilidad [1].

El pie diabético

Los pacientes con diabetes descompensada desarrollan procesos infecciosos, inflamatorios y ulceración en los pies como consecuencia de las alteraciones del sistema nervioso periférico y de los vasos sanguíneos situación que nos puede llevar a una complicación catastrófica, la amputación de extremidades y hasta la muerte del paciente. Evidentemente un tratamiento enteral y multidisciplinario puede prevenir gran parte esas complicaciones. A los pacientes diabéticos se les recomienda la autoexploración de sus pies y el uso del calzado adecuado [1].

La enfermedad de los ojos

Las personas con diabetes comúnmente sufren daño ocular (retinopatía diabética), manifestando pérdida de la agudeza visual hasta ceguera. Mantener altos niveles de glucosa en sangre, hipertensión arterial y de colesterol, son la principal causa de esta patología. La lesión de las arteriolas que nutren al nervio óptico daña también a la retina que es el tejido sensible a la luz situado en la parte posterior del ojo. La retinopatía se puede evitar manteniendo niveles normales de glucosa además de la revisión y cuidado de los ojos por el oftalmólogo [1].

1.3. El pie diabético

El síndrome del pie diabético es una complicación catastrófica de la diabetes mellitus tipo 2, ya que el 20% de las personas que lo padecen mueren antes de un año o requieren de amputar alguna extremidad, así el pie diabético se caracteriza por manifestaciones neuroisquémicas, infección y deformidad en el pie [1].

Mantener cifras elevadas de glucosa en la sangre (hiperglucemia) y de hemoglobina glucosilada por arriba de 6.5%, es determinante en el incremento de sorbitol intraneural que provoca la degeneración del sistema nervioso periférico disminuyendo la velocidad de conducción de los impulsos a través del tejido nervioso afectado; la misma hiperglucemia sostenida provoca alteraciones en la vasculatura endoneural (vasos capilares del nervio) disminuyendo el flujo sanguíneo del mismo (hipoxia neural), generando así el mecanismo fisiopatológico inicial de la neuropatía, cuyo componente sensitivo y motor del tejido nervioso en el pie diabético causa pérdida sensorial térmica, vibratoria y táctil, haciendo vulnerable al pie ante posibles traumatismos, apareciendo callosidades y deformaciones óseas. El componente motor de la neuropatía cursa con atrofia de los músculos intrínsecos del pie, con deformidades crecientes en la región plantar, secundario a subluxaciones y fracturas en los huesos del pie a nivel de las articulaciones metatarsofalángicas (pie de Charcot) y en la región dorsal interfalángica ocasionando

los dedos en garra o dedos en martillo. La neuropatía por daño al sistema nervioso autónomo es responsable de la sequedad de la piel (anhidrosis), fisuras, callos en la zona plantar del pie principalmente, causa apertura de cortocircuitos arteriovenosos con desviaciones del flujo de los capilares nutricios originando déficit de aporte de sangre oxigenada y nutrientes, por otro lado la pérdida de la vasoconstricción postural produce edema, siendo responsable de la calcificación en la capa media arterial, también puede existir lesión macrovascular formando placas de ateroma y en consecuencia estenosis, disminución del flujo sanguíneo e isquemia por el bloqueo de la luz de la arteria tibioperonea [6].

1.4. Estudios al pie diabético

En la actualidad, se han realizado estudios al pie diabético, se describirán algunos de ellos; Boyko, et. al. (1999), muestra un análisis de los efectos y las características de la diabetes, la deformidad del pie, factores de comportamiento y la función neurovascular en el riesgo de úlcera del pie, el estudio fue realizado a 749 veteranos diabéticos con 1483 miembros inferiores. Durante el seguimiento 162 desarrollaron úlceras, 32 fueron significativamente relacionados para el riesgo de úlcera en el pie. Los siguientes factores se relacionaron de forma independiente con el riesgo de la úlcera en el pie: insensibilidad, historia pasada de la amputación, insulina, presión transcutánea de oxígeno, mala visión, peso corporal, entre otros. El riesgo de una úlcera superior se asoció con la deformidad del dedo del pie y la historia de la fotocoagulación con láser en ciertos subgrupos. Los factores que no tuvieron relación con el riesgo de úlcera en el pie son: la duración de la diabetes y el tipo, raza, tabaquismo, educación sobre la diabetes, la movilidad articular, la presión arterial y otras deformidades del pie.

Por otro lado, Rauner, et. al. (2004) utilizó un modelo de Markov para evaluar el costo-efectividad de las estrategias de prevención del pie diabético en Austria [2], este estudio se encargó de realizar una evaluación de los costos a largo plazo de una cantidad determinada de personas con pie diabético, con dichas personas se hizo una clasificación de acuerdo a su edad y al grado de la úlcera que presentaron, dicha clasificación fue representada mediante un árbol de decisión (véase Figura 1.3). Los costos se tomaron de estudios actuales, material estadístico y entrevistas a expertos.

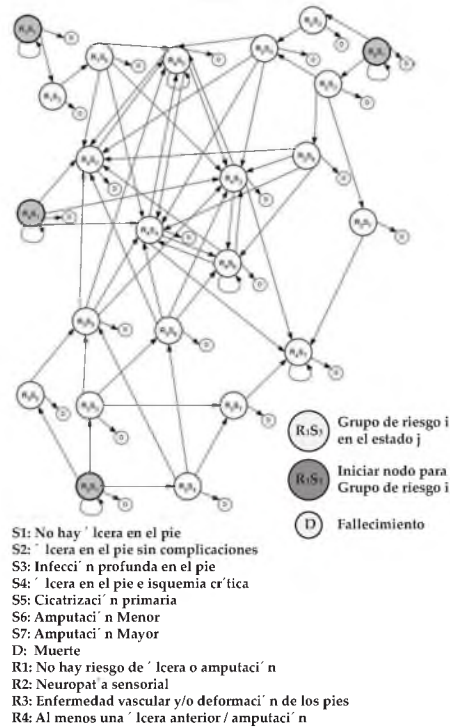


Figura 1.3: Estructura del modelo de Markov [2].

Se llegó a la conclusión de que el costo del tratamiento depende del grado de la úlcera que presente la persona. Se realizó una simulación al modelo para 5 años (escenario 1) y otra para 10 años (escenario 2). Los resultados de este trabajo para un grupo de riesgo pueden observarse en la Figura 1.4, apreciándose la comparación con el escenario de referencia.

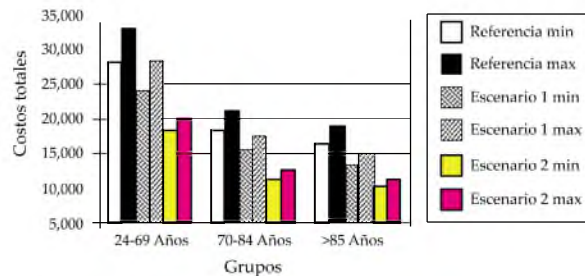


Figura 1.4: Costos totales en euros para un grupo de diabéticos en riesgo [2].

Otro estudio es presentado por Beckert, et. al. (2006), cuyo objetivo principal fue establecer un nuevo sistema de puntuación clínico en base a las úlceras del pie diabético, anticipando las posibilidades de curación y riesgo de amputación. El estudio se realizó a 1000 pacientes, los resultados obtenidos mostraron que la probabilidad de curación fue mayor. Cuando los pacientes fueron divididos en subgrupos de acuerdo al grado de la úlcera que

presentaban, se encontraron diferentes probabilidades de curación. Se mostró una probabilidad decreciente de la cicatrización de las úlceras con alto grado. Un aumento en el grado de la úlcera reduce la oportunidad de curación en un 35%. Del mismo modo, cuanto mayor sea la gravedad de la úlcera es más probable la necesidad de cirugía o de hospitalización.

Las probabilidades de curación resultantes son obtenidas mediante un análisis de Kaplan-Meier para un período de seguimiento de 365 días (véase Figura 1.5).

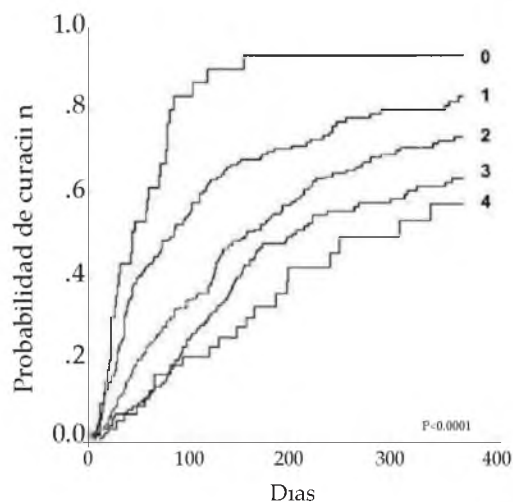


Figura 1.5: Probabilidad de curación de acuerdo a la gravedad de la úlcera [3].

Finalmente en el estudio de Lepántalo, et. al. (2011), se observa que hay una necesidad urgente de un cambio de paradigma en el cuidado del pie diabético, es decir, un nuevo enfoque y una clasificación de los diabéticos con insuficiencia vascular en lo que respecta a la práctica clínica y a la investigación. Es necesario aplicar un enfoque multidisciplinario de manera sistemática con un cirujano vascular como miembro del equipo. Dicho estudio se realizó a 554 diabéticos con insuficiencia vascular, se observó que la presión del dedo del pie puede dar información fiable sobre el nivel de capacidad de flujo distal. La probabilidad de cicatrización de la úlcera de un pie diabético está claramente relacionada con las presiones de perfusión, los resultados obtenidos en este trabajo se muestran en la Figura 1.6.

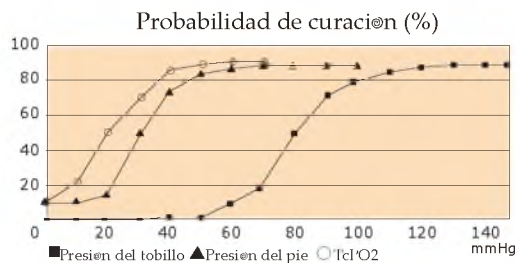


Figura 1.6: Probabilidad de curación de la úlcera en relación con los diferentes niveles de presión sistólica en el tobillo, en la presión del pie y en la presión transcutánea de oxígeno ($T_{cp}O_2$). Desde el Consenso Internacional sobre el Pie Diabético, 1999 [5].

1.5. Contenido de la presente tesis

La construcción de modelos matemáticos es una de las herramientas utilizadas hoy en día para el estudio de diversos problemas, sus objetivos primordiales son describir, explicar y predecir fenómenos o procesos en diferentes áreas. Sin embargo, su aplicación se ve limitada con frecuencia por la falta de conocimientos e información acerca de los principios básicos del modelamiento matemático. Un modelo matemático explica relaciones que no son obvias a primera vista y es posible extraer de él propiedades y características de las relaciones entre los elementos que de otra forma permanecerían ocultas; algunas veces en el mundo real no es factible realizar experimentos, ya que puede ser muy costoso, peligroso, inmoral o incluso imposible. Así, es natural intentar superar esta dificultad con la construcción de un modelo que describa de manera adecuada las características básicas de la enfermedad y ayude a predecir las consecuencias de introducir cambios específicos.

El objetivo principal de esta tesis es sintetizar un modelo matemático para interpretar el desarrollo de úlceras en el pie diabético utilizando teoría de grafos y cadenas de Markov. El contenido de la tesis es el siguiente:

- **Capítulo 2:** Se explicará en qué consiste la problemática del pie diabético, además se describirá la clasificación de las úlceras de acuerdo a su severidad y se hará la especificación del rango fisiológico de cada una de ellas.
- **Capítulo 3:** Se describirá la estructura del grafo, así como un análisis de los cambios de estado de las úlceras mediante un árbol, incorporando los parámetros fisiológicos involucrados.
- **Capítulo 4:** Se desarrollará un algoritmo recursivo estocástico en *Matlab*[®] que nos permita modelar las probabilidades de transición de las úlceras de un pie diabético.
- **Capítulo 5:** Se especificarán las conclusiones del trabajo realizado.

Capítulo 2

Desarrollo de úlceras en el pie diabético

El pie diabético es un importante problema médico, social y económico en todo el mundo, sin embargo, la frecuencia registrada de ulceración y amputación varía considerablemente. Esto podría ser consecuencia de las diferencias en el criterio de diagnóstico, además de los factores sociales y económicos de cada región. Las infecciones del pie diabético son de gran complejidad, debido a los diversos factores que intervienen en su desarrollo; quienes lo padecen tienen un riesgo 30 veces mayor de sufrir una amputación. La clasificación más aceptada y utilizada es la de Wagner. Los procesos fisiopatológicos del pie diabético deben ser vistos en forma integral, ya que todos los fenómenos ocurren en modo simultáneo y tienen que ser manejados con una estructura multidisciplinaria.

2.1. Las úlceras en el pie diabético

La isquemia es la causa de úlceras y gangrena en el paciente diabético. La enfermedad vascular en pacientes diabéticos ocurre a una edad más joven y tiene patrones más difusos a través de la extremidad inferior. Aunque mucho se ha avanzado acerca del concepto de enfermedad de los pequeños vasos, no se ha identificado de manera concluyente una lesión que en el nivel subarteriolar correlacione con niveles disminuidos de flujo y ulceración. El pie debe resistir de manera cotidiana a una tremenda cantidad de fuerzas repetitivas, compresivas y de roce. La ulceración resulta de la presión repetitiva que excede el umbral de tolerancia de los tejidos blandos y conduce a la destrucción mecánica de los tejidos. Las ulceraciones plantares son secundarias a la presión de soporte del peso al permanecer en pie o caminar, mientras que las ulceraciones laterales, mediales o dorsales casi siempre son resultado de la presión del zapato. Las ulceraciones no ocurren con un patrón aleatorio sobre o bajo el pie, más bien se encuentran en áreas de distribución de alta presión. El pie diabético responde a la presión excesiva con la formación de callos, los cuales pueden incrementar la presión hasta un 30%. La mayoría de las úlceras plantares del pie diabético se localizan bajo las cabezas metatarsales. Las ulceraciones del antepié ocurren frecuentemente sobre la parte plantar media del dedo grueso, sobre las articulaciones intrafalangicas y sobre el dorso de los dedos

de garra. Otras localizaciones comunes incluyen las prominencias del dedo medio [7].

En la actualidad las úlceras del pie diabético se clasifican según su severidad (gravedad, profundidad y gangrena) en 6 estados (Meggitt-Wagner); se utilizará esta clasificación ya que es ampliamente aceptada por la Federación Internacional de la Diabetes [8]:

Grado	Lesión	Características
0	Ninguna, pie de riesgo (U_0)	Callos gruesos, deformidades óseas.
1	Úlceras superficiales (U_1)	Destrucción total del espesor de la piel.
2	Úlceras profundas (U_2)	Penetra en la piel, sin afectar hueso, infectada.
3	Úlceras profundas más absceso (U_3)	Extensa, profunda, secreción y mal olor (presencia de isquemia).
4	Gangrena limitada (U_4)	Necrosis de parte del pie.
5	Gangrena extensa (U_5)	Todo el pie afectado, efectos sistémicos.

Cuadro 2.1: Clasificación de las úlceras.

La neuropatía también produce sequedad en la piel y hace que se genere un engrosamiento y endurecimiento de la misma (callosidades) en las zonas del pie que soportan más peso. Además, la forma de caminar suele alterarse; es frecuente la falta de equilibrio en personas con lesiones nerviosas diabéticas. Como resultado de estos factores, algunas zonas de la planta del pie se ven obligadas a soportar una mayor presión al caminar. Bajo estas áreas de alta presión podrían desarrollarse úlceras (véase Figura 2.1). La infección del pie diabético, causada por alteraciones de los vasos sanguíneos y los nervios, a menudo se complica con úlceras que obligan a amputar.



Figura 2.1: Zonas prevalentes para el desarrollo de las úlceras en un pie diabético [9].

Estudios muestran que existen factores importantes que contribuyen al cambio de estado de la úlcera de un pie diabético, estos factores son la concentración de glucosa, la concentración de oxígeno, el proceso de angiogénesis y el flujo sanguíneo [10], [11]. Además existen otros factores que pueden ocasionar este cambio pero debido a la

falta de información no pueden considerarse de manera precisa en este trabajo.

2.2. Parámetros fisiológicos de concentración de oxígeno en las úlceras de un pie diabético

La presión transcutánea de oxígeno ($T_{cp}O_2$) es un método no invasivo que refleja el equilibrio entre la oferta de oxígeno local y oxigenación de la piel, además es particularmente valiosa en la enfermedad vascular diabética, ya que sus medidas no son influenciadas por las calcificaciones arteriales mediales. Se utiliza como un complemento de diagnóstico en la predicción de la cicatrización de heridas en pacientes diabéticos, también es una herramienta para determinar la decisión de realizar la revascularización o la amputación de la extremidad afectada [13].

Cada estado de la úlcera contiene una determinada concentración de oxígeno. Se realizó un monitoreo durante 365 días en pacientes con úlceras, los intervalos de concentración de oxígeno en cada estado de la úlcera quedaron de la siguiente manera [5]:

$U_0 \in (79.8, 100)mmHg$, $U_1 \in (58.8, 79.8)mmHg$, $U_2 \in (39.9, 58.8)mmHg$, $U_3 \in (30.1, 39.9)mmHg$, $U_4 \in (21, 30.1)mmHg$ y $U_5 \in (18, 21)mmHg$. Estos rangos de concentración de oxígeno serán utilizados en este estudio.

Capítulo 3

Representación de las úlceras de un pie diabético en un grafo G_U

En este capítulo se hará la representación de las úlceras de un pie diabético mediante un grafo, en el cual se incluyen algunos parámetros fisiológicos necesarios para que se lleve a cabo el cambio de estado de las úlceras, es decir, el grafo describe de manera explícita las transiciones que ocurren en las úlceras.

3.1. Grafo G_U

Un *grafo* G es una terna ordenada $(V(G), E(G), \Psi_G)$, que consiste de un conjunto no vacío $V(G)$ de vértices de G , un conjunto $E(G)$ de aristas de G y una función incidente Ψ_G que asocia con cada arista de G un par no-ordenado de vértices de G [14].

Un *camino* en G es una secuencia alternante finita $W = v_0 e_1 v_1 e_2 v_2 \dots v_{k-1} e_k v_k$ de vértices y aristas, tales que para $1 \leq i \leq k$ los extremos de e_i son v_{i-1} y v_i . Los vértices v_0 y v_k son llamados origen y terminación de W respectivamente y v_1, \dots, v_{k-1} son vértices internos. El entero k denota la longitud de W [14].

Un *camino* es cerrado si su origen y terminación son el mismo vértice. Un *camino* cerrado en el que todas sus aristas y vértices internos son distintos es un *ciclo*. Un *grafo* G es *conexo* si y sólo si, dados cualesquiera dos vértices $v, w \in V(G)$ existe un *camino* de v a w . Un *grafo acíclico* es un *grafo* que no tiene ciclos [14].

3.1.1. Árbol

Un *árbol* es un grafo acíclico conexo [14]. En base a la teoría de grafos, se describe mediante un árbol la representación de los cambios de estado de las úlceras de un pie diabético.

Sea G_U un árbol con las siguientes características:

- G_U representa el árbol de los cambios de estado de las úlceras de un pie diabético.
- G_U tiene vértices que representan los estados de las úlceras, de acuerdo a su severidad los estados se visualizan de manera diferente (U_0 = color blanco, U_1 = color azul, U_2 = color verde, U_3 = color vino, U_4 = color rosa y U_5 = color naranja), además G_U tiene todas sus aristas orientadas, es decir, que de cada vértice salen las transiciones posibles de cada úlcera (véase Figura 3.1) de acuerdo a sus características fisiológicas.
- Cada arista e es etiquetada con la función $f: E(G) \rightarrow (R^+ \cup 0)^P$, donde P indica el número de parámetros fisiológicos.

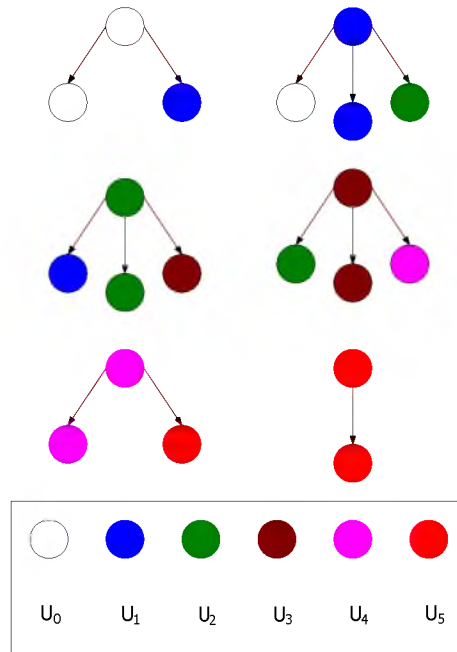


Figura 3.1: Transiciones de las úlceras.

3.2. Parámetros fisiológicos en G_U

Las aristas en G_U se etiquetan con la función $f: E(G) \rightarrow (R^+ \cup 0)^P$, donde P es el número de parámetros fisiológicos considerados para la transición de estados de la úlcera. En este trabajo, los parámetros que forman parte de las etiquetas son: la concentración de oxígeno (C_{oxy}), el estado de la úlcera (U_i) y la probabilidad de sanar o empeorar el estado de la úlcera (P_{oxy}). C_{oxy} está definida en el rango $[18, 100] mmHg$, U_i con $i = 0, 1, \dots, 6$ representa cada estado de la úlcera y finalmente $P_{oxy} \in (11.2, 100)$ definida como:

$$P_{oxy}(C_{oxy}) = 47(\tanh(0.5C_{oxy} - 1) + 1), \pm E = 112.5 \quad (3.1)$$

Cabe mencionar que dicha función es obtenida haciendo un ajuste tangencial hiperbólico a la Figura 1.6 (véase Figura 3.2) que muestra la presión transcutánea de oxígeno ($T_{cp}O_2$) para cada estado de la úlcera. Con frecuencia se utiliza este tipo de funciones para describir procesos fisiológicos, además muestra una aproximación de error más pequeña comparada con una función polinomial.

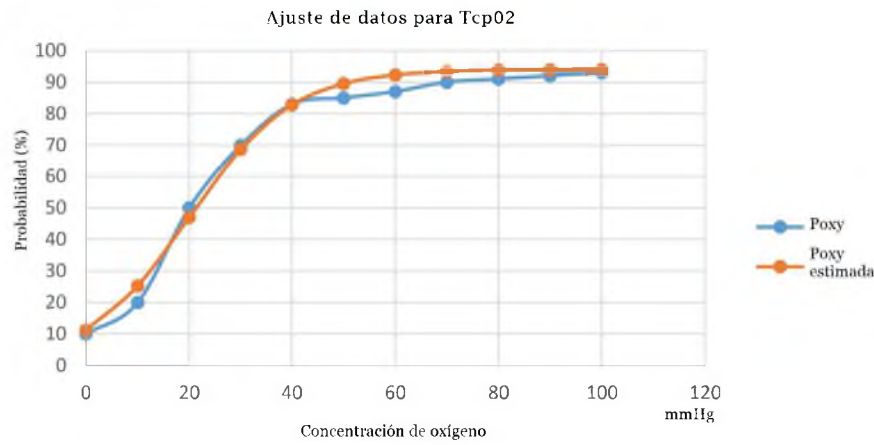


Figura 3.2: Función de probabilidad de sanar: $P_{oxy}(C_{oxy}) = 47(\tanh(0.5C_{oxy} - 1) + 1)$.

En base a la Figura 3.1 y a los parámetros a considerar en G_U , se observa el comportamiento de las transiciones de las úlceras con aristas orientadas y etiquetadas, por ejemplo:

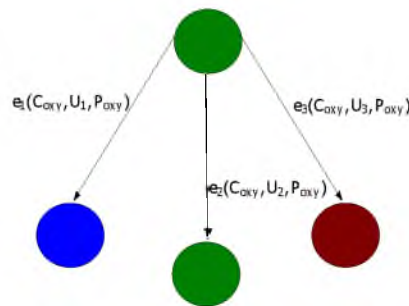


Figura 3.3: Transición del estado U_2 .

Debido a que no existe monitoreo de todos los parámetros involucrados en el cambio de estado de las úlceras de un pie diabético, sólo se consideran los parámetros mencionados.

Capítulo 4

Modelado matemático de las úlceras del pie diabético

En este capítulo se describirá un modelo matemático que nos permita interpretar el desarrollo de las úlceras en el pie diabético en base a los parámetros fisiológicos involucrados en G_U utilizando teoría de grafos y cadenas de Markov.

4.1. Transiciones de las úlceras en G_U

Para tener una mejor interpretación gráfica de las transiciones que tiene cada úlcera, G_U se dividió en subárboles (véase Figura 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 y 4.6) donde la raíz de cada uno de ellos es un estado de la úlcera.

Sea G_{U_i} con $i = 0, 1, 2, 3, 4$ y 5 un subárbol generado a partir de los cambios de estados posibles de las úlceras de un pie diabético, todos los subárboles tienen raíz (R) de grado 0, 2 o 3 y hojas (H) de grado 1, además las raíces de los subárboles son representados por U_i y estos denotan el estado de la úlcera. Cada subárbol tiene hojas etiquetadas de la siguiente manera:

- G_{U_0} : $R = U_0$, $H = U_0, U_1, U_2$ y U_3 .
- G_{U_1} : $R = U_1$, $H = U_0, U_1, U_2, U_3$ y U_4 .
- G_{U_2} : $R = U_2$, $H = U_0, U_1, U_2, U_3, U_4$ y U_5 .
- G_{U_3} : $R = U_3$, $H = U_1, U_2, U_3, U_4$ y U_5 .

▪ G_{U_4} : $R = U_4$, $H = U_4$ y U_5 .

▪ G_{U_5} : $R = U_5$, no tiene H .

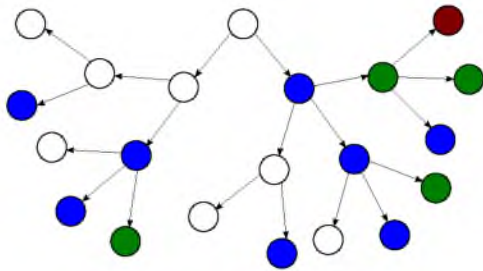


Figura 4.1: Subárbol con raíz en el estado U_0 .

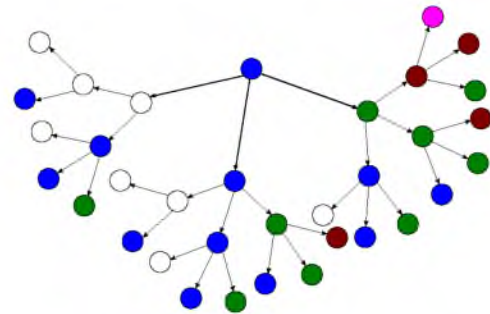


Figura 4.2: Subárbol con raíz en el estado U_1 .

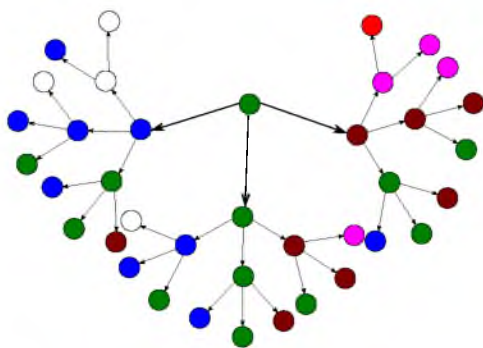


Figura 4.3: Subárbol con raíz en el estado U_2 .

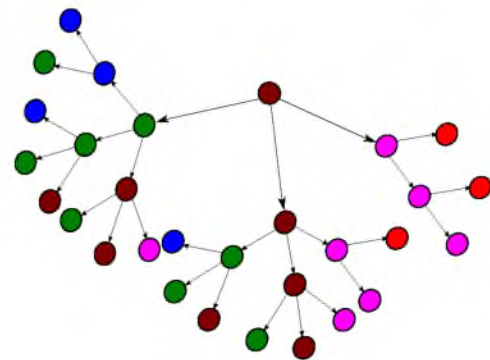


Figura 4.4: Subárbol con raíz en el estado U_3 .

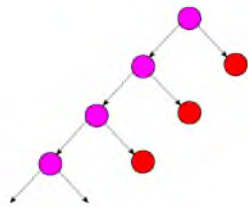


Figura 4.5: Subárbol con raíz en el estado U_4 , se observa que en este estado solo se generan dos transiciones.



Figura 4.6: Subárbol con raíz en el estado U_5 , se observa que en este estado no existen transiciones.

Se observa que los subárboles con raíz en U_0 , U_1 y U_2 son completos con profundidad 4 y los subárboles U_3 , U_4 y U_5 son incompletos con profundidad de desbalance.

En general, se construyen todos los posibles caminos que puede tener un paciente con pie diabético (véase Figura 4.7 y Cuadro 4.1), esto uniendo raíz y hojas de los subárboles mencionados anteriormente.

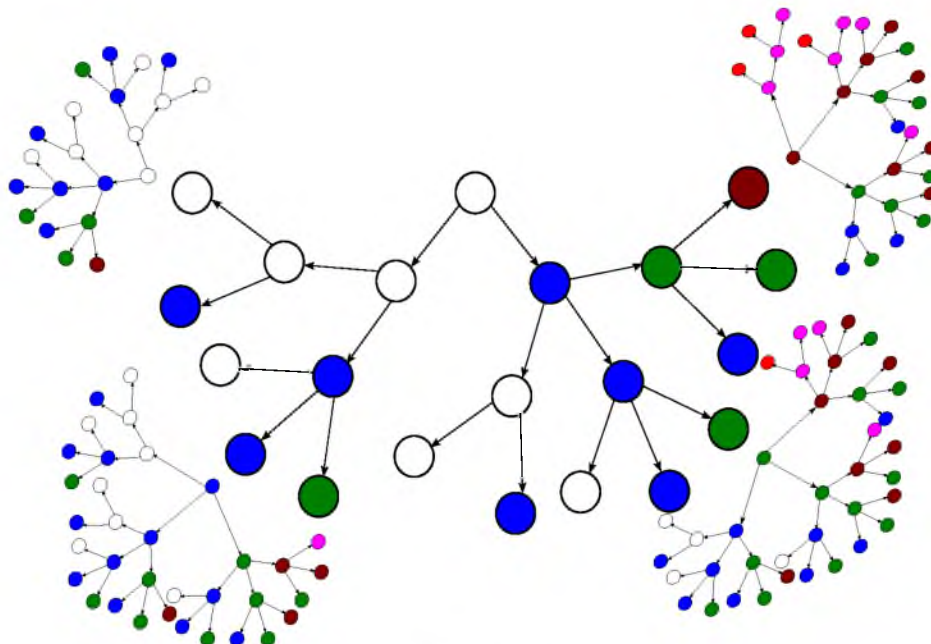
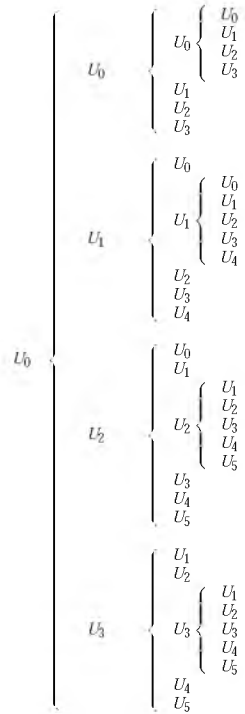


Figura 4.7: Posibles caminos.

Profundidad del subárbol	Raíz	Hojas	Posibles caminos
4	U_0	U_0, U_1, U_2, U_3	U_0U_0, U_0U_1, U_0U_2 y U_0U_3
4	U_1	U_0, U_1, U_2, U_3, U_4	$U_1U_0, U_1U_1, U_1U_2, U_1U_3$ y U_1U_4
4	U_2	$U_0, U_1, U_2, U_3, U_4, U_5$	$U_2U_0, U_2U_1, U_2U_2, U_2U_3, U_2U_4$ y U_2U_5
4	U_3	U_1, U_2, U_3, U_4, U_5	$U_3U_1, U_3U_2, U_3U_3, U_3U_4$ y U_3U_5
4	U_4	U_4, U_5	U_4U_4 y U_4U_5

Cuadro 4.1: Posibles caminos.

Además al considerar subárboles de mayor profundidad, se observan los siguientes posibles caminos (sólo se hizo el caso para U_0 , para los demás estados se hace de manera análoga):



Ejemplo 1. Si un paciente presenta una úlcera en el estado U_0 , se observa en el Cuadro 4.1 que la úlcera tiene cuatro posibles caminos. Si por ejemplo el camino a seguir es U_0U_0 , entonces en base a la estructura anterior, se tiene que los posibles caminos son:

- $U_0U_0U_0$
- $U_0U_0U_1$
- $U_0U_0U_2$
- $U_0U_0U_3$

4.2. Propiedad de Markov

Se puede describir la probabilidad de sanar una úlcera utilizando cadenas de Markov, pero antes se necesita describir que es un proceso estocástico:

Definición 1. Un proceso estocástico es una familia de variables aleatorias X_t donde t es un parámetro corriendo sobre un conjunto T de índices adecuados (donde convenientemente se escribe $X(t)$ en lugar de X_t). En una situación común, el índice t corresponde a unidades discretas de tiempo, y el conjunto de índices es $T = \{0, 1, 2, \dots\}$. En este caso X puede representar los resultados en tiradas sucesivas de una moneda, las

respuestas repetidas de un sujeto en un experimento de aprendizaje, o las observaciones sucesivas de algunas características de una población determinada [15].

A continuación se define que es una cadena de Markov:

Definición 2. Un proceso de Markov $\{X_t\}$ es un proceso estocástico con la propiedad de que, dado el valor de X los valores de X_s , para $s > t$ no están influenciados por los valores de X_u para $u < t$, es decir, la probabilidad de cualquier comportamiento futuro particular del proceso, cuando su estado actual se conoce con exactitud, no se altera por el conocimiento adicional con respecto a su comportamiento pasado. Una cadena de Markov de tiempo discreto es un proceso de Markov cuyo espacio de estados es un conjunto finito o contable, y cuyo conjunto de índices es $T = (0, 1, 2, \dots)$. En términos formales, la propiedad de Markov es:

$$\begin{aligned} Pr\{X_{n+1} = j | X_0 = i_0, \dots, X_{n-1} = i_{n-1}, X_n = i\} \\ = Pr\{X_{n+1} = j, X_n = i\} \end{aligned}$$

Puesto que U_3 es un estado crítico que muestra irreversibilidad con U_0 y además presenta interacción con U_1 y U_2 , es necesario hacer un arreglo a los estados de las úlceras para poder aplicar la definición 2. Se agregaron dos estados en el proceso Markoviano, los cuales son definidos como U_1' y U_2' , ambos con exactamente las mismas características de U_1 y U_2 , respectivamente. La figura 4.8, describe el proceso de markov de la dinámica de la evolución del cambio de estado de las úlceras, considerando todos los estados incluyendo los estados auxiliares (U_1' y U_2').

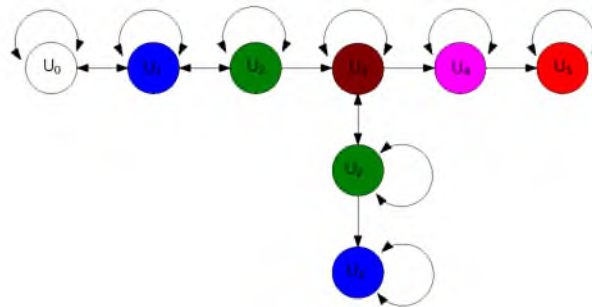


Figura 4.8: Proceso Markoviano

4.3. Algoritmo recursivo estocástico

La representación de la dinámica de las úlceras de una cantidad determinada de pacientes y diferentes tiempos de monitoreo se describe en una matriz, la cual debe cumplir las siguientes características: $M_p := P_{ij}$, $P_{ij} \in M_{8 \times 8}(\mathbb{R}^+ \cup 0)$ con $i, j = 0, 1, \dots, 7$, P_{ij} representa la probabilidad de transición entre los estados de la úlcera en función de la probabilidad de sanar (véase ecuación 3.1), además $P_{ij} \in [0, 1]$ y p representa el número de pacientes.

$$M_p = \begin{pmatrix} & U_0 & U_1 & U_2 & U_3 & U_{1'} & U_{2'} & U_4 & U_5 \\ U_0 & & & & & & & & \\ U_1 & & & & & & & & \\ U_2 & & & & & & & & \\ U_3 & & & & & & & & \\ U_{1'} & & & & & & & & \\ U_{2'} & & & & & & & & \\ U_4 & & & & & & & & \\ U_5 & & & & & & & & \end{pmatrix}$$

Se desarrolló un algoritmo recursivo estocástico en *Matlab*[®] que modela la función 3.1 y genera los cambios de estado de las úlceras de un pie diabético, para distintas cantidades de pacientes y diferentes tiempos de monitoreo; el tiempo que se considera es relativo, ya que el cambio de estado de la úlcera depende de varios factores relacionados con los hábitos del paciente. El algoritmo proporciona los valores para describir a M_p .

El programa se fundamenta de un parámetro importante el cual varía dependiendo del estado de la úlcera, este parámetro es la concentración de oxígeno (C_{oxy}), y estos valores son proporcionados de datos experimentales. Por otro lado, para decidir si el paciente se queda en el mismo estado de la úlcera, se crearon nuevos rangos de C_{oxy} de la siguiente manera:

Se obtuvo un rango promedio en los estados de la úlcera:

Si $U_i \in (\overline{C_{oxy}}, \underline{C_{oxy}})$, entonces

$$U_p = \frac{(\overline{C_{oxy}} + \underline{C_{oxy}})}{2}$$

Así, el nuevo rango es:

$$N_i = (U_p - R, U_p + R)$$

donde $R = \frac{(C_{oxy} - U_p)}{2}$

Cada estado de la úlcera se caracteriza por tener una cantidad definida de C_{oxy} , en general el algoritmo que describe la representación de la dinámica de las úlceras de un número determinado de pacientes es el siguiente:

Algoritmo 1 Transiciones de los estados de las úlceras**Entrada** n y t ▷ n número de pacientes y t tiempo de monitoreo**Salida** Matriz total de transiciones $M_{8 \times 8}$

- 1: **para** $k: 1$ to n **hacer**
- 2: Generar valor aleatorio de C_{oxy} ▷ $C_{oxy} \in (18, 100) mmHg$
- 3: Asignar U_i según el valor de C_{oxy} ▷ $i = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 1'$ y $2'$
- 4: **para** $I = 2$ to t **hacer**
- 5: Calcular $P_{i,j}$
- 6: **si** $U_i = U_0$ or $U_i = U_1$ or $U_i = U_2$ or $U_i = U_3$ or $U_i = U_{1'}$ **entonces**
- 7: $U_i \leftarrow U_i$ or $U_i \leftarrow U_{i+1}$ ▷ Dependiendo del valor de $P_{i,j}$
- 8: **si no**
- 9: $U_i \leftarrow U_{i-1}$ or $U_i \leftarrow U_i$ or $U_i \leftarrow U_{i+1}$ ▷ Dependiendo del valor de $P_{i,j}$
- 10: **fin si**
- 11: Obtener matriz de transición $M_{n \times t}$
- 12: **fin para**
- 13: **fin para**
- 14: Obtener matriz total de transiciones $M_{8 \times 8}$

4.3.1. Ejemplos

El programa se ejecutó para 100 pacientes y diferentes tiempos de monitoreo como son: $t = 25$, $t = 50$, $t = 75$ y $t = 100$, esto se hizo con la finalidad de ver si la matriz de transición generada para la dinámica de los pacientes variaba mucho de acuerdo al incremento de t , se eligieron los valores de las probabilidades de conexión y se hizo la representación mediante una matriz.

Transición de estados para $t = 25$:

$$M_{100} = \begin{pmatrix} & U_0 & U_1 & U_2 & U_3 & U_{1'} & U_{2'} & U_4 & U_5 \\ U_0 & 0.9334 & 0.0666 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ U_1 & 0.2303 & 0.1573 & 0.6124 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ U_2 & 0 & 0.4054 & 0.5541 & 0.0405 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ U_3 & 0 & 0 & 0 & 0.5789 & 0 & 0.2895 & 0.1316 & 0 \\ U_{1'} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.9187 & 0.0813 & 0 & 0 \\ U_{2'} & 0 & 0 & 0 & 0.1000 & 0.3750 & 0.5250 & 0 & 0 \\ U_4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.4286 & 0.5714 \\ U_5 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Transición de estados para $t = 50$:

$$M_{100} = \begin{pmatrix} & U_0 & U_1 & U_2 & U_3 & U_{1'} & U_{2'} & U_4 & U_5 \\ U_0 & 0.9368 & 0.0632 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ U_1 & 0.2599 & 0.1908 & 0.5493 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ U_2 & 0 & 0.5000 & 0.4419 & 0.0581 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ U_3 & 0 & 0 & 0 & 0.5769 & 0 & 0.3077 & 0.1154 & 0 \\ U_{1'} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.9237 & 0.0763 & 0 & 0 \\ U_{2'} & 0 & 0 & 0 & 0.0196 & 0.5294 & 0.4510 & 0 & 0 \\ U_4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.3030 & 0.6970 \\ U_5 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Transición de estados para $t = 75$:

$$M_{100} = \begin{pmatrix} & U_0 & U_1 & U_2 & U_3 & U_{1'} & U_{2'} & U_4 & U_5 \\ U_0 & 0.9364 & 0.0636 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ U_1 & 0.1906 & 0.2077 & 0.6017 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ U_2 & 0 & 0.5055 & 0.4066 & 0.0879 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ U_3 & 0 & 0 & 0 & 0.4286 & 0 & 0.5143 & 0.0571 & 0 \\ U_{1'} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.9368 & 0.0632 & 0 & 0 \\ U_{2'} & 0 & 0 & 0 & 0.0448 & 0.3806 & 0.5746 & 0 & 0 \\ U_4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.3846 & 0.6154 \\ U_5 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Transición de estados para $t = 100$:

$$M_{100} = \begin{pmatrix} & U_0 & U_1 & U_2 & U_3 & U_{1'} & U_{2'} & U_4 & U_5 \\ U_0 & 0.9371 & 0.0629 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ U_1 & 0.2569 & 0.1647 & 0.5784 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ U_2 & 0 & 0.3814 & 0.5508 & 0.0678 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ U_3 & 0 & 0 & 0 & 0.4894 & 0 & 0.3404 & 0.1702 & 0 \\ U_{1'} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.9302 & 0.0698 & 0 & 0 \\ U_{2'} & 0 & 0 & 0 & 0.0486 & 0.4097 & 0.5417 & 0 & 0 \\ U_4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.4783 & 0.5217 \\ U_5 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Al generar una matriz de transición de estados, se puede predecir la probabilidad a largo plazo de sanar o empeorar la úlcera de un paciente con pie diabético. En este trabajo se analizará dicho comportamiento para las matrices generadas por el algoritmo.

4.4. Matriz de transición en n pasos

Una cadena de Markov está completamente definida por su matriz de probabilidad de transición de un solo paso y la especificación de una distribución de probabilidad sobre el estado del proceso en el tiempo 0. La preocupación principal del análisis de una cadena de Markov es el cálculo de las probabilidades de las realizaciones posibles del proceso. Para calcular las probabilidades de transición de n pasos existen dos teoremas, los cuales serán descritos a continuación:

Teorema 4.1. *Las probabilidades de transición de n pasos de una cadena de Markov satisfacen*

$$P_{ij}^{(n)} = \sum_{k=0}^{\infty} P_{ik} P_{kj}^{n-1}, \quad (4.1)$$

donde definimos

$$P_{ij}^{(0)} = \begin{cases} 1 & \text{si } i = j \\ 0 & \text{si } i \neq j \end{cases}$$

A partir de la teoría de matrices reconocemos la relación (4.1) como la fórmula para la multiplicación de matrices, es decir, $P^n = P \times P^{n-1}$. Iterando esta fórmula, se obtiene

$$P^{(n)} = \underbrace{P \cdot \dots \cdot P}_{n \text{ factores}} = P^n,$$

en otras palabras, las probabilidades de transición de n pasos de $P_{ij}^{(n)}$ son las entradas de la matriz P^n , la n -ésima potencia de P [15].

Teorema 4.2. *Sea P una matriz de transición de $n \times n$ con n valores propios distintos $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$. Sean v_1, v_2, \dots, v_n vectores columna de \mathbb{R}^n tales que v_i es un vector propio correspondiente a λ_i para $i = 1, 2, \dots, n$. Sea C la matriz $n \times n$ que tiene a v_i como i -ésimo vector columna. Entonces C es invertible y $C^{-1}PC = D$, con D la matriz cuyas entradas están dadas por $d_{i,i} = \lambda_i$ y $d_{i,i} = 0$ si $i \neq j$, $i, j \in 1, 2, \dots, n$. Además, la k -ésima potencia de P , esta dada por*

$$P^{(k)} = CD^{(k)}C^{-1},$$

y las entradas de $D^{(k)}$ están dadas por $d_{i,j}^{(k)} = d_{i,j}^k$ para $i, j \in 1, 2, \dots, n$ [16].

4.4.1. Ejemplo

Para predecir un comportamiento a largo plazo, se aplicaron los dos teoremas mencionados anteriormente. Se ejecutó el algoritmo recursivo estocástico para 100 pacientes y para $t = 50$, la matriz de transición resultante se muestran a continuación:

$$M_{100} = \begin{pmatrix} & U_0 & U_1 & U_2 & U_3 & U_{1'} & U_{2'} & U_4 & U_5 \\ U_0 & 0.9368 & 0.0632 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ U_1 & 0.2599 & 0.1908 & 0.5493 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ U_2 & 0 & 0.5000 & 0.4419 & 0.0581 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ U_3 & 0 & 0 & 0 & 0.5769 & 0 & 0.3077 & 0.1154 & 0 \\ U_{1'} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.9237 & 0.0763 & 0 & 0 \\ U_{2'} & 0 & 0 & 0 & 0.0196 & 0.5294 & 0.4510 & 0 & 0 \\ U_4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.3030 & 0.6970 \\ U_5 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Al aplicar el teorema 1, se determina de manera exacta el valor de n que muestra la matriz de equilibrio a largo plazo. Se observa que el comportamiento de M_{100}^n cuando $n \rightarrow \infty$ es el siguiente:

$$M_{100}^{5000} \rightarrow \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0.0002 & 0.0246 & 0.0035 & 0 & 0.9717 \\ 0 & 0 & 0 & 0.0002 & 0.0243 & 0.0035 & 0 & 0.9720 \\ 0 & 0 & 0 & 0.0002 & 0.0241 & 0.0034 & 0 & 0.9722 \\ 0 & 0 & 0 & 0.0001 & 0.0226 & 0.0032 & 0 & 0.9740 \\ 0 & 0 & 0 & 0.0002 & 0.0312 & 0.0045 & 0 & 0.9640 \\ 0 & 0 & 0 & 0.0002 & 0.0310 & 0.0044 & 0 & 0.9644 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

$$M_{100}^{10000} \rightarrow \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0.0009 & 0.0001 & 0 & 0.9990 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.0009 & 0.0001 & 0 & 0.9990 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.0009 & 0.0001 & 0 & 0.9990 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.0008 & 0.0001 & 0 & 0.9991 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.0011 & 0.0002 & 0 & 0.9987 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.0011 & 0.0002 & 0 & 0.9987 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

$$M_{100}^{14882} \rightarrow \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Al aplicar el teorema 2, el valor de n que muestra el comportamiento a largo plazo es muy grande y no es exacto.

Matriz de autovectores de M_{100}^n

$$C = \begin{pmatrix} 0.0434 & 0.6503 & -0.2818 & -0.0095 & 0.0288 & -0.3779 & -0.0053 & 0.3536 \\ -0.8020 & 0.5619 & 0.5682 & 0.0879 & -0.1537 & -0.3740 & 0.0536 & 0.3536 \\ 0.5957 & 0.5113 & 0.7732 & 0.0305 & -0.1278 & -0.3716 & 0.0135 & 0.3536 \\ 0 & 0 & 0 & -0.8029 & 0.9767 & -0.3473 & -0.4934 & 0.3536 \\ 0 & 0 & 0 & -0.0781 & -0.0165 & -0.4810 & -0.0143 & 0.3536 \\ 0 & 0 & 0 & 0.5836 & 0.0703 & -0.4768 & 0.1166 & 0.3536 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.8601 & 0.3536 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.3536 \end{pmatrix}$$

Matriz de autovalores de M_{100}^n

$$D = \begin{pmatrix} -0.2313 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0.9914 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.8094 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0.3532 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.5990 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.9993 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.3030 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

cuando $n \rightarrow \infty$, se tiene que

$$M_{100}^n = CD^n C^{-1} =$$

$$= \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Para la matriz de transición de estados M_{100} de este ejemplo, se observa que al utilizar ambos teoremas, la matriz tiende a tener valores fijos, además todos los miembros de una misma columna convergen hacia un mismo valor, esto muestra que existe una matriz de equilibrio en su comportamiento a largo plazo, es decir, el sistema se dirige a \bar{U}_5 con probabilidad 1, de modo que es un estado absorbente.

Capítulo 5

Conclusiones

Se estudió el desarrollo de las úlceras en el pie diabético utilizando teoría de grafos y cadenas de Markov. En el presente trabajo se muestra que el desarrollo de las úlceras se puede representar mediante un árbol G_U con vértices que representan cada estado de la úlcera, además sus aristas son orientadas y etiquetadas según las leyes fisiológicas de cada estado de la úlcera. Las cadenas de Markov pueden describir las probabilidades de transición entre los estados de las úlceras, así como su comportamiento a futuro. Ambas herramientas matemáticas están basadas en los parámetros fisiológicos C_{oxy} , U_i para $i = 0, \dots, 6$ y P_{oxy} , permitiendo representar gráficamente la evolución de las úlceras describiendo todos los posibles caminos que tiene un paciente con pie diabético y ayudando a predecir la probabilidad de sanar o empeorar el estado de la úlcera, respectivamente.

Cada estado de la úlcera se caracteriza por tener una cantidad determinada de concentración de oxígeno, de modo que U_i depende de esta cantidad. En base a la función de probabilidad de sanar P_{oxy} , la cual es obtenida de datos experimentales, se deducen las probabilidades de conexión entre los estados de las úlceras. Los resultados muestran que las probabilidades varían dependiendo del grado de la úlcera. Se observa que las úlceras en los estados U_2 , U_3 y U_5 presentan una probabilidad mayor de permanecer a dicho estado. Si los pacientes no han estado en U_3 , podemos notar que para U_1 la probabilidad de conexión con U_2 es mayor. Luego, si el sistema se encuentra en U_4 la probabilidad de cambiar a U_5 es mayor que quedarse en U_4 . Por último, la probabilidad mayor de todo el sistema se presenta en el estado U_5 , ya que no presenta conexión con los demás estados.

La teoría de grafos muestra que podemos hacer la representación de los cambios de estado de las úlceras tomando en cuenta su comportamiento y sus parámetros fisiológicos. De igual forma, nos permite tener una apreciación clara y precisa de la estructura de los niveles de gravedad de las úlceras de los pacientes con pie diabético. Además, se obtienen todos los posibles caminos que puede tener el desarrollo de la úlcera. Los G_{U_i} con $i = 0, \dots, 5$ obtenidos son completos e incompletos, debido a que U_3 muestra irreversibilidad con U_0 y sin embargo presenta interacción con los estados U_1 y U_2 .

El modelo markoviano empleado proporciona el comportamiento de las probabilidades de transición de los estados de las úlceras, esto para una determinada cantidad de pacientes y diferentes tiempos de monitoreo. La dinámica es descrita mediante una matriz que contiene las probabilidades de conexión entre los estados. Al analizar cada una de las matrices obtenidas con este modelo, se observa que en un comportamiento a largo plazo, existe una matriz de equilibrio, es decir, el sistema se dirige a U_5 con probabilidad 1, así se deduce que este estado es absorbente, pues cuando el sistema llega a este estado ya no puede salir de él.

La contribución de esta tesis es el modelado matemático del desarrollo de úlceras en el pie diabético incorporando parámetros fisiológicos. Uno de los principales factores que contribuye al cambio de estado de la úlcera es la concentración de oxígeno, es por ello que se considera en el modelo. El programa generado nos permite cuantificar las transiciones de las úlceras, considerando cada uno de los parámetros fisiológicos para modelar su desarrollo. De esta manera, el modelo presentado podría ser utilizado en un dispositivo óptico (que se encuentra en fase de desarrollo), que además de ayudar con el monitoreo de concentración de oxígeno (en zonas prevalentes para el desarrollo de las úlceras), ayude a crear un esquema preventivo. De tal forma que el médico pueda utilizar este dispositivo para un monitoreo de concentración de oxígeno y de la glucosa, pensando en un plan de control, con el fin de evitar el desarrollo de la úlcera o bien una amputación de alguna extremidad. Lo que se busca es mejorar la calidad de vida del paciente con pie diabético en la problemática del desarrollo de úlceras.

En suma, la complejidad del pie diabético y su gravedad requieren un manejo multidisciplinario, que incluya la participación de los matemáticos en el enfoque, ya que a través de la teoría de grafos y cadenas de Markov se proporciona una base matemática para modelar el desarrollo de la evolución de las úlceras en el pie diabético incorporando parámetros fisiológicos.

Bibliografía

- [1] BAZARAA, M.S., J.J. JARVIS y H.D. SHERALI, *Atlas de la diabetes de la FID*, sexta edición, 2013.
- [2] MARION S. RAUNER , KURT HEIDENBERGER, EVA-MARIA PESENDORFER³, *Using a Markov model to evaluate the cost-effectiveness of diabetic foot prevention strategies in Austria*, The Society of Computer Simulation International, pp. 63-68, 2004.
- [3] STEFAN BECKERT, MARÍA WITTE, CORINNA WICKE, ALFRED KONIGSRAINER y STEPHAN COERPER, *A New Wound-Based Severity Score for Diabetic Foot Ulcers*, Vol. 29, pp 988-991. 2006.
- [4] EDWARD J. BOYKO, JESSIE H. AHRONI, VICTORIA STENSEL, RUBY C. FORSBERG, DENISE R. DAVIGNON y DOUGLAS G. SMITH, *A Prospective Study of Risk Factors for Diabetic Foot Ulcer*, Vol. 22, pp 1036-1042. 1999.
- [5] LEPANTALO M., APELQVIST J., SETACCI C., RICCO J.B., DE DONATO G, BECKER F., ROBERT-EBADI H., CAO P., ECKSTEIN H.H., DE RANGO P., DIEHM N., SCHIMIDL J., TERA M., MOLL F.L., DICK F., y DAVIES A.H., *Chapter V: Diabetic Foot. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, Vol. 42(s2), pp s60-s74. 2011.
- [6] MIGUEL ÁNGEL MENDOZA ROMO , MARÍA CLEOFAS RAMÍREZ ARRIOLA, *Abordaje multidisciplinario del pie diabético*, Revista de Endocrinología y Nutrición, Vol. 13, No. 4, pp. 165-179, 2005.
- [7] VÍCTOR ARANA CONEJO , JOSÉ DOMINGO MÉNDEZ F., *Fisiopatología de las complicaciones vasculares del pie diabético*, Gaceta Médica de México, Vol. 139, No. 3, pp. 259, 2003.
- [8] WARREN CLAYTON, JR., MD, y TOM A. ELASY, *A Review of the Pathophysiology, Classification, and Treatment of Foot Ulcers in Diabetic Patients*, *Clinical Diabetes*, 27, pp 54, 2009.
- [9] JI. BLANES , I. LLUCH, C. MORILLAS, JM. NOGUEIRA y A. HERNÁNDEZ, *Tratado de pie diabético*, primera edición, Centro de Documentación del Grupo Esteve, Madrid, 2010.
- [10] MAJID KALANI , KERSTIN BRISMAR, BENGT FAGRELL, JAN ÖSTERGREN, GUN JÖRNESKOG *Transcutaneous Oxygen Tension and To e Blood Pressure as Predictors for Outcome of Diabetic Foot Ulcers*, *Diabetes Care*, Vol. 22, No. 1, pp. 147-151, 1999.

- [11] LUIS MANUEL ORTIZ CAMBEROS , MARTIN ORTIZ VÁZQUEZ, ARMANDO DAMIAN LÓPEZ, JAN ÖSTERGREN, *Efectividad de la oxigenoterapia hiperbárica en úlceras del pie diabético*, Enfermería dermatológica, No. 6, pp. 26-29, 2009.
- [12] <http://salud.ccm.net/contents/201-diabetes-complicaciones#estadisticas>
- [13] CAROLINA VAZ , JOANA MARTINS, RUI GUIMARAES,CLAUDIA AMARAL,CLAUDIA FREITAS, JOAQUIM MURAS, RUI CARVALHO, CLARA NOGUEIRA, TIAGO LOUREIRO, LUÍS LOUREIRO, DIOGO SILVEIRA, SÉRGIO TEIXEIRA, DUARTE REGO, ARLINDO MATOS y RUI DE ALMEIDA, *Transcutaneous Oxygen measurement as a predictor for foot ulcer healing in Diabetic patients*, Angiología y Cirugía Vascul, Vol. 8, No. 3, pp. 134, 2012.
- [14] J. A. BONDY y U. S. R. MURTY, *Graph Theory with Applications*, tercera edición, Elsevier Science, San Diego, New York, 1976.
- [15] HOWARD M. TAYLOR y SAMUEL KARLIN, *An Introduction to Stochastic Modeling*, tercera edición, Academic Press, San Diego, California, 1998.
- [16] HOWARD M. TAYLOR y SAMUEL KARLIN, *A First Course in Stochastic Processes*, segunda edición, Academic Press, New York, 1975.