

Universidad Miguel Hernández

Departamento de Medicina Clínica



***“Utilización de la técnica Arterial
Spin Labelling para la valoración
de la perfusión del pie.”***

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

D. Rubén Lorca Gutiérrez

Dirigida por:

Dr. D. José Joaquín Martínez Rodrigo

Dr. D. Domingo Orozco Beltrán

Dra. Dña. Concepción Carratalá Munuera

San Juan de Alicante, 2016

D. JAVIER FERNANDEZ SÁNCHEZ, Director del
Departamento de Medicina Clínica de la Universidad
Miguel Hernández

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo
“Utilización de la técnica arterial, Spin Labelling para la valoración
de la perfusión del pie” presentado por D. Rubén Lorca Gutiérrez bajo
la dirección de los Doctores D. José Joaquín Martínez Rodrigo y
D. Domingo Orozco Beltrán y de la Dra. D^a Concepción
Carratalá Munuera.

Lo que firmo en San Juan de Alicante a Veinticinco de
Enero de Dos Mil Dieciséis.

Prof. J. Fernández
Director
Dpto. Medicina Clínica



DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLINICA

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N 332), Km. 87 – 03550 San Juan de Alicante
Telf.: 96 5919449 – Fax: 96 5919450
c.electrónico: med.psiqui@umh.es

D. José Joaquín Martínez Rodrigo, D. Domingo
Orozco Beltrán y D^a Concepción Carratalá Munuera, como
Directores de Tesis Doctoral

CERTIFICAN:

Que el trabajo "Utilización de la técnica arterial, Spin Labelling para la valoración de la perfusión del pie" realizado por D. Rubén Lorca Gutiérrez ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmamos para los oportunos efectos en San Juan de Alicante a Veinticinco de Enero de Dos Mil Dieciséis.

Fdo. Dr. D. Jose Joaquín Martínez Rodrigo
Director
Tesis Doctoral

Fdo. Dr. D. Domingo Orozco Beltrán
Director
Tesis Doctoral

Fdo. D^a Concepción Carratalá Munuera
Directora
Tesis Doctoral



DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLINICA

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N 332), Km. 87 – 03550 San Juan de Alicante
Telf.: 96 5919449 – Fax: 96 5919450
c.electrónico: med.psiqui@umh.es

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. D. José Joaquín Martínez Rodrigo, por la dirección de la tesis y por su apoyo incondicional durante todos estos años, siendo un gran profesional y una mejor persona.

A la Dra. Dña. Clara Furió por su trabajo sin descanso durante todo este tiempo para hacer posible este proyecto.

A los profesores la Dra. Dña. Concepción Carratalá y Dr. D. Domingo Orozco, por sus siempre acertados consejos.

A mi compañera Yasmín Ezzatvar, mi más sincero agradecimiento por su constante apoyo, ayuda y colaboración.

A todos los profesionales del Servicio de Radiología del Hospital Virgen del Consuelo por su imprescindible colaboración para la realización de este trabajo y amabilidad.

A Jorge Navarro y a su equipo, por su inestimable colaboración.

A Rosa por su ayuda, cariño y comprensión, y a mis hijos por quienes el esfuerzo diario adquiere sentido.



ÍNDICE

ÍNDICE DE CONTENIDOS

I. INTRODUCCIÓN	11
I.1. El sistema vascular de la extremidad inferior.....	11
I.1.1. Anatomía del sistema arterial de la extremidad inferior	12
I.1.2. Teoría del angiosoma	20
I.1.3. Anatomía de la morfología de la piel y la microcirculación.....	24
I.1.4. Regulación de la circulación arterial	25
I.1.5. Alteraciones macrovasculares con implicación podal.	29
I.2. Evaluación de la vascularización	33
I.2.1. Métodos para la evaluación macrovascular	35
I.2.2. Métodos para la evaluación de la microvascularización.	40
I.2.3 ASL como herramienta para la evaluación de la perfusión del pie	44
I.3. ESTADO ACTUAL DEL TEMA: El uso de la ASL en el estudio de la perfusión de los tejidos del pie.	50
I.4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	57
II. MATERIAL Y MÉTODOS	61
II.1. Diseño de investigación	61
II.2. Procedimiento general.....	61
II.3. Muestra.....	64
II.4. Formularios de registro	65
II.5. Equipamiento e instrumental.....	65
II.5.1. Instrumentos de medición	65
II.5.2. Adquisición de las imágenes con RM	66
II.5.3. Análisis de las imágenes con RM	68
II.6. Análisis estadístico	72

III. RESULTADOS	75
III.1. Descriptivos	75
III.1.1 Descripción de la muestra y datos antropométricos	75
III.1.2 Estadísticos descriptivos del Grupo Control.....	76
III.1.3 Estadísticos descriptivos del Grupo Patológico	79
III.1.4 Análisis comparativo entre ambos grupos	80
IV. DISCUSIÓN	87
V. CONCLUSIONES.....	97
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	101
VII. ANEXOS	109



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Descripción de la metodología empleada de los estudios seleccionados.	55
Tabla 2 Descripción de los resultados obtenidos de los estudios seleccionados.	56
Tabla 3. Estadísticos descriptivos del género del GP y GC de nuestro estudio.....	75
Tabla 4. Estadísticos descriptivos de la edad del GP y GC de nuestro estudio.....	75
Tabla 5. Alteraciones más comunes de los pacientes del GP.	76
Tabla 6. Estadísticos descriptivos del GC por rangos de edad.....	77
Tabla 7. Descriptivos de Flujo y Velocidad de las arterias Tibial anterior y posterior en el GC.....	78
Tabla 8. Estadísticos descriptivos del GC de la perfusión de antepie, tobillo y talón.....	78
Tabla 9. Estadísticos descriptivos de las variables analizadas del GC.....	79
Tabla 10. Estadísticos descriptivos de flujo y velocidad en GP	79
Tabla 11. Estadísticos descriptivos de perfusión en antepie, tobillo y talón en el GP.....	79
Tabla 12. Estadísticos descriptivos de los cinco angiosomas del GP.....	80
Tabla 13. Análisis comparativo de flujo y velocidad de ATA y ATP en GC y GP.....	80
Tabla 14. Correlaciones entre el flujo de la ATP y angiosomas.....	81
Tabla 15. Correlaciones entre el flujo de la ATA y angiosomas.....	82
Tabla 16. Pruebas de efecto inter-sujetos (Antepie, tobillo y talón).	83
Tabla 17. Comparaciones entre grupos de la perfusión en antepie, tobillo y talón.....	83
Tabla 18. Prueba de efectos inter-sujetos (Angiosomas).	84
Tabla 19. Comparaciones entre grupos de la perfusión en los 5 angiosomas.....	84

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ACC: American College of Cardiology

AGE: Advanced Glycosylation End Product

AHA: American Heart Association

ANOVA: Análisis de la Varianza

ARM: Angiografía por Resonancia Magnética

ASL: Arterial Spin Labeling

ATA: Arteria Tibial Anterior

ATP: Arteria Tibial Posterior

b-SSFP: Balanced Steady State Free Precession

C: Capacitancia

CASL: Arterial Spin Labeling con pulsos continuos

DM: Diabetes Mellitus

DSC: RM de susceptibilidad dinámica al contraste

E: Elastancia

EAP: Enfermedad Arterial Periférica

FGF: Factores de crecimiento fibroblástico

FSE: Fast Spin Echo

GC: Grupo Control

GP: Grupo Patológico

ITB: Índice Tobillo-brazo

Mm: milímetros

Ms: milisegundos

P: Presión de un vaso

P_i: Presión interna de flujo

R: Radio del vaso

RF: Radiofrecuencia

RM: Resonancia Magnética

ROI: Regiones de interés

T_v: Tensión de la pared de un vaso

T: Teslas

TC: Tomografía Computarizada

TGF- β : Factores de crecimiento transformante beta

TNF- α : Factores de necrosis tumoral

TOF: Time of flight

V: Variaciones de volumen



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. División angiosómica del pie según diversos autores.....	22
Figura 2. Esquema del proceso de selección de los trabajos científicos.....	53
Figura 3. Bobina de tobillo para la recepción de señal del pie.....	66
Figura 6. Consola de control de la adquisición.....	66
Figura 7: Imágenes de perfusión a partir de una secuencia dinámica con contraste.....	67
Figura 8. Secuencia Cine PC de la velocidad y flujo de los vasos arteriales.....	68
Figura 9. Secuencia ASL aplicada a la perfusión del pie.....	69
Figura 10. Posición y delimitación de la región de interés en una imagen anatómica y su disposición en el mapa de perfusión.....	70
Figura 11. Imagen representando la posición de las tres regiones de interés.....	71
Figura 12. Cinco regiones de interés correspondientes al modelo de cinco angiosomas.....	71
Figura 13. Representación en 3D de los mapas de perfusión de cuatro casos.....	82



INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

I.1. El sistema vascular de la extremidad inferior

El cuerpo humano es una estructura compleja capaz de asumir la realización simultánea de millones de procesos mientras quede garantizado su correcto funcionamiento. Entre sus estructuras, la extremidad inferior es la responsable de llevar a cabo múltiples acciones como la sustentación del peso corporal, contribuye a mantener el equilibrio, permite la bipedestación, la locomoción, la carrera, el salto, etc. Cuando sus células reciben un adecuado aporte de nutrientes y oxígeno, se alcanza un estado de homeostasis o equilibrio, motivo por el cual la vitalidad de los tejidos que la conforman dependerá primordialmente de su irrigación arterial.

Para ello, el sistema vascular es el encargado de responder a la función de transporte de sangre en todo el cuerpo. Empleando el corazón como bomba de impulso, la sangre circula por un inmenso entramado de vasos sanguíneos para irrigar tejidos aportando nutrientes y oxígeno, y trasladando las sustancias de desecho. Los grandes vasos que llevan sangre del corazón; las arterias, se van ramificando en vasos cada vez más pequeños; arteriolas y capilares, que mediante diversos mecanismos fisiológicos permitirán que la sangre acceda a los tejidos, la cual volverá de retorno por las vénulas y venas hasta finalmente regresar al corazón (1). En los individuos sanos, el flujo arterial del pie es continuo, pero la presencia concomitante de patologías vasculares altera esta situación. Debido a que el pie es una estructura terminal, el sistema vascular arterial origina múltiples anastomosis permitiendo caminos alternativos a la sangre cuando el paso directo está comprometido o alterado.

Esta tesis doctoral versa sobre la cuantificación de la perfusión al pie mediante el desarrollo de biomarcadores de imagen médica específicos. La descripción de la anatomía vascular del miembro inferior y los principios de la perfusión son esenciales para la comprensión y desarrollo de este trabajo. Por este motivo, en este apartado se incluye una descripción de la anatomía y fisiología vascular de la extremidad inferior en condiciones normales, así como de la teoría del angiosoma, y una aproximación a los cambios vasculares presentes en sujetos con alteraciones en la perfusión tisular.

I.1.1. Anatomía del sistema arterial de la extremidad inferior

La vascularización arterial del miembro inferior tiene su comienzo en la arteria Aorta, la cual se bifurca en la arteria lliaca común, que continúa su trayecto descendente dando lugar a nuevas ramas: la arteria lliaca interna y la arteria lliaca externa.

La arteria lliaca interna origina doce ramas, que se dividen en tres grupos:

- Ramas viscerales, que irrigan los órganos de la cavidad pélvica.
- Ramas parietales intrapélvicas, distribuidas en las paredes internas de la pelvis.
- Ramas parietales extrapélvicas, que contribuyen a la irrigación de la extremidad inferior. Estas ramas dan lugar a la arteria Obturatriz, las arterias Glúteas superior e inferior, y la arteria Pudenda interna.

La arteria lliaca externa se convierte en arteria Femoral a lo largo de su trayecto, dando lugar a diversas ramas colaterales y dos arterias para la pierna.

De este modo, en la extremidad inferior, la sangre arterial es transportada principalmente por la arteria Femoral y las ramas parietales extrapélvicas de la arteria lliaca interna, las cuales serán descritas con más detalle a continuación.

Arteria Obturatriz

Emerge anteriormente desde la pared lateral de la pelvis menor hacia el conducto obturador, introduciéndose en este para acceder al muslo. En su paso por el conducto obturador, la arteria Obturatriz se divide en dos ramas; una anterior y una posterior.

La rama anterior proporciona ramas a los músculos obturador externo, aductores y grácil, teniendo una trayectoria anterior e inferior.

La rama posterior se sitúa profunda al músculo obturador externo en dirección posterior e inferior, proporcionando una rama intrapélvica en su origen, una rama acetabular y ramas musculares que irrigan los músculos obturador externo y aductores.

Arteria Glútea superior

En su recorrido, atraviesa el plexo sacro, y discurre por la escotadura ciática mayor emergiendo de la pelvis menor, inmediatamente superior al músculo piriforme. Esta arteria se divide en dos ramas terminales a su entrada en la región glútea: una rama superficial y una rama profunda.

La rama superficial tiene una dirección anterior y lateral, y discurre entre los músculos glúteo medio y mayor, proporcionando irrigación especialmente al músculo glúteo mayor, suministrando diversas ramas.

La rama profunda cruza entre los músculos glúteo medio y menor, dividiéndose en una rama superior y otra inferior. Estas ramas dan origen a diversas ramificaciones que irrigarán a los músculos glúteo medio, glúteo menor y tensor de la fascia lata, y a su vez al hueso coxal y a la articulación de la cadera.

Arteria Glútea inferior

Esta arteria discurre por la parte inferior de la escotadura ciática mayor, emergiendo de la pelvis menor, en dirección inferior y lateral, cruzando posteriormente a la arteria Pudenda interna, y da origen a una rama ascendente, a una arteria satélite del nervio ciático, una rama terminal inferior y lateral y una rama terminal inferomedial descendente, que proporciona irrigación a los músculos glúteo mayor, géminos, obturador interno y cuadrado femoral. A lo largo de su recorrido, esta rama se anastomosa con la rama posterior de la arteria Obturatriz, con la arteria circunfleja femoral medial y con la arteria perforante, rama de la arteria Femoral profunda.

Arteria Pudenda interna

Alcanza la región glútea al discurrir por la zona inferior de la escotadura ciática mayor, proporcionando ramas que atraviesan el ligamento sacrotuberoso y finalizan su recorrido en el músculo glúteo mayor, y a su vez dos ramas destinadas a irrigar los músculos géminos, piriforme y obturador interno.

Arteria Femoral

Es la continuación de la arteria Iliaca externa, y recorre el canal femoral en toda su trayectoria, extendiéndose desde el ligamento inguinal hasta el hiato del músculo aductor, donde se convierte

en arteria Poplítea, en dirección oblicua, inferior, medial y posterior, dirigiéndose desde la mitad del ligamento hasta el borde posterior del cóndilo interno del fémur.

En el interior del canal femoral, la arteria Femoral es acompañada por la vena femoral, situada inferiormente lateral a ésta, aunque en su trayecto ascendente se sitúa primero posterior y luego medialmente a ella. A su vez, está en relación con el ramo femoral del nervio genitofemoral, con el nervio femoral y con sus ramos.

Esta arteria da origen a seis ramas colaterales principales. De ellas, las arterias Epigástrica superficial y la Circunfleja Iliaca superficial se ramificarán en el tejido subcutáneo de la pared abdominal hasta el ombligo, y en los tegumentos de la pared abdominal. Las arterias Pudenda externa superficial y profunda irrigarán los tegumentos de la región púbica del escroto del hombre, y de los labios mayores en la mujer. No obstante, la arteria Femoral profunda y la arteria Descendente de la rodilla asumirán el papel de irrigar a los músculos y tegumentos de casi todo el muslo.

La arteria Femoral profunda se ubica inmediatamente posterior a la arteria Femoral en su origen, pero al descender tiende a desviarse en sentido lateral, volviéndose posterior y lateral a la arteria Femoral. De esta arteria emergen las arterias del músculo cuádriceps femoral, circunfleja femoral medial y lateral, y perforantes.

La arteria Descendente de la rodilla da origen a tres ramas: la primera es la rama safena; que acompañará al nervio safeno hasta la pierna, la segunda rama es profunda y articular y discurre en sentido vertical sobre la cara medial de la articulación de la rodilla, y la tercera rama es profunda y muscular, la cual se introduce en el músculo vasto interno perdiéndose en el músculo cuádriceps femoral.

Arteria Poplítea

La arteria Poplítea es continuación de la arteria Femoral. Nace en el hiato aductor, atravesando de superior a inferior la fosa poplítea, acompañada por la vena poplítea, y finalizando su recorrido en el arco tendinoso del músculo sóleo, donde se bifurca en dos arterias: la arteria Tibial anterior, y la arteria Tibial posterior. A lo largo de su recorrido, la arteria Poplítea da origen a diversas ramas colaterales: dos arterias superiores de la rodilla, una arteria media de la rodilla, dos arterias inferiores de la rodilla y dos arterias musculares denominadas arterias surales, que se dirigirán hacia la cabeza correspondiente del músculo gastrocnemio, abordándola por medio de numerosas ramas terminales.

Las cuatro arterias superiores e inferiores de la rodilla se anastomosan entre sí en la cara anterior de la rodilla, formando la red rotuliana, en la cual también se ven implicadas las ramificaciones de la rama profunda articular de la arteria Descendente de la rodilla, las arterias recurrente tibial anterior, recurrente tibial posterior y recurrente peronea anterior, que son a su vez ramas de la arteria Tibial anterior.

Arteria Tibial anterior

Como se ha mencionado previamente, esta arteria es la rama de bifurcación anterior de la arteria Poplítea. Se dirige anteriormente desde su origen, atravesando el orificio comprendido entre la tibia, peroné y borde superior de la membrana interósea de la pierna, para después descender hasta el borde inferior del retináculo inferior de la musculatura extensora del pie, momento en el que adquiere la denominación de arteria Dorsal del pie.

En su recorrido, esta arteria discurre en el intersticio que separa el músculo tibial anterior, describiendo una trayectoria prácticamente rectilínea, y acompañada por el nervio peroneo profundo, que cruza su cara anterior de superior a inferior y de lateral a medial. Al llegar al tobillo, pasa posteriormente al retináculo inferior de los dos músculos extensores, que la separa del tendón del músculo extensor largo del Hallux. Esta arteria proporciona numerosas ramas musculares, y además cinco ramas principales denominadas arteria Recurrente Tibial posterior, caracterizada por ser delgada e inconstante, arteria Recurrente Tibial anterior, la cual termina su trayectoria otorgando numerosas ramas que contribuyen a formar la red rotuliana, arteria Recurrente Peronea anterior, la cual es inconstante y discurre a lo largo del nervio peroneo profundo a través de las inserciones del músculo peroneo largo hasta la articulación tibioperonea, y finalmente la arteria Maleolar anterior medial y Maleolar anterior lateral, las cuales nacen ligeramente superiores al retináculo inferior de los músculos extensores, proporcionando numerosas ramas cutáneas y articulares en el caso de la arteria Maleolar anterior medial, y en el caso de la arteria Maleolar anterior lateral otorgando ramas superficiales o cutáneas, ramas articulares y ramas calcáneas. Esta arteria se anastomosa con las arterias peroneas y tarsiana lateral.

Arteria Dorsal del pie

Esta arteria, también denominada arteria Pedia, es la continuación de la arteria Tibial anterior. Tiene su comienzo en el borde inferior del retináculo inferior de los músculos extensores. Sigue una trayectoria rectilínea sobre la cara dorsal del pie hasta el extremo posterior del primer espacio

interóseo del metatarso, el cual atraviesa verticalmente para anastomosarse con la arteria plantar lateral.

La arteria Dorsal del pie discurre a lo largo del borde lateral del tendón del músculo extensor largo del Hallux, yaciendo sobre los huesos del tarso y sus articulaciones. Esta arteria proporciona, además de numerosas ramificaciones innominadas, cinco ramas colaterales, que son las arterias tarsiana lateral, del seno del tarso, tarsiana medial, arqueada y metatarsiana dorsal del primer espacio interóseo.

La arteria tarsiana lateral o arteria lateral del tarso tiene su origen en la arteria Dorsal del pie cerca del borde inferior de los músculos extensores. Se dirige anterior y lateralmente, pasa profunda a los músculos extensor corto de los dedos y extensor corto del Hallux, y termina en el borde lateral del pie. Esta arteria proporciona ramas a los huesos y articulaciones del pie, y a los músculos extensor corto de los dedos y extensor corto del Hallux. Se anastomosa con la rama perforante de la arteria Peronea y la arteria Maleolar anterior lateral superiormente, con la arteria arqueada anteriormente y con la arteria plantar lateral lateralmente.

La arteria del seno del tarso emerge de la arteria Dorsal del pie, y ocasionalmente de la arteria tarsiana lateral o de la arteria maleolar anterior lateral. Se dirige lateralmente hasta la entrada del seno del tarso, el cual recorre hasta finalmente anastomosarse con una rama de la arteria plantar medial. Por el contrario, la arteria tarsiana medial o arteria medial del tarso sigue una dirección anterior y medial a lo largo del borde interno del pie.

La arteria Arqueada también irrumpe de la arteria Dorsal del pie, ligeramente posterior al primer espacio interóseo del metatarso. Se dirige lateralmente describiendo en la base de los metatarsianos una curva cóncava posterior. Esta rama termina sobre el borde lateral del pie, anastomosándose con las arterias tarsiana lateral y plantar lateral. Da origen a finas ramas posteriores que se anastomosan con las ramificaciones de la arteria tarsiana lateral. De su convexidad emergen 3 ramas, la arteria metatarsiana dorsal de los tres últimos espacios de los interóseos del metatarso. Cada arteria metatarsiana dorsal discurre de posterior a anterior sobre el musculo interóseo dorsal y divide posteriormente el espacio interdigital en dos ramas, que son las arterias digitales dorsales de los dedos adyacentes. Cada arteria digital dorsal se anastomosa por medio de una rama perforante posterior con el arco plantar profundo, y por medio de una rama perforante anterior con la arteria metatarsiana plantar correspondiente.

La arteria metatarsiana dorsal del primer espacio interóseo, al igual que las arterias previamente descritas, nace de la arteria Dorsal del pie en el segmento en que está cambiada la dirección para atravesar el primer espacio interóseo del metatarso. Esta arteria se divide en el extremo anterior del primer espacio interdigital, en dos ramas: una medial de la cual nacen las arterias digitales medial y lateral del Hallux, y otra lateral que es la arteria digital dorsal medial del segundo dedo. Además, proporciona una arteria perforante anterior voluminosa que anastomosa con la arteria metatarsiana plantar del primer espacio interóseo del metatarso.

Tronco Tibioperoneo

Se denomina tronco tibioperoneo a la porción de la arteria Tibial posterior ubicada entre el nacimiento de las arterias Tibial anterior y Peronea, pudiendo ser inconstante. Se origina en el arco tendinoso del músculo sóleo, desciende verticalmente y termina, después de un trayecto de 3 ó 4 cm, en el punto de origen de la arteria Peronea. Se halla situado entre el músculo tibial posterior, que es anterior a él, y el musculo sóleo, que lo cubre. El tronco venoso tibioperoneo y el nervio tibial lo separan de este último músculo. Proporciona dos ramas colaterales: la arteria Recurrente tibial medial y la arteria Nutricia de la tibia.

La arteria Recurrente tibial medial es una delgada rama que se dirige medialmente profunda al musculo sóleo y se ramifica en el cóndilo medial de la tibia, donde se anastomosa con la arteria inferior medial de la rodilla.

La arteria Nutricia de la tibia, accede hasta el agujero nutricio del hueso y proporciona a su paso algunas ramas a los músculos contiguos.

Arteria Peronea

La arteria Peronea se origina lateralmente a la arteria Tibial posterior. Discurre en el plano muscular profundo de la pierna, aplicada primero sobre el músculo tibial posterior y después entre éste y el flexor largo del Hallux, originándose desde la terminación del tronco Tibioperoneo hasta el extremo inferior de la membrana interósea de la pierna, donde da origen a una rama perforante, y continúa inferiormente como arteria Peronea posterior. Está cubierta directamente, en gran parte de su trayecto, por las fibras del musculo flexor largo del Hallux, que se insertan junto con fascículos del músculo tibial posterior en un tabique tendinoso común. Posteriormente a la arteria y a las fibras del músculo flexor largo del Hallux se encuentra el tabique intermuscular transverso de la pierna y el musculo sóleo. De esta arteria emergen numerosas pequeñas ramas musculares, como la arteria

Nutricia del peroné y una rama anastomótica transversal o rama comunicante, que se une un poco superiormente a los maléolos con una rama analógica de la arteria Tibial posterior.

La rama perforante atraviesa el extremo inferior de la membrana interósea de la pierna, desciende anterior al esqueleto de la pierna y se anastomosa en la cara anterior de la articulación del tobillo con la arteria maleolar anterior lateral.

La arteria Peronea posterior es la prolongación inferior de la arteria Peronea; desciende posterior al maléolo lateral y termina y termina en la cara lateral del calcáneo. Se anastomosa con la cara perforante y las arterias maleolar anterior lateral, tarsiana lateral y plantar lateral.

Arteria Tibial posterior

La arteria Tibial posterior se origina inferiormente al origen de la arteria Tibial anterior. Desciende oblicuamente en sentido inferior y ligeramente medial sobre el plano muscular profundo de la pierna hasta la entrada del canal calcáneo, situación en la cual la arteria Tibial posterior se incurva anteriormente para entrar en una corredera, donde termina dividiéndose en la arteria plantar medial y plantar lateral. Está cubierta por el músculo sóleo y el tabique intermuscular transverso de la pierna; se relaciona anteriormente con el músculo tibial posterior superiormente y con el músculo flexor largo de los dedos inferiormente. El nervio tibial está situado lateral a la arteria. A la altura del maléolo medial, la arteria Tibial posterior discurre entre la vaina tendinosa del músculo flexor largo de los dedos, que se sitúa anteriormente, y la vaina tendinosa del músculo flexor largo del Hallux.

La arteria Tibial posterior suministra ramas musculares para los músculos vecinos, una rama anastomótica transversa supramaleolar, que se une a una rama analógica de la arteria Peronea, una rama maleolar medial que se dirige anterior y medialmente sobre el plano óseo y se anastomosa con la arteria Maleolar anterior medial, rama de la arteria Tibial anterior. A su vez, proporciona ramas calcáneas destinadas al calcáneo y a las partes blandas de la región posteromedial del talón.

Arterias Plantares

La arteria Tibial posterior se divide en el canal calcáneo en dos ramas terminales, las arterias plantar lateral y plantar media. La arteria plantar lateral es más voluminosa que la arteria plantar medial y parece ser la prolongación de la arteria Tibial posterior.

A partir de su origen la arteria Tibial posterior se dirige primero anterior y lateralmente hasta la parte media del borde lateral de la planta del pie. En esta primera parte de su recorrido, yace sobre el músculo cuadrado plantar y cubierta sucesivamente por los músculos abductor del Hallux y flexor corto del Hallux. Al llegar a la altura del quinto hueso metatarsiano, la arteria plantar lateral cambia de dirección, se introduce profundamente a los tendones del músculo flexor largo de los dedos y se dirige medial y un poco anterior. En este punto forma el *arco plantar profundo*, desfilando sobre la base de los huesos metatarsianos y sobre el extremo posterior de los músculos interóseos plantares. Este arco se encuentra cubierto por el músculo flexor largo de los dedos y la cabeza oblicua del músculo aductor del Hallux. El arco plantar profundo termina en el extremo posterior del primer espacio interóseo del metatarso, anastomosándose con la arteria Dorsal del pie.

Arteria plantar lateral

La arteria plantar lateral suministra numerosas ramas a los músculos adyacentes, a los huesos y a las articulaciones contiguas. Las principales ramas colaterales nacen del arco plantar profundo, y son:

- Ramas perforantes posteriores, que atraviesan de plantar a dorsal el extremo posterior de los tres últimos espacios interóseos del metatarso y se anastomosan con las arterias metatarsianas dorsales.
- La rama perforante del primer espacio, que está formada por la anastomosis del arco plantar profundo con la arteria Dorsal del pie.
- La arteria digital plantar lateral del quinto dedo, que nace de la arteria lateral plantar en el punto en el que cambia de dirección.
- Las arterias metatarsianas plantares de los espacios interóseos, segundo, tercero y cuarto, cada una de ellas se anastomosa en el extremo anterior del espacio interóseo con la arteria metatarsiana dorsal correspondiente por medio de las ramas perforantes anteriores; finalmente se dividen en dos ramas que son la arteria digital plantar medial del dedo, que se sitúa lateralmente, y la arteria digital plantar lateral del dedo, que se ubica medialmente.
- La arteria metatarsiana plantar del primer espacio interóseo; esta nace del arco plantar profundo en el punto en el que se une con la arterial Dorsal del pie, y termina suministrando una rama medial, que es la arteria digital plantar medial del Hallux y una rama lateral, que se divide en arterias digital plantar lateral del Hallux y digital plantar medial del segundo dedo. La arteria digital plantar del Hallux puede nacer de la arteria plantar medial.

Arteria plantar Medial

La arteria plantar medial, mucho más pequeña que la precedente, se dirige en sentido directamente anterior hacia el Hallux. En su origen se encuentra cubierta por el músculo abductor del Hallux y atraviesa la cara inferior del tendón del músculo flexor largo de los dedos, para después discurrir por el lado medial del tendón del músculo flexor largo del Hallux. Esta arteria termina formando la arteria digital plantar medial del Hallux, o bien se divide en dos ramas:

- La *Rama medial* constituye la arteria digital plantar medial del Hallux.
- La *Rama lateral* se dirige anterior y lateral sobre los tendones flexores y anastomosa con las arterias metatarsianas plantares de los espacios interóseos primero y segundo, que son ramas de la arteria plantar lateral.

Esta descripción anatómica permite ilustrar el recorrido que efectúa la sangre arterial de la extremidad inferior en sujetos sanos (2). No obstante, dicha situación en ocasiones se encuentra alterada, debido a la presencia de cambios macroscópicos y microscópicos que pueden originar numerosas complicaciones y desencadenar respuestas patológicas. De este modo, el cuerpo busca rutas alternativas que permitan subsanar la deficiencia de suministro sanguíneo cuando alguna de estas vías no es capaz de responder de manera eficiente a las demandas metabólicas de los tejidos. Es entonces cuando la teoría del angiosoma cobra relevancia en la comprensión de la redistribución arterial presente en determinados sujetos.

I.1.2. Teoría del angiosoma

La vascularización del pie ha sido un tema extensamente estudiado por numerosos autores. Fue a partir de los estudios de Manchot y Salmon, cuando Taylor y Palmer describieron por primera vez una división anatómica del cuerpo en segmentos tridimensionales, a los cuales denominaron angiosomas, originando una teoría basada en que cada territorio cutáneo está irrigado por una arteria principal de aporte, segmentaria o distributiva, pudiendo esta región extenderse o retraerse dependiendo de condiciones fisiológicas o patológicas concretas (3). Esta teoría permite entender la variabilidad existente entre la irrigación de sangre arterial a la piel y capas de tejido circundante hasta el hueso, y a su vez facilita el mapeo de territorios vasculares y la interpretación de diversos procesos fisiológicos y patológicos.

La teoría del angiosoma se originó para ayudar a mejorar la curación de las úlceras isquémicas de miembros inferiores. Desde un punto de vista histórico, la primera descripción de los angiosomas de la pierna se remonta a 1998 gracias al trabajo de Taylor y Pan (4). Tres años más tarde, en 2001, los angiosomas del pie fueron descritos en el estudio de Attinger et al. (5), quienes ilustraron el territorio cutáneo que recibía suministro sanguíneo arterial mediante una división de 5 angiosomas del pie, siendo estos continuación de los angiosomas de la pierna, con el objetivo de realizar una evaluación de la vascularización y colateralización previa a la cirugía de amputación o reconstrucción. 5 años más tarde, el mismo investigador, vuelve a describir y dividir el pie esta vez en 6 angiosomas (6), aunque es en 2008 cuando gracias al trabajo de Alexandrescu et al. se comienza a aplicar el modelo angiosoma como estrategia de revascularización de la extremidad inferior (7).

La teoría del angiosoma establece que estos están en contacto con otros angiosomas contiguos a través de anastomosis con vasos del mismo diámetro que las arterias principales (anastomosis verdaderas), o con vasos de menor tamaño que constituyen una red compensatoria (vasos “de choque”) que enlazarán a los angiosomas en el seno de los tejidos, especialmente del tejido muscular. Estos vasos “de choque” suelen estar latentes en sujetos sanos, pero cobran protagonismo en situaciones de isquemia, generando nuevas vías compensatorias con el fin de crear un “circuito de seguridad” capaz de subsanar el déficit de suministro sanguíneo en las arterias principales. Si esta situación se prolonga en el tiempo, estos vasos acabarán convirtiéndose en arterias colaterales que asumirán el papel de principales suministradores de sangre hacia los tejidos (8).

En la pierna, los angiosomas dependen de las arterias Poplítea, Safena, Sural, Peronea y Tibial anterior y posterior (4). La zona que abarca el territorio más distal de la pierna a partir del tobillo, queda dividida por tres arterias: arteria Tibial anterior, Tibial posterior y Peronea.

En el pie suelen apreciarse zonas críticas como son la zona retromaleolar y la cara dorsal, caracterizadas por calcificaciones arteriales que convierten a estas arterias en segmentos largos y rígidos con calibres angostos que a menudo implican la activación de vías alternativas que mantengan la vascularización de los tejidos (9). Sin embargo, estas redes capilares suplementarias pueden quedar gravemente afectadas ante determinadas patologías como la Diabetes Mellitus (DM) o la inflamación vascular crónica (10).

Las anastomosis presentan muy a menudo variabilidad anatómica entre sujetos (11), motivo por el cual es necesario conocer las diversas variantes con el fin de poder comprender en cada situación cuáles son las rutas alternativas de compensación cuando estas están presentes. Por ejemplo, a nivel infrapoplíteo resulta especialmente complicado detectar un angiosoma alterado debido a la amplia variabilidad existente, del mismo modo que en numerosas ocasiones se encuentran lesiones derivadas de la afectación de más de un angiosoma (12).

No obstante, en la literatura científica se describen diversos modelos de angiosomas que intentan delimitar y enumerar los angiosomas del pie, encontrando descripciones con diferencias territoriales en zonas como el talón, el tobillo o los dedos. El talón en concreto es una zona irrigada por ramas de dos arterias diferentes (arteria Tibial posterior y Peronea), motivo por el cual diversos autores proponen divisiones del pie en 6 angiosomas (6,13,14). En la siguiente figura se ilustran los modelos de angiosomas más relevantes (fig. 1):

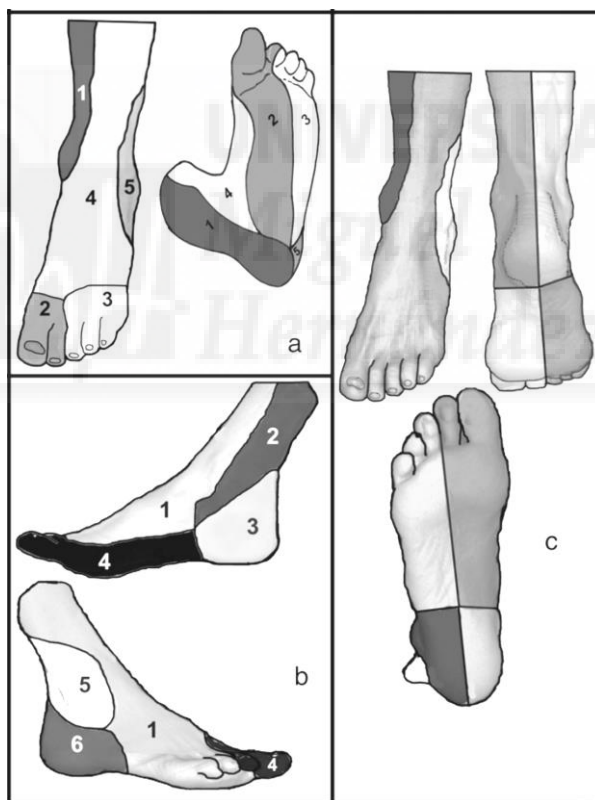


Figura 1. División angiosómica del pie según diversos autores (Adaptación de Fernández-Samos, 2012).

La figura 1 muestra tres tipos de disposiciones angiosómicas, representadas por "A": modelo de 5 angiosomas; defendido por Alexandrescu et al. (1. Zona interna y plantar del tobillo y del talón, irrigada por la arteria Tibial posterior, 2. Zona del arco plantar interno, primer y segundo dedos:

arteria Tibial posterior, 3. Zona del arco plantar lateral, tercer, cuarto y quinto dedos: arteria Tibial posterior, 4. Zona dorsal del pie irrigada por la arteria Tibial anterior, 5. Zona de la cara anterolateral del tobillo irrigada por la arteria Peronea) (7). “B” refleja el modelo de 6 angiosomas; descrito por Attinger et al. (1. Dorso del pie irrigado por la arteria Tibial anterior, 2. Zona medial del tobillo: arteria Tibial anterior, 3. Zona media de talón: arteria Tibial posterior, 4. Primer dedo y cara plantar metatarsal del primer radio, 5. Cara anterolateral del tobillo: arteria Peronea, 6. Planta lateral del talón: arteria Peronea), y “C”: modelo de 6 angiosomas que remarca diferencias con el anterior (6).

1.1.2.1. Modelo de 5 angiosomas del pie

El trabajo de Alexandrescu et al. estableció la presencia de 5 angiosomas del pie y tobillo emergiendo de 3 vasos principales: las arterias Tibial anterior y posterior junto a la arteria Peronea (7). Los angiosomas adyacentes están limitados por los vasos “de choque” previamente descritos, que crean una combinación de redes compensatorias entre diferentes territorios del pie.

De este modo, se atribuyó la irrigación de la zona plantar de los dedos, espacios interdigitales, planta del pie y cara interna del tobillo y talón a la arteria Tibial posterior a través de sus ramas calcánea, plantar medial y plantar lateral. La zona del dorso del pie se consideró territorio de la arteria Tibial anterior y su continuación en la arteria Dorsal del pie, mientras que la cara anterolateral y externa del tobillo y talón fue atribuida a la arteria Peronea y a sus ramas perforante anterior y calcánea. Por otro lado, dos arterias distributivas son las encargadas de irrigar el territorio del talón: la rama calcánea de la arteria Tibial posterior y la rama calcánea de la arteria Peronea, las cuales no comparten conexiones anatómicas entre sí, existiendo casi siempre una predominancia de una sobre la otra.

La principal anastomosis con el arco plantar profundo la realizan las ramas profundas de la arteria Dorsal del pie. Este arco lo forma la bifurcación de la arteria Tibial posterior en dos arterias: las arterias plantar medial y plantar lateral, que serán las responsables de la irrigación de los dedos, y según exista dominancia del sistema dorsal o del sistema plantar, el aporte lo realizará principalmente la arteria plantar lateral o la arteria Dorsal del pie. La evaluación del enlace entre la circulación dorsal y plantar permitirá conocer si el suministro sanguíneo global depende de una única

arteria, en la cual será primordial una excelente calidad y permeabilidad entre sus interconexiones para asegurar una correcta irrigación de los tejidos del pie.

La conexión entre la arteria Dorsal del pie y las arterias plantares medial y lateral depende de un plexo subdérmico arteriolar compuesto de arterias de pequeño diámetro, que envuelve a toda la planta del pie, cuyo rol es esencial para nutrir adecuadamente los tejidos, y a su vez reparar los microtraumatismos frecuentes fruto de la deambulación.

Pero el conocimiento anatómico y angiosómico no resulta suficiente para lograr comprender cómo accede la sangre a los tejidos y qué procesos se llevan a cabo para que las células sean capaces de obtener los nutrientes y el oxígeno que permitan mantener la vitalidad de las estructuras de la extremidad inferior, motivo por el cual, a continuación, se profundizará sobre la fisiología de la circulación sanguínea.

I.1.3. Anatomía de la morfología de la piel y la microcirculación

Entre las estructuras que componen el cuerpo humano, la piel representa la capa más externa que recubre la mayor parte de éste. La estructura morfológica de la piel se compone de dos capas: en la parte externa se encuentra la epidermis, conteniendo queratina y sin aporte sanguíneo, y en la parte interna la dermis (15). La nutrición de la epidermis procede de la capa papilar de la dermis. La dermis consiste en capas papilares y reticulares de colágeno y fibras elásticas. Se compone de una red microvascular que otorga nutrientes a los tejidos y elimina los productos de desecho, organizada en dos plexos horizontales: un plexo superior subpapilar y un plexo inferior subcutáneo. La microcirculación de la piel es posible gracias al flujo sanguíneo capilar y flujo arteriovenoso termorregulador. Esta red vascular tiene distinta distribución de un área a otra (16).

Tomando de ejemplo un pie normal, se estima que entre el 80% y 90% del flujo sanguíneo total circula a través de los shunts arteriovenosos mientras que el 10-20% restante pasa a través del lecho capilar nutritivo más distal (17). Estos capilares nutricionales se organizan en unidades funcionales, con cada papila dérmica irrigada por de uno a tres capilares. Como el cambio de nutrientes y metabolitos entre la sangre y los tejidos ocurre a nivel capilar, la integridad de la circulación capilar tiene un impacto en la salud de la piel completa. Este hecho cobra especial importancia en la fisiopatología de las úlceras cutáneas (18).

I.1.4. Regulación de la circulación arterial

El sistema circulatorio está formado por tres elementos básicos: el corazón, los vasos sanguíneos y la sangre. El corazón representa el motor fundamental de esta dinámica, en conjunto con la circulación mayor o sistémica que será la encargada de irrigar a los tejidos periféricos, la circulación arterial, que será la que asuma el papel de transportar la sangre a dichos tejidos, la microcirculación caracterizada por ser el sector de los intercambios (19), la circulación menor o pulmonar y el retorno venoso.

No obstante, todo el volumen sanguíneo ha de ser transportado a través de vasos con unas características específicas que permitan adaptarse a condiciones hemodinámicas concretas. De este modo, los vasos sanguíneos representan un elemento fundamental para la integridad del sistema circulatorio. Estos vasos son canales circulares compuestos por varias capas de diversos materiales colocadas de manera entrecruzada, que forman estructuras caracterizadas por tener un comportamiento viscoelástico al aplicarles una fuerza. No resulta sencillo describir con precisión el comportamiento propio de cada vaso, debido a que este depende del segmento vascular analizado y de las variaciones entre cada sujeto. No obstante sí es posible estimarse la respuesta de estos ante fuerzas externas efectuadas por los tejidos circundantes, o fuerzas internas propias de la presión de la sangre, aplicando los conceptos de la mecánica de sólidos, así como el comportamiento entre la presión sanguínea y la tensión de la pared del vaso (1).

Las paredes de los vasos sanguíneos están constituidas por colágeno, elastina y fibras musculares lisas principalmente, difiriendo la concentración de cada uno de estos elementos según el tipo de vaso y el segmento evaluado. Estos componentes responden de manera muy diferente a fuerzas externas, motivo por el cual el comportamiento de una arteria de grueso calibre será desigual al de una pequeña arteriola o al de una vena.

Del mismo modo, el comportamiento elástico de un vaso se basa en la relación de los cambios de presión de dicho vaso (P), las variaciones de volumen (V), y la elastancia (E), definidos por la expresión:

$$E = \Delta P / \Delta V$$

que indica que mayores niveles de elastancia generan mayor rigidez del vaso. No obstante, esta fórmula cuenta con dificultades al tratar de analizar el comportamiento de una arteriola, ya que la

acción activa de la musculatura lisa presente en la pared de la arteriola varía constantemente, debido a que son las encargadas de la regulación del flujo sanguíneo periférico, y actúan según las circunstancias acaecidas en situaciones diferentes (19).

Sin embargo, otro concepto clave en el comportamiento elástico de un vaso, y que a su vez, es opuesto al término elastancia, es la capacitancia (C), la cual relaciona los cambios de volumen provocados por los cambios de presión, expresados como:

$$C = \Delta V / \Delta P$$

Esta cualidad implica una menor rigidez cuanto mayor sea la capacitancia. Las venas tienden a tener mayor capacitancia que las arterias debido a su estructura y función.

Asimismo, cabe tener en cuenta la interacción entre el propio vaso y la sangre que en él circula, motivo por el cual la ley de Laplace puede responder a la estimación de la tensión en la pared de los vasos sanguíneos, relacionando las fuerzas ejercientes en la pared del vaso con la presión interna de flujo. En esta ley, la tensión de la pared del vaso (T) puede cambiar dependiendo de la presión interna de flujo (P_i) y del radio del vaso (R), definidos por la expresión:

$$T = P_i \cdot R$$

De este modo, cuanto menor sea el radio del vaso y/o menor sea la presión interna del flujo que circula por su interior, menor será la tensión que tendrá que soportar la pared de dicho vaso. Este hecho refleja la gran diferencia entre la tensión de las paredes de la arteria Aorta, y la tensión a la que están sometidas las paredes de los capilares. Esta divergencia entre tensiones de la pared de un vaso sanguíneo depende de la función de dicho vaso, pues la arteria Aorta tendrá que ser capaz de asumir importantes esfuerzos provenientes del bombeo del corazón, mientras que los capilares tendrán que responder ante frecuentes traumatismos protegiéndose de posibles rupturas en sus paredes.

Estas tres fórmulas permiten interrelacionar las diversas variables que intervienen en el comportamiento de los vasos, permitiendo vaticinar posibles conductas vasculares ante circunstancias específicas. De este modo, la presión interna que el flujo sanguíneo ejerce sobre el vaso, el radio de éste, así como los cambios de presión sanguínea, o la variación del volumen de sangre circulante, determinarán la capacitancia, elastancia y tensión de la pared del vaso, y por ende del comportamiento vascular de cada sujeto en cada situación diferente. No obstante, cabe tener en

cuenta que el flujo sanguíneo de cada área tisular es controlado por las arteriolas, y a su vez el diámetro de las arteriolas está determinado por las condiciones locales tisulares. Este hecho implica que cada tejido sea capaz de controlar su propio flujo sanguíneo según necesidades específicas y según las condiciones locales de los tejidos, las cuales pueden causar efectos directos en los vasos, y controlar el flujo sanguíneo de cada zona tisular. Como se ha descrito previamente, el conjunto de estas premisas conlleva grandes dificultades a la hora de predecir el comportamiento vascular.

Pero a pesar del comportamiento de los vasos sanguíneos, la función más específica de la circulación sanguínea es el transporte de nutrientes a los tejidos y la eliminación de los residuos celulares: proceso denominado microcirculación sanguínea. Y para comprender los fundamentos en los que se basa, es imprescindible profundizar sobre la estructura de los vasos y en los fenómenos fisiológicos que se desencadenan para que los tejidos sean capaces de obtener nutrientes y oxígeno de la sangre, haciendo especial hincapié en la perfusión tisular.

En líneas generales, la estructura de los vasos es ampliamente variable. Cada arteria nutricia que accede a un órgano, se ramifica de 6 a 8 veces antes de alcanzar diámetros internos inferiores a 20 micrómetros, y por consiguiente considerarse arteriola (1). A continuación, las propias arteriolas se ramifican de 2 a 5 veces, resultando en diámetros de 5 a 9 micrómetros en sus extremos, desde donde aportan la sangre a los capilares. Las arteriolas son estructuras esencialmente musculares y los diámetros pueden variar en numerosas ocasiones. Las metaarteriolas (arteriolas terminales) no presentan una capa muscular continua, aunque sí fibras musculares lisas que las rodean de forma intermitente. En el punto donde se originan los capilares verdaderos de las metaarteriolas, una fibra muscular lisa suele rodear al capilar para formar el llamado esfínter precapilar, que puede abrir y cerrar la entrada al capilar (19).

Los capilares presentan paredes tubulares considerablemente finas, constituidas por una única capa de células endoteliales que ofrecen elevada permeabilidad, motivo por el cual son los responsables de que se produzca el intercambio de nutrientes y desechos celulares entre la sangre circulante y los tejidos (19). Se estima que el número de capilares en el cuerpo humano oscile entre 10.000 millones, lo que conlleva a que la mayoría de células funcionales del cuerpo estén a distancias no superiores a 20-30 micrómetros de un capilar.

1.1.5. Estructura de la pared capilar

La pared capilar está compuesta por una capa unicelular de células endoteliales y rodeada externamente por una membrana basal (20). El espesor total de la pared es de unos 0,5 micrómetros, mientras que el diámetro interno del capilar es de 4 a 9 micrómetros, apenas suficiente para que pasen, comprimidos en su interior, los hematíes y otras células sanguíneas (1).

No obstante, existen dos pequeños conductos que conectan el interior del capilar con el exterior. Uno de ellos es la hendidura intercelular, que es la pequeña abertura que hay entre las células endoteliales adyacentes. Cada una de estas hendiduras es interrumpida de forma periódica por unas pequeñas uniones proteicas que mantienen las células endoteliales unidas, pero cada unión se rompe a corta distancia, de forma que entre ellas, el líquido puede filtrar libremente a través de la hendidura. Ésta tiene normalmente un espacio uniforme, con una anchura aproximada de 6 a 7 nanómetros (60 a 70 angstroms), algo inferior al diámetro de una molécula proteica de albúmina.

Además, en las células endoteliales hay muchas vesículas plasmalémicas minúsculas, que se forman en la superficie celular cuando ésta embebe pequeños cúmulos de plasma o líquido extracelular. Pueden moverse lentamente a través de la célula endotelial. Se ha propuesto asimismo que algunas de estas vesículas se unen para formar canales vesiculares a lo largo de toda la membrana (1).

1.1.6. Perfusión tisular

Es en este punto donde cabe profundizar sobre los procesos llevados a cabo para que la sangre circulante en un capilar sea capaz de llegar al tejido. Es por ello que, la perfusión, puede entenderse como el aporte nutritivo de sangre al lecho capilar de un tejido, siendo un mecanismo fisiológico que permite que el tejido permanezca en equilibrio homeostático. Este aporte nutritivo es esencial para mantener sano el tejido y es un importante indicador de viabilidad y función; la evaluación precisa es de gran utilidad en el estudio y diagnóstico de alteraciones vasculares agudas y crónicas.

En este sentido, la perfusión tisular es un concepto fundamental que permite relacionar las necesidades metabólicas regionales y sistémicas, con el aporte sanguíneo. Este concepto se fundamenta en diversos mecanismos como la fisiología del transporte de gases, la distribución del gasto cardíaco y del flujo sanguíneo capilar, la difusión capilar de oxígeno y la bioenergética celular. El correcto funcionamiento de este entramado de mecanismos fisiológicos macrovasculares, microvasculares y celulares referentes al transporte y utilización de oxígeno, permitirá alcanzar el estado de equilibrio homeostático.

I.1.6.1. Alteraciones en la perfusión tisular

Para que en los tejidos se produzca un adecuado intercambio de nutrientes, es condición necesaria que todos los mecanismos y estructuras involucradas se encuentren en un estado óptimo y en equilibrio. No obstante, estas condiciones no siempre están presentes, debido a la gran diversidad de factores interrelacionados de los cuales depende.

Por un lado, una alteración a nivel macrovascular, que origine una disminución en el aporte sanguíneo debido a un estrechamiento del calibre arterial, conllevará inexorablemente a una reducción del volumen de sangre, lo cual implicará alteraciones a nivel microcirculatorio, y por tanto, causará repercusiones sobre la perfusión. Esta reducción del volumen de sangre, a menudo representada por la aterosclerosis (producida por el acúmulo de lípidos y elementos fibrosos en las arterias) constituye una de las principales causas de patología vascular en miembros inferiores (21).

Por otro lado, la presencia de cambios microvasculares, frecuentes en diversas patologías como la DM, desencadenarán modificaciones de la perfusión, especialmente si coexisten con cambios macrovasculares. Los factores más importantes en la etiopatogenia de la microangiopatía diabética son la alteración de diversos caminos metabólicos, generalmente auspiciados por situaciones de hiperglucemia durante periodos extensos de tiempo, que terminan desencadenando alteraciones de la permeabilidad vascular, del tono y de la auto-regulación del flujo sanguíneo (22).

A continuación se detallarán de manera más extensa estos procesos.

I.1.5. Alteraciones macrovasculares con implicación podal

Los cambios producidos en las vías suministradoras de sangre arterial a los miembros inferiores contribuyen a una gran parte de los problemas localizados posteriormente en el pie. Los grandes responsables de la disminución del flujo arterial en este nivel son la aterosclerosis y las calcificaciones (21). No obstante, en ocasiones estas alteraciones de flujo arterial no son representadas únicamente por disminuciones de este, sino que pueden ser debidas a cambios inflamatorios y producir un aumento del flujo. Un aumento de flujo arterial con origen inflamatorio en las extremidades inferiores también puede implicar consecuencias a nivel podal.

I.1.5.1. Alteraciones inflamatorias

La inflamación se considera una respuesta adaptativa en los animales (23), y su mecanismo se basa en una interacción compleja de mediadores moleculares con las células, en el que numerosos factores están involucrados, incluyendo el estadio del proceso inflamatorio, el tejido involucrado (24), o la naturaleza aguda o crónica del proceso (25). Este proceso implica un aumento de la permeabilidad vascular, una migración activa de células sanguíneas y el acceso de los constituyentes del plasma al tejido lesionado, teniendo este cúmulo de factores un rol crucial en el desarrollo de la aterosclerosis (26). En el caso de lesión vascular, la inflamación y la coagulación sanguínea son parte del mecanismo principal de protección del cuerpo, en el cual se activan las células del sistema inmunitario, células endoteliales y plaquetas, liberando mediadores pro-inflamatorios, moléculas de adhesión, receptores celulares, proteasas, inhibidores y leucocitos entre otros (27).

Tras una lesión, el primer proceso que activa el cuerpo es la coagulación sanguínea, que logrará minimizar la extravasación sanguínea local. La cascada de la coagulación se activa a través de caminos intrínsecos y extrínsecos, desencadenando agregación plaquetaria y la formación de un coágulo. Cuando se logra el equilibrio homeostático, se da lugar el proceso inflamatorio (24).

En un proceso inflamatorio, el tipo de célula predominante en las primeras 24-36 horas tras la lesión son los neutrófilos, los cuales acuden desde la sangre circulante al lugar de lesión a través de los procesos de marginación y diapédesis, y una vez allí, mediante fagocitosis, eliminarán los cuerpos extraños, bacterias, células muertas y residuos derivados de la sustancia extracelular (18,28). Otras células presentes en esta fase son los mastocitos, quienes liberarán gránulos con enzimas,

histamina y otras aminos activas, que serán los responsables de los signos característicos de la inflamación: rubor, calor, tumor y dolor.

Posteriormente, a partir de las 48-72 horas, continúa el proceso de fagocitosis, pero esta vez a cargo de los monocitos (precursores de los macrófagos), los cuales generarán sustancias que activarán queratinocitos, fibroblastos y células endoteliales como los factores de crecimiento tisular como TGF- β (factores de crecimiento transformante beta), TNF- α (factores de necrosis tumoral), FGF (factores de crecimiento fibroblástico), entre otros (29).

Es común observar este proceso inflamatorio en numerosas patologías, tales como esguinces ligamentosos, entesopatías diversas y afectaciones inflamatorias articulares relacionadas con procesos mecánicos degenerativos o con procesos de tipo reumatológico, así como afecciones inflamatorias de la piel y de los tejidos blandos. Los procesos infecciosos pueden también condicionar fenómenos de inflamación e hiperemia en los tejidos afectados. Los procesos inflamatorios conllevarán inexorablemente modificaciones en la perfusión de los tejidos.

1.1.5.2. El Pie Diabético y su relación con la perfusión sanguínea

La DM es considerada uno de los principales problemas de salud mundial, debido a su elevada prevalencia, su amplio coste económico y a su elevada tasa de mortalidad prematura (30). La DM es reconocida como la causa más común de amputaciones no traumáticas de miembros inferiores en el mundo occidental, siendo los diabéticos 20 veces más vulnerables a requerir una amputación que el resto de la población (31,32).

Esta patología tiene como característica común la elevación de la glucemia producida por alteraciones en la secreción de insulina (16), que genera situaciones de hiperglucemia que, al prolongarse en el tiempo, podrían asociarse con la aparición y progresión de diferentes formas clínicas de enfermedad vascular (33).

Las situaciones de hiperglucemia mantenidas a largo plazo, pueden ser responsables del daño irreversible del endotelio vascular, en el que diversos mecanismos parecen estar implicados en el proceso. Por un lado, el aumento de la concentración de glucosa en el interior de las células, seguido por un incremento de flujo hacia el interior de la célula, produce alteraciones en la membrana celular. A su vez, el proceso fisiológico de la glucosilación no enzimática se presenta de manera acelerada

en la DM, modificando la estructura, las propiedades físico-químicas y las funciones biológicas de las proteínas plasmáticas y de las proteínas tisulares (16). Con esta referencia, el porcentaje de glucosilación de las proteínas es empleado como índice del control glucémico del paciente a largo término, siendo la Hemoglobina la proteína de referencia en la evaluación del diabético en la práctica clínica. Del mismo modo, cuando la cantidad de glucosa en sangre se mantiene elevada durante un periodo de tiempo, los productos resultantes inestables de la glucosilación se tornan estables de manera irreversible, convirtiéndose en productos finales de la glucosilación (internacionalmente conocidos como AGE: Advanced Glycosylation End Product), que no volverán a convertirse en los sustratos originales. Estos AGE, son los que parecen influir de manera preponderante en la alteración vascular observada en la DM, debido a que se acumulan a largo plazo sobre proteínas estructurales como el colágeno, hasta que finalmente se manifiestan los síntomas por la acumulación de estos sustratos.

Por este motivo, cada vez se encuentra mayor evidencia de que la contribución vascular en el pie diabético es mayor que la previamente conocida. Esto es importante porque, además de la neuropatía periférica, la enfermedad vascular periférica debido a aterosclerosis es potencialmente más vulnerable a necesitar de intervención terapéutica (34). En pacientes con DM, el tratamiento de la enfermedad macrovascular es clave para reducir las altas tasas de amputaciones observadas, particularmente expresadas como disfunciones a nivel de pequeños vasos, que podrían hacer a los diabéticos más vulnerables a los efectos macrovasculares propios de la enfermedad aterosclerótica. Pese a ello, la causa dominante de las complicaciones del pie diabético parece estar relacionada con las alteraciones en la perfusión microcirculatoria más que en la macrocirculación. Principalmente en estos pacientes, el riesgo de desarrollar ulceraciones, infecciones e incluso amputaciones, aumenta exponencialmente, siendo primordial contar con técnicas de evaluación de la perfusión sanguínea precisas, capaces de proporcionar información sobre el estado de la perfusión en los tejidos, en aras de prevenir y/o solventar precozmente cualquier alteración que pudiera poner en riesgo el estado nutricional de los tejidos del pie.

El interés que suscita este hecho para los profesionales de la salud es innegable, especialmente para el podólogo, a quien acuden los pacientes cuando las manifestaciones clínicas ya son evidentes como en el caso de una úlcera. Se estima que al menos el 15% de los pacientes diabéticos desarrollarán una úlcera en el pie a lo largo de su vida, y del 14 al 43% requerirán amputación (12). La tasa de supervivencia al año tras amputación mayor oscila entre el 50 y el 60%.

La neuropatía diabética, el estrés mecánico, las alteraciones en el flujo sanguíneo, están involucradas en la patogénesis de las ulceraciones del pie diabético. Estos factores interactúan con la microcirculación, generando un fallo en el flujo sanguíneo capilar de la piel. A parte de otros factores, la oxigenación reducida de la piel y tanto la neuropatía sensorial como autonómica, incrementan el riesgo de ulceraciones del pie (35).

A pesar de los avances en el conocimiento y tratamiento de la DM, y sus complicaciones asociadas, el pie diabético sigue siendo un problema importante. No obstante, pese a que el tratamiento es esencial para la curación de la úlcera, la detección precoz de la alteración en la perfusión de los tejidos es un punto clave que debería ser conocido de manera extensa para prevenir ulceraciones, amputaciones y síntomas derivados del déficit de riego sanguíneo. Un mejor entendimiento de las alteraciones específicas microvasculares en la DM podría ser útil en consolidar conceptos involucrados en la patogénesis del pie diabético, motivo por el cual los colectivos profesionales, en especial el de podólogos, debería constar de un amplio abanico de técnicas capaces de cuantificar el grado de alteración de estas estructuras, especialmente con pruebas de imagen que permitan entender el estado en el que se encuentra el paciente, y que a su vez permitan prevenir complicaciones, y encontrar el mejor abordaje terapéutico a aplicar cuando la patología ya se ha instaurado. No obstante, previo a ello es esencial conocer en profundidad los parámetros de normalidad de la vascularización del pie, los cuales resultan primordiales para entender mejor los cambios patológicos producidos por las diversas enfermedades que pueden modificar su estado circulatorio.

De este modo, cuando se pretende examinar la microvascularización, existen métodos simples para reconocer los signos clínicos de la perfusión periférica. Cuando existe una disminución de la perfusión, es usual encontrar ciertos signos como disminución de la temperatura, palidez, piel moteada y sudada, con un incremento del tiempo del llenado capilar (36). En particular, la temperatura de la piel y el tiempo de llenado capilar son considerados como una medida de perfusión periférica, la cual puede verse alterada tanto por disminución de la microvascularización, como por aumento de esta. Sin embargo, los profesionales de la salud, especialmente los podólogos, no han de descartar la realización de una rigurosa y minuciosa anamnesis al paciente.

I.2. Evaluación de la vascularización

Dada la importancia de una correcta perfusión tisular para la vitalidad de los tejidos, existen numerosas técnicas que permiten objetivar el estado de la perfusión, las cuales se expondrán a continuación. No obstante, pese a que las alteraciones de la perfusión tisular puedan deberse a cambios en la microcirculación sanguínea, no debe descartarse la presencia de alteraciones en la macrocirculación que desencadenen problemas en la perfusión tisular, debido a que si la sangre arterial no es capaz de fluir adecuadamente por las arterias principales, el lecho capilar de los tejidos recibirá menor aporte sanguíneo independientemente de que estructuralmente esté íntegro.

En este sentido, incluir en la anamnesis realizada al paciente, preguntas que indiquen la presencia de algún tipo de limitación al esfuerzo en la musculatura de las extremidades inferiores, o cualquier episodio de alteración en la marcha, caracterizados por fatiga, dolor o parestesias, especialmente en la zona de las nalgas, muslo, gemelos o en el pie, así como una curación deficiente (o directamente no curación) de heridas en las piernas o en el pie, o presencia de dolor en reposo, debería alertar a cualquier clínico, y debería ser motivo suficiente para indagar con pruebas objetivas la presencia de algún tipo de alteración vascular, y más concreto de la perfusión tisular.

De este modo, según las recomendaciones del Colegio Americano de Cardiología (ACC) y de la Asociación Americana del Corazón (AHA) (37) los componentes clave del examen físico vascular en miembros inferiores son:

- Auscultación de ambas arterias femorales para valorar la presencia de soplos vasculares.
- Intensidad del pulso registrada numéricamente con: 0 (ausente), 1 (disminuido), 2 (normal), 3 (acelerado).
- Los calcetines y zapatos deberán ser quitados, se inspeccionará el pie: color, temperatura, integridad de la piel y áreas intertriginosas, y la presencia de ulceraciones (o historial de ulceraciones previo).
- Hallazgos adicionales que sugieran alteraciones vasculares en miembros inferiores: pérdida de pelo distal, cambios tróficos cutáneos, uñas hipertróficas.

Evaluación vascular

En el ámbito clínico, la evaluación del flujo sanguíneo es fundamental para la comprensión y la detección de la normalidad y anormalidad. En sujetos sanos, el transporte de sangre se mantiene constante y el flujo laminar prevalece, no siendo así cuando existe patología. El flujo no laminar está presente en diversas formas de enfermedad vascular, en las cuales las obstrucciones, estenosis o placas ateroscleróticas pueden generar alteraciones en la velocidad de flujo, y de este modo disminuir la eficiencia del transporte de sangre. Tanto las células endoteliales como los componentes de la sangre están expuestos al riesgo de hemólisis, activación plaquetaria y formación de trombos cuando este flujo conlleva oscilaciones en la velocidad (38). De este modo, la detección precoz de estas alteraciones en la vascularización resulta primordial para enfocar correctamente el diagnóstico y tratamiento en pacientes con afectación vascular.

Con este propósito, para la evaluación de la vascularización existen numerosas herramientas de elevada utilidad como el EcoDoppler, la presión parcial de oxígeno de los tejidos, la TC (Tomografía Computarizada), la angiografía o la angiografía por Resonancia Magnética (ARM) con contraste, entre otros.

A continuación serán descritos los métodos de evaluación vascular empleados con más frecuencia para la evaluación de la macrovascularización y microvascularización.

I.2.1. Métodos para la evaluación macrovascular

Índice Tobillo-brazo

El índice tobillo-brazo (ITB) es un tipo de evaluación tradicional no invasiva de la enfermedad arterial periférica, concretamente un ratio de las presiones sistólicas registradas por Doppler en las extremidades superiores e inferiores.

Los individuos sanos presentan valores de ITB entre 1.00 y 1.30 (39). Un ITB menor a 0.9 es aproximadamente 70% sensible y 95% específico de enfermedad arterial (40). El ITB mide el ratio de la presión sistólica de la sangre obtenido en el tobillo (el lugar donde se obtiene la mayor presión que provenga de la arteria dorsal del pie o arteria Tibial posterior) a la presión máxima de la arteria

braquial. Un ITB de 1.0 a 1.3 se considera normal, un ITB entre 0.9 y 1.0 está en el límite para ser considerado patológico, y un ITB menor a 0.9 es diagnóstico de enfermedad arterial periférica de extremidades inferiores (40).

De este modo, en la literatura científica se encuentran recomendaciones como la del International Working group on the diabetic foot, quienes establecen que en ausencia de pulso en el pie, el índice de presión tobillo-brazo podría considerarse como una prueba fiable, económica y rápida para evaluar el flujo sanguíneo arterial (10). Del mismo modo, la elevación progresiva de la pierna hasta percibir ausencia de flujo sanguíneo, o la presión en el lecho ungueal del primer dedo del pie son pruebas que permiten la detección de alteraciones que podrían evidenciar enfermedad vascular. Pese a ello, falta por esclarecer el grado de precisión que ofrecen estas pruebas para detectar cambios en la vascularización de miembros inferiores en sujetos.

No obstante, debido a su naturaleza no invasiva, así como los bajos riesgos y costes, hacen que el ultrasonido dúplex sea frecuentemente la modalidad de imagen primaria más usada en la evaluación vascular. Sin embargo, la angiografía con TC y la angiografía con RM están reemplazando esta técnica como un método de imagen secundario rutinario ya que permiten la evaluación no invasiva de la localización y extensión de las lesiones vasculares y permiten precisar el plano del tratamiento endovascular o quirúrgico (41).

Ecografía Doppler dúplex

Esta técnica es considerada la técnica de referencia en la evaluación no invasiva vascular, combina la imagen arterial con ultrasonidos en modo B, con el análisis del flujo sanguíneo con Doppler para evaluar el estado del flujo arterial en miembros inferiores (42–45). Sin embargo, el análisis del flujo podría estar limitado por la incapacidad del ultrasonido de penetrar en calcificaciones severas arteriales, una característica típica de los vasos infrapoplíteos en la DM (44).

Análisis de la morfología de la onda Doppler

La señal trifásica arterial producida por el flujo sanguíneo en las arterias de los miembros inferiores sin una enfermedad significativa podría evidenciarse visual o auditivamente con un altavoz (46). La pérdida o disminución de las ondas significa la presencia de enfermedad proximal significativa en la zona evaluada (47–49). En la DM, la calcificación arterial y la neuropatía periférica podrían influenciar los resultados.

Angiografía por Resonancia Magnética (ARM)

El término angiografía hace referencia a la visión de la anatomía vascular empleando un medio de contraste. El medio de contraste cuando se realiza ARM es el propio flujo de sangre, el cual se visualiza formando un mapa de flujo tridimensional, el cual aporta información tanto patoanatómica como patofisiológica (50).

Las primeras imágenes de ARM sin contraste se obtuvieron con la técnica de tiempo de vuelo “Time Of Flight” o TOF (por su sigla en inglés), en la cual, por el fenómeno de flujo entrante, la sangre en movimiento conservaba la señal en los vasos no influenciados por los pulsos de radiofrecuencia (RF) repetitivos o de saturación (para suprimir señal) aplicados a los tejidos estáticos sobre las zonas de interés (ROI) (51).

En los últimos años han surgido nuevos métodos de ARM tales como la ARM contrastada mediante el uso de medios de contraste paramagnéticos (Gadolinio) y más recientemente nuevas opciones de ARM sin contraste como la ARM “Arterial Spin Labeling” o ASL (por su sigla en inglés), debido a la existencia de un mayor riesgo de complicaciones en pacientes con disfunción renal o hepato-renal al emplear contrastes paramagnéticos (52). La importancia este tipo de técnicas sin contraste radica en el hecho de evitar el uso de compuestos de gadolinio con el fin de eliminar el riesgo de desarrollar fibrosis sistémica nefrogénica, además de evitar las molestias de la venopunción y los posibles eventos adversos asociados, a la vez que se reducen los costos de la prueba.

Entre las limitaciones presentes en las técnicas de ARM que tradicionalmente han sido empleadas, se incluyen pobre sensibilidad a flujo turbulento o en el plano de corte, lo que conlleva a sobreestimación de estenosis, campo de visión limitado, no selectividad de arterias y venas, baja resolución espacial, saturación y no visualización de lechos distales (51).

La técnica de ARM ASL es un método diseñado para marcar los espines sanguíneos y así crear un contraste endógeno, la sangre, o para saturar en regiones seleccionadas la señal de los vasos y así permitir que otros territorios vasculares no marcados puedan verse selectivamente (53,54).

De este modo, se han desarrollado tres formas de marcar los espines sanguíneos, que son: ARM ASL "Flow-in", ARM ASL "Flow-out" y ARM ASL "Tag on/off" (51). Con el objetivo de obtener los mejores resultados, los pulsos de ASL se incluyen dentro del diseño de las secuencias b-SSFP "Balanced Steady State Free Precession" o FSE "Fast Spin Echo" (por sus siglas en inglés) (51). Otros nombres técnicos y comerciales con los que se pueden encontrar estas secuencias son: TimeSLIP "Spatial Labeling Inversion Pulse", NATIVE TrueFISP e IFIR "Inflow Inversion Recovery".

La técnica de ARM ASL "Flow-in" emplea la secuencia b-SSFP 3D con pulsos de RF de inversión espacialmente selectivos, los cuales pueden ubicarse libremente como una banda o "slabs" sobre el territorio vascular que se quiere estudiar, con el fin de saturar y así disminuir la señal de los tejidos no deseados; mientras que aquellos vasos sanguíneos que siguen conservando la señal de zonas no influenciadas por los pulsos de ASL recogen alta intensidad, ilustrando de esta manera el árbol vascular, evitando la administración de contraste paramagnético, pero conservando alta resolución espacial, aún de vasos distales tortuosos sin el fenómeno de saturación y la pérdida de señal observado en la ARM TOF (51).

En el método de ARM ASL "Flow-out" se usa la secuencia FSE 3D con saturación grasa y dos pulsos ASL, siendo el primero de ellos idéntico al aplicado en la secuencia previamente descrita, y el segundo, específico sobre el principal vaso suministrador que irriga los lechos distales que se está examinando, para de este modo marcar únicamente la sangre que sale del volumen selectivo con toda su señal dibujando las ramas distales (51).

En la técnica ARM ASL "Tag on/off" son imprescindibles dos tipos de adquisiciones, ya sea en FSE 3D o b-SSFP 3D, la primera de ellas empleando un pulso o "slab" de marcación ASL proximal al lecho vascular que se está examinando para suprimir la señal de los vasos, y la segunda sin este pulso. El uso de esta secuencia implica un mayor tiempo al ser necesarios dos tipos de adquisiciones para su obtención, además de ser más vulnerable a la presencia de artefactos de pobre sustracción debido al movimiento entre las dos adquisiciones (51), aunque su ventaja es que no depende de tiempos de inversión muy específicos para que permita visualizar los vasos más distales.

La técnica de ARM ASL no contrastada, se basa en el uso de un único pre-pulso de inversión sobre la región vascular que se va a estudiar, con el objetivo de suprimir la señal del tejido de fondo, mientras que la sangre que viene de áreas no saturadas con toda su magnetización conserva alta intensidad en la secuencia de b-SSFP 3D. A este método se le conoce con el nombre de Angiografía b-SSFP 3D con marcación sanguínea de flujo entrante o ASL "Flow-In".

No obstante, en la actualidad es posible contar con nuevas herramientas como los equipos de 3T, mejores secuencias de pulso, antenas de alta densidad y adelantos en la adquisición de datos mediante la imagen paralela, que permiten disminuir el tiempo de examen o mejorar la resolución espacial si se compara con las técnicas convencionales no contrastadas de TOF, contraste de fase y otras técnicas utilizadas anteriormente (51). Estos adelantos han logrado el desarrollo y la reevaluación de la utilidad clínica de la ARM no contrastada en pacientes vulnerables a la administración de contrastes exógenos paramagnéticos.

Secuencias de contraste de fase en RM

La RM con contraste de fase es una técnica frecuentemente empleada en cardiología para la cuantificación precisa del flujo sanguíneo (55). Se fundamenta en la variación en la fase de rotación de los espines en movimiento, respecto a otros sin movimiento sometidos a un mismo gradiente magnético (56). En las imágenes obtenidas con esta secuencia, es posible cuantificar el volumen de flujo, la velocidad y su dirección. Aquellos espines que permanecen estacionarios se visualizan en color gris, y en función de la dirección por la que fluyan se verán más brillantes o más oscuros (55). La medición de la velocidad y del flujo se realiza con software específico, que permite definir ROIs alrededor del vaso sanguíneo a evaluar. Entre sus aplicaciones clínicas se encuentran la evaluación de coartaciones aórticas, cuantificación del flujo de la arteria pulmonar o de las arterias cerebrovasculares (55), así como la cuantificación de la función cardíaca, la evaluación de malformaciones congénitas de shunts arteriovenosos o de enfermedades valvulares. No obstante, aunque menos frecuentemente, la utilización de esta técnica para la cuantificación del flujo en vasos de menor calibre como en los miembros inferiores también ha sido descrita en la literatura (50,57–59).

Angiografía por Tomografía Computarizada (TC)

La angiografía realizada por TC es otro método de evaluación de la macrovascularización ampliamente utilizado por su corto tiempo de adquisición de imágenes, la precisión de sus cortes, su elevada resolución espacial y las mejoras técnicas que a lo largo de los últimos años han ido produciéndose en los dispositivos, capaces de representar todo el árbol vascular en un periodo corto de tiempo empleando relativamente poco contraste (60). Estudios recientes han descrito sensibilidades y especificidades cercanas al 98% en la detección de enfermedad arterial periférica, motivo por el cual es una herramienta de elevada utilidad (61,62). No obstante, entre sus desventajas se encuentran el uso de contrastes exógenos y la exposición a radiaciones ionizantes.

I.2.2. Métodos para la evaluación de la microvascularización

La perfusión, o el estado del aporte sanguíneo al lecho capilar, es vital para la homeostasis, y del mismo modo, para la vitalidad del tejido. En este sentido, la perfusión sanguínea no es más que el aporte de sangre a un determinado tejido. Con este mecanismo se asegura la llegada de nutrientes y oxígeno. La evaluación precisa de la perfusión permite obtener importante información diagnóstica en condiciones patológicas. A continuación se describen las técnicas más empleadas para la evaluación de la microvascularización tisular.

Tiempo de llenado capilar

El tiempo de llenado capilar es una sencilla técnica que permite reconocer de manera rápida y eficaz el grado de perfusión tisular de manera subjetiva. De hecho, esta técnica se ha incluido dentro de la evaluación en urgencias, donde un valor menor a 2 segundos es considerado normal. Esto se basa en el supuesto de que un retraso en el retorno de un color normal tras vaciar el lecho capilar mediante compresión, es debido a una disminución de la perfusión periférica (36). El tiempo de llenado capilar es una evaluación de la perfusión periférica validada, con variaciones significantes entre niños y adultos (63). Schriger y Baraff en un estudio de población normal, reportaron que las variaciones del tiempo de llenado capilar variaban con la edad y con el sexo (64). Encontraron que 2 segundos de tiempo de llenado capilar era normal en la mayoría de niños y adultos jóvenes, pero que los valores más bajos predominaban en las mujeres sanas (2,9 s), y en ancianos (4,5 s).

Gradientes de temperatura

La temperatura de la piel puede evaluarse subjetivamente utilizando la cara dorsal de la mano del examinador, debido a que estas áreas son más sensibles a la percepción de temperatura. Los pacientes se consideran que tienen extremidades frías si el examinador ha observado que así es, o que sólo las extremidades inferiores están frías a pesar de que las extremidades superiores estén más calientes, en ausencia de una enfermedad periférica vascular oclusiva (36).

La temperatura distal de las extremidades también ha sido relacionada con la circulación. Kaplan et al. compararon la temperatura cutánea de la extremidad distal (evaluada por examen subjetivo) con marcadores bioquímicos y hemodinámicos de hipoperfusión en adultos en UCI (65), encontrando que los pacientes con menor temperatura periférica tenían menor gasto cardíaco y mayores niveles de lactato sanguíneo, siendo marcadores de hipoxia tisular más severa.

Desde que en 1969 se describió la temperatura del primer dedo del pie como un indicador de shock circulatorio, los gradientes de temperatura corporal han sido usados como un parámetro de perfusión periférica (66). En presencia de una temperatura ambiental constante, un cambio en la temperatura de la piel es el resultado de un cambio en el flujo sanguíneo cutáneo. Los gradientes de temperatura periférica-ambiente y central-periférica puede reflejar mejor el flujo sanguíneo que la temperatura de la piel por si sola (67). La temperatura cutánea periférica se mide utilizando una prueba normal de temperatura sobre la cara ventral del primer dedo del pie. Este sitio es más conveniente para la evaluación de la temperatura periférica porque es distal y no hay una producción local de calor. La conducción del calor a la piel por la sangre también se controla por el grado de vasoconstricción de las arteriolas y las anastomosis arteriovenosas. El aumento de flujo sanguíneo provoca un aumento de temperatura, que es conducido desde zonas profundas a superficiales, donde una reducción en el flujo sanguíneo disminuye la conducción de calor desde las estructuras internas (68).

Tensión de oxígeno Transcutáneo (TcPO₂)

Esta técnica refleja el estado local de la perfusión microvascular, y se fundamenta en que el oxígeno desde los capilares se difunde a través de un área pequeña de piel localmente caliente, y se mide gracias a un electrodo de plata situado encima de la piel (36). La presión parcial de oxígeno refleja la presencia de enfermedad arterial y podría ser un predictor de ulceraciones del pie y amputación. Los valores generalmente están disminuidos en pacientes con DM.

Fotopletismografía

Esta técnica permite detectar de manera no invasiva los cambios de volumen sanguíneo en el lecho microvascular de los tejidos (69). La luz, que generalmente proviene de una fuente de luz infrarroja, es reflejada por los glóbulos rojos del lecho cutáneo vascular (frecuentemente en el lóbulo de la oreja, el dedo índice, los pulgares o el primer dedo del pie), y es detectada mediante un sensor (70), permitiendo el estudio de los cambios en el volumen sanguíneo con cada latido cardíaco, la termorregulación o la actividad vasomotora. Sus aplicaciones clínicas incluyen la monitorización de la saturación de oxígeno sanguíneo, la frecuencia cardíaca o la presión sanguínea. El patrón en el primer dedo es normalmente bifásico durante el ciclo cardíaco pero disminuido en la enfermedad arterial, por tanto desde el punto de vista de la evaluación de la vascularización periférica, esta técnica es especialmente interesante, pudiendo ser empleada para la detección de enfermedad vascular debido a que el pulso periférico tiende a retrasarse y disminuirse en presencia de arteriopatía, y a su vez para detectar la re-perfusión (por ejemplo con la presión del primer dedo). Las principales ventajas que presenta son su bajo coste y su no invasividad (71).

Tests menos utilizados clínicamente:

Laser Doppler

El Láser Doppler se fundamenta en el reflejo de luz láser que se dispersa con el movimiento de los glóbulos rojos, una proporción de la cual es reflejada de vuelta al detector. El cambio en la frecuencia de la luz reflejada depende de la velocidad y número de glóbulos rojos (72). El método puede analizar el flujo en pequeños grupos de capilares a profundidades selectas de la piel, o en áreas de imagen

más amplias, y es particularmente sensible en medir cambios en la perfusión (por ejemplo, en la enfermedad arterial periférica). La principal ventaja de esta técnica es su elevada sensibilidad en la detección y cuantificación de cambios en el flujo sanguíneo cutáneo en respuesta a estímulos. No obstante, su utilización no permite medir valores absolutos de perfusión.

Videomicroscopía capilar

Este método permite la visualización directa de la perfusión de un número muy pequeño de capilares y arteriolas dando información de las variaciones de la perfusión capilar en la enfermedad. El test generalmente se realiza en el pliegue de la uña.

Resonancia Magnética

Desde un punto de vista histórico, la radiología ha ofrecido principalmente modalidades de imagen morfológicas, sin embargo, en las últimas décadas se han desarrollado nuevas técnicas de evaluación de la perfusión capaces de determinar también la fisiología de ciertos procesos. Esta información no sólo es útil en el ámbito clínico, sino que también contribuye a la mejora de la comprensión de procesos fisiológicos (57).

La RM ha emergido como una herramienta de elevada utilidad para la evaluación de la perfusión del tejido, y posee una fuerte capacidad diagnóstica y pronóstica. La perfusión por RM se refiere a técnicas desarrolladas y empleadas para la obtención de medidas no invasivas de parámetros hemodinámicos. En los últimos años se han desarrollado dos técnicas de RM que han mostrado ser útiles en el contexto clínico y beneficiosas para el diagnóstico: estas son la RM de susceptibilidad dinámica al contraste, que utiliza un trazador exógeno que discurre a través del entramado capilar de los tejidos que se rastrea y analiza, y el marcaje del espin arterial (ASL), que utiliza un trazador endógeno empleando los protones de agua magnéticamente etiquetados como marcadores. En ambos casos, el trazador empleado para medir la perfusión no es difusible, y tampoco es capaz de metabolizarse ni absorberse por el tejido que atraviesa.

Técnica Arterial Spin Labelling

ASL es una técnica de RM no invasiva que permite hacer mediciones cuantitativas de la perfusión. La no-invasividad de la ASL lo convierte en un método muy seguro para realizar estudios de perfusión en sujetos sanos y en grupos de pacientes que requieran seguimientos reiterados. Este hecho es especialmente importante en pacientes con condiciones concretas, como el fallo renal, o en poblaciones pediátricas donde los trazadores radioactivos o los contrastes exógenos podrían estar contraindicados. Recientemente, el ASL ha ganado mayor aceptación clínica particularmente debido a estas ventajas, siendo empleada en diversos territorios corporales, especialmente en el cerebro, aunque más recientemente se ha extrapolado a miembros inferiores.

La evaluación con ASL se compone de dos pruebas: la imagen “etiquetada”, que es obtenida después de que los protones de la sangre arterial se “etiqueten” mediante pulsos de radiofrecuencia, más comúnmente invirtiendo la magnetización del protón de la sangre, y la imagen “control”, que se obtiene sin la perturbación de la magnetización de la sangre arterial. El flujo sanguíneo es entonces calculado por la diferencia de señales entre la imagen etiquetada y la control. Actualmente, la técnica gold standard para medir la perfusión del músculo esquelético es el experimento “microesférico”, el cual es altamente invasivo, porque requiere la inyección arterial y subsiguientemente la muestra arterial, así como una muestra del tejido. Un estudio que comparó el método microesférico y la ASL mostró una clara concordancia en el músculo de la pierna de la rata, mientras que la ASL ofrece mejor resolución espacial y temporal. Este hallazgo abre nuevas puertas a la investigación de esta técnica y a su aplicación, motivo por el cual también ha sido usada exitosamente para la medición del flujo sanguíneo en los músculos de las extremidades de sujetos humanos.

I.2.3 ASL como herramienta para la evaluación de la perfusión del pie

Se ha demostrado que la perfusión medida por RM empleando gadolinio como medio de contraste durante el ejercicio de flexión plantar discrimina a los pacientes con patología de los sujetos normales independientemente de la carga de trabajo, y se correlaciona bien con la distancia al caminar.

También se ha empleado esta técnica en un estudio de terapia de disminución lipídica en EAP donde se ha mostrado que la disminución de lipoproteínas de baja densidad no mejora la perfusión de los gastrocnemios en EAP. Una limitación importante del uso de gadolinio en los estudios de perfusión con RM es el riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica en pacientes con enfermedad renal crónica y una tasa de filtración glomerular $<30 \text{ ml/min/1.73m}_2$.

La técnica ASL es una técnica de RM que inicialmente se describió en la década de 1990, que es capaz de cuantificar la perfusión en términos espacio temporales sin el uso de contrastes exógenos. El agua de la sangre arterial recibe una magnetización longitudinal diferente de los tejidos que la rodean, disminuyendo la señal en T1. De este modo el agua magnéticamente etiquetada en la sangre arterial actúa como un trazador y la tasa que entra en el plano de imagen es medida. Así, se obtiene tanto una imagen etiquetada como una imagen control para aprovecharse de la sangre arterial que llega comparado con el tejido estático que la envuelve. El uso de ASL para medir la perfusión de los gastrocnemios en pacientes con enfermedad arterial periférica fue descrito por primera vez por Wu et al., quienes usaron una técnica de ASL continua mientras realizaban oclusión con torniquete en el muslo para medir la hiperemia reactiva post isquémica utilizando el pico de flujo hiperémico y el tiempo de perfusión necesario para llegar al pico.

Los principios básicos de la ASL

Hasta el momento, esta técnica ha sido casi exclusivamente empleada para obtener secuencias de la perfusión del tejido cerebral, pero apenas ha sido utilizada para valorar la perfusión sanguínea de otros tejidos como en el pie.

El ASL fue descrito por primera vez por Detre, et al. en 1992, cuando anunciaron los primeros resultados utilizando este nuevo método de evaluación de la perfusión cerebral (73). Los primeros experimentos con la ASL se realizaron empleando una secuencia de eco spin para adquirir imágenes coronales a capas del cerebro del ratón (74). El pulso de saturación fue continuamente aplicándose

a un plano en el cuello durante un periodo de relajación de 2 segundos. Esto sirvió para etiquetar magnéticamente la sangre a medida que circulaba por las arterias que suministraban irrigación al cerebro. Cuando se consigue una perfecta saturación, la magnetización de la sangre etiquetada es cero inmediatamente después del etiquetado.

A lo largo de la adquisición de imágenes, la intensidad de la señal medida con un pixel determinado se atenúa de acuerdo con el número de espines etiquetados que hubieran atravesado dicho pixel, con la observación del corte (obviando toda relajación longitudinal de la sangre etiquetada siguiendo la saturación) hasta que la sangre actuara para reducir la magnetización longitudinal antes de la excitación inicial previa a la lectura de la imagen. Esta adquisición se conoce como imagen "etiquetada" (54).

Los continuos pulsos de saturación inducidos por la transferencia de la magnetización provocan un efecto en la imagen. Para diferenciar los dos efectos y extraer la señal derivada de la perfusión, era necesario adquirir una imagen con efectos de la transferencia de la magnetización idénticos, siendo imprescindible obtener una imagen con efectos idénticos de transferencia de la magnetización aunque no con el peso de la perfusión. Esto se conoce como adquisición control. Es entonces cuando el pulso de saturación se aplica fuera de la cabeza, de manera que la imagen del corte sea equidistante entre la etiqueta y el plano control. Asumiendo los planos de saturación (simétricos respecto la imagen plana) inducen efectos idénticos en la transferencia de la magnetización en el corte estudiado, una simple substracción de las adquisiciones de las capas etiquetada y control permiten una imagen de perfusión. A pesar de que esta aproximación a la cancelación de la transferencia de la magnetización se conoce como efectiva, no permite la adquisición de multi-capas.

La transferencia de la magnetización es una consideración siempre presente en el ASL. Con la aplicación previa, esta transferencia de la magnetización podría modificar significativamente la señal y confundirse con la cuantificación de la perfusión. Los protones móviles tienen tiempos suficientemente largos de la secuencia de relajación T2 para asegurar que la señal transversa no decae completamente entre el tiempo de excitación y de adquisición, donde tiene lugar la codificación espacial. Los protones asociados con las macromoléculas y las membranas tienen un corto T2 (menor a 1ms), de manera que no contribuyen directamente a la señal medida en los tiempos típicos de ecos. Sin embargo, el intercambio de magnetización entre el móvil y los protones macromoleculares podrían influenciar el estado del espín al móvil o a los protones del líquido,

afectando a la señal medida. En la mayoría de experimentos de ASL, se aplica un pulso de etiquetado/control fuera de la resonancia, lo cual preferentemente satura los espines macromoleculares debido a las formas de las líneas de la amplia absorción. De este modo, el pulso de etiquetado/control fuera de la resonancia indirectamente afectará a la magnetización de los protones móviles los cuales reducirán significativamente la señal medida.

Utilidad clínica de la ASL

La evolución que ha seguido la técnica ASL desde su origen en 1992 ha sido notable, habiéndose desarrollado cada vez nuevas secuencias con mejoras técnicas para la cuantificación de la perfusión. Sin embargo, pese a su predominante uso en la evaluación de la perfusión cerebral (75), en la literatura científica existen escasas descripciones del uso de esta técnica para la evaluación de la perfusión en otras localizaciones, como en los gastrocnemios o el pie (35,39,76,77). Pese al reciente uso de esta técnica en el sistema musculoesquelético, queda mucho por estudiar y profundizar, siendo aún un reto para investigadores y clínicos.

Desde un punto de vista clínico, los pacientes a los que se les va a realizar una revascularización de los angiosomas tienen significativamente mejor curación de las heridas y preservación de la extremidad (33,78). La utilización de una técnica de RM sin contraste para evaluar la perfusión para obtener un mapa de la perfusión del músculo esquelético del pie, obteniendo una imagen de la perfusión del pie basada en los angiosomas con RM, podría dar información muy útil que permitiera cuantificar el grado de perfusión existente en los tejidos del pie. El mapa de perfusión de angiosomas obtenido con RM podría ser sensible a las alteraciones de la microcirculación en la musculatura del pie, y podría ser una manera objetiva de cuantificar la perfusión sanguínea en el pie de cualquier individuo, incluyendo aquellos que presenten patologías isquémicas, pudiendo abarcar del mismo modo al pie diabético, o al sujeto sin patología.

Para ello, la determinación de unos valores de referencia que distingan a sujetos con patología de sujetos sanos podría ser inequívocamente de elevada utilidad para el diagnóstico clínico y la prevención de lesiones a posteriori. El desarrollo de la imagen digital ha permitido la obtención de imágenes de gran calidad y a su vez con una elevada cantidad de información. El desarrollo de las nuevas tecnologías ha mejorado todavía más las imágenes utilizadas para diagnosticar y guiar el

tratamiento de numerosas enfermedades. Por este motivo, las pruebas de imagen que, tras ser procesadas permiten la cuantificación de diversos parámetros, son una potente herramienta capaz de proporcionar valiosa información clínica mediante la obtención de biomarcadores, los cuales han surgido de la sinergia entre las imágenes digitales y su procesamiento computacional. Estos procedimientos permiten la extracción de las imágenes médicas de información cuantitativa que no puede detectarse ni medirse visualmente en las imágenes originales.

Determinación de biomarcadores

El uso de los biomarcadores abre el campo de la imagen tradicional a otras disciplinas como la ingeniería o la física (79). Este desarrollo sobre las imágenes o señales permite visualizar y medir procesos físicos y biológicos a partir de modelados tridimensionales de un ROI de un paciente concreto.

Los biomarcadores de imagen se definen como una característica extraída de las imágenes adquiridas de un sujeto, que puede medirse de forma objetiva y que se comporta como un indicador de proceso biológico normal, una enfermedad o una respuesta a una intervención terapéutica (80). Desde parámetros de tamaño o forma de una lesión hasta la aplicación de modelos computacionales avanzados, se ha demostrado recientemente que los biomarcadores de imagen ofrecen una información complementaria muy útil para el diagnóstico radiológico tradicional para establecer la presencia de una alteración o lesión, medir su situación biológica, definir su historia natural y progreso, estratificar las anomalías en fenotipos y evaluar los efectos de un tratamiento.

Los biomarcadores pueden ser extraídos a partir de cualquier modalidad de imagen para diagnóstico pero entre todas ellas la RM destaca por su gran versatilidad para estudiar tejidos y procesos. Los biomarcadores presentan una doble vertiente en el análisis cuantitativo de los datos. Por una parte permiten cuantificar variables numéricas que representan y caracterizan diferentes parámetros extraídos de las imágenes médicas, relevantes para una enfermedad o proceso y por otro lado permiten analizar la distribución visual del biomarcador en la muestra de tejido mediante su representación visual. Estas imágenes se generan para representar gráficamente los valores de

cada uno de los biomarcadores o parámetros calculados a partir del postproceso de las imágenes originales adquiridas.

Implicación para la podología

A lo largo de esta disertación, se ha pretendido justificar la importancia de ser capaces de detectar y objetivar los valores de perfusión existentes en los tejidos del pie, debido a la gran cantidad de complicaciones que puede producir su alteración. Sin ir más lejos, uno de los problemas circulatorios que mayor tasa de amputaciones reporta cada año es la isquemia crítica de miembros inferiores, la cual se origina desde una arteriopatía que puede estar presente en numerosos niveles, pero que sin duda su pronóstico quedará determinado por el estado de las arterias más distales (81). De hecho, una de las consultas más frecuentes en el ejercicio profesional del podólogo estriba en torno al eje a las alteraciones de perfusión tisular. Las alteraciones en el pie producidas por este tipo de modificaciones patológicas vasculares son muy usuales: desde alteraciones del trofismo de los anejos cutáneos como las uñas, edemas, e incluso úlceras que acaban cronificándose por un déficit del riego sanguíneo. No obstante, dada la escasa información referente al uso de esta técnica en el pie, se le ha dado una especial importancia a la descripción de los resultados obtenidos en sujetos sin patología, con el objetivo de conocer cómo es la perfusión del pie sano, sin pretender profundizar en las características propias de patologías específicas.

Desde el punto de vista de la podología, estas herramientas de medición implican un adecuado conocimiento de su utilización y su interpretación si realmente se pretende que aporten información clínicamente útil a la hora de averiguar el estado nutricional de los tejidos del pie. No obstante, la evaluación y cuantificación del origen del problema, permitiría a los profesionales de la salud, y en concreto al campo de la podología, disponer de información necesaria para poder entender los mecanismos que implican este tipo de complicaciones, y por ende, permitiría planificar estrategias terapéuticas más enfocadas al problema existente, especialmente si la herramienta para obtener dicha información no implica efectos secundarios ni riesgos para el paciente, siendo un procedimiento no invasivo, que no irradia al paciente y que no agrava ningún síntoma presente. El podólogo sería capaz de conocer de manera más profunda qué factor está motivando la inadecuada curación de heridas y úlceras, y de este modo proponer actuaciones directamente dirigidas a la causa vascular.

I.3. ESTADO ACTUAL DEL TEMA: El uso de la ASL en el estudio de la perfusión de los tejidos del pie.

El uso de la RM en la valoración de la perfusión tisular del pie tradicionalmente ha sido monopolizado por técnicas que emplean agentes de contraste, y mediante el uso de secuencias que permitan evaluarla y que ofrecían buenos resultados, aunque a su vez, numerosos efectos secundarios y riesgos innecesarios en poblaciones que de por sí presentan complicaciones en otros sistemas. No obstante, el uso de la técnica sin contraste de RM empleando la secuencia ASL es relativamente novedoso. En la última década, los estudios que incluían este tipo de metodología han despertado, y aunque este tema continúa siendo reciente, se observa un aumento de las investigaciones que la emplean.

Con el objetivo de conocer el estado del arte en el campo de la RM con la secuencia ASL para evaluar la perfusión tisular del pie, se realizó una revisión bibliográfica sistemática, examinando los métodos, hallazgos y procedimientos llevados a cabo en otros estudios para así poder plantear una propuesta de protocolo de evaluación con RM empleando la secuencia ASL y lograr de este modo poner en práctica esta técnica con los recursos disponibles.

Estrategia de búsqueda

En julio de 2015 se emplearon las bases de datos PubMed (Medline), ScienceDirect, Cinahl, ProQuest, ISI Web of Knowledge y Embase. En todas ellas, se establecieron como límites de las búsquedas el idioma (inglés), el tipo de población estudiada (seres humanos) y la disponibilidad del texto completo, sin establecerse un límite temporal de publicación (fig. 2). La estrategia de búsqueda se individualizó para cada base de datos, planteándose 5 grandes grupos de palabras clave, los cuales abarcarían los términos necesarios para alcanzar todos los estudios que investigaran el tema.

Los operadores booleanos “OR” y “NOT” se emplearon para establecer las diversas opciones dentro de cada grupo, mostrando la siguiente estructura:

1- Todos aquellos términos y sus posibles variantes relacionadas con la secuencia, como: (*ASL OR arterial spin labelling OR MRI non-contrast) = **Grupo I**

2- Todos aquellos términos y sus posibles variantes relacionados con el tipo de intervención, como: (muscle perfusion OR muscle blood flow OR microvascular flow OR flow* OR *perfusion) = **Grupo II**

3- Todos aquellos términos y sus posibles variantes relacionados con la patología, (normal OR diabet* OR peripheral arterial disease OR PAD OR angiosom*) = **Grupo III**

4- Todos aquellos términos y palabras relacionados con la técnica de RM, como: (Magnetic Resonance OR MRI OR *MR*) = **Grupo IV**

5- Todos aquellos términos que no abarcaran la secuencia ASL de RM sin contraste en la perfusión del pie como: (gadolinium NOT contrast NOT TcPO₂ NOT ultrasound NOT doppler NOT CT NOT brain NOT cerebral NOT upper limb) = **Grupo V**

Tras la conformación de los 5 grupos de términos, se combinaron mediante el empleo de los operadores booleanos “AND” y “NOT”, obteniendo la siguiente sintaxis: (Grupo I) **AND** (Grupo II) **AND** (Grupo III) **AND** (Grupo IV) **NOT** (Grupo V) que se ajustó para cada una de las bases de datos consultadas.

Criterios de inclusión

Tipo de estudios: Se incluyeron aquellos estudios que describieran la técnica de RM con la secuencia ASL y evaluaran la perfusión tisular del pie, abarcando revisiones sistemáticas, estudios de validación y estudios de cohortes prospectivos.

Tipo de participantes: Se incluyeron estudios que emplearan poblaciones sin patología y/o diabéticos y/o con enfermedad arterial periférica, sin límite de edad. Debido a la escasez de estudios específicos de valoración de la perfusión del pie, no se restringieron de la selección otros estudios que evaluaran mediante la misma técnica la musculatura de la pierna, en concreto del tríceps sural, debido a que algunos estudios realizaron evaluaciones en dicho nivel y se consideró relevante incluirlos.

Recogida y análisis de los resultados

La recolección de estudios se llevó a cabo de manera independiente por dos revisores, quienes emplearon los criterios de selección para la inclusión de estudios considerados relevantes para esta revisión. La selección se realizó sobre los resúmenes, títulos y palabras clave de los artículos encontrados en las diversas bases de datos. Los estudios seleccionados se clasificaron en tres categorías: 1 (Seleccionado), 2 (No seleccionado), ó 3 (Cuestionable); para a continuación, ponerlos en común entre ambos revisores. En los casos en que existiera discrepancia de opiniones en la clasificación, un tercer revisor intervendría, aunque durante el proceso no llegó a ser necesario. Tras la selección de artículos, se realizó el mismo procedimiento esta vez mediante la lectura del texto completo, obteniendo los mismos resultados entre ambos.



Resultados

En la búsqueda inicial fueron seleccionados 16 artículos, cuyos resúmenes, título y palabras clave fueron examinados por los dos revisores independientes previamente citados. Al aplicarse los criterios de inclusión, se escogieron 13 artículos a los que se les efectuó un análisis del texto completo, de los que posteriormente se incluyeron 4 estudios que ostentaban los criterios necesarios para su inclusión en la selección, los cuales eran estudios descriptivos. En cuanto a los trabajos de revisión se incluyeron todos los estudios de actualización sobre la aplicación de RM sin contraste para la evaluación de la perfusión del pie, obteniéndose una revisión no específica de la secuencia ASL, debido a que únicamente se pretendió reconocer patrones y recoger información.

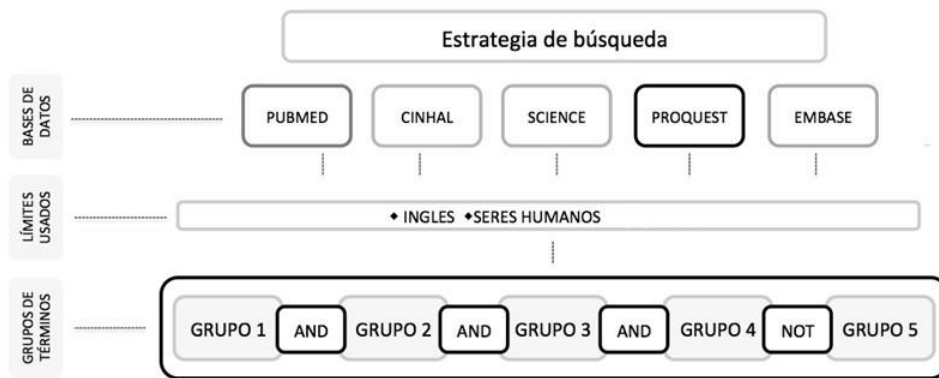


Figura 2. Esquema del proceso de selección de los trabajos científicos.

En cuanto a los estudios descriptivos seleccionados, se realizó un análisis, obteniéndose numerosos datos para su análisis posterior. Estos se plasmaron en la tabla 1 según el protocolo empleado, valoraciones o evaluaciones previas (instrumentos empleados, test, evaluaciones, mediciones) y parámetros de adquisición de imagen (parámetros de la RM, tipo de corte de las imágenes), y en la tabla 2, según el método de análisis de imagen y los resultados obtenidos.

Resultados en cuanto a la metodología de la evaluación

La práctica totalidad de estudios seleccionados emplearon en su protocolo de evaluación la realización de ejercicio (contracciones isométricas de la musculatura a evaluar) o emplearon un manguito de isquemia, con el objetivo de provocar una hiperemia reactiva para la posterior realización de la prueba de RM.

La mayoría de estudios coinciden con que la provocación de hiperemia reactiva empleando el procedimiento de contracción activa del propio paciente o del uso pasivo de un manguito que

provoque isquemia es necesario para la evaluación de la perfusión, ya que la realización de la técnica en estado de reposo generaría valores de flujo demasiado bajos como para evaluarse con RM. Las referencias empleadas para realizar dicha afirmación apuntan a que en reposo el flujo sanguíneo presenta unos valores insuficientes como para poder ser examinados con esta metodología.

No obstante, esta situación nos instiga hacia la necesidad de diseñar y llevar a cabo estudios que investiguen la metodología óptima en la evaluación de la perfusión tisular del pie mediante la secuencia ASL empleando RM.



Tabla 1. Descripción de la metodología empleada de los estudios seleccionados.

Autores y año	Descripción	Tipo de estudio	Aparato usado de RM.	Protocolo	Evaluaciones previas	Tipo de imagen
Wu, et al. (2009) (39)	CASL para evaluar flujo de gemelos en EAP y sanos.	Estudio de cohortes	3.0-T Siemens Trio System (Erlangen, Germany) con una bobina de transmisión y recepción (Nova Medical, Inc, Wakefield, Massachusetts)	La RM comenzó mientras se inflaba el manguito, y terminó 3 minutos después de que se deshinchara el manguito.	ITB (0.9 - 1.3 se considera normal, 0.9 - 1 se considera límite, 0.5 - 0.9 enfermedad moderada, <0.5 EAP severo). Según el valor de este índice.	2-dimensional spoiled gradient-echo sequence (tiempo de rep/echo time = 50/3.4 ms, área= 220 mm, in-plane tamaño de matriz = 256 X 256, flip angle = 50°, con 4 medias).
Pollak, et al. (2012) (76)	ASL para evaluar perfusión en gemelos al contraer, de EAP y sanos.	Estudio de cohortes	3.0 T Trio Siemens (Siemens Healthcare, Malvern, PA).	Se realizó un ejercicio de flexión plantar empleando un ergómetro con pedal hasta la fatiga o síntomas de limitación.	ITB al GEAP entre 0.4 y 0.9	15 imágenes ASL con secuencia pulsátil con single-shot echo-planar imaging readouts (campo de la imagen: 200x200 mm, matriz: 64x64, tiempo de repetición: 4,000 ms, tiempo de echo: 32 ms, grosor de la lámina: 10 mm). La imagen ASL se realizó usando la técnica PICORE (Proximal Inversion With Control for Off-Resonance Effects) que etiqueta la sangre proximal a la imagen.
Zheng, et al. (2014) (35)	RM sin contraste para evaluar la perfusión del músculo esquelético en el pie diabético basado en el modelo de angiosomas del pie	Estudio de cohortes	3.0 T Trio Siemens whole-body MR system (SiemensHealthcare, Malvern, PA).	Se realizó durante la contracción de la musculatura intrínseca flexora del pie. Esta contracción duró 4 minutos, y la adquisición de imágenes comenzó tras 1 minuto de contracción.	Angiografía con RM para descartar macroangiopatía	Los parámetros fueron: single-shot gradient-echo acquisition para cada imagen, TR/TE=2.8 ms / 1.2 ms, Ti=(150, 650, 1150, ..., 4650 ms), flip angle=50, FOV=160 x 140 mm ² , matrix=128 x 112, average number=3, tres cortes, y tiempo de adquisición=48 sec.
Lopez, et al. (2015) (77)	ASL para evaluar perfusión en gemelos en pacientes con EAP.	Estudio de cohortes	3.0 T Trio Siemens (Siemens Healthcare, Malvern, PA).	Se realizó un ejercicio de flexión plantar empleando un ergómetro con pedal hasta la fatiga o limitación, y al otro grupo manguito de oclusión a 250 mmHg durante 5 minutos. La RM se realizó Inmediatamente después del ejercicio, o justo al terminar de deshincharse el manguito.	ITB al GEAP entre 0.4 y 0.9	7 imágenes control etiquetadas fueron adquiridas durante 60 segundos utilizando una secuencia pulsátil de ASL con una imagen por único disparo eco-planar (campo de la imagen 200x200 mm, matrix 64x64, tiempo de repetición 4000 ms, tiempo de echo 32 ms, grosor de las láminas 10 mm).

Abreviaturas: CASL: ASL con pulsos continuos, EAP: Enfermedad Arterial Periférica, T: Teslas, mm: milímetros, ms: milisegundos, mmHg: milímetros de Mercurio, RM: Resonancia Magnética, G: Grupo

Tabla 2 Descripción de los resultados obtenidos de los estudios seleccionados.

Estudio	Análisis de imagen	Resultados
Wu, <i>et al.</i> (2009) (39)	Voxbo e IDL	Las mediciones de flujo con CASL se correlacionan con el estado de la EAP según los registros de ITB, y demuestran flujo de reserva microvascular preservado en presencia de enfermedad vascular leve o moderada.
Pollak, <i>et al.</i> (2012) (76)	La perfusión se evaluó en el postprocesado relativo del flujo sanguíneo de las imágenes axiales mediante Leonardo workstation (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) al seleccionar una región de interés (ROI) en un área del músculo gastrocnemio con una intensidad de señal elevada.	La secuencia ASL de RM empleando ASL pulsátil es una técnica reproducible, sin contraste para cuantificar el pico de flujo sanguíneo en el ejercicio en los gastrocnemios. Permite discriminar entre voluntarios sanos y voluntarios con EAP independientemente del tiempo de ejercicio. Esta técnica podría ser útil en ECAs que investiguen tratamientos enfocados en mejorar la perfusión muscular de los gastrocnemios en pacientes con EAP.
Zheng, <i>et al.</i> (2014) (35)	Matlab (ROI fue de aproximadamente 350 mm ² .) Cada pixel con una intensidad de señal de $\pm 2 \times \text{STD}$ fue considerado músculo.	Los mapas de perfusión de angiosomas obtenidos con el estudio de RM sin contraste demuestran la viabilidad de determinar la perfusión regional de la musculatura del pie durante la contracción muscular, pudiendo facilitar la evaluación de la perfusión muscular en el pie diabético.
Lopez, <i>et al.</i> (2015) (77)	Leonardo workstation (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). Antes de evaluar la perfusión, se seleccionaron ROIs de cada zona hiperémica en los mapas de perfusión. Los ROIs de cada grupo muscular fueron inicialmente trazados en imágenes EPI con corrección del movimiento evitando incluir vasos grandes. Los ROIs fueron a continuación copiados a los mapas de flujo relativo para obtener las mediciones de perfusión en ml/min-100g. Los mapas de perfusión con los ROIs fueron manualmente editados para evitar los errores de registro y los artefactos de imagen en el borde del área del gastrocnemio. Las curvas de tiempo de perfusión con una resolución temporal efectiva de 8 s fueron derivadas de un manguito 10 (5 NL, 5 EAP) empleando MATLAB 2012b (The MathWorks, Inc., Natick, MA).	La secuencia ASL pulsátil con oclusión con manguito en los gastrocnemios puede diferenciar a pacientes con EAP de los controles con una reproducibilidad interobservador y un test-retest excelente. Dada la naturaleza fisiológica, y las correlaciones clínicas establecidas, el ejercicio podría ser útil para estudios de tratamientos específicos en EAP con claudicación intermitente. No obstante, debido a su reproducibilidad elevada, esta técnica debería ser la técnica preferida para valorar la perfusión.

Abreviaturas: ROIs: Regiones de interés, EAP: Enfermedad Arterial Periférica, mL: mililitros, s: segundos, min: minutos, mm²: milímetros cuadrados, RM: Resonancia Magnética, ECA: estudio controlado aleatorizado.

I.4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo de este estudio es elaborar un protocolo de evaluación de la perfusión tisular en el pie mediante RM sin contraste empleando la secuencia “Arterial Spin Labeling” en sujetos sanos y con patologías que afecten a la vascularización del pie, debido a cambios microangiopáticos o macroangiopáticos.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Medir la velocidad del flujo en las arterias del pie (Tibial anterior y Tibial posterior), sin la utilización de contraste.
2. Medir el flujo de las arterias del pie (Tibial anterior y Tibial posterior), sin la utilización de contraste.
3. Establecer los valores normales de los parámetros anteriores y definir biomarcadores de patología en el pie

HIPÓTESIS

De este modo, en la presente tesis doctoral nos hemos planteado la siguiente hipótesis de trabajo:

La aplicación de un protocolo de evaluación de la perfusión del pie con RM sin contraste empleando la secuencia ASL puede ser aplicable como método de evaluación de la perfusión tisular. Con ello se pretende valorar la utilidad de esta técnica en los tejidos del pie.





MMATERIAL Y MÉTODOS

II. MATERIAL Y MÉTODOS

II.1. Diseño de investigación

El estudio realizado se planteó basado en el diseño de investigación no experimental, debido a que no se manipuló ninguna variable, ni se realizó una intervención directa sobre la variación entre variables, siendo este un estudio de descripción de la técnica ASL para la evaluación de la perfusión de los tejidos del pie.

El planteamiento del estudio se diseñó en dos fases, una primera fase para la optimización de los parámetros de adquisición y adaptación de la secuencia de perfusión para el estudio del pie y una segunda fase, de adquisición en una población sana -Grupo Control (GC)- y en una población con patologías diversas – Grupo Patológico (GP)-, para la caracterización de los valores de perfusión a partir de la secuencia optimizada.

Se definieron como biomarcadores los parámetros de velocidad de flujo arterial registrado en arteria tibial anterior y posterior y el valor de perfusión de flujo obtenido mediante la secuencia de Arterial Spin Labeling que se post-procesó realizándose la transposición a una escala gráfica con patrones de colores proporcionales a los valores de perfusión. Las imágenes obtenidas de este patrón gráfico fueron corregistradas con las imágenes anatómicas obtenidas de la secuencia T1 del estudio morfológico del pie.

II.2. Procedimiento general

Aspectos éticos

De manera previa a la realización de la investigación diseñada, se confeccionó una propuesta en la cual se describieron todos los procedimientos de evaluación atendiendo a los principios éticos sobre investigaciones médicas en seres humanos impuestos por la Declaración de Helsinki de 1975, con la posterior revisión en la 64ª asamblea general de la Asociación Médica Mundial sobre investigaciones médicas en seres humanos, (Brasil, 2013), la cual fue enviada al comité ético de

la Fundación para la Investigación del Grupo Nisa a la cual pertenece el Hospital Virgen del Consuelo, para su evaluación (Anexos 1, 2 y 3).

De este modo, el equipo investigador que llevó a cabo este proyecto, cumplía con las normas de protección de la vida, salud y dignidad, integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y confidencialidad de la información personal de los participantes en este trabajo. De forma que la responsabilidad de la protección de las personas que tomaron parte en la investigación recayó en el investigador y nunca en los participantes, aun otorgando su consentimiento.

Una vez aprobada la propuesta de proyecto por el comité ético de la Fundación para la Investigación del Grupo Nisa a la cual pertenece el Hospital Virgen del Consuelo, comenzó la búsqueda de pacientes para ser incluidos en el estudio. Esta labor fue llevada a cabo por diversas entidades. Por un lado, se realizó una petición a diferentes clínicas podológicas cercanas al Hospital Virgen del Consuelo de Valencia para la búsqueda de pacientes que quisieran participar en el estudio, a los cuales les fue enviada una carta explicativa en la que se describía de manera resumida el proyecto junto con sus objetivos, y donde se les invitaba a participar en el estudio de manera totalmente voluntaria. A su vez, a los pacientes privados del Hospital Virgen del Consuelo de Valencia que estaban citados para la realización de RM de pie o tobillo se les ofreció participar voluntariamente en el estudio, mediante la previamente comentada carta explicativa.

En el estudio se incluyeron un total de 60 candidatos, a quienes se les entregó una hoja de consentimiento informado (anexo 3), en la cual se informaba a todos los participantes mediante un documento escrito en términos comprensibles, de la naturaleza del proyecto y de los procedimientos empleados en el mismo. Además se les advirtió de la inexistencia de perjuicios de cualquier tipo. Finalmente se les recalcó que la participación en el estudio, al ser voluntaria, en cualquier momento podían declinar su participación en el mismo. En todo momento se siguieron las normas de ética que debe seguir un estudio de esta naturaleza y después de la aceptación de participación mediante su firma, se les citó para realizar las evaluaciones.

Todos los espacios empleados para llevar a cabo los procedimientos fueron acondicionados, asegurando una climatización moderada, evitando modificaciones del flujo sanguíneo por factores ambientales. A su vez, se comprobó que todos los dispositivos funcionaran correctamente, y se estimó una media de 30 minutos de tiempo necesario para realizar cada evaluación, para evitar demoras o esperas innecesarias.

Una vez habiendo contactado con cada uno de los participantes del estudio, se planificó la agenda según su disponibilidad horaria y la disponibilidad de la sala, ofreciéndoles varios turnos para que pudieran organizarse, especificando que acudieran al menos 20 minutos antes de la hora prevista para rellenar su ficha clínica. Las evaluaciones se realizaron en dos tandas, la primera, en los meses de junio-julio, y la segunda entre los meses de agosto y septiembre de 2015.

Tras haber hecho las comprobaciones oportunas, y haber planificado el cronograma de las evaluaciones, se inició el estudio. Todos los procedimientos llevados a cabo durante las evaluaciones se realizaron en el servicio de radiología del Hospital Virgen del Consuelo. Se citó a cada voluntario 20 minutos antes de la hora encomendada con el fin de realizar una serie de evaluaciones previas con el fin de obtener información de cada uno, llevándose a cabo por este orden:

1. Entrega y cumplimentación de los formularios de registro de datos.
2. Revisión de la historia clínica de cada voluntario, y anotación de patologías concomitantes y fármacos administrados.
3. Evaluación del índice Tobillo-brazo. Para su realización, se empleó un esfigmomanómetro convencional, una sonda de Doppler continuo manual de 8 MHz y gel que se colocó entre la sonda y la piel del participante a evaluar. Se determinó la presión sistólica en las arterias braquiales de cada extremidad superior, y en las arterias Tibial posterior y Dorsal del pie de cada extremidad inferior. Se calculó el índice tobillo brazo al dividir la presión arterial sistólica máxima de la arteria de la extremidad inferior con un valor mayor (fuera Tibial posterior o dorsal del pie), entre la presión sistólica máxima de la arteria braquial con mayor valor, siguiendo el protocolo de la Asociación Americana del Corazón (AHA). Esta evaluación, junto al estudio con eco-Doppler, sirvió para definir el GC, y diferenciarlo del GP, asegurando que los participantes con ITB entre 1 y 1,3 pertenecieran al GC de pacientes sanos.
4. Estudio con eco-Doppler color y modo B. Se realizó un estudio con eco-Doppler para descartar la presencia de calcificaciones o dilataciones, así como para realizar una visualización dinámica de la pared y el calibre de las arterias Tibial posterior y Tibial anterior. Se empleó un ecógrafo Philips IU22 con una sonda lineal de 12 Mhz y una sonda lineal de 9 Mhz. Se incluyeron en el GC

únicamente aquellos sujetos que no presentaran alteraciones vasculares evidenciadas con esta prueba, y que obtuvieran valores normales en ITB.

5. Realización de la RM, indicando a los pacientes que permanecieran 10 minutos en reposo en la sala de espera, hasta que se les avise para realizar la prueba. El personal de enfermería se encargó de nombrar a cada paciente en su turno, y acompañó en todo momento a los participantes indicándoles cómo colocarse en el dispositivo de RM y explicándoles que debían evitar moverse durante la realización de la prueba. Fue colocado un pulsioxímetro en el segundo dedo de la mano de cada participante, y se les acomodó para que estuvieran relajados durante toda la prueba.

II.3. Muestra

Según la literatura consultada, los trabajos publicados tienen muestras pequeñas. La muestra objeto de estudio la compusieron un total de 60 pacientes, seleccionados bajo los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Edad igual o superior a 18 años.
- Conservar al menos una extremidad inferior.
- Que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con amputación de ambas extremidades inferiores.
- Las contraindicaciones propias de un estudio de RM (portadores de dispositivos eléctricos como marcapasos cardíacos, claustrofobia severa u obesidad mórbida).

Una vez seleccionados los pacientes, se les asignó al grupo de estudio (GP y GC). El GP estaba compuesto por sujetos con patología diagnosticada y reflejada en su historial clínico, incluyendo patología inflamatoria o antecedentes de DM aunque no presentaran isquemia, o patología evidenciada tras el estudio de RM realizado. El GC estuvo compuesto por individuos sanos, sin evidencia de patología y sin la presencia de ningún tipo de manifestación clínica en el pie, que a su vez fue corroborado mediante una ecografía Doppler arterial de miembros inferiores con determinación del índice tobillo-brazo, que en todos los casos debía oscilar entre 1 y 1,29.

II.4. Formularios de registro

En el formulario de registro (anexo 4) se anotaron todos los datos de filiación y clínicos relevantes para llevar a cabo la investigación, tanto para la el cumplimiento de los criterios de selección, como para la cumplimentación del historial de cada sujeto. Esta herramienta incluía las siguientes secciones:

- N° sujeto, edad y sexo.
- Farmacología (dosis, tipos y número).
- Tipo de patología y tiempo de evolución.
- Factores de riesgo cardiovascular (presencia de DM, historial de tabaquismo, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, sedentarismo, obesidad, frecuencia cardiaca, consumo de drogas, presentar enfermedad cardiovascular o tener antecedentes familiares).

II.5. Equipamiento e instrumental

Durante la experimentación se emplearon diversas pruebas para la evaluación de los participantes, mediante el empleo de RM. Los instrumentos de medición empleados se describen a continuación:

II.5.1. Instrumentos de medición

Todos los pacientes del estudio fueron evaluados mediante un equipo de RM (GE Medical Systems 1.5T Signa HDxt), empleándose una antena de tobillo y sin administración de contraste. La posición del paciente fue en decúbito supino. En las figuras 3, 4, 5 y 6 se muestran los componentes empleados para la evaluación de los pacientes mediante RM:



Figura 3. Bobina de tobillo para la recepción de señal del pie



Figura 4. Vista superior

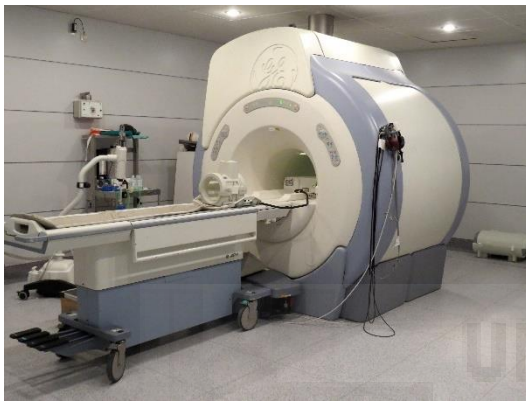


Figura 5. Resonancia magnética 1.5 T

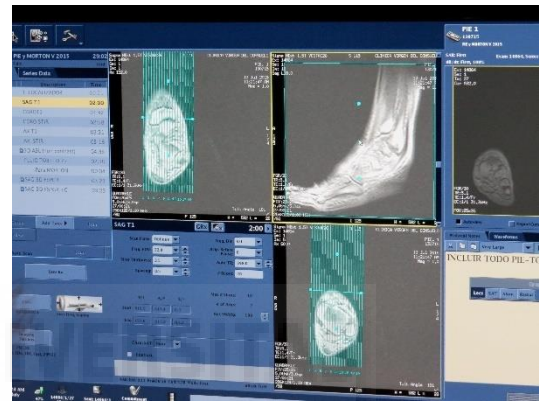


Figura 6. Consola de control de la adquisición de imágenes de resonancia magnética.

II.5.2. Adquisición de las imágenes con RM

En la primera fase de optimización de la secuencia fueron necesarios tres estudios con la inclusión de tres sujetos distintos. Éstos debían ser evaluados por diferentes patologías y la petición de su estudio clínico incluía contraste. Se aprovechó la adquisición de una secuencia de perfusión con contraste para compararla con las diferentes adquisiciones de la secuencia ASL. Tras la optimización del campo de visión, el orden de adquisición de los cortes, el posicionamiento del pie en la antena y el etiquetado de los espines en la posición adecuada para el tiempo de inversión ajustado, los valores de flujo sanguíneo en todos los tejidos eran comparables a los obtenidos con una secuencia dinámica de gradiente con contraste.

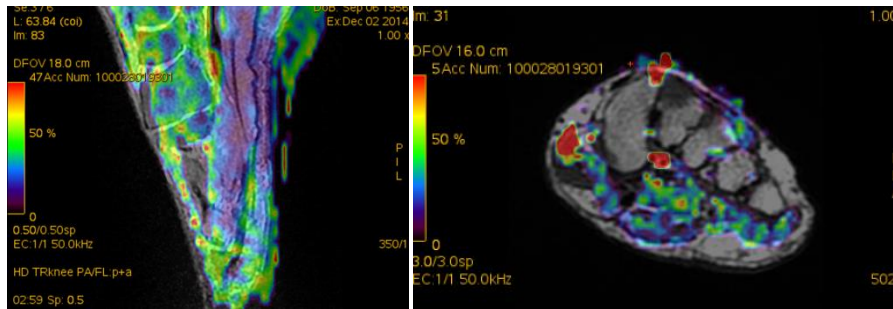


Figura 7: Imágenes de perfusión a partir de una secuencia dinámica con contraste. Cortes anatómicos sagital y coronal con superposición de los valores de flujo y volumen relativo respectivamente, interpretados en una escala de color donde los valores cálidos son valores más elevados para estas variables.

Para la segunda fase del estudio, que incluyó el GC y el GP, se realizaron las siguientes secuencias:

- 1) Secuencia ponderada en T1 (fse_xl), 2D, cortes axiales, TE/TR=9.1/784ms, grosor 3mm, FOV=24cm, matriz 512x512.
Esta secuencia es utilizada para ver la anatomía del pie, delimitar las regiones de interés para el estudio y fusionar los mapas de flujo.
- 2) Secuencia para la medida de velocidad y flujo en las arterias Tibial anterior y Tibial posterior, empleando una secuencia de contraste de fase dinámico (fgre- Cine Phase Contrast), obtenida en un plano axial situado a la altura del antepie (cartílago entre la tibia y el astrágalo), 2D, TE/TR=3.6/7.44, grosor 4mm, FOV=18cm, matriz 256*256, velocidad de encoding =75 cm/s adquirido con sincronización retrospectiva del pulso periférico. De esta secuencia se obtienen dos imágenes (flujo y magnitud) que permiten, bajo la selección de un ROI en la zona de interés, la estimación de la velocidad y el flujo en varios puntos del ciclo cardiaco.
- 3) Secuencia para la valoración de la perfusión en el tejido muscular/graso del pie. Secuencia 3D pcal (pseudocontinuos arterial spin labeling), cortes axiales, TE/TR/TI 10.46/4734/1525ms, grosor 4 mm, FOV 24cm, matriz 128*128.
Secuencia de medida del flujo sanguíneo cerebral relativo adaptada al pie. A partir de esta secuencia obtenemos los valores de perfusión en las regiones de interés establecidas (ver figura 7).

II.5.3. Análisis de las imágenes con RM

Imagen anatómica:

Esta secuencia es utilizada para ver la anatomía del pie, delimitar las regiones de interés para el estudio y fusionar los mapas de flujo. Estas imágenes fueron revisadas por un radiólogo con más de cinco años de experiencia en evaluación musculoesquelética, constatando que la imagen anatómica del GC era normal y describiendo la alteración correspondiente en el caso de las imágenes del GP.

Secuencia para la medida de flujo y velocidad en los vasos:

Obtención de la velocidad (cm/s) y flujo (ml/s) de la circulación sanguínea de la arteria tibial anterior y posterior a partir de una región de interés que envuelve el vaso y es delimitada en la imagen de magnitud, propagándose a todas las fases del ciclo cardíaco.

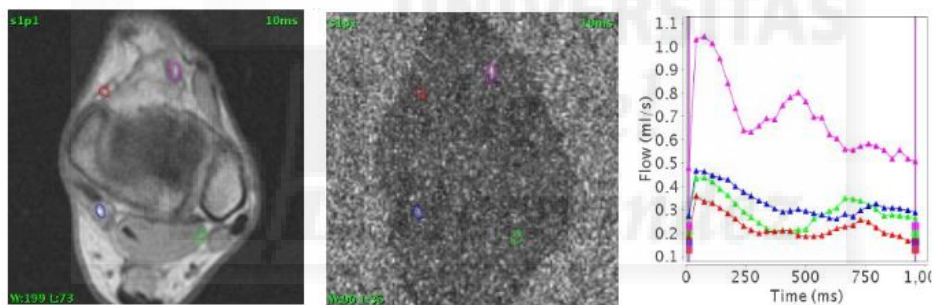


Figura 8. Secuencia Cine PC para la determinación de la velocidad y flujo de los vasos arteriales. En la figura se muestra el corte con la imagen de magnitud y la imagen de fase; además, se muestra la selección de regiones de interés en diferentes vasos arteriales y venosos y sus correspondientes curvas de flujo en la gráfica.

En el estudio sólo se incluyeron los valores de la arteria tibial anterior y la arteria tibial posterior, porque solo en éstas fue posible establecer unos valores de señal-ruido aceptables en todos los sujetos.

Estas variables son: “Flujo ATA” y “velocidad ATA” para el flujo sanguíneo y la velocidad de la arteria tibial anterior a la altura del tobillo respectivamente y las correspondientes “Flujo ATP” y “velocidad ATP” para la arteria tibial posterior.

Secuencia de perfusión en el tejido:

Para la adquisición del flujo sanguíneo de los diferentes tejidos del pie se utilizó la secuencia optimizada en la primera fase. Esta adaptación se realizó mediante el etiquetado de los espines a la altura de la tibia y utilizando un tiempo de inversión de 1525ms. A continuación se muestran las imágenes obtenidas:

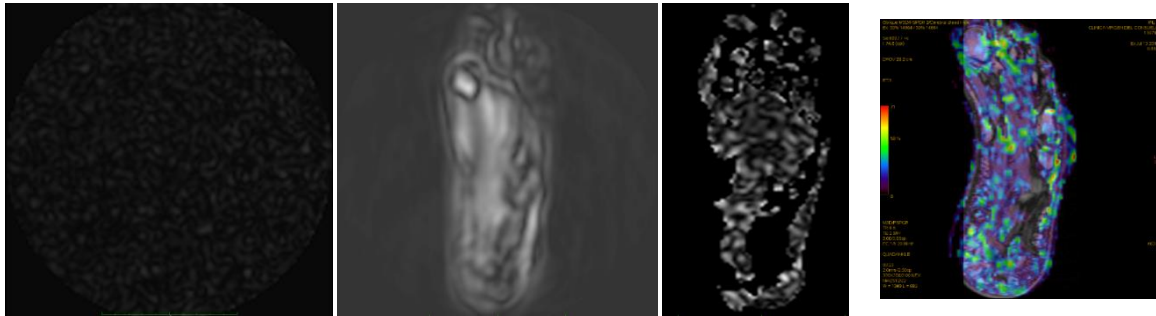


Figura 9. Secuencia ASL aplicada a la perfusión del pie. Las dos primeras imágenes corresponden al etiquetado de los espines y la adquisición de la señal. La tercera imagen es la reconstrucción del mapa de perfusión (flujo) a partir de las dos anteriores en una escala de grises donde las regiones con flujo más elevado son hiperintensas. La última imagen corresponde a ese mapa en una escala de color (fría-cálida para valores bajos –altos de flujo sanguíneo en el tejido) superpuesta sobre una imagen anatómica que permite observar el flujo elevado de algunos vasos y el diferente metabolismo de músculos y tejidos.

A partir de la sustracción de la imagen control a la imagen etiquetada obtenemos una imagen que está directamente relacionada con la perfusión tisular, obteniendo un mapa de flujo sanguíneo relativo en unidades mL/100mg/min.

Para la caracterización de la perfusión en los tejidos del pie, en concreto los valores del flujo sanguíneo relativo en diferentes regiones anatómicas se abordaron tres estrategias distintas, como describimos a continuación:

Un primer modelo en el que seleccionamos tres regiones anatómicas diferenciadas mediante la delimitación manual de la región de interés a cada sujeto en la imagen ponderada en T1 que incluye el músculo flexor corto del hallux y el músculo abductor del hallux (variable “mediaROI1”) en su parte más posterior y lateral, el músculo flexor corto del dedo gordo y el músculo abductor del dedo gordo en su tramo más central (variable “media ROI2”) y una tercera región de interés situada en el tejido adiposo del talón (variable “mediaROI3”) como se describe en la figura 10.

Esta delimitación se realiza para cada sujeto del estudio adecuándose a su anatomía particular y comprobándose que en el área seleccionada no se encuentran grandes vasos. Estas regiones de interés son proyectadas a la imagen de perfusión y son obtenidos los valores de flujo.

Modelo rois anatómicos:

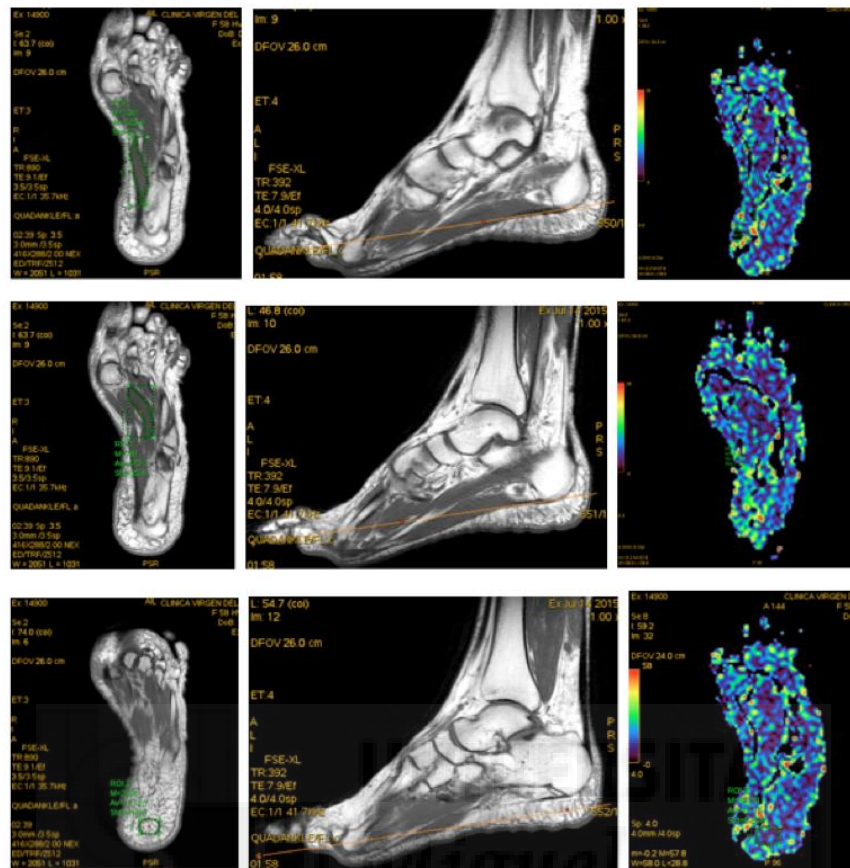


Figura 10. La figura muestra, en cada fila, la posición y la delimitación de la región de interés en una imagen anatómica y su disposición en el mapa de perfusión.

Un segundo modelo, más general, en el que las regiones de interés se delimitan después de corregistrar todos los mapas de perfusión de todos los individuos. El corregistro de las imágenes de flujo se realizó con el software Vinci, version 1.48.0 (Max Plank Intitute for Metabolism Research, Colonia, Alemania) de forma automática utilizando un ordenador Imac de cinco núcleos. Las áreas se establecen en un plano sagital medial y abarcan la zona del tobillo (variable “mediaTOBILLO”), la zona del talón (variable “mediaTALÓN”) y la zona del antepie (variable “media ANTEPIE”). Debido a su carácter más general, estas regiones sí pueden incluir vascularización.

Al igual que en el modelo anterior y en el modelo de cinco angiosomas que describimos a continuación, estas variables describen el valor medio del flujo sanguíneo relativo de esa área y están medidos en ml/100mg/min.

Modelo 3 rois corregistrados:

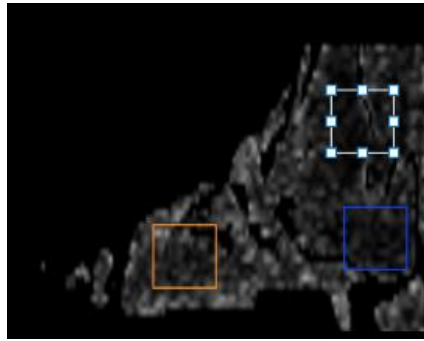


Figura 11. Imagen representando la posición de las tres regiones de interés.

Y por último, aplicamos un tercer modelo a las imágenes corregistradas que recoge la media del flujo en cinco regiones que corresponden respectivamente a cada una de las regiones que se describen en el modelo de cinco angiosomas tal y como desarrollamos en la introducción. Variables “media ANGIOSOMA#”, con # de 1 a 5 para cada angiosoma (fig. 12).

Modelo 5 angiosomas:

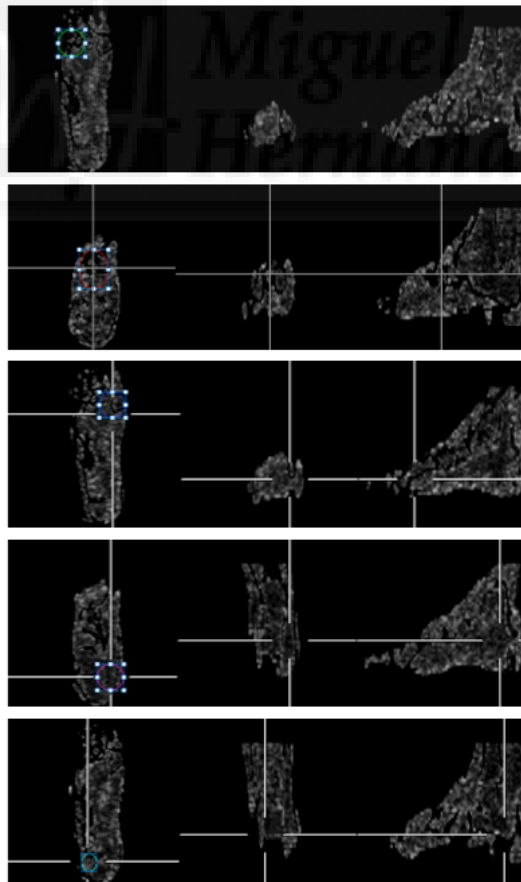


Figura 12. Cinco regiones de interés correspondientes al modelo de cinco angiosomas.

II.6. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS versión 22 para Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois (USA)). Inicialmente se comprobó el supuesto de normalidad de todas las variables utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de significación de Lilliefors. Tras la comprobación de que la distribución de los datos fuera normal, se utilizó la media, desviación estándar (DE), valor máximo y mínimo para la descripción de cada una de las variables.

Para analizar las diferencias existentes en el flujo y la velocidad de las arterias Tibial anterior y Tibial posterior entre el GC y el GP se utilizó la prueba T de Student para muestras independientes, comprobándose el supuesto de homogeneidad de varianzas mediante la prueba de Levene ($p > 0,05$). A continuación, se comprobaron las correlaciones existentes entre las variables flujo de velocidad de Tibial anterior y Tibial posterior, y sus angiosomas correspondientes (angiosoma 1, 2, 3, 4 y 5) mediante la correlación lineal de Pearson. Para analizar la existencia de diferencias en las variables perfusión de antepie, tobillo y talón entre los grupos, se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA). Para ver las diferencias de la perfusión entre los angiosomas se empleó una ANOVA (Grupo [2] x Angiosoma [5(Grupo[2] x ROIs [3])).

Se aceptaron como significativas aquellas diferencias cuya probabilidad de ser debidas al azar fueran inferiores al 5% ($p < 0,05$).



RESULTADOS

III. RESULTADOS

III.1. Descriptivos

A continuación se muestran los resultados descriptivos de la muestra que compuso el presente estudio.

III.1.1 Descripción de la muestra y datos antropométricos

Tal y como se describe en los objetivos de esta tesis, el propósito de este trabajo es caracterizar los biomarcadores anteriormente señalados en una población sana, siendo el GC nuestro eje central de atención.

Los datos referentes al género de cada grupo se presentan en la tabla 3, representados por su frecuencia y su porcentaje. En la tabla 4 se pueden observar las edades de los individuos que formaron cada grupo, representando el número total (N), el mínimo y máximo de edad en cada grupo, la media y su desviación estándar. Para estudiar los valores de las variables en función de la edad de los sujetos, en la tabla 6 se muestran los descriptivos según tres rangos de edad diferentes (sujetos entre 20 y 39 años, sujetos entre 40 y 60 años, y sujetos mayores de 60 años).

GÉNERO			
Grupos de estudio		Frecuencia	Porcentaje
GP	Hombres	19	65.5
	Mujeres	10	34.5
	Total	29	100.0
GC	Hombres	15	53.6
	Mujeres	13	46.4
	Total	28	100.0
TOTAL		57	100

Tabla 3. Estadísticos descriptivos del género del Grupo Patológico y Grupo Control de nuestro estudio.

EDADES					
Edades de cada grupo de estudio	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
GP	29	25.0	85.0	54.500	14.5258
GC	28	21.0	71.0	40.000	13.6241

Tabla 4. Estadísticos descriptivos de la edad del Grupo Patológico y Grupo Control de nuestro estudio

Con la intención de realizar un primer acercamiento a esas variables en otras poblaciones, en este estudio se incluyeron también algunos casos patológicos, por ello, en el GP se incluían pacientes con diferentes alteraciones morfológicas o funcionales (tabla 5). Esta casuística se incluye en un único grupo y no son estudiados teniendo en cuenta su patología debido al reducido número de casos; únicamente son incluidos como una primera aproximación a comparar con el GC.

Alteraciones más comunes de los pacientes del Grupo Patológico

Cambios degenerativos óseos y articulares
Lesiones osteocondrales y pseudoartrosis
Hallux valgus, tenosinovitis
Entesopatía del tendón de Aquiles, síndrome de pinzamiento posterior
Fascitis plantar
Cambios inflamatorios
Luxaciones, esguinces
DM sin lesiones isquémicas
Neurinoma de Morton

Tabla 5. Alteraciones más comunes de los pacientes del Grupo Patológico.

III.1.2 Estadísticos descriptivos del Grupo Control

En las siguientes tablas se muestran los estadísticos descriptivos del GC por rangos de edad:

Estadísticos descriptivos del Grupo Control por rangos de edad						
Rangos de edad	VARIABLES	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Entre 20 y 39 años	Flujo ATA	12	.26	.56	.3792	.09010
	Velocidad A TA	12	7.91	16.90	11.3233	2.92248
	Flujo ATP	12	.22	.86	.4475	.20798
	Velocidad ATP	12	6.50	16.00	9.7383	2.98487
	Perfusión angiosoma 1	12	8.79	31.42	15.1385	6.27399
	Perfusión angiosoma 2	12	10.01	29.39	15.9800	5.97978
	Perfusión angiosoma 3	12	7.45	29.16	16.3238	6.25704
	Perfusión angiosoma 4	12	8.88	33.79	14.6175	7.01812
	Perfusión angiosoma 5	12	10.14	28.46	14.4367	5.22767
	Perfusión antepie	12	6.60	28.16	15.7093	6.18909
	Perfusión tobillo	12	6.11	28.34	12.3325	5.73624
	Perfusión talón	12	8.01	30.89	13.8531	6.27158
Entre 40 y 59 años	Flujo ATA	10	.26	.68	.4300	.14959
	Velocidad ATA	10	6.34	16.30	10.9620	2.85823
	Flujo ATP	10	.30	.60	.4140	.08249
	Velocidad ATP	10	8.97	20.80	11.9480	3.62112
	Perfusión angiosoma 1	10	5.67	20.79	14.5434	4.78135
	Perfusión angiosoma 2	10	6.28	24.64	15.6090	5.52010
	Perfusión angiosoma 3	10	8.94	27.32	15.4828	4.81974
	Perfusión angiosoma 4	10	7.82	27.99	15.0503	5.66603
	Perfusión angiosoma 5	10	10.88	30.91	14.6857	6.07079
	Perfusión antepie	10	9.52	23.29	14.9156	4.45622
	Perfusión tobillo	10	7.93	22.86	13.8445	4.42618
	Perfusión talón	10	8.58	19.85	12.5684	3.23575
> 60 años	Flujo ATA	3	.26	.47	.3767	.10693
	Velocidad ATA	3	10.60	15.60	12.6667	2.61024
	Flujo ATP	3	.49	.51	.5000	.01000
	Velocidad ATP	3	10.70	19.00	15.1667	4.18609
	Perfusión angiosoma 1	3	8.31	25.20	14.3559	9.40986
	Perfusión angiosoma 2	3	9.81	32.92	17.9156	13.00941
	Perfusión angiosoma 3	3	1.78	33.33	15.0166	16.37498
	Perfusión angiosoma 4	3	10.90	27.84	17.0293	9.39329
	Perfusión angiosoma 5	3	10.74	30.28	19.1368	10.05704
	Perfusión antepie	3	8.96	22.02	13.5900	7.30907
	Perfusión tobillo	3	9.23	24.03	15.1799	7.81540
	Perfusión talón	3	10.13	22.74	14.7327	6.95925

Tabla 6. Estadísticos descriptivos del Grupo Control por rangos de edad

A continuación se muestran los descriptivos de flujo y velocidad de las arterias Tibial anterior y Tibial posterior, representadas por el tamaño muestral (N), sus valores mínimos, máximos, su media y su desviación estándar:

Flujo y Velocidad en el Grupo Control					
GC	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Flujo ATA	26	.26	.68	.3996	.11480
velocidad ATA	26	6.34	16.90	11.2177	2.81096
Flujo ATP	26	.22	.86	.4362	.15063
velocidad ATP	26	6.50	20.80	11.1808	3.66041

Tabla 7. Descriptivos de Flujo y Velocidad de las arterias Tibial anterior y posterior en el Grupo Control.

En el GC se observa que la media y desviación estándar del *flujo arterial* de la arteria Tibial anterior es $0,3996 \pm 0,1148$ mL/s y de la arteria Tibial posterior es $0,4362 \pm 0,1506$ mL/s.

La media y desviación estándar de la *velocidad* de la arteria Tibial anterior es $11,2177 \pm 2,8109$ cm/s, y de la arteria Tibial posterior es $11,1808 \pm 3,6604$ cm/s.

El rango de valores de normalidad del flujo de la arteria Tibial anterior se establece en: [0,2848, 0,5144] mL/s.

El rango de valores de normalidad del flujo de la arteria Tibial posterior se establece en: [0,2856, 0,5868] mL/s.

El rango de valores de normalidad de la velocidad de la arteria Tibial anterior es: [8,4068, 14,0286] cm/s.

El rango de valores de normalidad de la velocidad de la arteria Tibial posterior es: [7,5204, 14,8412] cm/s.

En la siguiente tabla se pueden observar los estadísticos descriptivos del GC según la perfusión de los ROIs de antepie, tobillo y talón:

Perfusión de antepie, tobillo y talón en el Grupo Control					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Perfusión antepie	26	6,60	26,59	14,3159	4,58558
Perfusión tobillo	26	5,98	22,86	11,9349	3,75716
Perfusión talón	26	7,24	19,85	11,9244	3,17397

Tabla 8. Estadísticos descriptivos del Grupo Control de la perfusión de antepie, tobillo y talón

En la siguiente tabla se muestran los estadísticos descriptivos de las variables de perfusión en los 5 angiosomas en el GC.

Perfusión en 5 angiosomas del Grupo Control

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Perfusión en angiosoma 1	5.67	31.42	14.7106	5.74261
Perfusión en angiosoma 2	6.28	32.92	15.9749	6.39890
Perfusión en angiosoma 3	1.78	33.33	15.8452	6.87680
Perfusión en angiosoma 4	7.82	33.79	15.0289	6.39648
Perfusión en angiosoma 5	10.14	30.91	15.0803	5.96904

Tabla 9. Estadísticos descriptivos de las variables analizadas del Grupo Control

III.1.3 Estadísticos descriptivos del Grupo Patológico

A continuación se muestran los estadísticos descriptivos de las variables flujo y velocidad en las arterias Tibial Anterior y Tibial posterior del Grupo Patológico, representadas mediante el tamaño de la muestra (N), sus valores mínimos, máximos, su media y su desviación estándar.

Flujo y velocidad en Grupo Patológico

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Flujo ATA	24	.25	1.39	.6292	.32961
Velocidad ATA	24	5.91	39.40	17.9471	8.97882
Flujo ATP	24	.20	1.05	.5492	.23012
Velocidad ATP	24	6.88	39.90	19.3583	9.75527

Tabla 10. Estadísticos descriptivos de flujo y velocidad en Grupo Patológico

En la siguiente tabla se pueden observar los estadísticos descriptivos de los grupos de estudio según la perfusión de los ROIs de antepie, tobillo y talón:

Perfusión de antepie, tobillo y talón en el Grupo Patológico

		N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Grupo	media ANTEPIE	23	8,96	24,44	15,8207	4,17829
Patológico	media TOBILLO	23	9,41	27,92	17,2025	5,18352
	media TALON	23	8,70	26,62	15,9580	4,78523

Tabla 11. Estadísticos descriptivos de perfusión en antepie, tobillo y talón en el Grupo Patológico

Y los correspondientes estadísticos para los cinco angiosomas:

Perfusión en 5 angiosomas del Grupo Patológico

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Perfusión en angiosoma 1	7.52	39.63	17.3892	7.5944
Perfusión en angiosoma 2	4.86	42.62	15.6189	7.4754
Perfusión en angiosoma 3	2.49	30.81	13.8173	6.2314
Perfusión en angiosoma 4	10.82	41.78	18.7116	7.6318
Perfusión en angiosoma 5	8.16	54.82	17.3250	9.6112

Tabla 12. Estadísticos descriptivos de los cinco angiosomas del Grupo Patológico.

III.1.4 Análisis comparativo entre ambos grupos

Tras la comparación entre ambos grupos, se observan diferencias significativas del flujo y la velocidad en las arterias Tibial anterior y Tibial posterior, como muestra la siguiente tabla:

Flujo y velocidad de ATA y ATP entre grupos

	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% de IC	
			Inferior	Superior
Flujo ATA	.003	-.22955	-.37486	-.08425
Velocidad ATA	.002	-6.72939	-10.65542	-2.80336
Flujo ATP	.044	-.11301	-.22277	-.00325
Velocidad ATP	.001	-8.17756	-12.50730	-3.84782

Tabla 13. Análisis comparativo de flujo y velocidad de ATA y ATP en Grupo Control y Grupo Patológico

A continuación se muestran las correlaciones existentes entre el flujo de la arteria Tibial posterior y sus angiosomas correspondientes (angiosomas 1, 2 y 3).

Los gráficos de dispersión ilustran la correlación entre ambas variables, no encontrándose hallazgos significativos entre ellas.

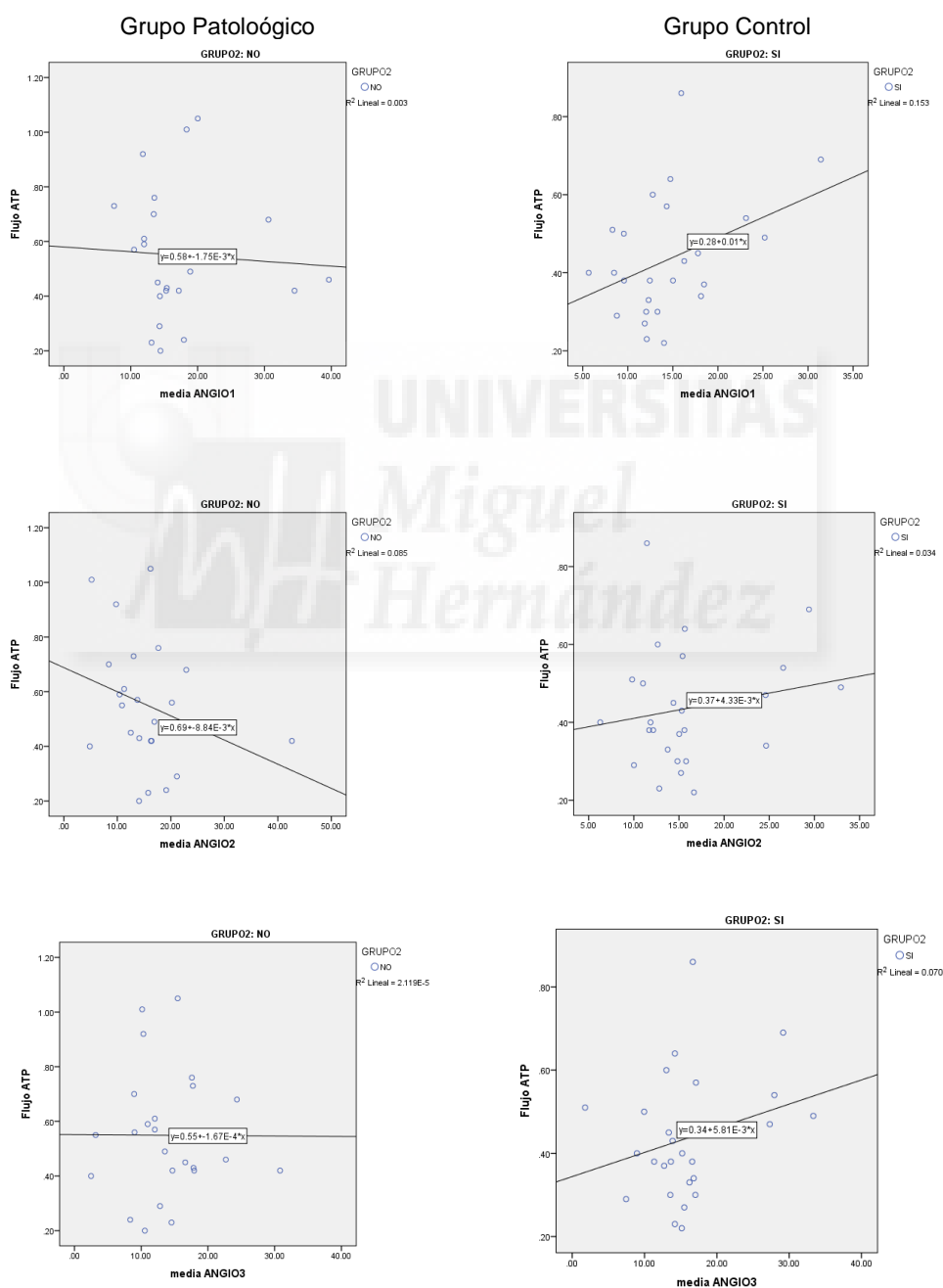
Correlaciones entre el flujo de la ATP y angiosomas

GRUPO			media ANGIO1	media ANGIO2	media ANGIO3
GP	Flujo ATP	Correlación de Pearson	-.059	-.292	-.005
GC	Flujo ATP	Correlación de Pearson	.392*	.184	.265

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

* . La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).

Tabla 14. Correlaciones entre el flujo de la ATP y angiosomas

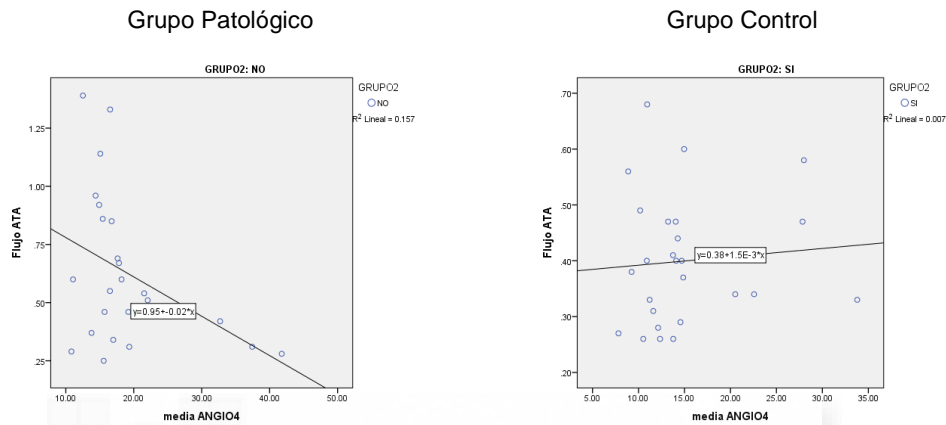


La siguiente tabla muestra las correlaciones existentes entre el flujo de la arteria Tibial Anterior y el angiosoma 4, ilustrada mediante los gráficos de dispersión para cada grupo de estudio:

Correlaciones entre el flujo de la ATA y angiosomas

GRUPO			Media ANGIO4
GP	Flujo ATA	Correlación de Pearson	-.397
GC	Flujo ATA	Correlación de Pearson	.083

Tabla 15. Correlaciones entre el flujo de la ATA y angiosomas



De la exploración de los mapas de flujo sanguíneo tisular se observan diferentes patrones entre sujetos como se describen en la figura inferior. A continuación serán analizados con los diferentes modelos:

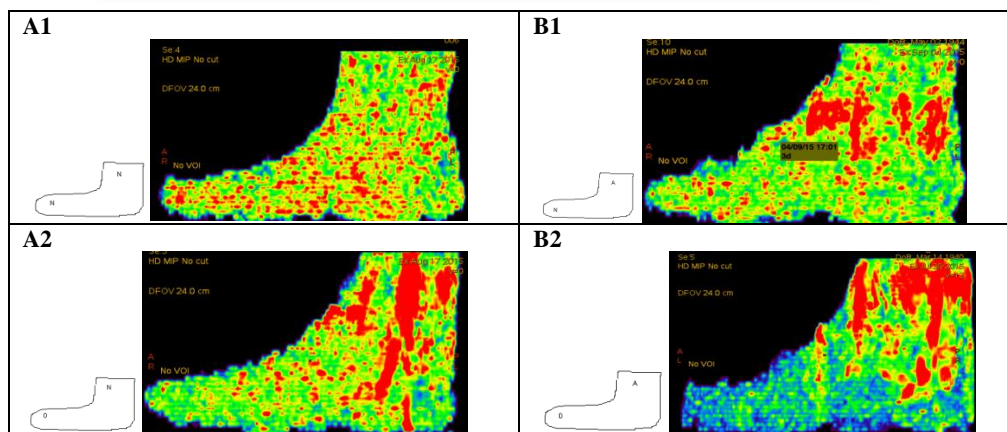


Figura 13. Representación en 3D de los mapas de perfusión de cuatro casos: A1 Representa el patrón de los voluntarios sanos con un flujo normal y homogéneo. A2 Representa el patrón de sujetos sanos con altos valores de flujo en los vasos. B1 representa los casos con elevado flujo tisular en el tobillo consecuencia de procesos inflamatorios. B2 corresponde a un caso con graves alteraciones del flujo tisular, con gran reducción en el antepie.

MODELO TRES ROIS:

Pruebas de efectos inter-sujetos

Origen	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Cuadrático promedio	F	Sig.
GRUPO_PAC	475,019	1	475,019	25,668	,000
GRUPO_PIE_TOBILLO_TALON	31,137	2	15,569	,841	,433
GRUPO_PAC *	89,807	2	44,904	2,426	,092
GRUPO_PIE_TOBILLO_TALON					
Error	2609,406	141	18,506		

Tabla 16. Pruebas de efecto inter-sujetos (Antepie, tobillo y talón).

Comparaciones por parejas

Variable dependiente: Modelo de 3 ROIs (Antepie, Tobillo y Talón)

Modelo de 3 ROIs	(I) Grupos	(J) Grupos	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig. ^b	95% de IC para diferencia ^b	
						Límite inferior	Límite superior
Antepie	G. Patológico	G. Control	1,505	1,231	,224	-,930	3,939
	G. Control	G. Patológico	-1,505	1,231	,224	-3,939	,930
Tobillo	G. Patológico	G. Control	5,268*	1,231	,000	2,833	7,702
	G. Control	G. Patológico	-5,268*	1,231	,000	-7,702	-2,833
Talón	G. Patológico	G. Control	4,034*	1,231	,001	1,599	6,468
	G. Control	G. Patológico	-4,034*	1,231	,001	-6,468	-1,599

Se basa en medias marginales estimadas

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel .05.

b. Ajuste para varias comparaciones: Bonferroni.

Tabla 17. Comparaciones entre grupos de la perfusión en antepie, tobillo y talón.

MODELO 5 ANGIOSOMAS

Pruebas de efectos inter-sujetos

Origen	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Cuadrático promedio	F	Sig.
GRUPO_PAC	162,106	1	162,106	13,273	,000
GRUPO_ANGIO	33,400	4	8,350	,684	,604
GRUPO_PAC * GRUPO_ANGIO	164,856	4	41,214	3,375	,010
Error	2747,952	225	12,213		

a. R al cuadrado = ,121 (R al cuadrado ajustada = ,086)

Tabla 18. Prueba de efectos inter-sujetos (Angiosomas).

Comparaciones por parejas

Variable dependiente: **Comparaciones ANGIOSOMA**

ANGIOSOMAS	(I) GRUPOS	(J) GRUPOS	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig. ^b	95% de IC para diferencia ^b	
						Límite inferior	Límite superior
1	G. Patológico	G. Control	2,551*	1,025	,014*	,531	4,572
	G. Control	G. Patológico	-2,551*	1,025	,014*	-4,572	-,531
2	G. Patológico	G. Control	,461	1,025	,653	-1,559	2,482
	G. Control	G. Patológico	-,461	1,025	,653	-2,482	1,559
3	G. Patológico	G. Control	-,854	1,025	,406	-2,874	1,167
	G. Control	G. Patológico	,854	1,025	,406	-1,167	2,874
4	G. Patológico	G. Control	3,966*	1,025	,000*	1,946	5,987
	G. Control	G. Patológico	-3,966*	1,025	,000*	-5,987	-1,946
5	G. Patológico	G. Control	2,228*	1,025	,031*	,207	4,248
	G. Control	G. Patológico	-2,228*	1,025	,031*	-4,248	-,207

Se basa en medias marginales estimadas

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel .05.

b. Ajuste para varias comparaciones: **Bonferroni**.

Tabla 19. Comparaciones entre grupos de la perfusión en los 5 angiosomas.



DISCUSIÓN

IV. DISCUSIÓN

En la literatura científica existen pocos estudios relacionados con la evaluación de la perfusión tisular del pie con RM empleando la secuencia ASL. Tras la revisión bibliográfica se evidenció que los pocos estudios que empleaban este procedimiento presentaban metodologías diferentes, en ocasiones difíciles de reproducir y con ciertas limitaciones que fueron tenidas en cuenta en nuestro estudio.

La cuantificación de la perfusión tisular en RM se puede realizar mediante la administración de contraste paramagnético, pero este hecho añade un mayor coste al estudio convencional, requiere de la colocación de una vía al paciente, complica y prolonga la adquisición y puede poner en riesgo a pacientes con insuficiencia renal. El desarrollo de una técnica de estudio del flujo y la perfusión que se pueda adaptar a un estudio morfológico convencional sin necesidad de poner una vía intravenosa al paciente, y administrar contrastes, ha impulsado el uso de las secuencias ASL en territorios como el cerebro, y muy recientemente, a hacerlo en el estudio de la perfusión del pie.

En primer lugar, el objetivo de nuestro estudio fue valorar la aplicación de una técnica de RM que no empleara contraste para cuantificar la perfusión del pie en reposo, persiguiendo definir valores de normalidad en población sana de perfusión, cuantificar el flujo y velocidad de las arterias Tibial anterior y Tibial posterior como biomarcadores de patología en el pie, y de forma inicial validar la técnica en pacientes con diferentes patologías según los biomarcadores definidos. (Ver anexo 5) En la literatura científica no se han encontrado estudios que hayan perseguido definir valores de normalidad en sujetos sanos, motivo por el cual no ha sido posible contrastar nuestros resultados de normalidad con los obtenidos por otros autores.

Las patologías recogidas en nuestro estudio son mínimas y no seleccionadas, siendo la intención únicamente valorar de forma inicial si podrían existir parámetros diferentes en reposo entre los valores registrados en la población sana y en pacientes con patologías inflamatorias o simplemente con potencial alteración de la perfusión por sus enfermedades de base.

De este modo, los estudios encontrados en la literatura científica que versaran acerca del estudio de la perfusión mediante ASL en pie o gemelos, han incluido a pacientes con patologías concretas, como es el caso de la enfermedad arterial periférica (39,76,77), o la DM (35), y aunque todos ellos

han comparado sus resultados con un grupo control compuesto por sujetos sanos, no se ha definido un rango de normalidad con el cual sea posible contrastar.

Por otro lado, en los aspectos referentes al tamaño muestral, en nuestro estudio contamos con 60 participantes divididos en un grupo de sujetos sanos y en otro grupo de sujetos con diversas patologías. En los estudios seleccionados, se encontraron tamaños muestrales diversos, hallándose tres estudios con muestras iguales o mayores a 30 sujetos en total (39,76,77) y un estudio con una muestra de 10 sujetos (35).

Asimismo, la edad de los participantes de nuestro estudio fue heterogénea, motivo por el cual se decidió estudiar si existían diferencias entre sujetos de diferentes rangos de edad. Las desviaciones estándar de las medias del flujo de la arteria Tibial anterior en ningún caso superó los 0,15 mL/100mg/min, revelando que la edad no era un factor que produjera variaciones entre individuos sanos. No obstante, los demás estudios incluyeron sujetos con rangos de edad similares a los nuestros, encontrándose un estudio en el cual la media de edad era notablemente superior a la de nuestra muestra (35), siendo esta de 71 ± 3 años en el grupo control, y 65 ± 4 años en el grupo de pacientes diabéticos. En nuestra investigación, la media de edad de la muestra del GC fue de $40\pm 13,62$, y en el Grupo Patológico $54,5\pm 14,52$.

Un aspecto a destacar es la realización de pruebas complementarias para constatar la presencia de alteración macrovascular en los participantes del estudio. En nuestro estudio se registraron los valores del índice tobillo brazo, se evaluó con eco-doppler la vascularización arterial y se registraron los factores de riesgo cardiovascular de cada paciente, incluyendo únicamente aquellos pacientes completamente sanos en el GC. Asimismo, se realizó un estudio morfológico con RM a cada paciente, y en aquellos sujetos en los que fue detectada patología vascular o morfológica, se les excluyó del GC. De manera similar que en nuestro estudio, se encontraron tres investigaciones que emplearon el índice tobillo brazo (39,76,77), en contraposición al trabajo de Zheng, et al. (2014), quienes realizaron una angiografía con RM (35) para descartar cualquier tipo de alteración macrovascular.

Otro aspecto referente a la metodología de investigación observada en los estudios seleccionados, fue el hecho de evaluar la perfusión tras provocar una hiperemia reactiva. En oposición a nuestro estudio, que evaluó la perfusión en reposo, los medios empleados por las diversas investigaciones para lograr este aumento de perfusión en los tejidos fueron el uso de un manguito de isquemia

(39), o la contracción activa de la musculatura intrínseca del pie (35) o de los músculos flexores plantares (76), o el uso de ambos métodos (77), justificando que la perfusión tisular en estado de reposo es difícil de cuantificar por presentar valores demasiado bajos (82). En nuestro estudio se logró cuantificar esta perfusión sin la necesidad de provocar una hiperemia, lo cual a su vez permite la obtención de valores más reales y una metodología mucho más fácilmente reproducible que la contracción activa, al ser este método poco objetivable. No obstante, esta es una línea de trabajo que dejamos abierta como complementaria a nuestro estudio y enfoque para aplicaciones futuras de la técnica.

A su vez, las limitaciones que ofrece la secuencia ASL son principalmente una pobre resolución espacial y sensibilidad al movimiento (75), por este motivo, se consideró que el procedimiento más adecuado para realizar esta prueba era con el paciente en reposo, con el fin de obtener valores basales y una mejor calidad de imagen. En nuestro estudio se ha podido constatar que en reposo es posible obtener valores de perfusión en el pie sin necesidad de provocar hiperemia reactiva.

Los resultados encontrados en nuestro estudio al comparar el grupo Control del grupo Patológico muestran que la secuencia Fast-Cine Phase Contrast, tradicionalmente empleada en cardiología para la cuantificación del flujo arterial en vasos determinados del corazón, fue sensible en discriminar valores normales de valores patológicos en los participantes de nuestra investigación. No obstante, al ser una secuencia empleada para otros fines, la literatura científica muestra escasos estudios que la hayan empleado para cuantificar el flujo arterial de las extremidades inferiores. De los estudios encontrados sólo dos evaluaron estos parámetros en la arteria Tibial (57,83), siendo la mayoría en las arterias Femoral y Poplítea. El estudio de Klein, et al. (2003) describió la utilización de esta técnica en la cuantificación del flujo de las arterias poplítea y femoral (59), así como el de Pena, et al. (1996), y pese a que ambos coincidieron en que esta técnica permite la cuantificación del flujo en miembros inferiores, no es posible contrastar sus resultados con los nuestros.

En nuestro estudio, la imagen fue realizada en una zona muy específica (polo superior de la cabeza del astrágalo), encontrándose diferencias con otras investigaciones que emplearon otras referencias anatómicas, como por ejemplo el estudio de Caputo, et al. (1992), quienes evaluaron el flujo de las arterias Poplítea y Tibioperonea inmediatamente por encima y debajo de la trifurcación arterial en reposo (57), o el estudio de Meyer, et al. (1993) que cuantificó el flujo de las arterias Tibial anterior, posterior y Poplítea tras la realización de ejercicio (83), obteniendo valores no comparables con los obtenidos en nuestro estudio. Del mismo modo, en nuestro estudio, para optimizar la medida del flujo se empleó una antena de tobillo, con el paciente en posición de

decúbito supino con el pie en flexión de 90°, no habiendo sido descrito este protocolo en los estudios citados.

El dispositivo empleado para la realización del estudio con RM también debe tenerse en cuenta, pues en todos los estudios que emplearon la secuencia ASL para la determinación de la perfusión tanto en pie como en gemelos emplearon un aparato de 3.0-T (35,39,76,77), mientras que esta investigación fue realizada con un equipo de RM de 1,5-T.

Por otro lado, en la presente tesis doctoral, los parámetros de perfusión se obtuvieron seleccionando los ROIs con tres criterios diferentes. En el primer caso, se establecieron zonas delimitadas por el territorio angiosómico descrito en la literatura de acuerdo con los trabajos de Alexandrescu et al. En el segundo caso, se seleccionaron manualmente 5 ROIs que abarcaban estructuras tisulares muy concretas, evitando incluir vasos sanguíneos al delimitarlos para que no se produzcan modificaciones en la media de la perfusión de cada zona. Al contrario que nosotros, Zheng, et al. (2014) seleccionaron sus ROIs encerrando angiosomas sin excluir la presencia de vasos arteriales, obteniendo resultados diferentes a los nuestros. En el tercer caso, se seleccionaron los ROIs tomando de referencia una imagen en el plano sagital, y se seleccionaron las zonas de interés en el antepie, talón y tobillo. Esta delimitación no ha sido empleada en estudios previos, motivo por el cual no es posible contrastar nuestros resultados con los de otros investigadores. No obstante, los valores de perfusión descritos en nuestro estudio permiten una correlación mayor entre las zonas delimitadas con el flujo arterial de las arterias de cada territorio. Es por ello que la delimitación de estos ROI juega un rol muy relevante en la evaluación de estos parámetros, pudiendo ser el principal responsable de la diferencia en los resultados.

La teoría del angiosoma ha sido ampliamente descrita en la literatura científica, y en ella se han basado diversos autores para realizar cirugías de revascularización de miembros inferiores descritas a lo largo de la última década (9,12,78,84–88), especialmente en aquellos casos en los que se presentaban úlceras en el pie sin respuesta al tratamiento conservador. No obstante, esta teoría es un modelo teórico y se encuentra limitada por diversos factores, motivo por el cual en ocasiones no es posible explicar el comportamiento de los territorios cutáneos y su irrigación arterial en todos los individuos.

Entre las limitaciones de este modelo teórico, se puede resaltar la variabilidad en la distribución arterial infrapoplítea, ya descrita en numerosos estudios como el que publicaron Hölzle, et al. en

2011, en el cual investigaron la distribución arterial de 128 extremidades inferiores de cadáveres mediante disección, encontrando una amplia variabilidad anatómica entre sujetos. Esta variabilidad hace que las pruebas de imagen que permitan comprender la distribución vascular de los sujetos se conviertan en una herramienta fundamental del clínico que ha de enfrentarse diariamente a pacientes con compromiso vascular. El mismo estudio obtuvo como conclusiones que debido a las grandes diferencias anatómicas observadas, una evaluación del sistema vascular sería aconsejable en aquellos casos en los que se planee la realización de una cirugía de revascularización en miembros inferiores isquémicos (11).

Por otro lado, la teoría del angiosoma presenta diferencias entre la extensión y los límites fronterizos de los diversos angiosomas, existiendo numerosos modelos de territorios cutáneos que autores diferentes defienden (7,13). Del mismo modo, muchas lesiones observadas en el pie pueden depender de diferentes angiosomas, así como se pueden observar diferencias entre sujetos en la distribución de vasos colaterales en su sistema circulatorio (11).

Los estudios de perfusión convencionales a nivel cerebral se basan en el uso de contraste paramagnético (gadolinio DTPA), la cuantificación del registro arterial de entrada en una de las arterias principales de entrada de flujo cerebral y la cuantificación del registro venoso de salida para generar mapas de perfusión de todo el tejido cerebral donde se cuantifican parámetros de flujo, volumen, tiempos de pico de contraste y perfusión tisular. Los mapas visuales generados y la relación entre los diferentes parámetros con sus respectivas representaciones gráficas van a permitir la definición de biomarcadores que nos informan sobre la extensión de zonas afectadas por isquemia, zonas de penumbra o zonas de alteración microvascular relacionadas con cambios celulares tumorales.

En el cerebro, el trayecto de los vasos de entrada es más corto que en el pie, siendo los vasos principales las dos arterias carótidas internas y las dos vertebrales. La prevalencia de lesiones en estos vasos suele ser uniforme en la mayoría de enfermos, localizándose en la bifurcación carotídea y en el bulbo carotídeo en casi todos ellos. El cerebro como órgano impar cuando se analiza, permite recoger la imagen de los dos lados (carótida y vertebral izquierda y derecha) en la misma imagen, siendo posible la comparación de flujo entre ambos hemisferios de forma inmediata.

El estudio del pie plantea diferencias de base respecto al cerebro debido a que el trayecto de los vasos de entrada desde la aorta abdominal hasta las arterias del pie presenta una longitud considerablemente mayor.

La distribución de las posibles lesiones en los vasos del miembro inferior es mucho más variable y extensa, con frecuente afectación de los sectores ilíaco, femoropoplíteo y de los vasos infrapoplíteos en formas aisladas o combinadas y con bastante variabilidad. Las implicaciones hemodinámicas de esta variabilidad plantean una aproximación técnica y metodológica diferente a la usada en órganos como el cerebro y requieren de la definición de parámetros y metodologías diferentes a las usadas.

Metodológicamente el acercamiento a la perfusión del pie es completamente distinto y por eso pensamos que la cuantificación y definición de parámetros de normalidad en el pie para estos biomarcadores de flujo y perfusión es crucial en el enfoque analítico para valorar las diferentes patologías y darle validez a la técnica en sí, independientemente de la información complementaria que en los algoritmos futuros de diagnóstico puedan aportar otras técnicas tanto de imagen como funcionales (Doppler).

Nuevas líneas de investigación

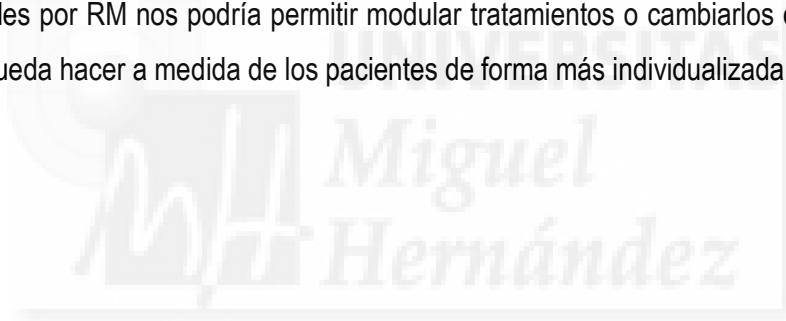
Todas aquellas enfermedades o procesos en los que se altere la perfusión en el pie pueden ser potencialmente caracterizados mediante la técnica descrita en este estudio. Nuestras líneas futuras de investigación se van a centrar principalmente en los procesos limitantes del flujo de entrada al pie, como son la isquemia secundaria a aterosclerosis y la isquemia en el pie diabético.

La alteración de la microcirculación del pie provoca cambios en la perfusión que, unidos a la alteración en la compensación circulatoria entre los angiosomas debe definir patrones de flujo y perfusión alterados que se traducirán en cambios en los mapas de perfusión y en los valores de cuantificación. La detección precoz del pie de riesgo entre los pacientes con DM permitiría poder iniciar acciones de prevención tanto a nivel podológico como vascular para detener la progresión del proceso isquémico y modificar los elementos mecánicos que pueden precipitar la aparición del pie diabético. Si somos capaces de identificar estos pies mediante parámetros no invasivos de

cuantificación que sean reproducibles e incorporables a los estudios estándares de imagen médica, tendremos una herramienta de enorme utilidad en el estudio de esta enfermedad.

Como hemos mencionado previamente el uso de técnicas complementarias como la hiperemia reactiva, que ha sido desarrollado y estudiado tanto en el campo de la cardiología (en las técnicas de perfusión y esfuerzo) como en los miembros inferiores con el Doppler post-ejercicio o post-hiperemia, puede tener su aplicación conjunta a la técnica descrita en este estudio y nos hemos planteado valorar su parametrización y normalización para incluirla en pacientes con patologías vasculares, de forma que se pudiera aumentar potencialmente la sensibilidad y especificidad conseguidas.

Las alteraciones inflamatorias relacionadas con procesos reumatológicos y con estadios avanzados de las artropatías degenerativas son difíciles de cuantificar en cuanto al estado dinámico de los procesos en cuanto a las respuestas a los tratamientos. La determinación de parámetros cuantitativos de inflamación sumados a los que ya disponemos en las técnicas de imagen actuales por RM nos podría permitir modular tratamientos o cambiarlos de forma que la atención se pueda hacer a medida de los pacientes de forma más individualizada.



Limitaciones de nuestro estudio

La resolución espacial fue uno de los principales factores limitantes en nuestro estudio. La resolución espacial de esta técnica precisa del apoyo de una imagen anatómica que permita valorar los diferentes tejidos. La mayoría de los equipos de RM empleados en este tipo de técnicas son de muy alto campo (3T), con los que se consiguen resoluciones espaciales mayores, pero nosotros consideramos que, si bien es deseable una mayor resolución espacial, el empleo de equipos de 1,5-T, que por otra parte están mucho más extendidos, no limita significativamente la resolución y permite la obtención de imágenes de suficiente resolución y un post-proceso satisfactorio para la obtención de resultados válidos.

Del mismo modo, el tiempo de inversión fue otra limitación encontrada en nuestro estudio, en el cual se empleó una secuencia comercial que incluye los parámetros optimizados para el cerebro, que se encuentra en todos los equipos actuales de las casas comerciales debido a que es ampliamente utilizado en neurología. El estudio de Zheng, et al. (2014) describió tiempos de inversión mucho menores, permitiendo una mejor adaptación para la anatomofisiología del pie, pese a tener la desventaja de ser una secuencia optimizada únicamente para su estudio y por tanto no reproducible (35).



CONCLUSIONES

V. CONCLUSIONES

A continuación se procede a enumerar las conclusiones de la presente Tesis Doctoral:

PARA EL OBJETIVO PRINCIPAL

1. Según el protocolo de evaluación realizado (Ver anexo 5), se observa que la aplicación de técnicas de cuantificación de flujo y velocidad de la sangre con RM es posible en el estudio del pie normal y los resultados son reproducibles.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Las imágenes de RM con el uso de las técnicas ASL y sin contraste de fase permiten la realización de estudios de perfusión del pie en reposo, siendo posible medir la velocidad y el flujo de forma fiable y reproducible en sujetos sanos.

2. No es necesaria la utilización de técnicas complementarias de hiperemia reactiva para poder cuantificar de forma fiable la velocidad y el flujo en el pie sano.

3. Se observa que se pueden establecer parámetros de normalidad de los biomarcadores de imagen velocidad de flujo y flujo de perfusión en el pie para la población sana. En los sujetos con patologías que producen alteración de la perfusión en el pie presentan valores cuantificables de los biomarcadores definidos en esta Tesis que presentan diferencias con significación estadística respecto a sujetos normales.

Por último son necesarias nuevas líneas de investigación para validar la utilidad de estos biomarcadores de forma más específica en patologías como el pie diabético, la isquemia crítica o las enfermedades inflamatorias en el pie.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hall JE. Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica. Elsevier Health Sciences; 2011. 4264 p.
2. Rouvière H, Delmas A. Anatomía humana: descriptiva, topográfica y funcional. Miembros. Elsevier España; 2005. 742 p.
3. Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. *Br J Plast Surg.* marzo de 1987;40(2):113-41.
4. Taylor IGFRCS, Pan WRMD. Angiosomes of the Leg: Anatomic Study and Clinical Implications. *Plast Reconstr Surg.* septiembre de 1998;102(3):599-616.
5. Attinger C, Cooper P, Blume P, Bulan E. The safest surgical incisions and amputations applying the angiosome principles and using the Doppler to assess the arterial-arterial connections of the foot and ankle. *Foot Ankle Clin.* diciembre de 2001;6(4):745-99.
6. Attinger CE, Evans KK, Bulan E, Blume P, Cooper P. Angiosomes of the foot and ankle and clinical implications for limb salvage: reconstruction, incisions, and revascularization. *Plast Reconstr Surg.* junio de 2006;117(7 Suppl):261S - 293S.
7. Alexandrescu V-A, Hubermont G, Philips Y, Guillaumie B, Ngongang C, Vandebossche P, et al. Selective primary angioplasty following an angiosome model of reperfusion in the treatment of Wagner 1-4 diabetic foot lesions: practice in a multidisciplinary diabetic limb service. *J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec.* octubre de 2008;15(5):580-93.
8. El modelo angiosoma en la estrategia de revascularización de la isquemia crítica | *Angiología* [Internet]. [citado 11 de diciembre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.elsevier.es/es-revista-angiologia-294-articulo-el-modelo-angiosoma-estrategia-revascularizacion-90143403>
9. Varela C, Acín F, Haro J de, Bleda S, Esparza L, March JR. The Role of Foot Collateral Vessels on Ulcer Healing and Limb Salvage After Successful Endovascular and Surgical Distal Procedures According to an Angiosome Model. *Vasc Endovascular Surg.* 11 de enero de 2010;44(8):654-60.
10. Williams DT, Price P, Harding KG. Review: The clinical evaluation of lower limb perfusion in diabetic foot disease. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2003;3(6):394-8.
11. Hölzle F, Ristow O, Rau A, Mücke T, Loeffelbein DJ, Mitchell DA, et al. Evaluation of the vessels of the lower leg before microsurgical fibular transfer. Part I: anatomical variations in the arteries of the lower leg. *Br J Oral Maxillofac Surg.* junio de 2011;49(4):270-4.
12. Alexandrescu V, Ngongang C, Vincent G, Ledent G, Hubermont G. Deep calf veins arterialization for inferior limb preservation in diabetic patients with extended ischaemic wounds, unfit for direct arterial reconstruction: preliminary results according to an angiosome model of perfusion. *Cardiovasc Revasc Med.* 2011;12(1):10-9.
13. Attinger C, Cooper P, Blume P. Vascular anatomy of the foot and ankle. *Oper Tech Plast Reconstr Surg.* noviembre de 1997;4(4):183-98.
14. Dosluoglu HH, Cherr GS, Lall P, Harris LM, Dryjski ML. Peroneal artery-only runoff following endovascular revascularizations is effective for limb salvage in patients with tissue loss. *J Vasc Surg.* julio de 2008;48(1):137-43.
15. Sataloff RT, Sclafani AP. Sataloff's Comprehensive Textbook of Otolaryngology: Head & Neck Surgery: Facial Plastic and Reconstructive Surgery. JP Medical Ltd; 2015. 1017 p.

16. Chao CY, Cheing GL. Microvascular dysfunction in diabetic foot disease and ulceration. *Diabetes Metab Res Rev.* 2009;25(7):604-14.
17. La Fontaine J, Harkless LB, Davis CE, Allen MA, Shireman PK. Current concepts in diabetic microvascular dysfunction. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2006;96(3):245-52.
18. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res.* 2009;37(5):1528-42.
19. Bura-Rivière A, Boccalon H. Fisiología y exploración de la circulación arterial. *EMC - Podol.* febrero de 2015;17(1):1-22.
20. Nemen-Guanzon JG, Lee S, Berg JR, Jo YH, Yeo JE, Nam BM, et al. Trends in tissue engineering for blood vessels. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2012:956345-956345.
21. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 19 de diciembre de 2002;420(6917):868-74.
22. Kuehl M, Stevens MJ. Cardiovascular autonomic neuropathies as complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* julio de 2012;8(7):405-16.
23. Wu Y-S, Chen S-N. Apoptotic cell: linkage of inflammation and wound healing. *Front Pharmacol* [Internet]. 21 de enero de 2014 [citado 19 de diciembre de 2015];5. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3896898/>
24. Maxson S, Lopez EA, Yoo D, Danilkovitch-Miagkova A, LeRoux MA. Concise review: role of mesenchymal stem cells in wound repair. *Stem Cells Transl Med.* 2012;1(2):142-9.
25. Gilroy DW, Lawrence T, Perretti M, Rossi AG. Inflammatory resolution: new opportunities for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* mayo de 2004;3(5):401-16.
26. Sbarsi I, Falcone C, Boiocchi C, Campo I, Zorzetto M, De Silvestri A, et al. Inflammation and atherosclerosis: the role of TNF and TNF receptors polymorphisms in coronary artery disease. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2007;20(1):145-54.
27. Strukova S. Blood coagulation-dependent inflammation. Coagulation-dependent inflammation and inflammation-dependent thrombosis. *Front Biosci J Virtual Libr.* 2005;11:59-80.
28. Robson MC, Steed DL, Franz MG. Wound healing: Biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Curr Probl Surg.* 1 de febrero de 2001;38(2):72-140.
29. Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci J Virtual Libr.* 2004;9:283.
30. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 15 de febrero de 2014;5(1):17-39.
31. Urbančič-Rovan V, Bernjak A, Stefanovska A, Ažman-Juvan K, Kocijančič A. Macro- and microcirculation in the lower extremities—Possible relationship. *Diabetes Res Clin Pract.* agosto de 2006;73(2):166-73.
32. Bowling FL, Rashid ST, Boulton AJ. Preventing and treating foot complications associated with diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2015 [citado 17 de octubre de 2015]; Recuperado a partir de: <http://www.nature.com/nrendo/journal/vaop/ncurrent/full/nrendo.2015.130.html>
33. Elgzyri T. Outcome of Ischaemic Foot Ulcers in Patients with Diabetes, with or without Revascularization [Internet]. Department of Medical and Health Sciences, Linköping University; 2014

- [citado 17 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://lup.lub.lu.se/luur/download?func=downloadFile&recordId=4612607&fileId=4612608>
34. Andersen CA, Roukis TS. The diabetic foot. *Surg Clin North Am.* 2007;87(5):1149-77.
 35. Zheng J, Hastings MK, Muccigross D, Fan Z, Gao F, Curci J, et al. Non-contrast MRI perfusion angiosome in diabetic feet. *Eur Radiol.* 7 de agosto de 2014;25(1):99-105.
 36. Lima A. Noninvasive Monitoring of Peripheral Perfusion in Critically Ill Patients [Internet]. Erasmus MC: University Medical Center Rotterdam; 2013 [citado 19 de diciembre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://repub.eur.nl/pub/39215/>
 37. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17(9):1383-98.
 38. Dyverfeldt P, Kvitting J-PE, Sigfridsson A, Engvall J, Bolger AF, Ebberts T. Assessment of fluctuating velocities in disturbed cardiovascular blood flow: In vivo feasibility of generalized phase-contrast MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2008;28(3):655-63.
 39. Wu W-C, Mohler E, Ratcliffe SJ, Wehrli FW, Detre JA, Floyd TF. Skeletal Muscle Microvascular Flow in Progressive Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;25(53):2372-7.
 40. McDermott MM. Lower Extremity Manifestations of Peripheral Artery Disease The Pathophysiologic and Functional Implications of Leg Ischemia. *Circ Res.* 2015;116(9):1540-50.
 41. Iezzi R, Santoro M, Dattesi R, La Torre MF, Tinelli G, Snider F, et al. Foot CT perfusion in patients with peripheral arterial occlusive disease (PAOD): A feasibility study. *Eur J Radiol.* 2013;82(9):e455-64.
 42. Cossman DV, Ellison JE, Wagner WH, Carroll RM, Treiman RL, Foran RF, et al. Comparison of contrast arteriography to arterial mapping with color-flow duplex imaging in the lower extremities. *J Vasc Surg.* 1989;10(5):522-9.
 43. Hallock GG. Doppler sonography and color duplex imaging for planning a perforator flap. *Clin Plast Surg.* 2003;30(3):347-57.
 44. Mazzariol F, Ascher E, Salles-Cunha SX, Gade P, Hingorani A. Values and limitations of duplex ultrasonography as the sole imaging method of preoperative evaluation for popliteal and infrapopliteal bypasses. *Ann Vasc Surg.* 1999;13(1):1-10.
 45. Pemberton M, London NJM. Colour flow duplex imaging of occlusive arterial disease of the lower limb. *Br J Surg.* 1997;84(7):912-9.
 46. Hass SM, AbuRahma AF. Segmental Doppler Pressures and Doppler Waveform Analysis in Peripheral Vascular Disease of the Lower Extremities. En: *Noninvasive Vascular Diagnosis* [Internet]. Springer; 2013 [citado 19 de diciembre de 2015]. p. 287-302. Recuperado a partir de: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4471-4005-4_21
 47. Alavi A, Sibbald RG, Nabavizadeh R, Valaei F, Coutts P, Mayer D. Audible handheld Doppler ultrasound determines reliable and inexpensive exclusion of significant peripheral arterial disease. *Vascular.* 2015;1708538114568703.
 48. Akbari CM. Clinical Features and Diagnosis of Peripheral Arterial Disease. En: *The Diabetic Foot* [Internet]. Springer; 2012 [citado 19 de diciembre de 2015]. p. 75-85. Recuperado a partir de: http://link.springer.com/10.1007/978-1-61779-791-0_5

49. Levin DC, Gardiner GA, Parker L, Rao VM. Vascular Ultrasound and Noninvasive Physiological Testing for Peripheral Arterial Disease: Are These Tests Being Overused? *J Am Coll Radiol* [Internet]. 2015 [citado 19 de diciembre de 2015]; Recuperado a partir de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1546144015008662>
50. Chi J, Chiu B, Cao Y, Liu X, Wang J, Balu N, et al. Assessment of femoral artery atherosclerosis at the adductor canal using 3D black-blood MRI. *Clin Radiol*. 2013;68(4):e213-21.
51. Delgado J, Rascovsky S, Calvo V, López F, Foerster B, Castrillón G. Angiografía no contrastada con «Arterial Spin Labeling». *Rev Chil Radiol*. 2013;19(3):109-13.
52. Morita S, Masukawa A, Suzuki K, Hirata M, Kojima S, Ueno E. Unenhanced MR angiography: techniques and clinical applications in patients with chronic kidney disease. *Radiographics*. 2011;31(2):E13-33.
53. Miyazaki M, Lee VS. Nonenhanced MR Angiography 1. *Radiology*. 2008;248(1):20-43.
54. Detre JA, Alsop DC. Perfusion magnetic resonance imaging with continuous arterial spin labeling: methods and clinical applications in the central nervous system. *Eur J Radiol*. mayo de 1999;30(2):115-24.
55. Srichai MB, Lim RP, Wong S, Lee VS. Cardiovascular applications of phase-contrast MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(3):662.
56. Ebberts T. Flow Imaging: Cardiac Applications of 3D Cine Phase-Contrast MRI. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2011;4(2):127-33.
57. Caputo GR, Masui T, Gooding GA, Chang JM, Higgins CB. Popliteal and tibioperoneal arteries: feasibility of two-dimensional time-of-flight MR angiography and phase velocity mapping. *Radiology*. 1 de febrero de 1992;182(2):387-92.
58. Pena CS, McCauley TR, Price TB, Sumpio B, Gusberg RJ, Gore JC. Quantitative blood flow measurements with cine phase-contrast MR imaging of subjects at rest and after exercise to assess peripheral vascular disease. *Am J Roentgenol*. 1 de julio de 1996;167(1):153-7.
59. Klein WM, Bartels LW, Bax L, van der Graaf Y, Mali WPTM. Magnetic resonance imaging measurement of blood volume flow in peripheral arteries in healthy subjects. *J Vasc Surg*. noviembre de 2003;38(5):1060-6.
60. Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MW. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 28 de enero de 2009;301(4):415-24.
61. Laswed T, Rizzo E, Guntern D, Doenz F, Denys A, Schnyder P, et al. Assessment of occlusive arterial disease of abdominal aorta and lower extremities arteries: value of multidetector CT angiography using an adaptive acquisition method. *Eur Radiol*. 2008;18(2):263-72.
62. Scherthaner R, Stadler A, Lomoschitz F, Weber M, Fleischmann D, Lammer J, et al. Multidetector CT angiography in the assessment of peripheral arterial occlusive disease: accuracy in detecting the severity, number, and length of stenoses. *Eur Radiol*. 2008;18(4):665-71.
63. Fleming S, Gill P, Jones C, Taylor JA, Van den Bruel A, Heneghan C, et al. Validity and reliability of measurement of capillary refill time in children: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2015;100(3):239-49.

64. Schriger DL, Baraff L. Defining normal capillary refill: Variation with age, sex, and temperature. *Ann Emerg Med.* septiembre de 1988;17(9):932-5.
65. Kaplan LJ, McPartland K, Santora TA, Trooskin SZ. Start with a subjective assessment of skin temperature to identify hypoperfusion in intensive care unit patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2001;50(4):620-8.
66. Joly HR, Weil MH. Temperature of the great toe as an indication of the severity of shock. *Circulation.* 1969;39(1):131-8.
67. Sessler DI. Skin-temperature gradients are a validated measure of fingertip perfusion. *Eur J Appl Physiol.* 2003;89(3-4):401-2.
68. Sessler DI. The thermoregulation story. *Anesthesiology.* 2013;118(1):181-6.
69. Lin C-H. Assessment of bilateral photoplethysmography for lower limb peripheral vascular occlusive disease using color relation analysis classifier. *Comput Methods Programs Biomed.* septiembre de 2011;103(3):121-31.
70. Alian AA, Shelley KH. Photoplethysmography. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* diciembre de 2014;28(4):395-406.
71. Khan M, Pretty CG, Amies AC, Elliott R, Shaw GM, Chase JG. Investigating the Effects of Temperature on Photoplethysmography. *IFAC-Pap.* 2015;48(20):360-5.
72. Cracowski J-L, Minson CT, Salvat-Melis M, Halliwill JR. Methodological issues in the assessment of skin microvascular endothelial function in humans. *Trends Pharmacol Sci.* septiembre de 2006;27(9):503-8.
73. Detre JA, Leigh JS, Williams DS, Koretsky AP. Perfusion imaging. *Magn Reson Med.* 1992;23(1):37-45.
74. Detre JA, Zhang W, Roberts DA, Silva AC, Williams DS, Grandis DJ, et al. Tissue specific perfusion imaging using arterial spin labeling. *NMR Biomed.* 1994;7(1-2):75-82.
75. Petersen ET, Zimine I, Ho Y-CL, Golay X. Non-invasive measurement of perfusion: a critical review of arterial spin labelling techniques. *Br J Radiol.* 1 de agosto de 2006;79(944):688-701.
76. Pollak AW, Meyer CH, Epstein FH, Jiji RS, Hunter JR, Dimaria JM, et al. Arterial spin labeling MR imaging reproducibly measures peak-exercise calf muscle perfusion: a study in patients with peripheral arterial disease and healthy volunteers. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5(12):1224.
77. Lopez D, Pollak A, Meyer C, Epstein F, Zhao L, Pesch A, et al. Arterial spin labeling perfusion cardiovascular magnetic resonance of the calf in peripheral arterial disease: cuff occlusion hyperemia vs exercise. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015;1(17):1-9.
78. Söderström M, Albäck A, Biancari F, Lappalainen K, Lepántalo M, Venermo M. Angiosome-targeted infrapopliteal endovascular revascularization for treatment of diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg.* febrero de 2013;57(2):427-35.
79. Aronson JK. Biomarkers and surrogate endpoints. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59(5):491-4.
80. Schuster DP. The opportunities and challenges of developing imaging biomarkers to study lung function and disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(3):224-30.

81. Braver JD, Bilicich S, Ferreyra M, Gnocchi A, Lamura R, Núñez E, et al. Concepto de angiosoma y su implicancia en el pie diabético. *Rev Soc Argent Diabetes*. 2014;48(1):39-48.
82. Carlier PG, Bertoldi D, Baligand C, Wary C, Fromes Y. Muscle blood flow and oxygenation measured by NMR imaging and spectroscopy. *NMR Biomed*. 2006;19(7):954-67.
83. Meyer RA, Foley JM, Harkema SJ, Sierra A, Potchen EJ. Magnetic resonance measurement of blood flow in peripheral vessels after acute exercise. *Magn Reson Imaging*. 1993;11(8):1085-92.
84. Blanes Ortí P, Riera Vázquez R, Puigmacià Minguell R, Valverde García S, Manuel-Rimbau Muñoz E, Lozano Vilardell P. Revascularización percutánea de angiosomas específicos en isquemia crítica de la extremidad. *Angiología*. enero de 2011;63(1):11-7.
85. Azuma N, Uchida H, Kokubo T, Koya A, Akasaka N, Sasajima T. Factors Influencing Wound Healing of Critical Ischaemic Foot after Bypass Surgery: Is the Angiosome Important in Selecting Bypass Target Artery? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. marzo de 2012;43(3):322-8.
86. Iida O, Soga Y, Hirano K, Kawasaki D, Suzuki K, Miyashita Y, et al. Long-term results of direct and indirect endovascular revascularization based on the angiosome concept in patients with critical limb ischemia presenting with isolated below-the-knee lesions. *J Vasc Surg*. 2012;55(2):363-70.
87. Ferrufino-Mérida AL, Rodríguez-Trejo JM, Escotto-Sánchez I, Rodríguez-Ramírez N. Infrapopliteal angioplasty: Correlation between the treated vessel and injured angiosome. *Rev Mex Angiol*. 2012;40(4):123-34.
88. Lejay A, Georg Y, Tartaglia E, Gaertner S, Geny B, Thaveau F, et al. Long-Term Outcomes of Direct and Indirect Below-The-Knee Open Revascularization Based on the Angiosome Concept in Diabetic Patients with Critical Limb Ischemia. *Ann Vasc Surg*. mayo de 2014;28(4):983-9.



ANEXOS

VII. ANEXOS

Anexo 1. Hoja de cesión de datos.



INFORMACIÓN SOBRE PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES

Con la firma del presente documento se consiente expresamente el tratamiento de datos de carácter personal conforme a las siguientes precisiones.

De acuerdo con lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, le informamos que los datos personales recogidos en el presente documento se incorporan en un fichero titularidad de D. Rubén Lorca Gutiérrez, de debidamente registrado en el programa de tesis doctoral, departamento de medicina clínica y serán utilizados con la única finalidad de aportar documentación científica al proyecto.

Pudiendo utilizar las pruebas diagnósticas que se le van a realizar así como la toma de fotografías y/o filmación con fines exclusivamente científicos.

Puede ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición ante D. Rubén Lorca Gutiérrez, remitiendo su solicitud a la siguiente dirección de correo electrónico. Ruben.lg@hotmail.es

Apellidos y Nombre _____

DNI: _____ - _____

Dirección: _____

Teléfonos: _____ / _____

Email: _____

En Valencia a _____ de _____ del _____

Firma

Anexo 2. Hoja de información para el paciente.

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Utilización de la técnica de Arterial Spin Labeling para la valoración de la perfusión del pie-HIP

La enfermedad arterial periférica (EAP) afecta a un porcentaje importante de adultos; además de un aumento por mortalidad cardiovascular, los pacientes con EAP tienen alterada su tolerancia al ejercicio, presentan una reducción de su calidad de vida y una disminución en su capacidad funcional a lo largo del tiempo.

Existen diferentes técnicas que permiten evaluar la perfusión sanguínea de las extremidades, pero estas técnicas o utilizan contrastes y/o son invasivas. Conocer el valor de la perfusión sanguínea en el pie es importante porque nos permite correlacionarla con las manifestaciones de diferentes patologías y nos ayuda a estudiar la evolución de éstas incluso desde estados precoces de la enfermedad.

Este estudio pretende caracterizar la perfusión sanguínea del pie utilizando un equipo de Resonancia Magnética con una técnica que no utiliza contraste llamada Arterial Spin Labeling; este tipo de secuencia ya se ha empleado ampliamente en estudios cerebrales, pero actualmente se está valorando su aplicación en otras regiones como el corazón o el pie. El estudio está dirigido por el Dr. José Joaquín Martínez.

Usted tendrá que situarse tumbado en la resonancia mientras se realiza la adquisición de unas imágenes del pie. No se aplicarán medios de contraste ni medicación alguna, no necesita estar en ayunas. Durante la exploración únicamente oirá el ruido del equipo y el técnico estará en continuo contacto visual y auditivo con usted. Tras el estudio podrá irse a su casa inmediatamente.

El estudio recogerá las imágenes anonimizadas de un grupo de voluntarios y determinará los valores de perfusión, permitiendo establecer unos rangos de regularidad para diferentes poblaciones. Los resultados globales permitirán comparar los rangos entre voluntarios sanos y voluntarios con diferentes patologías como diabetes, isquemia,... y las conclusiones alcanzadas serán publicadas en revistas científicas.

Anexo 3. Hoja de Consentimiento informado para el paciente.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Utilización de la técnica de Arterial Spin Labeling para la valoración de la perfusión del pie-Cl

Yo, (Nombre y apellidos), mayor de edad y con DNI..... y teléfono de contacto....., quiero participar voluntariamente en este estudio titulado "Utilización de la técnica de Arterial Spin Labeling para la valoración de la perfusión del pie", que se realiza con la técnica de Resonancia Magnética en el Hospital Virgen del Consuelo.

Me han explicado en qué consiste el estudio y la técnica, y he podido realizar todas las preguntas que he estimado oportunas. He entendido la finalidad del estudio y comprendo que puedo retirarme de él en cualquier momento sin necesidad de dar ninguna explicación.

Entiendo el uso que se hará de mis imágenes, siendo desde el principio anonimizadas y procesadas sin datos personales. Acepto que estas imágenes sean utilizadas anónimamente en este y otros estudios que el Hospital Virgen del Consuelo lleve a cabo, con el único fin de servir de referencia y control al estudio de diferentes patologías.

Entiendo que se trata de un estudio muestral y que no recibiré ni informe médico ni imágenes del estudio, pudiéndose poner el centro en contacto conmigo si estiman que alguna información puede ser de mi interés.

Por tanto, acepto mi participación en el proyecto y cedo mis imágenes para su uso en investigación clínica. Para que así conste, firmo la presente información y consentimiento informado,

Valencia, dede 20.....

Firmado:

*Hospital Virgen de Consuelo
Callosa de Ensarrià, 12
46007 Valencia (España)
Telf.: 963177830*

Anexo 4. Cuaderno de recogida de datos.

Utilización de la técnica de Arterial Spin Labeling para la valoración de la perfusión del pie			
CÓDIGO	NOMBRE Y APELLIDOS	DÍA Y HORA ADQ	GRUPO E INCIDENCIAS
N01			
N02			
N03			
N04			
N05			
N06			
N04			
N08			
N09			
N10			
N11			
N12			
N13			
N14			
N15			
N16			
N17			
N18			
N19			
N20			
N21			
N22			
N23			
N24			
N25			
N26			
N27			
N28			
N29			
N30			
N31			
N32			
N33			
N34			
N35			
N36			
N37			
N38			
N39			
N40			

Datos del sujeto N __

ASLFOOT			
NOMBRE Y APELLIDOS		DNI	
TELÉFONO		E-MAIL	
Nº HISTORIAL		ID RM PACS	

EDAD:	FARMACOLOGÍA:	FACTORES RIESGO CV:
SEXO:		

INDICACIÓN CLÍNICA:	
PARÁMETROS ADQUISICIÓN: ITB	

CORTE REPRESENTATIVO SECUENCIA CINE PC		
VALORES DE CARACTERIZACIÓN DE LOS VASOS:		
	FLUJO (media±SD)	VELOCIDAD (media±SD)
ATA	±	±
ATP	±	±

ASLFOOT		N_ _
ROIS SITUADOS EN LA SECUENCIA DE PERFUSIÓN, CORTE REPRESENTATIVO		
ROI 1	VALOR DE PERFUSIÓN: ÁREA:	
ROI 2	VALOR DE PERFUSIÓN: ÁREA:	
ROI 3	VALOR DE PERFUSIÓN: ÁREA:	
PROYECCIÓN 3D DE LA SECUENCIA DE PERFUSIÓN:		
VALORES DE CORREGISTRO:		
OTRAS METODOLOGÍAS:		

Anexo 5. Protocolo de evaluación de la perfusión tisular del pie.

