

INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL



**ESCUELA SUPERIOR DE INGENIERÍA MECÁNICA Y ELÉCTRICA
UNIDAD ZACATENCO.
SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN.**

“Desarrollo de un sistema de irradiación para
Terapia Fotodinámica Intersticial”

TESIS

Que para obtener el grado de
Maestro en Ciencias en Ingeniería Electrónica
Presenta

Ing. Laura Pacheco Rodríguez

Directores de Tesis:
Dr. Suren Stolik Isakina
Dr. José Manuel De la Rosa Vázquez

México D.F., Dic. 2013

RESUMEN

La Terapia Fotodinámica Intersticial (TFDI) es una modalidad de tratamiento que permite eliminar tumores de gran volumen y/o ubicados profundamente en el organismo. La TFDI se basa en la respuesta letal de las células a las reacciones fotoquímicas que son inducidas en presencia de luz, droga y oxígeno. Para proveer la iluminación se emplean fuentes de luz láser cuyo haz es enfocado en fibra óptica, la cual transporta la luz hacia el tejido patológico. En el presente trabajo se describe el desarrollo de una fuente de luz láser de semiconductor, para TFDI mediada con δ -ALA, cuyo espectro de emisión ha sido sintonizado a través de su temperatura de operación con el fin de solaparlo en el espectro de absorción de la droga, y de esta manera lograr una mejor eficiencia fotodinámica de la fuente de luz (mayor al 60%). También se presenta el desarrollo del algoritmo de simulación, a través del método de Monte Carlo, que permite calcular la distribución luminosa en 3 dimensiones de un medio turbio iluminado con varias fuentes.

ABSTRACT

Interstitial Photodynamic Therapy (IPDT) is a promising form of treatment focused on deep-seated and solid tumors. IPDT induces pathological cell death through photochemical reactions when drug is light activated in presence of oxygen. In order to accomplish the tumoral illumination, laser light sources are preferably used because of two important reasons: the monochromatic light can be confined to the narrow absorption band of the drug and the laser beam is easily focused into optical fibers. In this work we present the development of a diode-laser-light-source for 5-ALA mediated IPDT, which emission spectrum is temperature tuned in order to get a suitable match with the drug absorption band. The light absorbed by drug with the laser source developed is at least 60% of that absorbed with the use of the monochromatic 631-nm light. The method of Monte Carlo is used to describe the light distribution in a turbid medium illuminated by many punctual sources.

“...Science is an expression of the human spirit, which reaches every sphere of human culture. It gives an aim and meaning to existence as well as knowledge, understanding, love, and admiration for the world. It gives a deeper meaning to morality and another dimension to esthetics”

Isidor Issac Rabi. (U. S. physicist. Nobel prize 1944).

PREFACIO

Esta tesis se desarrolló en el laboratorio de láseres en la línea de investigación del área de Instrumentación Fotónica de la Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, como un trabajo científico en colaboración con la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del IPN. Dentro de éste área de investigación varios trabajos orientados al tratamiento y diagnóstico de padecimientos con técnicas de exposición luminosa se han estado desarrollando, tales como la terapia fotodinámica y la espectroscopia de reflectancia difusa y fluorescencia.

El estudio y desarrollo de tecnologías para la terapia fotodinámica en nuestro equipo comenzó desde hace algunos años. En febrero del 2011, Yonadab López Silva presenta el reporte de su tesis titulada “Diseño y construcción de un sistema de irradiación para terapia fotodinámica con control de temperatura”, que consiste en la implementación de una fuente de luz cuya densidad de potencia es regulada a través de un sistema que monitorea y controla la temperatura del tejido irradiado de tal manera que se previenen daños fototérmicos en la piel. Así mismo, en junio del 2011, Luis Felipe Hernández presenta su tesis de maestría titulada “Desarrollo de un sistema de irradiación para Terapia Fotodinámica con dosimetría óptica controlada”, en la cual presenta un sistema de iluminación de luz roja LED con un control automático de la dosis de energía en profundidad, para lo cual se incorporaron modelos de la distribución radiativa en profundidad basados en la teoría de transporte de la radiación con la aproximación de la difusión.

El objeto de mi tesis de grado ha sido la implementación de un sistema que permita realizar terapia fotodinámica en tumores de gran tamaño y/o profundos, para lo cual fue necesario el diseño de un sistema de iluminación invasiva y el modelado en 3 dimensiones de la propagación de la radiación en el tejido.

AGRADECIMIENTOS

La realización de este trabajo de tesis ha sido posible gracias a un gran número de personas, tanto a aquellas que aportaron conocimientos e ideas como a aquellas que contribuyeron con su valiosa guía, apoyo y motivación.

Comienzo agradeciendo a mi madre, por ser el apoyo más grande no sólo en mi educación, sino en mi vida; por ser un ejemplo de lucha constante y mostrarme que la adversidad está destinada a despertar nuestros talentos.

Agradezco enormemente a mi tutor de tesis el Dr. Suren Stolik Isakina por sus enseñanzas, sus sabios consejos y su persistente guía a lo largo del desarrollo de este trabajo y de mi formación profesional. Así también a mi segundo asesor de tesis el Dr. José Manuel De la Rosa Vázquez, de quien aprendí mucho, agradezco la paciencia y la orientación que me brindó.

A Alejandro De la Cadena Pérez-Gallardo, por ser no sólo un extraordinario compañero de trabajo y un gran ejemplo de dedicación, sino también un gran amigo entrañable.

Otorgo un agradecimiento especial a todo el equipo de trabajo, a los profesores y a mis compañeros del programa de Maestría en Ciencias en Ingeniería Electrónica, especialmente a Luis Felipe Hernández Quintanar, por sus valiosas ideas, ayuda y discusiones que aportaron mucho en este trabajo, y a mi gran amigo Eduardo Ramírez Pacheco cuya amistad y apoyo han sido tesoros invaluables.

Un agradecimiento con inmensurable aprecio a mi hermana Liz, porque ha sido una fuente de aliento y apoyo constante en mi vida y una excelente compañera de aventuras.

Agradezco también a mi abuelita, tíos, primos y amigos, quienes me apoyaron y motivaron hasta el término de esta Tesis.

Finalmente agradezco al Instituto Politécnico Nacional, al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y al Instituto de Ciencia y Tecnología (ICyT) del Gobierno del D.F. quien financió esta tesis mediante el proyecto PICSA 11-41 firmado en el convenio No. ICyTDF/263/2011.

TABLA DE CONTENIDO

ACTA DE REVISIÓN DE TESIS	i
ACTA DE CESIÓN DE DERECHOS	ii
RESUMEN	iii
ABSTRACT	iv
PREFACIO	vi
AGRADECIMIENTOS	vii
INDICE DE FIGURAS	x
INDICE DE TABLAS	xv
ACRÓNIMOS	xvi
NOMENCLATURA	xvii
OBJETIVOS	xviii
JUSTIFICACIÓN	xix
1. INTRODUCCIÓN: LA FOTOTERAPIA	1
1.1 Desarrollo de la terapia fotodinámica	2
Referencias	4
2. LA CIENCIA Y TECNOLOGÍA DE LA TFD	7
2.1 La terapia fotodinámica	7
2.1.1 Elementos de la terapia fotodinámica	7
2.1.1.1 Fotosensibilizador	7
2.1.1.2 Oxígeno	10
2.1.1.3 Fuentes de luz	11
2.1.2 Reacciones fotoquímicas	13
2.1.3 Dosimetría	14
Referencias	17
2.2 Fuentes láser	19
2.2.1 Principio físico del láser semiconductor	21
2.2.2 Características del diodo láser	25
2.2.3 El láser en aplicaciones médicas	26
2.2.3.1 Regulación y estándares en el equipo láser médico	26
Referencias	27
2.3 Interacción Luz-Tejido	29
2.3.1 Fundamentos para el análisis de la óptica en tejidos	30
2.3.2 Teoría del transporte de luz en tejidos	33
2.3.2.1 Ecuación de transporte	35

2.3.2.2 Monte Carlo	37
2.3.3 Modelado con tejidos sintéticos	42
2.3.3.1 Mediciones de parámetros ópticos en tejido sintético	43
Referencias	45
3. DESARROLLO DEL SISTEMA DE IRRADIACIÓN	47
3.1 Fuente de luz	47
3.1.1. Regulación de potencia y sintonización del láser	49
3.1.2. Control de temperatura	54
3.1.3. Interfaz gráfica de usuario y programación del algoritmo PID	63
3.1.4. Eficiencia de la fuente de luz	65
Referencias	66
3.2 Fibra óptica de iluminación	67
3.3 Modelo de propagación radiativa en el tejido	68
3.3.1 Modelo de la propagación radiativa con Monte Carlo	68
3.3.2 Obtención de μ_s y μ_a para la construcción de tejidos sintéticos	74
3.3.3 Medición del ritmo de fluencia en 2D en tejidos sintéticos	78
Referencias	82
4. RESULTADOS	83
4.1 Discusión	91
CONCLUSIONES	93
RECOMENDACIONES PARA TRABAJO A FUTURO	94
APÉNDICES	95
A. Procedimiento para la selección del TEC y diseño de un sistema de enfriamiento	95
B. Diagrama eléctrico de la fuente de luz	97
C. Manual de instalación del software para la fuente de luz	98
D. Caracterización y construcción del tejido sintético	99
E. Criterio de Chauvenet para el rechazo de datos	103

INDICE DE FIGURAS

Fig. 1.	Propiedades ópticas de la piel.	9
Fig. 2.	Diagrama de Jablonski representando los procesos fotoquímicos producidos en la TFD. Las líneas punteadas representan decaimiento radiativo.	13
Fig. 3.	Ventana de tratamiento para TFD.	15
Fig. 4.	a) Ilustración del láser como dispositivo amplificador retroalimentado. b) Gráficas de la ganancia y de las pérdidas en el sistema retroalimentado con respecto a la potencia de la señal de salida, el estado estable se logra cuando la ganancia iguala a las pérdidas.	20
Fig. 5.	La gráfica de la izquierda muestra las curvas de la densidad de estados $g(E)$ en un cristal semiconductor. Aunque $g(E)$ es mayor en los niveles de menor energía en la VB y en las de mayor energía en la CB, el producto $g(E)f(E)$ provoca que haya una mayor densidad de electrones $n_E(E)$ cerca de E_c y una mayor densidad de huecos $p_E(E)$ cerca de E_v . En la figura de la derecha, el área bajo las curvas $p_E(E)$ y $p_E(E)$ definen la concentración n de electrones y p de huecos respectivamente.	22
Fig. 6.	Diagramas de bandas de energía en un semiconductor a) intrínseco (puro), b) dopado tipo n, c) dopado tipo p, d) dopado tipo n conectado a un voltaje V , e) degenerado tipo n y f) degenerado tipo p. A y B representan los extremos del cristal.	23
Fig. 7.	Diagramas de bandas de energía de una unión pn degenerada. Los superíndices + en p y n indican un alto dopaje (degeneración). En la figura del lado izquierdo la unión está en circuito abierto. En la figura del lado derecho se ha aplicado un voltaje V que reduce V_0 y permite la difusión electrónica. Cerca de la unión se produce la inversión de población y por tanto la emisión estimulada.	24
Fig. 8.	Estructura de un diodo láser. La corriente es inyectada en el electrodo superior y colectada en el electrodo inferior. La forma de banda del electrodo positivo produce una mayor densidad de corriente en el centro de la capa activa. El haz es emitido a lo largo de la capa activa, la cual debido a su índice de refracción mayor que el de las capas contiguas, se comporta como guía de onda.	24
Fig. 9.	Diagrama de las interacciones luz-tejido.	29
Fig. 10.	Ilustración de la radiancia $L(\vec{r}, \hat{s})$.	34
Fig. 11.	Esparcimiento de la radiancia, que incide en un volumen ds , desde \hat{s}' hacia \hat{s} .	35

Fig. 12.	Radiancia difusa $L(\vec{r}, \hat{s})$.	36
Fig. 13.	Muestreo de la variable χ basado en una variable aleatoria uniformemente distribuida ξ .	39
Fig. 14.	Coordenadas φ y θ esféricas de la trayectoria del fotón después de un evento de esparcimiento.	40
Fig. 15.	a) Sistema experimental para la determinación de μ_s y μ_a b) Sistema experimental para la determinación del coeficiente de anisotropía g .	44
Fig. 16.	Sistema de irradiación para TFD Intersticial.	46
Fig. 17.	Espectro de absorción de la PpIX.	48
Fig. 18.	Curva de respuesta del regulador de corriente con la carga. I_{out} es la corriente que circula en el diodo láser en dependencia del voltaje V_{in} en el regulador.	49
Fig. 19.	Espectros de emisión del diodo láser medidos bajo diferentes condiciones. a) La corriente del diodo láser se mantuvo constante mientras se variaba su temperatura de operación. b) La temperatura del diodo láser se mantuvo constante mientras se modificaba su corriente de alimentación (y por lo tanto su potencia de salida).	50
Fig. 20.	Bandas de emisión producidas por el diodo láser operando bajo distintos valores de corriente.	52
Fig. 21.	Banda de absorción Q IV de la PpIX. En ella se superpone en color naranja el intervalo espectral de emisión del diodo láser operando con el actual sistema de control de temperatura, y en color azul el intervalo espectral cuando se le hacía operar a 25°C.	53
Fig. 22.	Potencia radiante del láser en dependencia del dato de entrada en el DAC en el circuito de regulación de potencia.	53
Fig. 23.	Potencia radiante del láser en función del tiempo.	54
Fig. 24.	Del lado izquierdo un dispositivo termoelectrico de Peltier con un corte ilustrativo en la superficie dieléctrica para observar los elementos semiconductores internos. Del lado derecho se ilustra la disposición eléctrica y térmica de los semiconductores tipo N y tipo P.	55
Fig. 25.	Diagrama de conexión del TEC para la realización de pruebas.	56
Fig. 26.	El TEC es alimentado con una corriente constante. La curva azul pertenece a la temperatura medida en el disipador 1 colocado en la superficie fría del TEC, la curva roja a la temperatura del disipador 2, colocado en la superficie caliente del TEC. La diferencia de temperatura ΔT se mantiene constante a pesar de que T_h y T_c aumentan en el tiempo.	57
Fig. 27.	Cada par de curvas de un mismo color de la gráfica izquierda representa las mediciones de temperatura del disipador 1 y 2 mientras al TEC se le alimentaba con la corriente que se indica. A la derecha se presentan las curvas de ΔT contra el tiempo calculadas a partir de las curvas de la primera gráfica.	57

- Fig. 28. Conjuntos termoelectricos de enfriamiento (TCAs) que fueron probados. El diseño 4 es el TCA que finalmente se incorporó en la fuente de luz. 58
- Fig. 29. Curvas de temperatura de los disipadores del TEC bajo condiciones de prueba. Tanto la carga térmica como el TEC son activados en $t=0$. 59
- Fig. 30. Circuito de lazo cerrado para el control de la temperatura en el diodo láser. $r(t)$ =referencia: es el estado que se desea alcanzar en el sistema; $e(t)$ =error: es la diferencia entre el estado deseado y el estado real del sistema; $c(t)$ =control: es la señal que genera el controlador; $u(t)$ =accionamiento; $y(t)$ =Salida del Sistema: es el estado real que ha alcanzado el sistema a controlar; $h(t)$ =retroalimentación: es la medida del estado del sistema. 59
- Fig. 31. Diagrama en bloques del control PID. 60
- Fig. 32. Curvas de respuesta del control PID, medidas desde el sensor de temperatura ubicado en el disipador 1. En el recuadro de legendas se especifica la temperatura de referencia para cada curva. 62
- Fig. 33. Curva de respuesta del control PID de temperatura implementado en la fuente de luz. La señal fue medida directamente del sensor con un multímetro. 62
- Fig. 34. Diagrama eléctrico de la fuente de luz láser. En ella se incorpora el circuito de regulación de potencia del láser y el circuito del control de temperatura. 63
- Fig. 35. Interfaz gráfica para el control de la potencia del diodo láser. 63
- Fig. 36. Diagrama de flujo del algoritmo para el gestionamiento de la fuente de luz. 64
- Fig. 37. Muestreo realizado por el sensor de temperatura. Se ilustran en negro las pendientes calculadas con la fórmula convencional de derivada discreta y en rojo las pendientes calculadas con el ajuste de mínimos cuadrados para 10 muestras. 65
- Fig. 38. Curvas de la fluencia efectiva total de la fuente implementada operando a 18 y a 25°C y de una fuente hipotética con un espectro de emisión centrado en 631nm, en función de su potencia óptica de emisión. 66
- Fig. 39. Cable de fibra óptica de iluminación. a) El cable trifurcado permite realizar un tratamiento multifibra. b) Representación gráfica de la punta de la aguja en la que está empotrada la fibra óptica. c) Vista transversal del conector SMA905 macho del cable de fibra óptica, donde se observa la distribución de las 3 fibras ópticas de iluminación. 67
- Fig. 40. Diagrama de flujo del algoritmo para el modelado de la distribución de los fotones en el tejido basado en el algoritmo de L. Wang y S. Jacques. 69
- Fig. 41. a) Representación del medio que se pretende simular. b) Simplificación del medio para la ejecución del algoritmo de Monte Carlo. c) Presentación gráfica de los resultados del algoritmo. 70

Fig. 42. Ritmo de fluencia en dependencia de las coordenadas z y r resultado de la simulación de Monte Carlo.	71
Fig. 43. Ritmo de fluencia producido en un medio iluminado con 3 fibras ópticas.	72
Fig. 44. Iso-superficie cerrada de ritmo de fluencia generada a partir de 3 fibras ópticas de iluminación posicionadas en $(-0.25,-0.43,2)$, $(-0.25,0.43,2)$ y $(0.5,0,2)$.	72
Fig. 45. Ritmo de fluencia producido por 4 fuentes con distinto perfil de irradiación. A excepción de la geometría del haz de la fuente, el resto de los parámetros de la simulación son los mismos. En la parte superior de cada gráfica se muestran algunos iso-contornos de ritmo de fluencia muy cerca de la fuente.	74
Fig. 46. Luz transmitida como función de la concentración de Intralípido.	75
Fig. 47. Luz transmitida como función de la concentración de azul de metileno.	75
Fig. 48. Diagramas de $\ln(\Phi(r) * r)$ contra r del ritmo de fluencia detectado para $\mu_s = 1\text{mm}^{-1}$ y para $\mu_s = 1.5\text{mm}^{-1}$.	76
Fig. 49. Sistema experimental para la medición del ritmo de fluencia en 2 dimensiones.	79
Fig. 50. $\ln(\varphi(x,y))$ en unidades relativas obtenido a) de la primera medición y b) de la segunda medición.	79
Fig. 51. $\ln(\varphi(x,y))$ en unidades relativas para un medio con 2 fuentes de iluminación.	80
Fig. 52. $\ln(\varphi(x,y))$ en unidades relativas para un medio con 2 fuentes de iluminación.	81
Fig. 53. Fuente de luz láser para TFD intersticial.	83
Fig. 54. Ritmo de fluencia a) simulado y en el plano de la fuente, b) simulado y en el plano XZ en $Y=1.1\text{mm}$, c) medido en el plano XZ en $Y=1\text{mm}$. $\mu_a=0.3\text{cm}^{-1}$.	85
Fig. 55. Ritmo de fluencia aproximado para un medio altamente esparcidor	86
Fig. 56. Ritmo de fluencia en función de $ r $ medido experimentalmente para un medio con $\mu_a=0.3\text{cm}^{-1}$.	87
Fig. 57. Ritmo de fluencia en función de $ r $ obtenido de la simulación para un medio con $\mu_a=0.3\text{cm}^{-1}$.	87
Fig. 58. Ritmo de fluencia en función de r , obtenido de las mediciones experimentales, de la simulación, y del cálculo analítico de la Ec. 2.25. $\mu_a=0.3\text{cm}^{-1}$.	88
Fig. 59. Ritmo de fluencia a) simulado y en el plano de la fuente, b) simulado y en el plano XZ en $Y=1.1\text{mm}$, c) medido en el plano XZ en $Y=1\text{mm}$. $\mu_a=0.6\text{cm}^{-1}$.	89
Fig. 60. Ritmo de fluencia en función de $ r $ medido experimentalmente para un medio con $\mu_a=0.6\text{cm}^{-1}$.	89
Fig. 61. Ritmo de fluencia en función de $ r $ obtenido de la simulación para un medio con $\mu_a=0.6\text{cm}^{-1}$.	89
Fig. 62. Ritmo de fluencia en función de r , obtenido de las mediciones experimentales, de la simulación, y del cálculo analítico de la Ec. 2.25. $\mu_a=0.6\text{cm}^{-1}$.	90

- Fig. 63. Ritmo de fluencia en función de r , obtenido de las mediciones experimentales, de la simulación, y del cálculo analítico de la Ec. 2.25. $\mu_a=0.6\text{cm}^{-1}$. 91
- Fig. A.1. Familia de curvas de ΔT contra potencia removida desde la superficie fría del enfriador termoelectrico. Esta gráfica es proporcionada por el fabricante en la hoja de especificaciones del dispositivo. 95
- Fig. A.2. Familia de curvas de ΔT contra corriente de operación, para $V=\text{cte}$. Esta gráfica es proporcionada por el fabricante dentro de la hoja de especificaciones del dispositivo. 96
- Fig. C.1. Interfaz de control de la fuente de luz. 98

INDICE DE TABLAS

TABLA 1. Principales fotosensibilizadores aprobados para aplicaciones clínicas.	3
TABLA 2. Propiedades ópticas de algunos tejidos sanos y otros cancerígenos que permiten su reproducibilidad a través de tejidos sintéticos.	43
TABLA 3. Características eléctricas y ópticas del diodo láser ML520G71.	48
TABLA 4. Coeficiente efectivo de atenuación μ_{eff} y coeficiente de anisotropía g calculados para cada uno de los 6 phantom.	77
TABLA 5. Coeficiente de absorción μ_a del Intralípido y coeficiente de anisotropía g recalculados a través del algoritmo iterativo.	78
TABLA 6. Coeficiente efectivo de atenuación μ_{eff} (en cm^{-1}) calculado a partir de 3 métodos: de simulación, experimental y analítico.	90
TABLA 7. Volumen de Intralípido y agua a añadir en cada paso para la preparación de las soluciones a cierta concentración de Intralípido.	99
TABLA 8. Volumen de AM y agua para la preparación de las soluciones a cierta concentración de AM.	100
TABLA 9. Volumen de Intralípido y AM por litro de solución para obtener cierto valor μ_s y μ_a respectivamente.	101
TABLA 10. Volumen de Intralípido, de AM y de agua a añadir en cada paso para la preparación de las soluciones del método del absorbente añadido donde $\mu_s=1\text{mm}^{-1}$.	102
TABLA 11. Volumen de Intralípido, de AM y de agua a añadir en cada paso para la preparación de las soluciones del método del absorbente añadido donde $\mu_s=1.5\text{mm}^{-1}$.	102

ACRÓNIMOS

TFD	Terapia fotodinámica
TFDI	Terapia fotodinámica Intersticial
5-ALA	Ácido 5 aminolevulínico
PS	Fotosensibilizador
FDA	Agencia de Alimentos y Medicamentos
DLI	Intervalo Droga-Luz
ROS	Especies reactivas de oxígeno
LED	Diodo emisor de luz
PpIX	Protoporfirina IX
Nd:YAG	Neodimio-dopado con itrio-aluminio-granate
HeNe	Helio-Neón
KTP	Cristal de titanil-fosfato de potasio
ISC	Conversión inter-sistema
mTHCP	Meso-tetra-hidroxifenil-clorina
CB	Banda de conducción
VB	Banda de valencia
ANSI	Instituto Nacional Estadounidense de Estándares
CEN	Comité Europeo de Normalización
CDRH	Centro de Aparatos y Salud Radiológica
IMDRF	Foro Internacional de Reguladores de Dispositivos Médicos
NIST	Instituto Nacional de Estándares y Tecnología
AAPM	Asociación Estadounidense de Físicos en Medicina
FWHM	Ancho a media altura
RTE	Ecuación de transporte de la radiación
FDP	Función de densidad de probabilidad
MC	Monte Carlo
TEC	Enfriador termoeléctrico de Peltier
AM	Azul de Metileno

NOMENCLATURA

PO_2	Presión parcial de oxígeno
SO_2	Saturación de oxígeno
S_0	Estado singlete base
S_1	Estado singlete excitado
T_1	Estado triplete excitado
H	Exposición radiante [J/m^2]
E	Irradiancia [W/m^2]
h	Constante de Planck. Valor aproximado 6.62606×10^{-34} [J·s]
v	Frecuencia temporal de una onda electromagnética
Si	Silicio
E_g	Banda prohibida
E_c	Energía límite inferior de la banda de conducción
E_v	Energía límite superior de la banda de valencia
P_o	Potencia máxima total de emisión del diodo láser
n	Cantidad de electrones en un semiconductor dopado
p	Cantidad de huecos en un semiconductor dopado
η	Eficiencia de operación del diodo láser [mA/mW]
μ_a	Coefficiente de absorción [1/m]
μ_s	Coefficiente de esparcimiento [1/m]
μ_t	Coefficiente total de atenuación [1/m]
μ'_s	Coefficiente de esparcimiento reducido [1/m]
μ_{eff}	Coefficiente efectivo de atenuación [1/m]
δ_{eff}	Profundidad de penetración efectiva [m]
E	Irradiancia [W/m^2]
$\mathbf{F}(\mathbf{r})$	Vector de flujo [W/m^2]
I	Intensidad [W/sr]
$L(\mathbf{r},\mathbf{s})$	Radiancia [$W/(sr \cdot m^2)$]
P	Potencia [W]
ϕ	Ritmo de fluencia [W/m^2]
α	Albedo
$p(\mathbf{s},\mathbf{s}')$	Función de fase de esparcimiento único [1/sr]
$U(\mathbf{r})$	Radiancia Promedio [W/m^2]
ξ	Número aleatorio en el intervalo [0,1]
χ	Variable aleatoria
T_h	Temperatura en la superficie caliente del TEC (°C)
T_c	Temperatura en la superficie fría del TEC (°C)

OBJETIVOS

Objetivo general. Desarrollar un sistema de irradiación intersticial para el tratamiento fotodinámico con ácido-5-aminolevulínico como agente fotosensibilizador.

Objetivos particulares.

1. Diseño, construcción y caracterización de una fuente de luz láser para Terapia Fotodinámica Intersticial mediada con ácido-5-aminolevulínico.
2. Implementación y caracterización del sistema de fibra óptica para iluminación intersticial.
3. Modelado en 3 dimensiones del perfil de propagación luminosa en el tejido.
4. Pruebas y caracterización en tejidos sintéticos.

JUSTIFICACIÓN

La terapia fotodinámica ha demostrado ser eficaz y altamente selectiva para diversas patologías, principalmente cáncer. Es un tratamiento promisorio que ha demostrado tener enormes ventajas sobre otros tratamientos alternativos como la quimioterapia o la radioterapia. Su reciente desarrollo ha dado lugar a diversos estudios, los cuales siguen proporcionando notables mejoras al tratamiento. En cuanto al plano normativo, la TFD ya ha sido aprobada principalmente para el tratamiento de padecimientos dermatológicos, sin embargo el más reciente interés se centra en el tratamiento de tejidos patológicos de gran volumen y/o profundos. Diversos estudios clínicos revelan su alta eficiencia al ser aplicado en el tratamiento de cáncer del tracto digestivo, de vejiga y de otras cavidades, así como en el tratamiento de tumores sólidos como el cáncer de próstata o tumores cerebrales. Por otro lado, el desarrollo de la fibra óptica y de los láseres ha permitido que se logren grandes avances en el desarrollo de los equipos que permiten este tratamiento. Así que el actual interés de nuestro equipo de trabajo es contribuir en el desarrollo tecnológico específicamente de los sistemas de irradiación, haciendo uso de láseres semiconductores.

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN: LA FOTOTERAPIA

A lo largo de la historia la luz ha sido un fenómeno muy controvertido, pues se le ha dotado de diversos atributos: religiosos, artísticos y, por supuesto, científicos. Ya en la antigüedad el ser humano había reconocido su importancia a través de nuestra principal fuente natural: el sol. Este último fue incluso elevado al estatus de dios por varias civilizaciones, tal es el caso del dios Atón en Egipto, Helios en Grecia, Tonatiuh¹ en el pueblo mexica e Inti en la cultura Inca.

La capacidad curativa de los rayos solares ya era utilizada en el antiguo Egipto en tiempos del faraón Akenatón, donde se practicaban los “baños de sol” como proveedores de salud. Más tarde el griego Hipócrates, (conocido actualmente como el padre de la ciencia médica) a través de sus viajes a Egipto estudió los efectos de la terapia solar llevando consigo esta práctica a Grecia. Este tipo de tratamiento, conocido como helioterapia, fue practicado por griegos y romanos, para fortalecer los músculos, tratar dolencias, obesidad, epilepsia, parálisis, asma, ictericia, la ciática, entre otros. Con la caída del imperio romano la helioterapia dejó de practicarse, y con el advenimiento del oscurantismo en la Edad Media el progreso médico se paralizó. Fue hasta el siglo XVIII que se reintrodujeron estudios y resultados relevantes de los efectos de la exposición solar [1,2]. Un avance significativo se dio años más tarde con los trabajos del médico y anatomista danés Niels Finsen (1860-1904), quien descubrió que la parte ultravioleta del espectro solar era útil para el tratamiento de la tuberculosis cutánea, una enfermedad muy común en ese entonces [3]; además, debido a la débil incidencia de luz solar en Copenhague, ciudad donde realizaba sus estudios, sustituyó el uso de la luz natural por fuentes de luz artificial, con lo que el término helioterapia quedó en desuso y se sustituyó adecuadamente por el de fototerapia [2]. Todo ello le valió en 1903 el premio Nobel en medicina y además el título de padre de la fototerapia moderna [4].

En general, la fototerapia tiene el objetivo de usar la acción benéfica de la luz para tratar enfermedades. La radiación luminosa en el organismo produce cambios físicos y químicos que generan respuestas biológicas, estos procesos fotobiológicos pueden ser entonces inducidos y utilizados ventajosamente para combatir alguna enfermedad. Es común que la fototerapia se combine con la administración de sustancias que produzcan fotosensibilidad en el organismo, tal es el caso de la terapia fotodinámica (TFD).

La TFD es una de las técnicas más recientemente empleadas en el tratamiento de ciertas neoplasias y algunas otras enfermedades. El tratamiento comienza con la administración de un fármaco fotosensible¹ al paciente (ya sea de manera intravenosa,

¹ En algunos casos, el fármaco no es fotosensible por sí mismo, si no que a través de las funciones biológicas del organismo reacciona para producir la sustancia fotoactiva. Este es el caso de la TFD mediada por 5-ALA.

peritoneal o tópica), y una vez que el fármaco ha sido debidamente retenido en el tejido maligno, lo cual sucede después de cierto tiempo², se procede a irradiar localmente el tejido con luz, la cual activará al fotosensibilizador, produciendo la formación de especies citotóxicas que inducirán a la muerte de las células malignas.

La fotoactivación del fármaco depende de su capacidad de absorber la luz, y esa capacidad varía con la longitud de onda. Esa dependencia está bien determinada por su *espectro de absorción*. Uno de los puntos clave para una terapia fotodinámica eficiente es irradiar con luz de un ancho de banda espectral para el cual el fotosensibilizador absorbe más, pero además, ese ancho de banda debe coincidir con el intervalo espectral para el cual la luz es capaz de penetrar en los tejidos.

La profundidad de penetración de la luz en el tejido está limitada a unos cuantos milímetros, por ello el tratamiento de tumores a gran profundidad bajo la piel no es posible a menos de que la fuente de luz esté ubicada internamente, es decir, dentro o muy cerca del tumor. Este tipo de iluminación interna se lleva a cabo gracias a tecnologías como la fibra óptica, la cuales se implantan apropiadamente en el organismo durante el tratamiento. Este tipo de tratamiento fotodinámico mínimamente invasivo es conocido como Terapia Fotodinámica Intersticial (TFDI).

1.1 DESARROLLO DE LA TERAPIA FOTODINÁMICA

Los primeros reportes del uso de la TFD datan del antiguo Egipto e India, donde se documenta el uso de drogas fotosensibilizantes, como el psoraleno contenido en extractos de plantas, previo a la exposición solar para tratar el vitiligo [4].

En 1900, el estudiante de medicina alemán Oscar Raab reporta el concepto de muerte celular inducida por luz en interacción con agentes químicos. Él y su superior Von Tappeiner estudiaron el letal efecto de la acridina roja y luz visible en paramecios. Al mismo tiempo, el neurólogo francés Prime había reportado reacciones fotosensibles en los pacientes a los que administraba el colorante eosina para tratar la epilepsia. Se trataba en realidad del primer reporte de administración sistémica de un fotosensibilizador en humanos. Estos hechos dieron lugar a que más tarde Von Tappeiner y el dermatólogo Jesionek reportaran la primera aplicación médica de luz blanca en combinación con eosina (aplicada de manera tópica) para tratar tumores de piel [5]. Luego en 1903 el danés Niels Ryerg Finsen reporta el descubrimiento de que la luz ultravioleta puede controlar manifestaciones cutáneas como la tuberculosis. También usó luz roja para prevenir exitosamente la supuración de las pústulas de la viruela [6]. Unos pocos años más tarde, Von Tappeiner observó que el oxígeno también estaba involucrado en las reacciones de fotosensibilización y en 1907, con la colaboración de Jodlbauer, introduce el término

² El tiempo de retención es de varios minutos u horas de acuerdo al fármaco utilizado.

“fotodinámico” para precisar la contribución del oxígeno y de esta manera diferenciarlo de la fototerapia [5,7].

A partir de entonces se produjo un gran avance en el estudio de los mecanismos de fototoxicidad y en el desarrollo de fotosensibilizadores optimizados. La primer familia de fotosensibilizadores usados en TFD fueron diferentes hematoporfirinas las cuales producían fotosensibilización de larga duración, alta variabilidad en la respuesta al tratamiento, espectro de absorción desfavorable y baja selectividad [6]. Posteriormente se desarrollaron otros fármacos pertenecientes a las familias de las porfirinas, precursores de las porfirinas, de las clorinas, de las purinas y colorantes [8]. Más detalles de los fotosensibilizadores se darán en la sección 2.1.1.1.

Otro aspecto importante para la TFD ha sido el continuo desarrollo de las fuentes de luz para las cuales han sido empleadas varias tecnologías: lámparas, LEDs y láseres; de las cuales se hablará más extensamente en la sección 2.1.1.2.

En cuanto al plano normativo, la *Food and Drug Administration* (FDA, Estado Unidos) aprobó en 1995 el uso del Photofrin® para el tratamiento paliativo de carcinomas obstructivos del esófago y endobronquiales, y en 1997 el uso tópico del ácido 5 aminolevulínico (5-ALA) para tratamiento de keratosis actínica. En otros países, desde 1993, la TFD ha recibido la aprobación clínica para el tratamiento del cáncer de pulmón, del tracto digestivo y del tracto genitourinario [9]. Se encuentra además en estudio en una serie de nuevas indicaciones como tumores cerebrales, carcinomas de cabeza y cuello, neoplasias ginecológicas, de páncreas, recto y próstata; así como en diversas enfermedades en distintas especialidades médicas como la dermatología, ginecología, neurología, cirugía y otorrinolaringología [10]. La tabla 1 muestra algunos de los fotosensibilizadores más utilizados y los padecimientos que con ellos han sido tratados.

TABLA 1. Principales fotosensibilizadores aprobados para aplicaciones clínicas. [11]

Compuesto	Marca comercial	Longitud de onda usada (nm)	Uso
Porfimer sodium	Photofrin	630–632	Cáncer de vejiga, de esófago, de pulmón, gástrico y cervical. Displasia cervical.
Benzoporphyrin Derivative Monoacid ring A (BPD–MA)	Verteporfin Visudyne	690	Carcinoma basocelular
Tetra (metahydroxyphenyl) chlorin (mTHPC)	Foscan	652	Cáncer de cuello y cabeza, de mama, gastrointestinal y de páncreas.
Tin ethyletiopurpurin (SnET2)	Purlytin	660	Degeneración macular asociada a la edad. Cáncer cutáneo, de próstata. Sarcoma de Kaposi.

Lutetiumtexasaphyrin (Lu-tex)	LUTRIN ANTRIN OPTRIN	732	Cáncer de mama. Para tratamiento de fotoangioplastia de enfermedades vasculares. Carcinoma basocelular, melanoma.
Boronated porphyrin	BOPP	628	Cáncer cerebral.
Hypericin	VIMRxyn	600-1000	Glioblastoma, BCC, psoriasis, verrugas.
5-aminolevulinic acid (ALA)	Levulan	630-635	Keratosis actínica, carcinoma basocelular, enfermedad de Bowen, psoriasis, acné.
ALA methylester	Metvix	632	Keratosis actínica, carcinoma basocelular.
ALA hexylester	Hexvix	632	Detección de cáncer de vejiga.

Aunque la mayoría del trabajo en la terapia fotodinámica se ha enfocado a las lesiones en la pared de los órganos huecos o en la piel, existe un interés más reciente en examinar su potencial para el tratamiento de lesiones en órganos sólidos o de tumores voluminosos [9]. Gran atención se ha dirigido a estudiar el modelo de propagación de la luz a través de los medios biológicos y, por tanto, también a la determinación de las propiedades ópticas de esos medios [9]. Otro aspecto importante a tomar en cuenta es la dosimetría de la luz en el límite entre el tejido que se desea destruir y los órganos vitales. Se pretende que la dosis luminosa que se proporcione exceda la dosis de umbral que induce la muerte celular dentro del tejido enfermo, pero que sea menor que dicho umbral en los límites del tejido sano. Actualmente ya se han creado algoritmos computacionales que proveen el plan dosimétrico, en el cual se especifica el posicionamiento de las fibras ópticas y la dosis para un procedimiento con múltiples fibras [12-14].

Referencias

1. MERCOLA Joseph, HERMAN Jeffrey. *Dark Deception: Discover the Truths about the Benefits of Sunlight Exposure*. Thomas Nelson Publishers; EUA (2008)
2. *Light sources for phototherapy*. PHILIPS®, 4th edition (2009)
3. I. GROSSWEINER Leonard. *The science of phototherapy: An introduction*. Springer, USA (2005)
4. SVANBERG Katarina et al. *Photodynamic therapy: superficial and interstitial illumination*. Journal of Biomedical Optics 15(4), 041502 (July/August 2010)
5. MITTON D et al. *A brief overview of photodynamic therapy in Europe*. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 5, 103—111 (2008)
6. LANGE Norbert. *Pharmaceutical and biological considerations in 5 acid-aminolevulinic in PDT" in "Advances in Photodynamic Therapy: Basic, Translational, and Clinical", editors M. R. Hamblin, P. Mroz. Artech House; Boston, London, (2008)*
7. JOHANSSON Ann. *Spectroscopic Techniques for Photodynamic Therapy Dosimetry*.

- Doctoral thesis, Sweden (2007)
8. ALLISON Ron *et al.* *Photosensitizers in clinical PDT*. ELSEVIER, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy **1**, 27–42 (2004)
 9. ANDREN-SANDBERG Ake. *Photodynamic Therapy, a continuing review with special reference to treatment of solid organs*. (2006)
 10. MORENO Gerardo *et al.* *Terapia fotodinámica*. Med Cutan Iber Lat Am **35**(6):255-268 (2007)
 11. MOAN J and PENG Q. An outline of the history of PDT (2003)
 12. SWARTLING Johannes *et al.* *System for interstitial photodynamic therapy with online dosimetry: first clinical experiences of prostate cancer*. J. Biomed. Opt. **15**, 058003 (Oct 27, 2010)
 13. JOHANSSON Ann *et al.* *Pre-treatment dosimetry for interstitial photodynamic therapy*. Proc. SPIE **5863**, 58630S (2005)
 14. DAVIDSON Sean *et al.* *Treatment planning and dose analysis for interstitial photodynamic therapy of prostate cancer*. Phys. Med. Biol. **54** (2009) 2293–2313

CAPÍTULO 2. LA CIENCIA Y LA TECNOLOGÍA DE LA TFD

2.1 LA TERAPIA FOTODINÁMICA

La terapia fotodinámica es una modalidad de tratamiento basado en la acción combinada de 3 componentes: un agente fotosensibilizador, luz y oxígeno. Aunque el uso del término “dinámico” no es claro ni apropiadamente empleado [1], se ha acostumbrado asociarlo a las reacciones de los fenómenos biológicos. De manera general, la *acción fotodinámica* es definida como una fotosensibilización biológica que requiere de la participación molecular de oxígeno [2].

En el mecanismo de la TFD, es el oxígeno que a través de la excitación por la activación del fotosensibilizador se transforma en especies oxigenadas altamente reactivas (denominadas ROS por las siglas en inglés de *Reactive Oxygen Species*) y tóxicas para las células malignas. La muerte celular es más bien somática (las células que son tratadas mueren) que anti-proliferativa [3]. Este daño celular que produce la TFD es descrito en términos de tres mecanismos interdependientes: muerte celular directa (necrosis y apoptosis), daño vascular (lo cual produce isquemia) y activación del sistema inmune anti-tumor [4,5]. La ocurrencia de cada uno depende, entre otras cosas, de la localización intratumoral del fotosensibilizador, del tiempo entre la administración del fotosensibilizador y la iluminación (denominado *intervalo de droga-luz* o DLI), de las propiedades químicas del fotosensibilizador, de la vascularización del tejido y del régimen de fotoirradiación.

2.1.1 Elementos de la Terapia Fotodinámica

2.1.1.1 Fotosensibilizador

Un fotosensibilizador es una droga no tóxica para el organismo, que transfiere y transforma la energía luminosa en reacciones químicas gracias a la captura de fotones, esas reacciones producen especies de moléculas reactivas que inducen la muerte celular. Un fotosensibilizador tiene la característica de acumularse selectivamente en los tejidos anormales debido a las alteraciones fisiológicas en el entorno patológico³; y además no

³ Como son vasos perforados, actividad enzimática anormal, variaciones de pH y reducción del drenaje linfático [4].

debe ser tóxico en la oscuridad, es decir, que por sí solo no debe causar muerte, sino solamente cuando las células son iluminadas.

La primera generación de fotosensibilizantes para uso clínico en TFD fueron los derivados de la hematoporfirina de administración intravenosa, cuya principal desventaja es su lenta eliminación del organismo, por lo que el paciente puede presentar reacciones de foto sensibilidad hasta 6 semanas después del tratamiento [6]. A esta clasificación pertenece el porfimer sodium (Photofrin®), un derivado de la Hematoporfirina derivativa, con el mayor historial clínico por el número de pacientes tratados con él [8] y considerado el padre de los fotosensibilizadores para TFD en oncología [6]. La dosis de administración común es de 2mg/kg, y sus múltiples picos de absorción permiten que esta droga sea activada con luz roja de 630nm (aunque a esta longitud de onda es poco eficiente para producir oxígeno singlete), luz azul a 408nm y luz verde a 510nm [6,8].

La segunda generación de fotosensibilizantes incluye derivados de la porfirina y drogas sintéticas que se elaboraron a partir de finales de los años 80 [8]. En 1990 fue introducido clínicamente el ácido 5 aminolevulínico (5-ALA), un profármaco que presentaba notables ventajas respecto a sus antecesores: alta selectividad y rápida eliminación tisular. Una vez que se administra este aminoácido al organismo se convierte enzimáticamente en la sustancia fotosensible Protoporfirina IX (PpIX). La producción de PpIX es mayor en los tejidos neoplásicos que en el resto de los tejidos circundantes, lo cual resulta en una mayor concentración de fotosensibilizador en tejidos tumorales y con ello una alta selectividad. La PpIX es activada con luz de 630-635nm y es completamente metabolizada por el ciclo hemo en 24-48 horas [9], lo cual evita las reacciones de fotosensibilidad prolongada que producen otros fotosensibilizadores después del tratamiento. Existe además la ventaja de que la PpIX es altamente fluorescente, lo cual permite un mejor control dosimétrico. Aunque este fármaco ha sido principalmente usado en tratamientos dermatológicos, también ha sido exitosamente probado en tumores de cuello y cabeza, esófago de Barret, tumores en la vejiga, e incluso en cáncer de próstata [6].

También se desarrollaron compuestos que tuvieran una absorción lumínica más allá de los 630nm, para incrementar la profundidad de penetración luminosa en los tejidos y tener, por tanto, un efecto fotodinámico más profundo [10], tal es el caso de las clorinas (el Foscan® es activado a 660nm), purpurinas (activadas también a 660nm) y los colorantes (activados en un rango de 650—850nm) [8].

El espectro de absorción del fotosensibilizador debe coincidir con el intervalo espectral para el cual la luz es capaz de penetrar profundamente en los tejidos (donde la absorción de la luz por los tejidos es mínima). Este intervalo espectral es conocido como “ventana óptica” y se extiende desde los 600 hasta los 1300nm. Las proteínas y ácidos nucleicos absorben la luz ultravioleta; en longitudes de onda de la luz visible inferiores a 600nm la absorción es alta debido a cromóforos tales como la hemoglobina, melanina y otros pigmentos, y en longitudes de onda superiores a 1300nm (en el intervalo infrarrojo

del espectro) la absorción es intensa por la presencia de agua en los tejidos. En la Fig. 1 se presenta ilustrativamente la penetración de la luz en la piel.

La radiación con un espectro situado en la ventana óptica producirá más eventos de esparcimiento que de absorción en el tejido, con lo cual la propagación de la luz se vuelve difusa. Sin embargo, no todo el espectro de la ventana óptica es útil para la TFD, pues se requiere una energía mínima, la cual es de alrededor de 0.98eV [2], que lleve al fotosensibilizador desde el estado base hasta los estados excitados. Así, la longitud de onda máxima estará entre 850 y 900nm, dependiendo del nivel energético del estado triplete del fotosensibilizador, por lo que el intervalo espectral terapéutico para la TDF se reduce a 600-850nm.

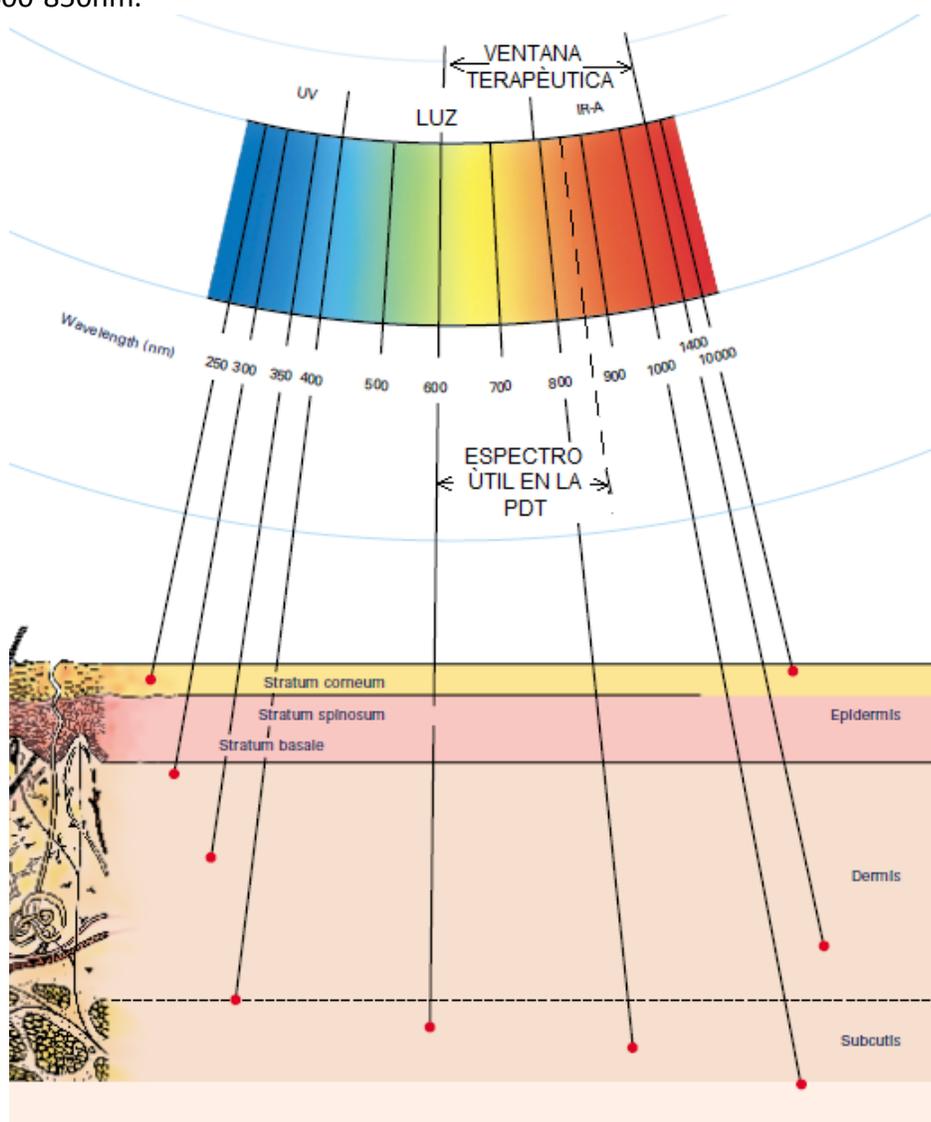


FIG 1. Propiedades ópticas de la piel [11].

2.1.1.2 Oxígeno

La efectividad de la TFD es determinada por muchos factores, primordialmente a la sensibilidad del tejido enfermo a las ROS. Para producir éstas, es indispensable contar con una buena disponibilidad de moléculas de oxígeno en el tejido antes y durante el tratamiento.

Se sabe que las células tumorales hipóxicas son resistentes a la TFD [12], por ello se debe cuidar que la TFD no produzca por ella misma hipoxia, provocada por el agotamiento local del oxígeno. Se ha demostrado, además, que existe una disminución de la efectividad del tratamiento para concentraciones bajas de oxígeno [12]. Específicamente, la producción de las ROS durante el tratamiento puede verse afectada por los cambios en la presión parcial de oxígeno (PO_2) dentro del tumor y en la saturación de oxígeno (SO_2) en la hemoglobina.

La PO_2 puede ser medida a través de: electrodos sensibles al oxígeno, marcadores de hipoxia, sondas ópticas basadas en extinción fluorescente y técnicas de imagen no invasivas de fosforescencia en tiempo real [4].

Se han estudiado varias técnicas para evitar el agotamiento de oxígeno (el cual ocurre en un tiempo del orden de los segundos y depende del ritmo de fluencia), tales como el fraccionamiento de la irradiación luminosa en periodos de luz y oscuridad. Esta técnica proporciona a la vasculatura del tejido tiempo para oxigenarlo entre pulsos, con la desventaja de que incrementa el tiempo del tratamiento.

Una expresión muy simple y práctica para calcular el ritmo local de consumo fotoquímico del oxígeno Γ (cuyo valor se considera igual al valor de la tasa de producción de oxígeno singlete) es la siguiente [5],

$$\Gamma = \frac{E_0 \lambda [S_0] \sigma \phi}{hc} \quad (2.1)$$

Donde E_0 es el ritmo de fluencia [W/cm^2], λ es la longitud de onda de la radiación del tratamiento, $[S_0]$ es la concentración de fotosensibilizador [M], σ es la sección eficaz de absorción molecular del fotosensibilizador [cm^2] y ϕ la eficiencia cuántica de producción de oxígeno singlete. Típicamente $\sigma = 10^{-16} cm^2$ y $\phi = 0.5$. El ritmo local de consumo de oxígeno del metabolismo es de alrededor de $5 \mu Ms^{-1}$, por lo que si la tasa de consumo de oxígeno de la TFD excede por mucho ese valor, entonces se estaría excediendo la capacidad de la microvasculatura para proveer oxígeno al tejido irradiado.

También se han reportado ensayos [13] en los cuales se oxigena durante el procedimiento con oxígeno hiperbárico (HBO), lo cual es una técnica poco práctica ya que requiere del uso de cámaras presurizadas.

2.1.1.3 Fuentes de luz

Las fuentes de luz en TFD han sido constantemente optimizadas. Las características deseables son: emparejar su espectro de emisión con el de absorción del fotosensibilizador, proporcionar la potencia adecuada, proporcionar la luz al tejido de manera ergonómica y con alta eficiencia, y por supuesto, tener una buena relación costo-beneficio. Otra característica de la fuente de luz es que puede irradiar de forma ya sea superficial o intersticial. La irradiación superficial se refiere a los casos donde la fuente de luz está fuera del cuerpo (como para el caso de tratamiento de lesiones en la piel) o está colocada dentro de él e ilumina la superficie interna de alguna cavidad (como para el caso de algún órgano hueco o un espacio de resección quirúrgico), mientras que la irradiación intersticial involucra casos donde las fibras ópticas llevan directamente la luz dentro del tejido [5]. En cada caso, el análisis de la distribución luminosa en el tejido se realiza de manera diferente.

Las primeras fuentes utilizadas en la TFD eran de banda ancha y de luz no coherente. Se empleaban lámparas de tungsteno, xenón y halógeno cuyo ancho espectral de emisión se hacía emparejar con el espectro de absorción de las porfirinas utilizando filtros de color [14]. Un avance importante en la terapia fotodinámica se dio con el desarrollo de los láseres, cuya característica de emitir luz monocromática permite aumentar la eficiencia de la excitación del fotosensibilizador con respecto a la potencia óptica de emisión de la fuente; además, los haces del láser pueden ser fácilmente enfocados, lo cual es útil para un acople eficiente de la fuente de luz con las fibras ópticas.

A finales de los 80s la fuente más popular usada en tratamientos médicos era de láser de colorante bombeada por láser de argón [5], la cual podía ser sintonizada para emitir luz láser a diferentes longitudes de onda, sin embargo era un equipo de gran tamaño, de alto consumo eléctrico y que requería un gran nivel de soporte técnico. En seguida esas fuentes se fueron sustituyendo por los láseres de Nd:YAG, los cuales superaban a los anteriores porque proporcionaban mayor fiabilidad y no requerían de complejos sistemas de enfriamiento [5]. Otro tipo de láseres que también han sido utilizados en la TFD son los láseres de HeNe, de KTP, de vapor de metal, etc. [15].

Finalmente advino el desarrollo de la tecnología del diodo láser y su comercialización en el campo de las aplicaciones médicas. Con el uso de esta nueva tecnología se produjo el abaratamiento de los sistemas, su miniaturización y portabilidad, conservando una alta potencia de salida y un espectro de emisión conveniente para la TFD. A partir de todas estas ventajas el láser semiconductor se ha convertido en la fuente estándar para TFD [5]. En los últimos años los LEDs también se han convertido en una opción alternativa para la iluminación de tejidos fácilmente accesibles [16], pues tienen la ventaja de ser baratos y pequeños, y pueden proporcionar una potencia de hasta algunos Watts.

El desarrollo de la tecnología de fibra óptica también juega un papel importante en la

TFD, pues las fibras ópticas son usadas para satisfacer las demandas de la iluminación en diferentes localizaciones. Para la irradiación superficial se puede iluminar directamente desde la fuente de luz, o bien, pueden utilizarse diversos tipos de lentes o fibra óptica con microlentes en la punta para proyectar la luz sobre la zona objetivo. Para el caso de tratamiento en órganos huecos o cavidades, la iluminación se realiza a menudo con difusores que permiten cierta distribución de la luz. Finalmente, en el caso del tratamiento intersticial es frecuente el uso de múltiples fibras difusoras que se insertan directamente en el tumor, y que pueden irradiar simultánea o secuencialmente [5].

Existe una gran variedad de fuentes de luz para TFD, cada una con el propósito de satisfacer la iluminación particular de algún(os) órgano(s) bajo el uso de determinado fotosensibilizador. Por ello, al pretender comparar 2 o más fuentes entre sí para determinar cuál de ellas produce la mejor respuesta terapéutica, se deben tomar en cuenta diversos factores que no sólo tienen que ver con el espectro de emisión de la fuente, sino también con características del tratamiento, como la profundidad del sitio de la lesión, el tipo de tejido que será irradiado y el fotosensibilizador que será empleado.

Para ello H. Moseley introduce en 1996 el concepto de “fluencia efectiva total” [17]. Esta cantidad define la energía por unidad de tiempo y por unidad de área proporcionada por la fuente capaz de activar el fotosensibilizador a cierta profundidad δ [18]. Sus unidades son W/m^2 , y la ecuación que la describe es la siguiente:

$$E_d = \int I(\lambda)T_d(\lambda)A(\lambda)d\lambda \quad (2.2)$$

Donde:

E_δ = Fluencia efectiva total a una profundidad δ [W/m^2]

$I(\lambda)$ =Irradiancia espectral de la fuente [W/m^2]

$T_\delta(\lambda)$ =Transmisión óptica espectral a través del tejido a profundidad δ , (adimensional)

$A(\lambda)$ =Absorción espectral del fotosensibilizador (adimensional)

La integral se realiza entre los límites del espectro de emisión de la fuente. Entre mayor sea el solapamiento espectral entre el espectro de irradiación de la fuente $I(\lambda)$ con el pico máximo de absorción del fotosensibilizador $A(\lambda)$ y con la transmisión luminosa $T_d(\lambda)$ mayor será la eficiencia de la fuente. Nótese que el ritmo de fluencia efectivo es función de la profundidad, por lo que una fuente podría ser altamente efectiva, por ejemplo, en zonas superficiales, pero poco eficiente a grandes profundidades. El cálculo de ésta integral no sólo nos proporciona un criterio de comparación y selección de fuentes de luz, sino que nos permite determinar el tiempo de tratamiento. Si por ejemplo se desea proporcionar una dosis H_δ (en J/m^2), entonces se calcula E_δ (en W/m^2) y luego se ajusta el tiempo del tratamiento: $t = H_\delta / E_\delta$.

Ahora bien, para la eficiencia relativa de una fuente de luz se calcula como la relación de E_d de la fuente con una potencia óptica P_o , con la E_d que produciría una fuente láser

con un espectro perfectamente centrado en el pico máximo de absorción del fotosensibilizador con la misma potencia P_0 , tal como se indica en la ecuación 2.3.

$$\text{Eficiencia de la fuente de luz} = \frac{E_{\text{fuente}}(d, P_0)}{E_{\text{ideal}}(d, P_0)} * 100\% \quad (2.3)$$

2.1.2 Reacciones fotoquímicas

La TFD induce procesos fotoquímicos a nivel molecular. Estos procesos comienzan con la exposición luminosa de las moléculas del fotosensibilizador, las cuales han sido selectivamente retenidas en el tejido enfermo debido a los mecanismos biológicos naturales. Un fotón con la energía $e=h\nu$ adecuada será absorbido por la molécula de fotosensibilizador trasladándola desde su estado singlete base (S_0) hasta un estado singlete excitado (S_1), ver Fig. 2. A partir de allí la molécula puede relajarse y volver a su estado base a través de la emisión de un fotón con lo cual producirá fluorescencia (fenómeno usado convenientemente en la fotodetección), o bien, a través de un cambio del espín electrónico experimentará una transición (conocida como inter-system crossing o ISC) que la llevará al estado triplete excitado (T_1).

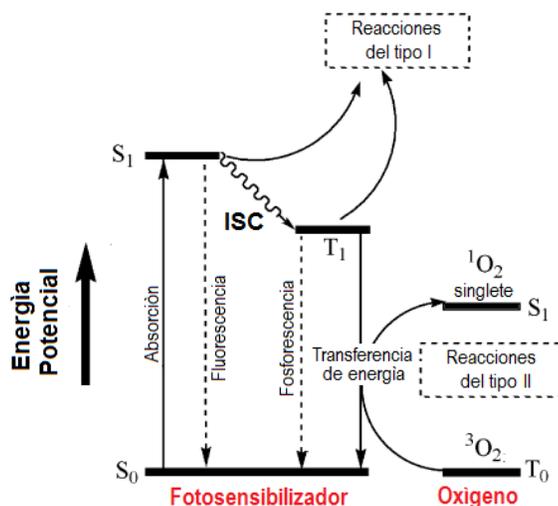


FIG 2. Diagrama de Jablonski representando los procesos fotoquímicos producidos en la TFD. Las líneas punteadas representan decaimiento radiativo.

La molécula podría volver a su estado base inicial (S_0), aunque para ello requeriría de nuevo un cambio en la multiplicidad del espín (una transición de baja probabilidad), por lo que permanecerá largo tiempo, típicamente decenas de microsegundos [5], en estado triplete hasta interactuar con las moléculas vecinas. Se pueden entonces generar reacciones del tipo I o del tipo II [4]. Las reacciones del tipo I se llevan a cabo cuando la molécula de fotosensibilizador en estado triplete excitado transfiere un electrón o un

átomo de hidrógeno a moléculas circundantes produciendo radicales altamente reactivos o iones radicales, los cuales pueden reaccionar con el oxígeno para producir las denominadas especies reactivas de oxígeno (ROS). En un ambiente bien oxigenado se producirán con mayor frecuencia las reacciones del tipo II, donde la molécula del fotosensibilizador en estado triplete transferirá energía a una molécula de oxígeno y la llevará de su estado base al estado singlete excitado, el cual es altamente reactivo. Al haber transferido su energía, la molécula del fotosensibilizador regresará al estado singlete base y podrá volver a repetir su ciclo [19].

Hay reportes que demuestran que es el oxígeno singlete es el principal mediador del daño biológico producido en la TFD [20]. Un fotosensibilizador típicamente producirá una molécula de oxígeno singlete por cada par de fotones absorbidos [21] y para producir necrosis se requieren alrededor de 10^{18} - 10^{19} moléculas de oxígeno singlete por centímetro cúbico [20,22].

Las especies reactivas de oxígeno oxidan rápidamente diversos componentes celulares. Si el fotosensibilizador es lipofílico se producirá la ruptura directa de las membranas e inactivación de las enzimas y receptores relacionados con la membrana. Si por el contrario es hidrofílico se producirá la liberación de las enzimas lisosomales en el citoplasma [19]. Particularmente, las reacciones del tipo II producirán necrosis por coagulación, inducción de apoptosis, microtrombosis de vasos tumorales e inflamación intensa de la zona [10]. Johansson reporta una descripción detallada de los mecanismos de daño tisular producido por la TFD [4].

2.1.3 Dosimetría

La dosimetría es uno de los aspectos más importantes y menos entendidos de la TFD. Ella nos permite establecer las dosis del tratamiento para producir efectos letales sobre el tejido enfermo, minimizando el daño las regiones sanas adyacentes.

Para determinar tales dosis es necesario conocer el efecto biológico que produce el tratamiento. La pregunta es entonces, ¿qué parámetros físicos se deben medir o calcular para deducir la respuesta del tejido? [5]. La dificultad para especificar una dosimetría puede deberse al complejo mecanismo de acción de la TFD, donde muchos elementos y procesos están involucrados, por esto se vuelve difícil predecir la respuesta biológica con suficiente exactitud.

En la práctica clínica, es común que la dosimetría se prescriba en términos del fotosensibilizador administrado al paciente (mg/Kg) y del ritmo de fluencia (W/cm^2) o de la dosis total de luz (J/cm^2) [23]. La Fig. 3 muestra la “ventana” útil de tratamiento para establecer la dosis en la TFD en dependencia de la concentración del fotosensibilizador (PS) y de la dosis luminosa. Como se puede observar, un exceso en la concentración del PS

produce foto-toxicidad en el paciente, y un exceso de luz conlleva a la foto-degradación del PS.

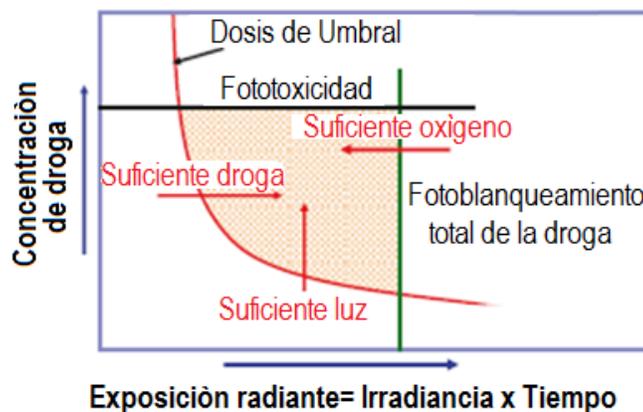


FIG 3. Ventana de tratamiento para TFD. Modificado de [24]

La dosis de umbral, denominada en inglés “threshold dose” (Patterson, Wilson, and Graff 1990; Farrell et al. 1998) es igual a la constante $R_{th}/\phi f$. Para comprender mejor esta cantidad se partirá de la siguiente ecuación:

$$R_{th} = H T b \varepsilon D \Phi f \quad (2.4)$$

Donde:

- ~ R_{th} es la concentración (masa molar [M]) de radicales oxidantes que atacan un sitio celular sensible.
- ~ H es la irradiancia E para el caso de tratamiento superficial, o el ritmo de fluencia $\phi(r, \rho$ ó $z)$ en el caso de tratamiento intersticial; en ambos casos las unidades son W/m^2 . Para el caso intersticial H es una función que debe ser conocida para cada coordenada espacial en el tejido. Cuando se trata de una lesión superficial (<100microns [25]) la cantidad de luz que atraviesa todo el tejido enfermo es la misma, por lo que E no se expresa función de la profundidad.
- ~ T es el tiempo de exposición luminosa [s].
- ~ b es el factor de conversión λ/hc [ph/J] que permite expresar la *dosis de umbral* en fotones por unidad de volumen en vez de energía por unidad de volumen.
- ~ ε es el coeficiente de extinción molar del fotosensibilizador [$cm^{-1}M^{-1}$].
- ~ D es la concentración de fotosensibilizador en el tejido [M].
- ~ Φ es la eficiencia cuántica en la conversión de moléculas de fotosensibilizador excitado en radicales oxidantes.
- ~ f es la fracción de radicales oxidantes producidos que atacan el sitio celular sensible.

Esas cantidades suelen clasificarse en 3 categorías: cantidades de la dosimetría óptica

(H, T, b, ϵ), de la concentración del fotosensibilizador (D) y cantidades fotobiológicas (Φ, f) [25]. En la práctica, sólo algunos de esos parámetros son conocidos para ciertos tejidos y ciertos fotosensibilizadores, y únicamente H y T pueden ser controlados durante el tratamiento. En particular, es difícil conocer R_{th}, Φ y f , por lo que al reacomodar los términos de la Ec. 2.4 se puede escribir:

$$H T b \epsilon D > R_{th} / \Phi f \quad (2.5)$$

El término del lado derecho representa la dosis de umbral para la TFD. Debido a que la concentración del fotosensibilizador y la profundidad de penetración luminosa son altamente variables durante el tratamiento, hay autores que prefieren expresar el lado izquierdo de la Ec. 2.5 como sigue [23]:

$$TFD_{dose} = \int_0^T H b \epsilon D dt \quad (2.6)$$

Por otro lado, algunos investigadores han evidenciado que el principal mediador del “daño” biológico que produce la TFD es el oxígeno singlete. A partir de este hecho, se han categorizado 4 tipos de dosimetría, cada una con ciertas limitaciones y hasta el momento no existe ninguna métrica que sea capaz de resolver todos los problemas.

- *Dosimetría directa:* La dosis se determina de acuerdo a los niveles de singlete de oxígeno (O_2) producidos durante el tratamiento. La cantidad de estos es medible a partir de la luminiscencia que producen a 1270nm [4].
- *Dosimetría explícita:* Los 3 elementos principales de la TFD son medidos: la concentración del fotosensibilizador es cuantificada a través de su fluorescencia, el nivel de oxígeno se monitorea a través de técnicas (comentadas en la sección 2.1.3) que miden la presión parcial de oxígeno PO_2 , y la dosis luminosa puede ser descrita a partir del conocimiento de las condiciones de la irradiación y de las propiedades ópticas del tejido, o bien, a través de una medición directa en puntos estratégicos con sondas de captura de luz. Se establece que la energía absorbida por el fármaco por unidad de volumen del tejido es un predictor de la producción de singlete de oxígeno.
- *Dosimetría implícita:* Se basa en la medición de sólo un parámetro implicado en la TFD, como del fotoblanqueamiento cinético del fotosensibilizador o de algún fotoproducto. Este tipo de dosimetría surge a partir de la fuerte correlación entre el fotoblanqueamiento y el efecto fotodinámico que presentan algunos fotosensibilizadores, como el ALA y el mTHCP. A partir de esta idea, la medición del nivel de oxígeno y de la dosis luminosa pueden ser omitidos.
- *Dosimetría biológica:* La dosis se establece de acuerdo a alguna respuesta biológica inmediata, manifestada por ejemplo, en los cambios en el flujo sanguíneo.

Referencias

1. MOAN J and PENG Q. An outline of the history of PDT (2003)
2. I. GROSSWEINER Leonard. *The science of phototherapy: An introduction*. Springer, USA (2005)
3. GOMER C J et al. *Cellular targets and molecular responses associated with photodynamic therapy*. J. Clin. Laser Med. Surg. 14 315–21 (1996)
4. JOHANSSON Ann. *Spectroscopic Techniques for Photodynamic Therapy Dosimetry*. Doctoral thesis, Sweden (2007)
5. WILSON Brian and PATTERSON Michael. *The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy*. Phys. Med. Biol. 53 (2008) R61–R109
6. ALLISON Ron and SIBATA Claudio. *Oncologic photodynamic therapy photosensitizers: A clinical review*. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy (2010) 7, 61–75
7. MALTHANER R and RUMBLE R. *The Role of Porfimer Sodium (Photofrin™) in the Palliative Treatment of Esophageal Cancer*. Cancer Care Ontario, Jan (2005)
8. ALLISON Ron et al. *Photosensitizers in clinical PDT*. ELSEVIER. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 1, 27–42 (2004)
9. GILABERTE Yolanda et al. *Terapia fotodinámica en dermatología*. España (2006)
10. MORENO Gerardo et al. *Terapia fotodinámica*. Med Cutan Iber Lat Am 35(6):255-268 (2007)
11. *Light Sources for Photobiology and Phototherapy*. PHILIPS®,Canada (2000)
12. ALCOCER-MACIAS José and COGORDAN Jorge. *Terapia fotodinámica, una nueva modalidad de tratamiento oncológico*. Neumología y Cirugía de Tórax. Vol. 59(3):88-91, (2000)
13. TOMASELLO Florian et al. *Photodynamic therapy enhanced by hyperbaric oxygen in acute endoluminal palliation of malignant bronchial stenosis (Clinical pilot study in 40 patients)*. European Journal of Cardio-thoracic Surgery 19 (2001) 549-554
14. ANDREN-SANDBERG Ake. *Photodynamic Therapy, a continuing review with special reference to treatment of solid organs*. (2006)
15. LING Yi-Ming and WU Si-En. *High-power He-Ne laser and its application to photodynamic therapy*. Proc. SPIE Vol. 3429, p. 220-227
16. BAROLET Daniel. *Light-Emitting Diodes (LEDs) in Dermatology*. Semin Cutan Med Surg 27:227-238 (2008)
17. MOSELEY Harry. *Total Effective Fluence: a Useful Concept in Photodynamic Therapy*. Lasers in Medical Science (1996), 11:139-143
18. HAMBLIN Michael and MROZ Pawel. *Advances in photodynamic therapy; basic, translational, and clinical*. Artech House; Boston, London, (2008)
19. SAMSOE Eva. *Laser diode systems for photodynamic therapy and medical diagnostics*. Lund Reports on Atomic Physics (2004)
20. NIEDRE M et al. *Direct near-infrared luminescence detection of singlet oxygen generated by photodynamic therapy in cells in vitro and tissues in vivo*. Photochem. Photobiol. 75 382–91 (2002)
21. REDMOND R and GAMLIN J. *A compilation of singlet oxygen yields from biologically relevant molecules*. Photochem. Photobiol. 70 391–475 (1999)
22. Farrell T et al. *Comparison of the in vivo photodynamic threshold dose for Photofrin, mono-*

- and tetrasulfonated aluminum phthalocyanine using a rat liver model. Photochem. Photobiol.* 68 394–9 (1998)
23. SVANBERG Katarina *et al.* *Photodynamic therapy: superficial and interstitial illumination. Journal of Biomedical Optics* 15(4), 041502 (July/August 2010)
 24. RAULIN Christian and KARSAI Syrus. *Laser nad IPL Technology in Dermatology and Aesthetic Medicine.* Springer (2011)
 25. *Photodynamic therapy dosimetry.* AAPM Report No. 88 of American Association of Physicists in Medicine, Medical Physics Publishing (July 2005)

2.2 FUENTES LÁSER

La historia del desarrollo de los láseres parte con los trabajos de Maxwell en el siglo XIX, en los que deduce que la luz es una forma de radiación electromagnética. A principios del siglo XX Max Planck establece el principio de la teoría cuántica que expone que la energía es emitida y absorbida en cuantos discretos (fotones). A partir de ello Einstein establece en 1917 el principio del láser: la emisión estimulada. Pero fue hasta los años 50s cuando Townes y su equipo construyeron el primer máser, el cual es un dispositivo que funciona bajo el mismo principio del láser pero para producir un haz coherente de microondas. En julio de 1960 el estadounidense Theodore Maiman anunció la primera operación exitosa de un laser de rubí bombeado por luz intensa proveniente de lámparas de flash. Paralelamente Townes y Schawlow trabajaban en el desarrollo del láser el cual patentaron en el mismo año de 1960. En un principio la construcción del láser no perseguía un propósito específico. Hablando respecto a la invención del láser Schawlow comentó lo siguiente: *“Pensamos que el láser podría tener algunos usos en comunicaciones y científicos, pero no teníamos una aplicación en mente. Si la hubiésemos tenido, posiblemente nos hubiera obstaculizado y no hubiera funcionado tan bien”* [1]. Sin embargo, el desarrollo de la tecnología láser ha permitido que se le otorguen innumerables aplicaciones que han revolucionado el campo de la óptica e incluso la historia de la ciencia [2].

El láser adopta su nombre por las siglas de inglés de *amplificación de luz por emisión estimulada de radiación*. Este dispositivo puede ser visto como un amplificador retroalimentado, el cual proporcionará un factor de ganancia a una señal de entrada que tenga componentes frecuenciales en su ancho de banda de operación, ver Fig. 4. Si la retroalimentación de la señal produce pérdidas de menor magnitud que la ganancia que otorga el amplificador, entonces la señal crecerá hasta saturar el sistema. Cuando el camino de retroalimentación produce un desfase entre la señal retroalimentada y la señal original en múltiplos de 2π , entonces el sistema se vuelve inestable y comienza a oscilar, provocando que la ganancia del amplificador disminuya hasta un valor tal que la ganancia sólo compensa las pérdidas de la retroalimentación. En este momento el sistema logra su estabilidad, produciéndose una señal de salida con magnitud estable y con la frecuencia de resonancia del amplificador [3].

En un láser se denomina **medio activo** a aquel que produce la amplificación. Este medio debe presentar una estructura atómica o molecular tal que sus estados energéticos sean capaces de producir *emisión estimulada*.

Durante la interacción de la luz con la materia se producen principalmente 3 procesos: absorción, emisión espontánea y emisión estimulada [5]. Para que ocurra la absorción de un fotón, la energía $h\nu$ de éste debe ser la misma que la energía ΔE que requiere un electrón para saltar de un nivel energético E_1 a otro de mayor energía E_2 . Se dice entonces que el electrón y el átomo (o molécula) al que pertenece están excitados.

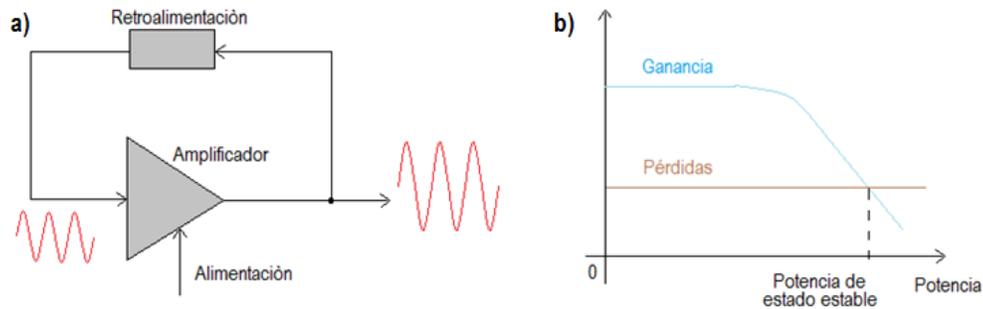


FIG 4. a) Ilustración del láser como dispositivo amplificador retroalimentado. b) Gráficas de la ganancia y de las pérdidas en el sistema retroalimentado con respecto a la potencia de la señal de salida, el estado estable se logra cuando la ganancia iguala a las pérdidas. Modificado de [4]

Existen también otros mecanismos que provocan la excitación del átomo, como su colisión con electrones en descargas producidas en un gas enrarecido. Debido a que el estado excitado del átomo es inestable, el átomo sufrirá “espontáneamente” una transición hacia el nivel de menor energía E_1 , emitiendo un fotón con energía ΔE hacia una dirección aleatoria. Esto corresponde al proceso de emisión espontánea. Otro tipo de emisión denominado emisión estimulada puede ocurrir cuando un fotón con energía ΔE incide sobre un átomo ya excitado. El fotón entonces estimulará al átomo a caer del nivel E_2 hacia el nivel E_1 induciéndolo a emitir un fotón con la misma frecuencia, polarización, fase y dirección del fotón incidente. Si durante su propagación estos fotones inciden sobre otros átomos excitados entonces el proceso se repetirá y se producirá la emisión de nuevos fotones, provocando el efecto de *amplificación de luz*.

Cuando se hace incidir luz en algún material varios procesos de absorción y de emisión se presentan simultáneamente, aunque para producir amplificación de luz es necesario que haya más procesos de emisión estimulada que de absorción. Esto implica que haya más átomos en estado excitado que en estado base, fenómeno conocido como *inversión de población*. En condiciones de equilibrio termodinámico habrá siempre una mayor cantidad de átomos en el estado E_1 que en el estado excitado E_2 debido a que los estados de menor energía son los más estables; esta condición es expresada matemáticamente a través de la estadística de Boltzmann para el equilibrio térmico. Es por ello que se dice que el efecto láser, derivado de la inversión de población, está basado en el no equilibrio térmico (*non-thermal equilibrium*).

Para producir la inversión de población es necesario que haya al menos tres niveles energéticos E_3 , E_2 y E_1 . Los átomos deben ser entonces excitados hasta el nivel E_3 a través de algún mecanismo externo conocido como **bombeo** (*pumping*). Una vez que los átomos han sido excitados decaerán al nivel E_2 pudiendo emitir fotones o vibraciones con energía $h\nu = E_3 - E_2$. El estado E_2 suele ser un estado meta estable, por lo que acumulará energía permitiendo la inversión de población. Cuando ocurra algún evento de emisión espontánea, el fotón generado inducirá el efecto de emisión estimulada en un átomo excitado, y este par de fotones podrán colisionar con otros átomos excitados produciendo

un efecto avalancha. Como resultado se tendrá un haz colimado coherente. Por último, para conservar la ganancia del sistema por encima de las pérdidas, se requerirá un mecanismo de retroalimentación óptica, el cual es provisto a través de una **cavidad resonante óptica**.

El medio activo de un dispositivo láser, el cual es un material de pureza controlada, puede ser gaseoso, líquido, sólido o plasma; por lo que se tienen láseres de gas, de estado sólido, de colorante, de semiconductor, entre otros. Debido a que cada material tiene una estructura molecular energética distinta, cada medio activo producirá un espectro de emisión particular. El mecanismo de bombeo empleado dependerá del medio activo, así pues, en un láser de gas la excitación de los átomos se producirá a través de descargas eléctricas, en un láser de estado sólido mediante un tubo de destellos, en un láser semiconductor a través de la inyección de corriente, etc.

2.2.1 Principio físico del láser semiconductor

El láser semiconductor, también conocido como diodo láser, fue construido por primera vez en 1962 por Robert Hall y su equipo poco tiempo después de la invención del diodo emisor de luz (LED). Al igual que el LED, el diodo láser consiste esencialmente en una estructura de unión *pn* capaz de emitir luz, sólo que a diferencia del LED cuya emisión es espontánea, en el láser la emisión es estimulada. Para entender cómo funciona un diodo láser se comenzará explicando algunos aspectos de la física de los semiconductores.

La energía de un electrón en un átomo está cuantizada de tal manera que sólo puede adoptar ciertos valores discretos. Cuando se mantienen muchos átomos unidos formando un cristal semiconductor, de silicio (Si) por ejemplo, las interacciones atómicas provocan la generación de dos bandas energéticas: la banda de conducción (CB) y la banda valencia (VB), las cuales estarán separadas entre sí por un intervalo de energía E_g denominado *banda prohibida*. Una banda abarca un conjunto de niveles (o estados) energéticos, cada uno de los cuales se representa por una función de onda⁴ del electrón en el cristal. Los estados energéticos que el electrón puede adoptar en el enlace con otros átomos están contenidos en la VB, los estados del electrón de energía mayor que la de la banda valencia están contenidos en la banda de conducción, en la cual los electrones pueden sufrir aceleraciones por la presencia de un campo eléctrico externo. La energía en el límite inferior de la CB es denotada E_c , y la energía límite superior de la VB se denota E_v , de tal manera que $E_g = E_c - E_v$.

La cantidad de estados energéticos del electrón no está uniformemente distribuida en cada banda, es decir, la *densidad de estados* $g(E)$, definida como el número de estados

⁴ Estas funciones de onda son obtenidas al resolver la ecuación de Schrödinger tomando en cuenta que la energía potencial del electrón depende de su posición en el cristal y es periódica debido al arreglo de los átomos.

electrónicos en una banda por unidad de energía por unidad de volumen en el cristal, no es constante, si no que para el caso de la CB, por ejemplo, es una función proporcional a $(E-E_c)^{1/2}$, ver Fig. 5. Tomando en cuenta la función de probabilidad Fermi-Dirac $f(E)$ de que un electrón ocupe cierto estado con energía E , se puede calcular la función de densidad de electrones $n_E(E)=g(E)f(E)$ (definida como el número de electrones por unidad de energía por unidad de volumen). Luego entonces, el número total n de electrones en la CB será igual a la integral de $n_E(E)$ en todo el dominio de energía de la banda de conducción. Un análisis similar con la función de densidad de huecos $p_E(E)=g(E)f(E)$ en la VB nos proporciona la cantidad p de huecos en la VB.

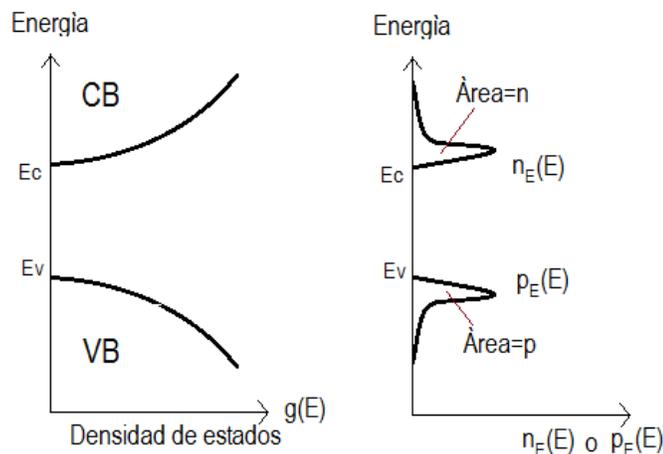


FIG 5. La gráfica de la izquierda muestra las curvas de la densidad de estados $g(E)$ en un cristal semiconductor. Aunque $g(E)$ es mayor en los niveles de menor energía en la VB y en los de mayor energía en la CB, el producto $g(E)f(E)$ provoca que haya una mayor densidad de electrones $n_E(E)$ cerca de E_c y una mayor densidad de huecos $p_E(E)$ cerca de E_v . En la figura de la derecha, el área bajo las curvas $p_E(E)$ y $n_E(E)$ definen la concentración n de electrones y p de huecos respectivamente. Modificado de [1]

Las cantidades n y p dependen de la denominada *energía de Fermi* E_F . En el caso de un cristal semiconductor en equilibrio, en obscuridad y sin voltaje aplicado, $E_F = E_v + E_g/2 = E_c - E_g/2$, y será uniforme en todo el material (es decir $\Delta E_F = 0$) (ver Fig. 6a), pero si un voltaje V es aplicado, entonces se presentará un cambio $\Delta E_F = eV$ a lo largo del cristal (ver Fig. 6d). Para incrementar la conductividad eléctrica del cristal se le añaden cristales de otro elemento, con lo cual se modifica su estructura molecular; a este proceso se le conoce como dopaje (dopping). Si el elemento añadido se compone de átomos trivalentes se producirá un semiconductor dopado (o extrínseco) tipo p , y si el elemento añadido se constituye de átomos pentavalentes, entonces se producirá un semiconductor dopado tipo n . Para el caso de un semiconductor tipo n (el cual puede ser un cristal de Si dopado con Arsénico), E_F se incrementará, y se tendrá que $n > p$ (ver Fig. 6b). Para el caso de un semiconductor tipo p (por ejemplo un cristal de Si dopado con Boro), E_F será menor y se tendrá que $p < n$ (ver Fig. 6c). Cuando un semiconductor extrínseco ha sido *degenerado*, esto es, que ha sido excesivamente dopado de tal manera que se produce una cantidad de portadores (electrones o huecos) mayor al número de estados energéticos posibles, la energía de Fermi crece o disminuye tanto que se coloca dentro de

la banda de conducción (para el caso de un semiconductor tipo n) (ver Fig. 6e) o dentro de la banda valencia (para el caso de un semiconductor tipo p) (ver Fig. 6f). En este caso la mayoría de los estados energéticos entre E_c y E_F para el caso de un semiconductor tipo n, y E_F y E_v para el caso de un semiconductor tipo p, estarán ocupados por los portadores.

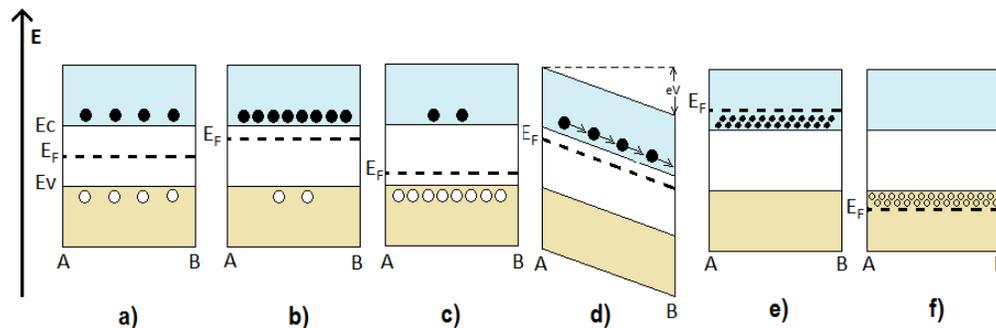


FIG 6. Diagramas de bandas de energía en un semiconductor a) intrínseco (puro), b) dopado tipo n, c) dopado tipo p, d) dopado tipo n conectado a un voltaje V , e) degenerado tipo n y f) degenerado tipo p. A y B representan los extremos del cristal.

Cuando se unen un material semiconductor tipo n y un semiconductor tipo p para formar una unión *pn*, los electrones del material tipo n se moverán hacia el material tipo p y los huecos del material tipo p se moverán al material tipo n para recombinarse formando iones. Este fenómeno se conoce como difusión electrónica y sucede en la zona aledaña a la unión. Al haber recombinación, la zona cercana a la unión quedará libre de portadores y en su lugar habrá una gran concentración de iones. A esa zona se le conoce como región de empobrecimiento. Los iones producirán un campo eléctrico E_0 que se opondrá a la difusión electrónica hasta que se logre un estado de equilibrio, bajo el cual se producirá una diferencia de potencial V_0 (conocido en inglés como *built-in voltage*) a lo largo de la zona de empobrecimiento y una energía de Fermi uniforme en todo el cristal (ver Fig. 7). Cuando se aplica un voltaje en los extremos de la juntura la energía de Fermi E_{Fp} en el material tipo p y la energía de Fermi E_{Fn} en el material tipo n se separan de tal manera que $E_{Fn} - E_{Fp} = eV$. Cuando $eV > E_g$ entonces V_0 se vuelve casi cero por lo que los portadores podrán transitar a través de la región de empobrecimiento entre un material y otro. En esta región habrá entonces más electrones en la banda de conducción cerca de E_c que en la banda de valencia cerca de E_v , en otras palabras, en la región cercana a la juntura, conocida como **región activa**, habrá *inversión de población*. La recombinación electrón-hueco cerca de la juntura producirá la emisión espontánea de un fotón con energía $E_c - E_v < h\nu < E_{Fn} - E_{Fp}$. Este fotón podrá estimular la recombinación de otro par electrón-hueco y entonces producir emisión estimulada generándose el efecto avalancha y con ello la emisión láser.

Para proveer una ganancia estable se requiere una cavidad resonante, dentro de la cual se retienen parte de los fotones producidos. Para construirla se cortan y se pulen las paredes del cristal de la unión *pn* semiconductor a manera de producir reflexiones que estén en fase con las ondas originales y con ello producir la resonancia del sistema.

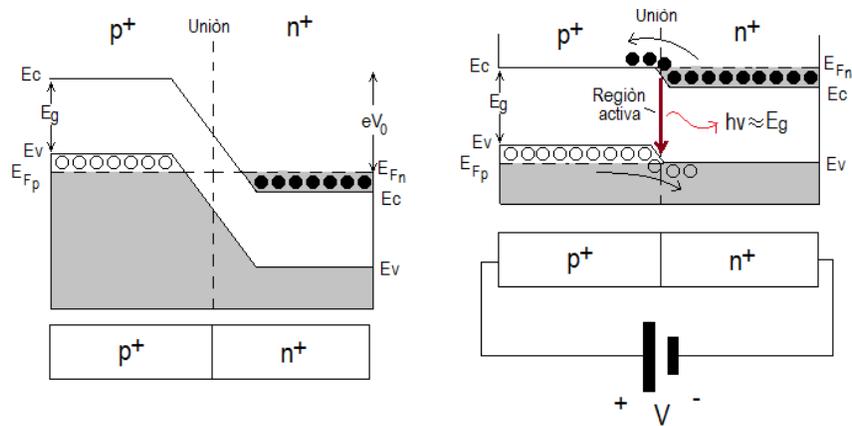


FIG 7. Diagramas de bandas de energía de una unión pn degenerada. Los superíndices $+$ en p y n indican un alto dopaje (degeneración). En la figura del lado izquierdo la unión está en circuito abierto. En la figura del lado derecho se ha aplicado un voltaje V que reduce V_0 y permite la difusión electrónica. Cerca de la unión se produce la inversión de población y por tanto la emisión estimulada. Modificado de [1]

La radiación láser es obtenida cuando la ganancia óptica del medio puede igualar las pérdidas producidas en la cavidad resonante, lo cual se logra cuando la densidad de corriente excede un valor de umbral J_{th} . Normalmente el valor de J_{th} es muy elevado, por lo que para disminuirlo (e incrementar la eficiencia del diodo láser) se modifica la estructura de la unión pn para lograr el **confinamiento de electrones** en la región activa. Esto se logra usando uniones de más de un par de semiconductores, digamos uno tipo n y dos tipo p de tal manera que uno de los materiales tipo p constituye la región activa y tiene un E_g menor que el de sus vecinos unidos a él (los cuales constituyen las denominadas *cladding layers*), ver Fig. 8. A este tipo de uniones se les denomina **heteroestructuras**. Las capas llamadas cladding tienen además un índice de refracción menor que el material de la región activa, por lo que también producen **confinamiento de luz**.

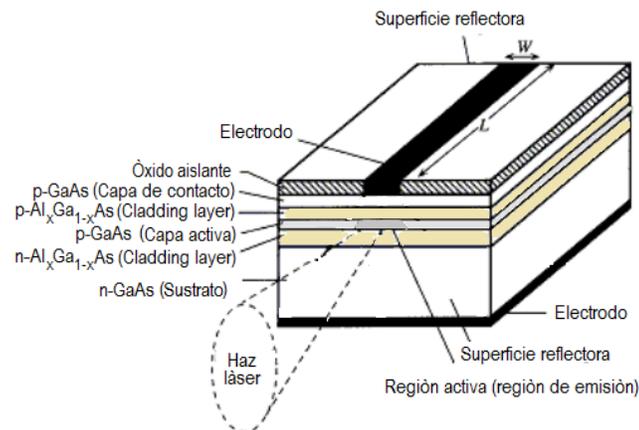


FIG 8. Estructura de un diodo láser. La corriente es inyectada en el electrodo superior y colectada en el electrodo inferior. La forma de banda del electrodo positivo produce una mayor densidad de corriente en el centro de la capa activa. El haz es emitido a lo largo de la capa activa, la cual debido a su índice de refracción mayor que el de las capas contiguas, se comporta como guía de onda. Modificado de [1].

2.2.2 Características del diodo láser

Actualmente las ventajas que presenta el diodo láser respecto a otros tipos de láseres son: su alta eficiencia (de hasta 50% [6]), facilidad de bombeo, robustez, capacidad de ser sintonizado, largo tiempo de vida (pudiendo exceder 100 000 hrs [7]), pequeño tamaño, alta potencia y capacidad para ser modulado a altas frecuencias [3,4]. Entre sus principales desventajas están: mayor ancho de banda, gran divergencia del haz y gran vulnerabilidad a los factores ambientales como la temperatura, descargas eléctricas, etc.

Se pueden clasificar las características del diodo láser en 2, las de tipo óptico y las de tipo eléctrico. Entre las principales características ópticas están:

-**Monocromaticidad.** En el caso ideal todos los fotones son emitidos con la misma energía (luz monocromática), pero en un diodo láser real la luz emitida tiene un ancho espectral de algunos nanómetros. Esto es debido a que las transiciones electrónicas ocurren entre dos bandas de energía y no entre dos niveles energéticos discretos [4].

-**Potencia óptica (P_o).** La energía del haz se especifica en términos de su potencia. P_o es la potencia total máxima permisible de emisión del láser. De esta manera se tienen diodos láser de baja potencia (P_o de algunos mW) y de alta potencia (P_o de algunas centenas de mW).

-**Ángulo de divergencia.** Debido a que la región de emisión del láser es muy pequeña (del orden de 0.1um por 0.3um [8]), el haz experimentará efectos de difracción que provocarán una divergencia angular θ_{\parallel} en el plano paralelo a la unión y una divergencia angular θ_{\perp} en el plano perpendicular a la unión. El patrón de radiación será de geometría elíptica.

-**Pico de longitud de onda (λ_p).** Es la longitud de onda a la que se emite la máxima potencia espectral $P(\lambda)$ a cierto valor nominal de potencia óptica [9].

-**Sintonizabilidad.** El pico de longitud de onda λ_p puede ser ajustado a través de dos parámetros: la temperatura de la unión semiconductor y la densidad de corriente. De acuerdo a la ecuación de Varshni [10], E_g disminuye cuando se incrementa la temperatura, esto provoca que a mayores temperaturas los fotones emitidos sean de menor energía, por lo que λ_p se desplazará hacia las longitudes de onda mayores. El valor típico del coeficiente de ajuste es $\approx 0.25\text{nm}/^{\circ}\text{C}$ para láseres de luz roja [7]. Por otra parte, la corriente modifica la longitud efectiva de la cavidad de resonancia, produciendo que a mayores corrientes λ_p se incremente.

Las características eléctricas principales son las siguientes:

-**Corriente de umbral (I_{th}).** Como ya se había mencionado en la sección anterior,

para permitir que la ganancia en el láser equilibre las pérdidas se requiere que la corriente exceda un valor umbral I_{th} . Bajo este valor no se logrará la oscilación y por tanto el diodo láser se comportará como un LED.

-**Eficiencia η** . Es el valor de la pendiente en la curva potencia vs corriente (P/I), expresada en mW/mA. La eficiencia decrece con el incremento de la temperatura, de tal manera que cada temperatura de operación tendrá asociada una recta P/I . El valor de la eficiencia es comúnmente reportado por lo fabricantes a una temperatura de operación nominal de 25°C.

-**Corriente de operación (I_o)**. Es el valor de corriente necesaria que proporciona una potencia P_o .

2.2.3 El láser en aplicaciones médicas

Actualmente el láser es ampliamente empleado en la medicina moderna. La oftalmología fue la primera disciplina en la que se introdujo el láser, más tarde continuó la odontología y hoy en día está presente en la ginecología, urología, cardiología, dermatología, gastroenterología, neurocirugía y otorrinolaringología, sólo por mencionar algunas. Sus principales usos son terapéuticos y de diagnóstico, pero también se le han atribuido usos cosméticos, como la depilación de vello corporal y la eliminación de tatuajes [11].

Dentro de sus usos en el diagnóstico destaca la producción de imágenes médicas, como la microscopía y la tomografía de coherencia óptica (OCT). Es vasto el arsenal de aplicaciones del láser en la medicina, y muchos otros tratamientos continúan en investigación, tal es el caso del tratamiento de tumores con la terapia fotodinámica y con la termoterapia intersticial inducida con láser (LITT).

2.2.3.1 Regulaciones y estándares de seguridad en el equipo láser médico.

Existen una serie de normas y regulaciones gubernamentales y no gubernamentales que permiten cerciorar la precisión, calidad, seguridad y cuidado ambiental en la ejecución de los procedimientos clínicos. Con la introducción de los láseres en la medicina se ha generado además la necesidad de crear nuevos programas de seguridad que involucren a los operadores, a los pacientes y a los dispositivos.

Las principales organizaciones mundiales de estandarización: La ANSI (American National Standards Institute) en Estados Unidos y el CEN (European Committee for Standardization) en Europa, han establecido los principales estándares de seguridad láser: el ANSI Z136, el EN 60825 y el EN 207, los cuales están enfocados a minimizar el riesgo de

accidentes provocados por la manipulación de sistemas láser.

En los Estados Unidos también existen organizaciones federales que implementan y refuerzan las normas que conciernen a los dispositivos médicos que producen radiación, como el CDRH (Center for Devices and Radiological Health) de la FDA (Federal Food and Drug Administration), encargado de aprobar la introducción comercial de cualquier equipo médico en E.U.A, así como de supervisar su fabricación, desempeño y seguridad [12].

Con el objetivo de estandarizar la regulación de los dispositivos médicos en el mundo, en 1992 fue fundada la GHTF (Global Harmonization Task Force) como un grupo internacional de voluntarios de diversas organizaciones (como la FDA y miembros de la industria). Aunque ese grupo fue disuelto en 2012, se creó una organización sucesora, que ya no involucra miembros de la industria, denominada IMDRF (Internacional Medical Device Regulators Forum) y en ella participan autoridades de Australia, Brasil, Canadá, China, la Unión Europea, Japón y los E.U.A. [13].

La mayor parte de los estándares relacionados con la dosimetría médica en E.U.A. son elaborados en el Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST), sin embargo, uno de los principales problemas que frenan la práctica clínica es que el establecimiento de tales estándares es un proceso muy largo. Es por ello que a los denominados *Laboratorios de Calibración Dosimétrica Acreditados* (ADCLs) les ha sido permitido establecer estándares provisionales a través de la Asociación Estadounidense de Físicos en Medicina (AAPM), la cual es una comunidad de científicos orientados, entre otras cosas, a asegurar que la radiación en los procedimientos médicos se administre con precisión y seguridad.

En el capítulo 3 de este trabajo se mencionan los estándares que conciernen el diseño y desarrollo de la fuente de luz láser. Para ello destacan el reporte número 73 de la AAPM que enuncia los estándares de seguridad, control de calidad y regulaciones para los sistemas láser médicos, y el reporte número 88 de la AAPM que describe el procedimiento dosimétrico para la TFD así como los estándares de calibración de las fuentes de luz.

Referencias

1. KASAP S.O. *Optoelectronics and Photonics: Principles and Practices*. Prantice-Hall. New Jersey (2001)
2. JLEPPNER Daniel. *The Laser: Its History and Impact on Precision Measurements* (2010)
3. HECHT Eugene. *Optics*. Addison Wesley 4th Edition (2002)
4. SALEH B and TEICH M. *Fundamental of Photonics*. Wiley-Interscience 2nd edition (2007)
5. BURBANO S et al. *Fisica General*. Tebar 32th edition (2003)
6. POSPIECH Matthias and LIU Sha, *Laser Diodes, an introduction*. University of Hannover, Germany. (2004)

7. *Laser Diode Protection Strategies*. Application Note No.3. ILX Lightwave® Corporation (1996)
8. WIEMAN C. E. and HOLLBERG L. *Using diode lasers for atomic physics*. Review article. Rev. Sci. Instrum. 62 (1) (1991)
9. *Laser Diode Guide* Sony® Corporation (2000)
10. JEONG T. S. and YU P. Y. *Temperature Dependence of the Photocurrent in p-Type CdTe*. Department of Physics, Suncheon National University. Journal of the Korean Physical Society, Vol. 43, No. 6, pp. 1101-1104 (2003)
11. NIEMZ Markolf. *Laser-Tissue Interactions, Fundamentals and Applications*. Springer, 3th and enlarged edition (2007)
12. *Medical lasers: quality control, safety standards and regulations*. AAPM Report No. 73 of American Association of Physicists in Medicine and the American College of Medical Physics. Medical Physics Publishing (Oct 2001)
13. *International Medical Device Regulators Forum* <http://www.imdrf.org/>

2.3 INTERACCIÓN LUZ-TEJIDO

La luz es un fenómeno que puede ser estudiado desde dos perspectivas: ondulatoria o corpuscular. Usando convenientemente las propiedades de su naturaleza dual se han podido explicar diversos fenómenos que se producen con la luz en interacción con la materia, como son la reflexión, interferencia, difracción, absorción, esparcimiento, polarización, etc. Los efectos que se producen de esta interacción dependerán tanto de las características de la luz como del medio con el que interactúa.

La mayoría de los tejidos biológicos son estructuras heterogéneas altamente absorbentes y esparcidoras (llamados también medios turbios) que suelen modelarse como medios homogéneos y continuos provistos de partículas absorbentes y esparcidoras distribuidas al azar. Este modelo aproximado ha permitido la descripción satisfactoria de la propagación radiativa para muchos casos de interés [1]. Así pues, en principio, los eventos que son analizados en la interacción luz-tejido son la absorción, el esparcimiento, la reflexión y la transmisión.

Durante estos procesos de interacción la luz puede modificar las características del tejido, o bien, el tejido puede modificar las características de la luz. El primer caso es convenientemente usado en diversas aplicaciones médicas, como los procesos terapéuticos, la realización de cortes quirúrgicos o disección, la inducción de coagulación, etc. El segundo caso es más bien usado para el diagnóstico médico, proyección de imágenes (como las de rayos X), espectroscopia, etc.

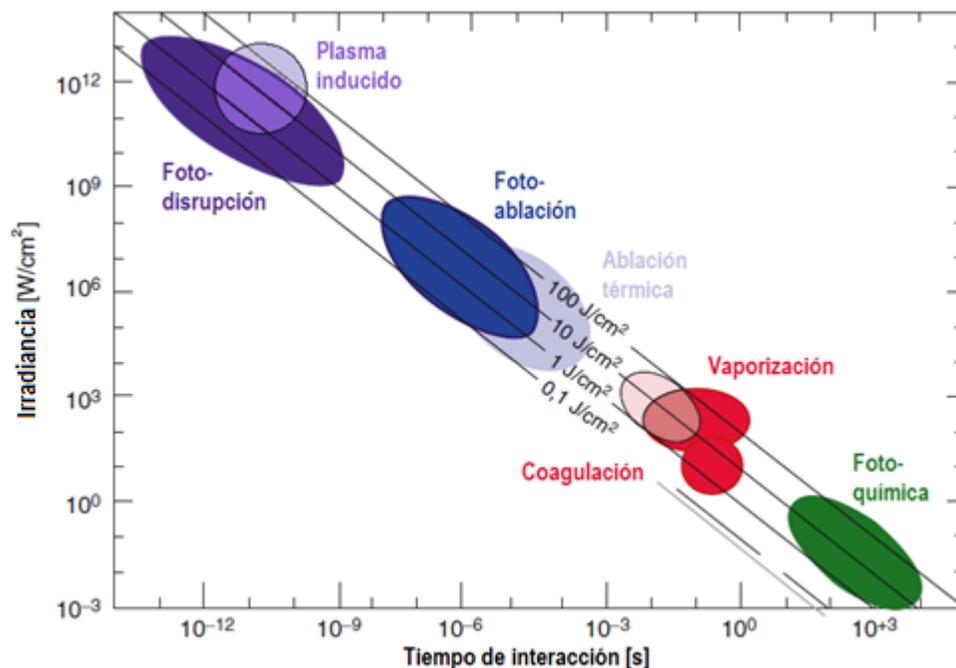


FIG 9. Diagrama de las interacciones luz-tejido.

Cuando existen eventos de absorción la luz produce reacciones en el tejido, las cuales pueden ser clasificados en 5 categorías [2]: interacción fotoquímica, interacción térmica, fotoablación, plasma inducido y fotodisrupción. Se puede producir uno u otro efecto variando el tiempo de la exposición de la luz en el tejido, o bien, la densidad de potencia de la radiación, aún incluso conservando la misma densidad de energía, ver Fig. 9.

La interacción fotoquímica (ver sección 2.1.2) es la que produce la TFD, y ocurre a bajas densidades de potencia. Las interacciones térmicas se llevan a cabo cuando la energía radiante es absorbida para producir calor provocando un incremento en la temperatura local, y de acuerdo al valor de esa temperatura se puede presentar hipertermia, coagulación, vaporización, carbonización o fusión. Cuando el tejido es altamente absorbente y se utilizan pulsos muy cortos de luz (comúnmente ultravioleta) se puede inducir la fotoablación, la cual es un proceso de foto-descomposición del tejido en fragmentos moleculares. El plasma inducido se produce con densidades de potencia mayores a 10^{11}W/cm^2 y sucede cuando el campo eléctrico de la radiación provoca la ionización de las moléculas y átomos, y entonces ocurre un fenómeno conocido como ruptura óptica (del inglés *optical breakdown*). Finalmente aunque la foto-disrupción también produce ruptura óptica (y con ello la formación de plasma), este proceso está principalmente asociado a los efectos mecánicos producto de las ondas de choque que generan los iones sometidos a grandes fuerzas eléctricas.

2.3.1 Fundamentos para el análisis de la óptica en los tejidos

Un fotón puede ser reflejado, absorbido, esparcido o transmitido al propagarse en un medio. La **reflexión** ocurre cuando la radiación vuelve desde la superficie sobre la que incidió inicialmente. Para los casos en que la superficie es “suave” (es decir, que las irregularidades de la superficie son mucho más pequeñas que la longitud de onda de la radiación) ocurre la reflexión especular, y por el contrario cuando las superficies son rugosas se presenta la reflexión difusa. Para el caso de la reflexión especular, las leyes de Fresnel proporcionan una relación matemática entre la amplitud del campo eléctrico reflejado y el incidente, y esta relación dependerá del ángulo de incidencia del haz y de los índices de refracción del medio de incidencia y del de transmisión. La radiación que no se reflejó será transmitida hacia el medio. La relación entre las potencias de la luz incidente y la luz transmitida se conoce como transmitancia. La luz que se ha transmitido al medio podrá entonces absorberse, o bien, esparcirse.

La **absorción** de un fotón ocurre cuando este último posee una energía igual a la diferencia de energía entre estados energéticos de una molécula ($h\nu=\Delta E$), por lo que la capacidad de absorción de un medio depende de la constitución electrónica de sus átomos y sus moléculas y de la longitud de onda de la radiación. Existen muchas moléculas absorbentes en el tejido (como el agua, la hemoglobina, la melanina, el retinol, el DNA, el RNA, etc.) denominadas cromóforos, por lo que se dice que el tejido es un

medio absorbente u opaco, aunque existen algunas excepciones, como la córnea, la cual es un medio altamente transparente para la luz visible.

A los cromóforos se les puede asociar un área efectiva de absorción σ_a , por lo que considerando la densidad de volumen ρ_a de cromóforos contenidos en un medio, se puede definir el coeficiente de absorción μ_a de ese medio, tal que $\mu_a = \rho_a \sigma_a$.

Ahora bien, la atenuación de la radiación al propagarse en un medio solamente absorbente satisface la ley de Beer-Lambert:

$$I(z) = I_0 e^{-\mu_a(\lambda)z} \quad (2.6)$$

Donde z es el eje de propagación de la luz, $I(z)$ es la intensidad radiante [W/sr] a una distancia z , I_0 es la intensidad incidente [W/sr] y μ_a es el coeficiente de absorción del medio [1/m]. De la Ec. 2.6 se despeja z :

$$z = \frac{1}{\mu_a} \ln \frac{I_0}{I} \quad (2.7)$$

De aquí se obtiene que en $z=1/\mu_a$ la intensidad disminuye $1/e$ veces su valor inicial. Al inverso del coeficiente de absorción se le conoce como *camino promedio libre de absorción* (del inglés *absorption mean free path*) y define la profundidad de penetración de un fotón en un medio absorbente. La probabilidad de absorción de un fotón que recorre una distancia dz será $\mu_a dz$.

Los fotones que interactúan con el medio y que no son absorbidos son esparcidos. El **esparcimiento** es el proceso en el que la luz cambia su dirección de propagación después de haber interactuado con la materia [3]. Las partículas esparcidoras en el tejido pueden ser macroscópicas (fibras musculares, capas de la piel), microscópicas (células o estructuras intracelulares) o sub-microscópicas (macro-moléculas, nanopartículas) [4]. De manera análoga a la absorción, se define un área eficaz de esparcimiento σ_s , una densidad de partículas esparcidoras ρ_s y un coeficiente de esparcimiento μ_s . La atenuación de la intensidad debida solamente a los eventos de esparcimiento es:

$$I(z) = I_0 e^{-\mu_s(\lambda)z} \quad (2.8)$$

Y el valor $1/\mu_s$ se define como el *camino promedio libre de esparcimiento* (del inglés *scattering mean free path*).

Los medios que presentan absorción y esparcimiento (como el tejido biológico) son considerados medios turbios. En este caso se define el coeficiente de atenuación total μ_t que toma en cuenta la atenuación debida a la absorción y al esparcimiento, $\mu_t = \mu_a + \mu_s$. Donde $1/\mu_t$ es el camino libre promedio. La relación μ_s / μ_t se define como el *albedo* y se representa con el símbolo α , y nos da información respecto al evento predominante

(absorción o esparcimiento).

Por otra parte, el esparcimiento se clasifica en inelástico y elástico. En el primer caso los fotones ceden o ganan energía al interactuar con las partículas esparcidoras, en el segundo caso la energía del fotón se conserva. De acuerdo al tamaño δ de las partículas en relación a la longitud de onda se pueden distinguir 2 tipos de esparcimiento elástico.

Cuando $\delta \ll \lambda$ se presenta el esparcimiento Rayleigh. En este caso la intensidad de la luz incidente que se esparce con un cambio de dirección θ es proporcional a $1/\lambda^4$. Esto nos sugiere que mientras más pequeña es la longitud de onda de la radiación una mayor parte de ella será esparcida hacia todas direcciones. Cuando $\delta \gg \lambda$ tiene lugar el modelo de esparcimiento de Mie, el cual, a diferencia del esparcimiento Rayleigh, tiene una débil dependencia de la longitud de onda ($1/\lambda^x$ donde $0.4 < x < 0.5$). Se dice que el esparcimiento Rayleigh es isotrópico mientras que el de Mie es anisotrópico.

El esparcimiento en el tejido es una combinación de los modelos de Rayleigh y de Mie, por una parte el esparcimiento predomina hacia al frente (esparcimiento anisotrópico), y por otra parte existe una fuerte dependencia del esparcimiento con la longitud de onda. Debido a esta razón, ninguno de los 2 modelos puede ser aplicado en el estudio de la propagación luminosa en el tejido. En contraparte, la distribución angular de los fotones esparcidos se modela a través de la función de densidad de probabilidad de Henyey-Greenstein $p(\mathbf{s}, \mathbf{s}')$ (también llamada **función de fase**) [5], la cual asume que el esparcimiento depende únicamente del ángulo de desviación del fotón y no de su dirección de propagación inicial (esto es, que se asume que el tejido es isotrópico en términos de sus propiedades físicas [3]).

$$p(\hat{\mathbf{s}}, \hat{\mathbf{s}}') = \frac{1}{4\pi} * \frac{1-g^2}{(1-g^2+2g \cos \theta)^{3/2}} \quad (2.9)$$

Donde $\theta \in [0, \pi]$ es el ángulo de deflexión en radianes comprendido entre la dirección de propagación inicial \mathbf{s}' y la nueva dirección \mathbf{s} después de un evento de esparcimiento (se asume que el esparcimiento tiene simetría azimutal), y g es el llamado *factor de anisotropía* y toma valores absolutos desde 0 hasta 1. $g=0$ en un medio isotrópico, lo que significa que un fotón tiene la misma probabilidad de ir hacia cualquier dirección después de un evento de esparcimiento. $g=1$ cuando el esparcimiento está dirigido totalmente hacia adelante (fenómeno denominado en inglés *forward scattering*). Matemáticamente g es definido [3] como el valor esperado del coseno del ángulo de los ángulos de esparcimiento θ :

$$g \equiv \langle \cos \theta \rangle \quad (2.10)$$

Para tejidos in vitro y con radiación visible y del infrarrojo cercano, g adquiere valores entre 0.7 y 0.99 [3]. Tomando en cuenta el factor de anisotropía se define el coeficiente de esparcimiento reducido μ_s' :

$$\mu_s' = \mu_s(1 - g) \quad (2.11)$$

Nótese que cuando $g=1$ (esparcimiento dirigido totalmente hacia adelante) no habrá atenuación en la intensidad (ver Ec. 2.6).

A partir de esta cantidad se definen otras cantidades denominadas *propiedades ópticas reducidas* [3]. La primera de ellas es el coeficiente de atenuación reducida total μ_t' que por definición es igual a $\mu_a + \mu_s'$, y el coeficiente efectivo de atenuación μ_{eff} que se define como sigue:

$$\mu_{\text{eff}} = \sqrt{\mu_a/D} \quad (2.12)$$

La Ec. 2.12 se desprende de la teoría conocida como *aproximación de difusión* (de la cual se hablará más adelante) donde D es la constante de difusión. A través de la conocida aproximación de Eddington [3] se llega a que $D=1/(3\mu_t')$, por lo que el coeficiente efectivo de atenuación queda como sigue:

$$\mu_{\text{eff}} = \sqrt{3\mu_a\mu_t'} = \sqrt{3\mu_a(\mu_a + \mu_s')} \quad (2.13)$$

Al inverso del coeficiente efectivo de atenuación se le conoce como *profundidad efectiva de atenuación* $\delta_{\text{eff}} = 1/\mu_{\text{eff}}$.

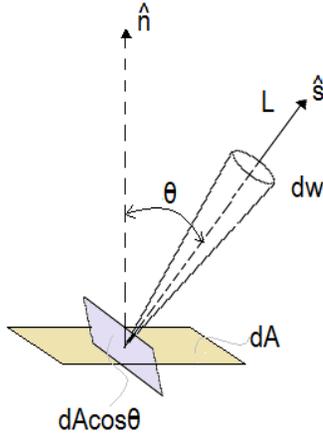
2.3.2 Teoría del transporte de la luz en tejidos

Para analizar la propagación de la luz en medios esparcidores se han formulado varios métodos. Para medios con una baja densidad de partículas se pueden usar por ejemplo el modelo de esparcimiento único (single scattering), el esparcimiento múltiple de primer orden o las aproximaciones de Rytov. Sin embargo, para medios con una concentración grande de partículas (como sucede en la mayoría de los tejidos biológicos) se deben emplear otro tipo de formulaciones, las cuales parten de alguna de las dos teorías desarrolladas para explicar problemas de múltiple esparcimiento: la teoría analítica o bien, la teoría de transporte.

La primera teoría parte de la física de las ecuaciones de Maxwell o de la ecuación de onda, y en principio, los fenómenos de difracción e interferencia pueden ser incluidos. Sin embargo, debido a la gran cantidad de eventos de esparcimiento que involucra es prácticamente imposible obtener soluciones analíticas exactas, por lo que se han desarrollado soluciones aproximadas que introducen consideraciones estadísticas y que además sólo son útiles bajo condiciones muy específicas [6].

La teoría de transporte, por el contrario, es una teoría heurística que se basa en el principio de conservación de la energía, y donde se toma en cuenta la superposición de potencias en vez de la superposición de campos. Los efectos de difracción e interferencia

son incluidos en las características de absorción y esparcimiento, pero no en la teoría misma [6]. La ecuación fundamental de esta teoría es la *ecuación de transporte de la radiación* (RTE), la cual es equivalente a la ecuación de Boltzmann en mecánica [1]. En seguida se introducirán algunos conceptos radiométricos útiles para la comprensión de esta ecuación.



La cantidad fundamental en la teoría de transporte es la **radiancia** L [$\text{Wm}^{-2}\text{sr}^{-1}$], y es usada para describir las características de propagación de energía de una onda electromagnética. La radiancia es la cantidad de potencia dP fluyendo dentro de un diferencial de ángulo sólido $d\omega$ orientado en la dirección del vector unitario \mathbf{s} ; esta potencia fluye desde (o hacia) un punto \mathbf{r} de una superficie real o imaginaria dA [6,7]. Cuando el vector unitario \mathbf{s} no es paralelo a la normal de la superficie dA se debe usar la proyección de la superficie en el plano ortogonal a \mathbf{s} , la cual es $dA\cos\theta$ (ver Fig. 10).

FIG 10. Ilustración de la radiancia.

$$L(\vec{r}, \hat{s}) = \frac{dP(\vec{r}, \hat{s})}{dA \cos \theta d\omega} \quad (2.14)$$

El parámetro clave para la dosimetría en la TFD y en otras aplicaciones donde se inducen reacciones fotoquímicas es el **ritmo de fluencia**. Generalmente uno está interesado en conocer la potencia total incidente desde todas las direcciones hacia un punto \mathbf{r} dentro del tejido. El ritmo de fluencia [Wm^{-2}] define la potencia total incidente sobre la superficie de una esfera infinitesimalmente pequeña dividida por el área de esa esfera, o dicho de otra manera, es la integral de la radiancia sobre todas las direcciones:

$$\Phi(\vec{r}) = \int_0^{4\pi} L(\vec{r}, \hat{s}) d\omega \quad (2.15)$$

La potencia total absorbida en \mathbf{r} es $\mu_a\Phi(\mathbf{r})$. La magnitud y la dirección del flujo de potencia en un punto \mathbf{r} son descritas por el **vector de flujo neto** [Wm^{-2}] el cual es expresado matemáticamente como sigue,

$$\vec{F}(\vec{r}) = \int_0^{4\pi} L(\vec{r}, \hat{s}) \hat{s} d\omega \quad (2.16)$$

El gradiente del vector de flujo se relaciona con la absorción volumétrica de potencia a través de la siguiente relación:

$$-\nabla \cdot \vec{F} = \mu_a(\mathbf{r})\Phi(\mathbf{r}) \quad (2.17)$$

Esta relación puede ser verificada a partir de la ecuación de transporte cuando el término fuente es igual a cero.

2.3.2.1 Ecuación de transporte

Ahora bien, la ecuación de transporte parte de un balance de la radiancia, donde se consideran las pérdidas debidas a la absorción y al esparcimiento y las ganancias debidas al esparcimiento proveniente de otras direcciones y a la contribución de fuentes de luz. La ecuación es la que sigue:

$$\frac{dL(\vec{r}, \hat{s})}{ds} = -\mu_a L(\vec{r}, \hat{s}) - \mu_s L(\vec{r}, \hat{s}) + \mu_s \int_0^{4\pi} p(\hat{s}, \hat{s}') L(\vec{r}, \hat{s}') d\omega' + S(\vec{r}, \hat{s}) \quad (2.18)$$

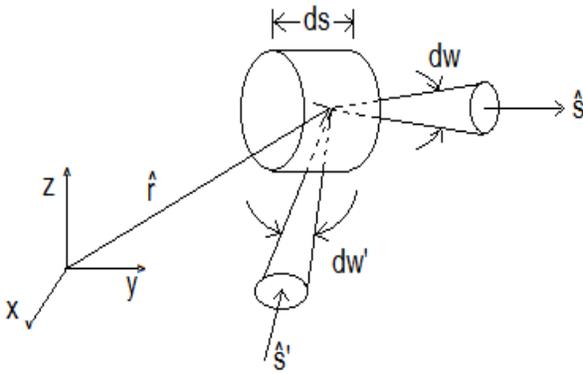


FIG 11. Esparcimiento de la radiancia, que incide en un volumen ds , desde \hat{s}' hacia \hat{s} .

Para entender esta ecuación primero imaginemos un volumen cilíndrico de sección transversal unitaria y de profundidad ds ubicado en r tal como se muestra en la Fig. 11. Si ρ es la densidad de volumen de partículas del medio y σ_a y σ_s son las secciones eficaces de absorción y esparcimiento de cada partícula, entonces las pérdidas de la radiancia por absorción y esparcimiento en el volumen serán proporcionales a $\rho ds \sigma_a$ y $\rho ds \sigma_s$ respectivamente. Matemáticamente estas pérdidas se expresan como sigue,

$$-\rho ds(\sigma_a + \sigma_s)L(\vec{r}, \hat{s}) = -ds(\mu_a + \mu_s)L(\vec{r}, \hat{s}) \quad (2.19)$$

Donde $L(\vec{r}, \hat{s})$ es la radiancia en la posición \vec{r} dirigida hacia \hat{s} . Por otra parte, la radiancia en \vec{r} puede incrementarse debido al esparcimiento dirigido hacia \hat{s} proveniente de otras direcciones \hat{s}' , esto es,

$$ds \mu_s \int_0^{4\pi} p(\hat{s}, \hat{s}') L(\vec{r}, \hat{s}') d\omega' \quad (2.20)$$

Recuérdese que $p(\hat{s}, \hat{s}')$ es la función de densidad de probabilidad (FDP) de que los fotones provenientes de \hat{s}' sean esparcidos en la dirección \hat{s} . Por otra parte, la radiancia puede incrementarse también debido a la emisión de fuentes internas en el volumen (las cuales pueden ser fuentes artificiales o fenómenos de luminiscencia) denotadas como $S(\vec{r}, \hat{s})$, esta cantidad describe la potencia por unidad de volumen por unidad de ángulo sólido emitiendo en \vec{r} hacia \hat{s} .

$$ds S(\vec{r}, \hat{s}) \quad (2.21)$$

Así que sumando todas las contribuciones (Ec. 2.19 a 2.21) se obtiene la ecuación de transporte (Ec. 2.18).

Para resolver un problema de transporte de energía radiativa se puede partir de la

ecuación de transporte (la cual es una ecuación diferencial) y obtener una solución general cuyos coeficientes pueden ser calculados a partir de las condiciones de frontera. Otra forma de tratar el problema es usar la ecuación de transporte y las condiciones de frontera para obtener una ecuación integral para la cual se deban calcular las funciones. Para geometrías simples suele partirse de la ecuación diferencial y para geometrías más complejas se parte de alguna expresión integral y se obtienen soluciones aproximadas. Son pocos los casos para los que se han obtenido soluciones exactas, e incluso para esos casos es conveniente aproximar las soluciones pues estas últimas son bastante complejas [6].

La gran mayoría de los tejidos son medios con una alta densidad de partículas, para este tipo de medios se ha obtenido una solución relativamente simple haciendo uso de la **aproximación de difusión**. Las condiciones que se deben satisfacer para hacer uso de esta formulación es que el volumen que ocupan las partículas corresponda a al menos 1% del volumen total del medio [6], que el cociente $1/\mu t$ (denominado en inglés *optical mean free path*) sea mucho menor que las dimensiones del problema [3], y que $\mu s' \gg \mu a$, o dicho de otra manera, que el albedo sea cercano a la unidad [4].

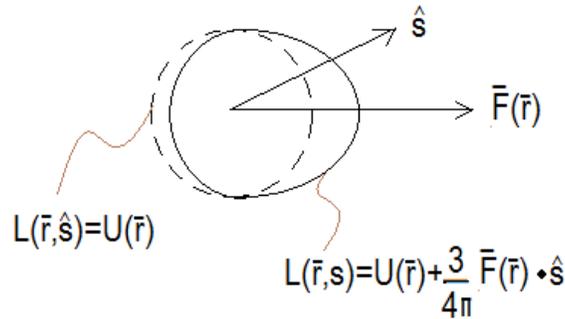


FIG 12. Radiancia difusa $L(\vec{r}, \hat{s})$.

La aproximación de difusión es válida para casos donde el esparcimiento se vuelve casi isotrópico y predomina sobre la absorción, esto es expresado matemáticamente con la Ec. 2.22 y representado en la Fig. 12.

$$L(\vec{r}, \hat{s}) = U(\vec{r}) + \frac{3}{4\pi} \vec{F}(\vec{r}) \cdot \hat{s}; \quad |\vec{F}(\vec{r})| \ll U(\vec{r}) \quad (2.22)$$

Donde $U(\vec{r})$ es la radiancia promedio y se calcula como sigue,

$$U(\vec{r}) = \frac{1}{4\pi} \int_0^{4\pi} L(\vec{r}, \hat{s}) d\omega \quad (2.23)$$

Haciendo uso de la Ec. 2.22 y manipulando matemáticamente la ecuación de transporte se obtiene la *ecuación de difusión para el transporte de la radiación*, la cual queda expresada en términos del ritmo de fluencia como sigue,

$$\nabla^2 \Phi_s(\vec{r}) - 3\mu_a \mu_{tr} \Phi_s(\vec{r}) = -3\mu_s \mu_{tr} E(\vec{r}, \hat{s}_0) + 3\mu_s g \nabla \cdot (E(\vec{r}, \hat{s}_0) \hat{s}_0) \quad (2.24)$$

Donde $E(\mathbf{r}, \mathbf{s}_0)$ es la función de la fuente, la cual puede representar por ejemplo un haz colimado o una fuente puntual isotrópica.

Para el caso de una fuente puntual e isotrópica en un medio infinito se obtiene una solución bastante simple en términos del ritmo de fluencia en un punto del tejido a una distancia r de la fuente,

$$\Phi_s(r) = \frac{3P_0 \mu_{tr}}{4\pi r^2} e^{(-\mu_{eff} \cdot r)} \quad (2.25)$$

Esta expresión y muchas otras expuestas en este capítulo han sido útiles para desarrollar los modelos de propagación de la luz en el tejido, así como para caracterizar los medios (tejidos sintéticos) sobre los que se hicieron pruebas experimentales.

2.3.2.2 Monte Carlo

En el campo de la óptica biomédica es de gran interés desarrollar algoritmos que describan la propagación de los fotones en el tejido, y para validar esos algoritmos usualmente se recurre a dos métodos. El primero se basa en mediciones reales realizadas en tejidos sintéticos cuyos parámetros ópticos se ajustan para ser similares a los del tejido biológico de estudio. El segundo método, denominado simulación de Monte Carlo (MC), está basado en simulaciones numéricas de eventos físicos estocásticos [8], tales como la propagación de los fotones en un medio turbio. Este método numérico permite además resolver problemas en los cuales la aproximación de difusión⁵ u otros métodos de solución ya no son aplicables, por lo que se ha convertido en el estándar de oro de la óptica biomédica [5].

La simulación de MC describe la propagación de N fotones, uno por uno de manera secuencial. La precisión del resultado es proporcional a $N^{-1/2}$ [2], por lo que entre mayor sea N mejor será nuestra aproximación pero mayor tiempo y recursos de cómputo serán necesarios. Para realizar adecuadamente esta simulación se deben establecer varias “reglas” que describan con suficiente exactitud las características físicas del problema, tales como la probabilidad de que un fotón sea absorbido o esparcido, la probabilidad de que un fotón sea reflejado o transmitido en la interface entre dos medios, la función de distribución de probabilidad de que un fotón sufra un cambio de dirección angular dado después de un evento de esparcimiento o la longitud del paso del fotón antes de interactuar con una partícula del medio.

⁵ La aproximación de difusión se vuelve inapropiada para casos donde las condiciones del problema provocan que el gradiente del ritmo de fluencia deje de ser lineal, como el análisis de la propagación de los fotones cerca de las fuentes o de los límites [3].

En el método de MC se realiza el muestreo de alguna variable aleatoria χ (por ejemplo el paso del fotón) a través de la generación de un número aleatorio ξ . La idea es que para cada valor de ξ haya un valor único de χ que sea consistente con su función de probabilidad (FDP).

La variable aleatoria χ obedece a la FDP $p(\chi)$ definida en un intervalo $[a,b]$, esto es,

$$\int_a^b p(\chi) d\chi = 1 \quad (2.26)$$

Y la probabilidad de que $a \leq \chi \leq \chi_0$ está definida por la función de distribución $F(\chi_0)$,

$$F(\chi_0) = \int_a^{\chi_0} p(\chi) d\chi \quad (2.27)$$

Ahora bien, si se tiene un generador de números aleatorios en el intervalo $[0,1]$ con FDP constante se obtiene lo siguiente,

$$F(\xi_0) = \int_0^{\xi_0} p(\xi) d\xi = \xi_0 \quad (2.28)$$

Ahora igualamos las funciones de distribución (Ec. 2.27 y 2.28) y se obtiene una expresión útil para el muestreo de la variable aleatoria,

$$\xi = \int_a^{\chi} p(\chi) d\chi \quad (2.29)$$

Este método de muestreo es conocido como método de distribución inversa (IDM) [9] (ver Fig. 13). El resultado expresado en la Ec. 2.29 será usado en la descripción del algoritmo para el modelo del transporte de fotones usando MC.

Descripción del algoritmo.

El primer paso es la **generación de los fotones**. Se genera un fotón a la vez, para el cual se inicializa el vector de posición (x,y,z) , y su vector de cosenos directores (μ_x, μ_y, μ_z) que apuntan en la dirección con la que será lanzado el fotón. Esta dirección dependerá de la fuente de luz, por lo que para cada fuente una función de distribución angular de los fotones debe ser especificada. Para mejorar la eficiencia del método de MC se emplea una técnica conocida en inglés como *implicit photon capture* [9], donde en vez de lanzar un sólo fotón a la vez se lanza un paquete de fotones, con lo que una porción del paquete será absorbida en cada evento. Al tamaño del paquete se le denomina peso del fotón (w) y se inicializa con el valor uno.

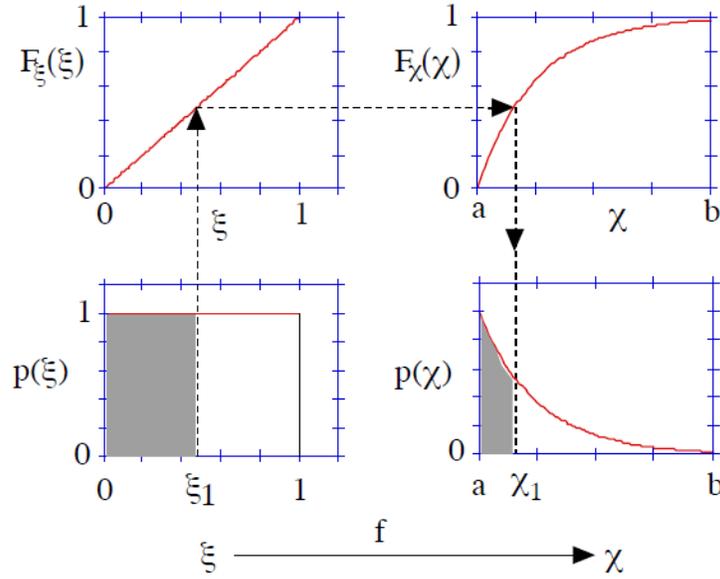


FIG 13. Muestreo de la variable χ basado en una variable aleatoria uniformemente distribuida ξ . Modificado de [9]

El segundo paso es **determinar la distancia de propagación del fotón**, es decir, la distancia s a la que se efectuará la primera colisión con alguna partícula del medio. La probabilidad de que un fotón recorra una distancia mayor a s_1 obedece la ley de Beer-Lambert y es,

$$P(s \geq s_1) = e^{(-\mu_t s_1)} \quad (2.30)$$

Por lo que la función de distribución estará dada por,

$$F(s_1) = P(s \leq s_1) = 1 - e^{(-\mu_t s_1)} \quad (2.31)$$

Ahora se relaciona la función de distribución $F(s_1)$ con el número aleatorio ξ según la Ec. 2.29, y despejando s_1 se obtiene la siguiente ecuación de muestreo,

$$s_1 = \frac{\ln \xi}{\mu_t} \quad (2.32)$$

Una vez que se determinó el tamaño del paso se procede a **mover el fotón**, para lo cual se actualiza su posición realizando las siguientes asignaciones,

$$x \leftarrow x + \mu_x s_1; \quad y \leftarrow y + \mu_y s_1; \quad z \leftarrow z + \mu_z s_1 \quad (2.33)$$

Si en la trayectoria de movimiento el fotón atraviesa por una o varias interfaces entre medios distintos se deberá tomar en cuenta el fenómeno de reflexión causado por el desempate de índices de refracción. Para ello se calcula una reflectancia promedio R tomando en cuenta las reflectancias debidas a las componentes de polarización

perpendicular y paralela de las leyes de Fresnel, y con el vector de cosenos directores del fotón se calcula el ángulo de incidencia y posteriormente a través de la ley de Snell se calcula el ángulo de transmisión. Para decidir si el fotón se transmite o refleja se genera un número aleatorio ξ y se consideran los siguientes criterios:

- Si $\xi \leq R$ el fotón se refleja,
- Si no, el fotón se transmite.

Para nuestro caso no se considerarán medios multicapa.

El cuarto paso es la **absorción**. El fotón interactúa con el tejido, así que una parte de su peso ΔW será absorbido.

$$\Delta W \leftarrow \frac{\mu_a}{\mu_t} W \quad (2.34)$$

La cantidad absorbida queda registrada en el elemento de la matriz $A[r,z]$ (ubicado a una profundidad z y a una distancia radial r del origen) que contiene la posición del fotón.

$$A[r, z] \leftarrow A[r, z] + \Delta W \quad (2.35)$$

El peso del fotón se actualiza $W \leftarrow W - \Delta W$, y en seguida se somete a un **cambio de trayectoria debido a un evento de esparcimiento**. Para ello se debe muestrear el ángulo de deflexión θ y el ángulo acimutal φ que definan la nueva dirección de propagación (ver Fig. 14).

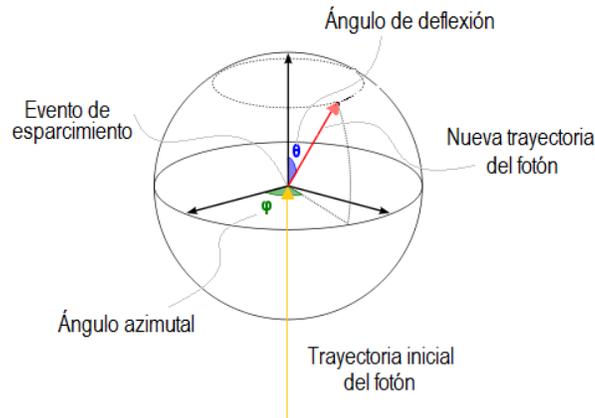


FIG 14. Coordenadas φ y θ esféricas de la trayectoria del fotón después de un evento de esparcimiento.

Como ya se había mencionado en la sección 2.2.1, la FDP que define la distribución angular de los fotones al sufrir un evento de esparcimiento es la función de fase de Henyey-Greenstein. Se tiene que,

$$p(\hat{s}, \hat{s}') = p(\varphi)p(\cos\theta) \quad (2.36)$$

La simetría acimutal provoca que $p(\varphi)=1/2\pi$, por lo que despejando $p(\cos\theta)$ de la Ec. 2.36 y usando la Ec. 2.9 se obtiene lo siguiente,

$$p(\cos\theta) = \frac{1}{2} * \frac{1-g^2}{(1-g^2+2g \cos \theta)^{3/2}} \quad (2.37)$$

En vez de generar aleatoriamente el valor θ , en MC se suele generar directamente el valor $\cos\theta$ para reducir el tiempo de cálculo, aunque algunos autores argumentan que conforme más anisotrópico es el esparcimiento en el medio más diferirán los resultados de ambas técnicas [5].

A $p(\cos\theta)$ (la nueva función de distribución de la Ec. 2.37) se le iguala con el número aleatorio ξ de acuerdo a la Ec. 2.29 y después se despeja $\cos\theta$ (ver Ec. 2.38).

$$\cos\theta = \frac{1}{2g} \left[1 + g^2 - \left(\frac{1-g^2}{1-g^2+2g\xi} \right)^2 \right] \quad (2.38)$$

Esta ecuación puede reducirse a expresiones más simples para casos especiales de g . Si $g=0$ entonces $\cos\theta=2\xi-1$, si $g=1$ entonces $\cos\theta=1$. En ángulo acimutal es muestreado con otro número aleatorio ξ tal como se indica,

$$\varphi = 2\pi\xi \quad (2.39)$$

Una vez que se han muestreado $\cos\theta$ y φ , se procede a actualizar el vector de cosenos directores,

$$\mu_x \leftarrow \frac{\sin \theta (\mu_x \mu_z \cos \varphi - \mu_y \sin \varphi)}{\sqrt{1-\mu_z^2}} + \mu_x \cos \theta \quad (2.40a)$$

$$\mu_y \leftarrow \frac{\sin \theta (\mu_y \mu_z \cos \varphi - \mu_x \sin \varphi)}{\sqrt{1-\mu_z^2}} + \mu_y \cos \theta \quad (2.40b)$$

$$\mu_z \leftarrow -\sqrt{1-\mu_z^2} \sin \theta \cos \varphi + \mu_z \cos \theta \quad (2.40c)$$

Para calcular $\sin\theta$ se usa la siguiente identidad trigonométrica $\sin\theta = \sqrt{1 - (\cos\theta)^2}$. Cuando la dirección de propagación del fotón es muy cercana al eje z ($|\mu_z| \approx 1$) se realizan las siguientes asignaciones en lugar de las anteriores,

$$\mu_x \leftarrow \sin \theta \cos \varphi \quad (2.41a)$$

$$\mu_y \leftarrow \sin \theta \sin \varphi \quad (2.42b)$$

$$\mu_x \leftarrow \frac{\mu_z}{|\mu_z|} \sin \theta \cos \theta \quad (2.43c)$$

El último paso en el algoritmo es la **eliminación del fotón**. Después de haber sufrido varios eventos de absorción el peso W del fotón disminuye hasta un valor cercano a cero

(pero nunca cero, pues la disminución de su peso se hace de manera fraccional). En este caso las interacciones del fotón proporcionan poca información, por lo que se define un valor de umbral W_{th} bajo el cual el fotón debe ser eliminado. Sin embargo, varios miles de fotones son lanzados en cada simulación, por lo que eliminarlos computacionalmente significa eliminar cierta cantidad de energía e introducir errores en los resultados. Para remediar este problema se recurre a la técnica de la *ruleta rusa* [9]. Una vez que el fotón alcanza un peso $W < W_{th}$, se le otorga una posibilidad en m de sobrevivir con un nuevo peso mW . La decisión de si sobrevive o muere es tomada a partir de un número aleatorio ξ con dominio $[0,1]$, como se indica enseguida,

- Si $\xi \leq 1/m$ entonces $W \leftarrow mW$
- Si no, entonces $W \leftarrow 0$, lo cual indica que el fotón es eliminado.

Una vez que se termina un fotón se vuelve a generar un nuevo fotón, y así sucesivamente hasta que se lanzan los N fotones. Finalmente, después de que los N fotones han sido lanzados, se procede a procesar las cantidades físicas (como transmisión, reflectancia, absorción, ritmo de fluencia, etc) de acuerdo al peso que se acumuló en cada punto de los elementos de la matriz representando el medio.

2.3.3 Modelado con tejidos sintéticos

Es lógico pensar que los modelos teóricos que describen la propagación de la luz en el tejido requieran validaciones experimentales. Realizar mediciones directamente en tejido resulta en muchos casos ser una labor bastante compleja, pues por una parte es difícil obtener y almacenar muestras frescas de tejido, y por otra, la reproducibilidad de los resultados es pobre debido a la dificultad de encontrar muestras idénticas. Un método alternativo es la implementación de tejidos que simulen los tejidos biológicos, esto es, con tejidos sintéticos también llamados *phantoms*.

Para reconstruir un phantom que simule cierto tejido biológico se requieren conocer las propiedades ópticas de éste último. El coeficiente de absorción μ_a , el coeficiente de esparcimiento μ_s y el coeficiente de anisotropía g son comúnmente los 3 parámetros necesarios que definen nuestro phantom. En ocasiones esas 3 cantidades suelen ser simplificadas en una sola, que es el coeficiente efectivo de atenuación denotado por μ_{eff} . Interesarse únicamente el parámetro μ_{eff} suele ser suficiente cuando se pretende imitar la transmisión luminosa del tejido, pero en la mayoría de las aplicaciones $\mu_a(\lambda)$ y $\mu_s(\lambda)$ se tratan por separado para poder imitar las características espectrales de cada parámetro [10]. En la tabla 2 se especifican μ_a y μ_s (válidos para luz roja) de algunos tejidos.

TABLA 2. Propiedades ópticas de algunos tejidos sanos y otros cancerígenos que permiten su reproducibilidad a través de tejidos sintéticos.

Tejido	μ_a [cm^{-1}]	μ_s [cm^{-1}]
Esófago	0.27	75
Tumor de mama	0.32	45
Próstata (cancerosa, pre-tratamiento)	0.5	87
Músculo	1.23	89.4
Vejiga	1.4	88.0
Cerebro (sustancia blanca)	1.58	51.0
Dermis	1.72	322
Carcinoma Lewis de pulmón (LLC)	1.9	69
Hígado	2.3	313
Cerebro (sustancia gris)	2.63	60.2
Epidermis	3.01	252.9
Pulmón	8.1	324

Otra característica importante a tomar en cuenta es la composición de la denominada *matriz del phantom*, la cual es la sustancia en la que se disuelven tanto el agente esparcidor como el agente absorbente. La matriz puede ser un medio acuoso, gelatinoso o sólido, y su elección depende del uso del tejido sintético, así por ejemplo, un medio sólido es usado para imitar las características mecánicas del tejido.

Existen usualmente tres tipos de materiales que otorgan al phantom las características esparcidoras: micropartículas de lípido, micropartículas de polímero y polvo de óxido de metal. Las micropartículas de lípido son las más populares debido a que son biológicamente similares a las partículas esparcidoras en el tejido real [11], y pueden ser obtenidas en emulsiones comercialmente conocidas como Intralípido.

En los phantom con matriz acuosa, el agua puede ser un absorbente importante de la luz visible, sin embargo para luz con longitudes de onda menores a 700nm el coeficiente de absorción puede ser despreciado ($\mu_a < 0.002\text{mm}^{-1}$). Debido a ello, para otorgarle al phantom la capacidad de absorción se requiere añadir un agente absorbente, comúnmente tintes tales como el azul de Evans, tinta china, etc.

2.3.3.1 Medición de parámetros ópticos en tejido sintético

Cuando se elabora un phantom es importante especificar con suficiente exactitud sus propiedades ópticas para conseguir mediciones precisas. Es por ello que los agentes

esparcidores y absorbedores que se le añaden al phantom deben estar bien caracterizados. En el Intralípido, por ejemplo, el coeficiente de esparcimiento varían considerablemente entre una emulsión y otra, por lo que se vuelve necesario medir y caracterizar la emulsión que particularmente se usará.

Para determinar el coeficiente de esparcimiento μ_s se implementa un set experimental como el de la Fig. 15a. El objetivo es medir la transmisión del medio cuando en él se interpone una “capa” (de longitud d) de solución de Intralípido a una concentración c . La ecuación que describe la atenuación de un haz colimado al propagarse por el medio obedece la ley de Beer-Lambert,

$$E(c) = E_0 e^{(-\mu_s \cdot c \cdot d)} \quad (2.44)$$

Donde E_0 es la irradiancia incidiendo en el fotodetector antes de interponer el Intralípido, y $E(c)$ la irradiancia en el fotodetector después de haber colocado la solución de Intralípido en el camino de propagación del haz.

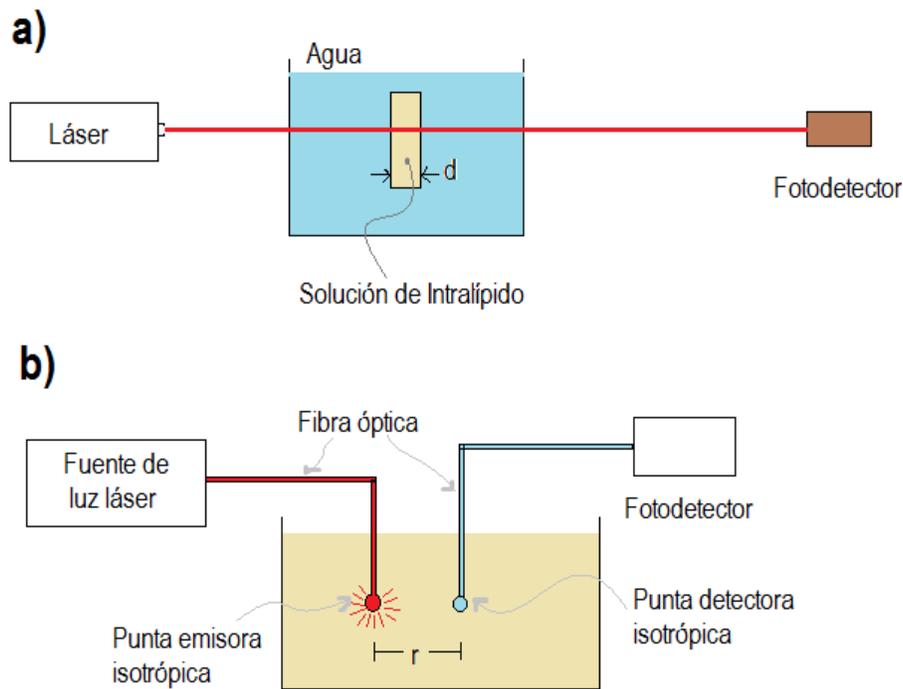


FIG 15. a) Sistema experimental para la determinación de μ_s y μ_a b) Sistema experimental para la determinación del coeficiente de anisotropía g .

Debido a que el Intralípido es líquido debe utilizarse un contenedor. Este contenedor con un índice de refracción n_1 producirá reflexión cuando se interponga en el camino de propagación del haz de luz. Para evitar estas reflexiones, se hace empatar el índice de refracción del contenedor con el medio, para ello se sumerge en un contenedor de agua, de tal manera que se puede elegir n_1 para ser cercano al índice de refracción del agua ($n_{\text{agua}}=1.33$).

Varias mediciones pueden ser realizadas cambiando la concentración c de Intralípido, de esta manera, μ_s puede obtenerse como la pendiente de $\ln(E/E_0)$ vs c ,

$$\mu_s = -\frac{1}{d} \frac{\partial \ln(E/E_0)}{\partial c} ; \left[\frac{\text{mm}^{-1}}{\text{ml/l}} \right] \quad (2.45)$$

Haciendo uso de la misma técnica se calcula también el coeficiente de absorción μ_a del agente absorbente. En este caso se usan, por ejemplo, soluciones de azul de metileno a diferentes concentraciones.

Por último, para calcular el coeficiente de anisotropía g se emplea el método del *absorbente añadido*. Para este método se implementa el set experimental indicado en la Fig. 15b. Este método se basa en la solución de la aproximación de difusión de la teoría de transporte para una fuente puntual e isotrópica en un medio infinito, expresada en la Ec. 2.25. El objetivo es medir el ritmo de fluencia $\phi(r)$ en una solución que contenga cierta concentración de algún agente esparcidor y de otro absorbente, colocando la punta esférica detectora a varias distancias r . Después se calcula μ_{eff} a partir de la Ec. 2.25, por lo que si se toma $K=3\rho_0\mu_{\text{tr}}/4\pi$ y despeja μ_{eff} se tiene lo siguiente,

$$\mu_{\text{eff}} = \frac{-\ln\left(\frac{\phi_s(r)}{K} * r\right)}{r} \quad (2.46)$$

Por otro lado la Ec. 2.13 relaciona μ_{eff} con el coeficiente de absorción, con el coeficiente de esparcimiento y con el coeficiente de anisotropía, por lo que se puede despejar g como en la Ec. 2.47.

$$g = 1 - \frac{\mu_a}{\mu_s} \left(\frac{\mu_{\text{eff}}^2}{3\mu_a^2} - 1 \right) \quad (2.47)$$

Una vez que se determina μ_s del agente esparcidor, μ_a del agente absorbente y el coeficiente de anisotropía g , se puede proceder a construir los phantom y a realizar las mediciones experimentales sobre ellos.

Referencias

1. VO-DINH Tuan. *Biomedical Photonics Handbook*. CRC PRESS LLC (2003)
2. NIEMZ Markolf. *Laser-Tissue Interactions, Fundamentals and Applications*. Springer, 3th and enlarged edition (2007)
3. WELCH Ashley. *Optical Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue*. PLENUM PRESS, New York (1995)
4. RAULIN Christian and KARSAL Syrus. *Laser nad IPL Technology in Dermatology and Aesthetic Medicine*. Springer (2011)
5. BINZONI T et al. *The use of the Henyey–Greenstein phase function in Monte Carlo*

- simulations in biomedical optics*. Phys. Med. Biol. 51 (2006) N313–N322
6. ISHIMARU Akira. *Wave propagation and scattering in random media, single scattering and transport theory*. Academic Press (1978)
 7. SLINEY David. *Radiometric Quantities and Units Used in Photobiology and Photochemistry: Recommendations of the Commission Internationale de l'Eclairage (International Commission on Illumination)*. Photochemistry and Photobiology, 2007, 83: 425–432
 8. WOOLFSON M and PERT G. *An introduction to computer simulation*. Oxford University Press (1999)
 9. WANG Lihong and WU Hsin-i. *Biomedical Optics, principles and imaging*. Wiley-Interscience (2007)
 10. WANG Lihong and JACQUES Steven. *Monte Carlo Modeling of Light Transport in Multi-layered Tissues in Standard C*. University of Texas M. D. Anderson Cancer Center (1992)
 11. POGUE Brian and PATTERSON Michael. *Review of tissue simulating phantoms for optical spectroscopy, imaging and dosimetry*. Journal of Biomedical Optics 11(4), 041102 July/August (2006)

CAPÍTULO 3. DESARROLLO DEL SISTEMA DE IRRADIACIÓN

En este trabajo se presenta la construcción de un sistema de irradiación de luz roja para el tratamiento fotodinámico intersticial mediado con ácido 5 aminolevulínico. Este sistema consiste básicamente en una fuente de luz láser roja, un cable de fibra óptica para proporcionar la iluminación intersticial multifibra y un software en el que se realizan los cálculos de la dosis luminosa entregada al volumen tumoral. El esquema general del equipo se muestra en la Fig. 16.

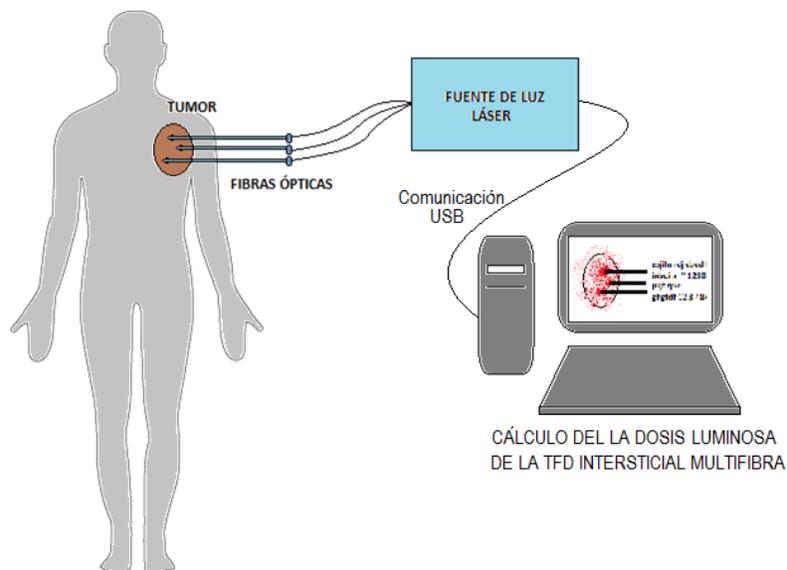


FIG 16. Sistema de irradiación para TFD Intersticial.

3.1 FUENTE DE LUZ

La fuente de luz se ha diseñado para activar la sustancia fotosensible Protoporfirina IX (PpIX), la cual, como ya se mencionó en la sección 2.1.1.1, es inducida de manera endógena en los tejidos tumorales después de haber sido administrado el ácido 5-aminolevulínico.

La PPIX absorberá fotones en mayor o menor medida dependiendo de la longitud de onda de la luz empleada, según lo indica su espectro de absorción mostrado en la Fig. 17. Existen varios picos de absorción, el más grande es la *banda de Soret* centrada en 405-409nm, y cuatro picos más, llamados *bandas Q*, centrados en 505-510, 440-445, 580-584 y 630-635nm [1, 2, 3].

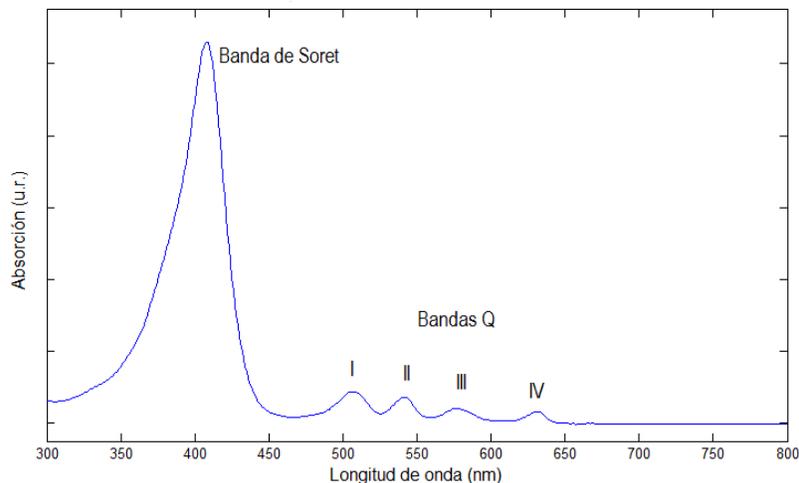


FIG 17. Espectro de absorción de la PpIX (datos disponibles en [4]).

Una mayor eficiencia cuántica se producirá cuando el espectro de la fuente de luz solape la banda de Soret, sin embargo, a estas longitudes de onda la luz es también altamente absorbida por varios elementos propios del tejido (*ver sección 2.1.1.1*). Debido a que la terapia fotodinámica intersticial se lleva a cabo en tumores de relativamente gran volumen, es conveniente que la profundidad de penetración de la luz en el tejido sea lo más grande posible para reducir el número de fuentes luminosas (fibras ópticas) que debieran ser insertadas en el tumor. De las 5 bandas, la banda Q IV es la que mayor profundidad de penetración luminosa permite (en el orden de algunos milímetros), por lo que las fuentes de luz roja son fuertemente empleadas en el tratamiento fotodinámico.

En este trabajo la fuente de luz ha sido implementada usando el láser rojo semiconductor Mitsubishi ML520G71, el cual es un láser de alta potencia y de alta eficiencia. En la tabla 3 se presentan sus características técnicas principales, de acuerdo a la hoja técnica de datos proporcionada por el fabricante.

TABLA 3. Características eléctricas y ópticas del diodo láser ML520G71.

Símbolo	Parámetro	Condiciones	Valor típico
P_0	Potencia óptica	$T \leq 45^\circ\text{C}$ $T > 45^\circ\text{C}$	300mW 220mW
λ_p	Longitud de onda del pico de emisión	CW, $P_0=220\text{mW}$	638nm
I_0	Corriente de operación	CW, $P_0=220\text{mW}$	330mA
I_{th}	Corriente de umbral	CW, $P_0=220\text{mW}$	180mA
η	Pendiente de eficiencia	CW, $P_0=220\text{mW}$	1mA/mW
V_{RL}	Voltaje de reversa	-	2V
$\theta_{ }$	Ángulo de divergencia paralelo	CW, $P_0=220\text{mW}$	7°
θ_{\perp}	Ángulo de divergencia perpendicular	CW, $P_0=220\text{mW}$	35°

Una de las características del láser semiconductor (*ver sección 2.2.2*) es que su emisión puede ser sintonizada a través de su temperatura de operación. Se puede pues utilizar esta característica ventajosamente para aproximar la emisión del diodo láser a la banda Q IV, cuyo pico máximo ocurre aproximadamente en los 631nm, y con esto incrementar la eficiencia de la fuente de luz. Por otro lado, en el tratamiento fotodinámico se requiere que la potencia óptica proporcionada por la fuente de luz pueda ser regulada, por lo que se implementó un circuito de regulación de potencia óptica del láser. Todos los detalles de la fuente serán explicados en las siguientes secciones.

3.1.1 Regulación de potencia y sintonización del láser

En la fuente de luz desarrollada, la potencia óptica del diodo láser es regulada por corriente a través de una fuente de corriente regulada por voltaje. Para esto se usó un circuito comercializado por Rayfoss® diseñado específicamente para alimentar el láser semiconductor con una corriente estable y linealmente proporcional al voltaje de entrada. La curva de voltaje contra corriente de este circuito se muestra en la Fig 18.

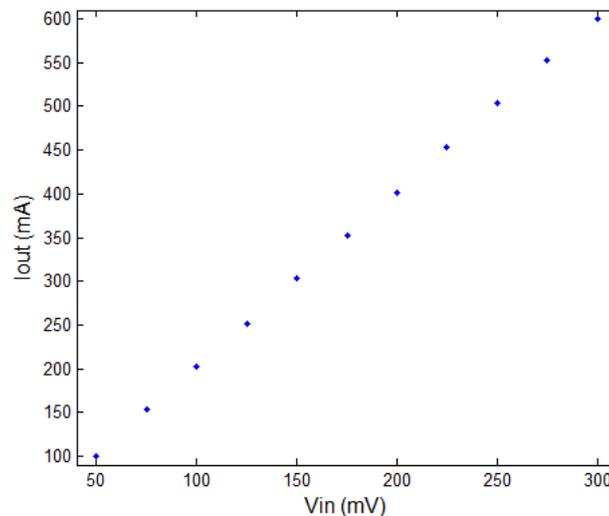


FIG 18. Curva de respuesta del regulador de corriente con la carga. Iout es la corriente que circula por el diodo láser en dependencia del voltaje Vin en el regulador.

Durante las primeras pruebas de funcionamiento del diodo láser, la inestabilidad térmica del dispositivo causada por el calor producido en su operación produjeron gran inestabilidad en su potencia y su espectro de emisión, por lo que para proceder a la caracterización del láser se implementó un sistema de control de temperatura que permitiera fijar su temperatura de operación. El diseño y construcción de este sistema de control es explicado en la sección 3.1.2.

Las mediciones de la potencia óptica y el espectro de emisión del láser, en dependencia con la temperatura, arrojaron los siguientes resultados:

- Se midieron disminuciones de hasta 8% de la potencia óptica pico al aumentar en un grado la temperatura de operación del láser en el intervalo de 20 a 25°C (ver Fig. 19a).
- Correspondientemente, la banda de emisión del láser se desplaza en promedio 0.25nm/°C hacia las longitudes de onda mayores (ver Fig. 19a).
- La banda de emisión del diodo láser tomando en cuenta el ancho a media altura (FWHM) es de 1.5nm, sin embargo, esta banda se desplaza hacia las longitudes de onda mayores cuando la potencia óptica del láser aumenta (cuando se incrementa la corriente que circula por el dispositivo). De esta forma, a una temperatura de operación de 25°C por ejemplo, el centro de esta banda se mueve desde 636nm hasta 641nm conforme la potencia óptica emitida aumenta de 40 a 250mW (ver Fig. 19b).
- La potencia máxima medida a 25°C fue de 250mW.

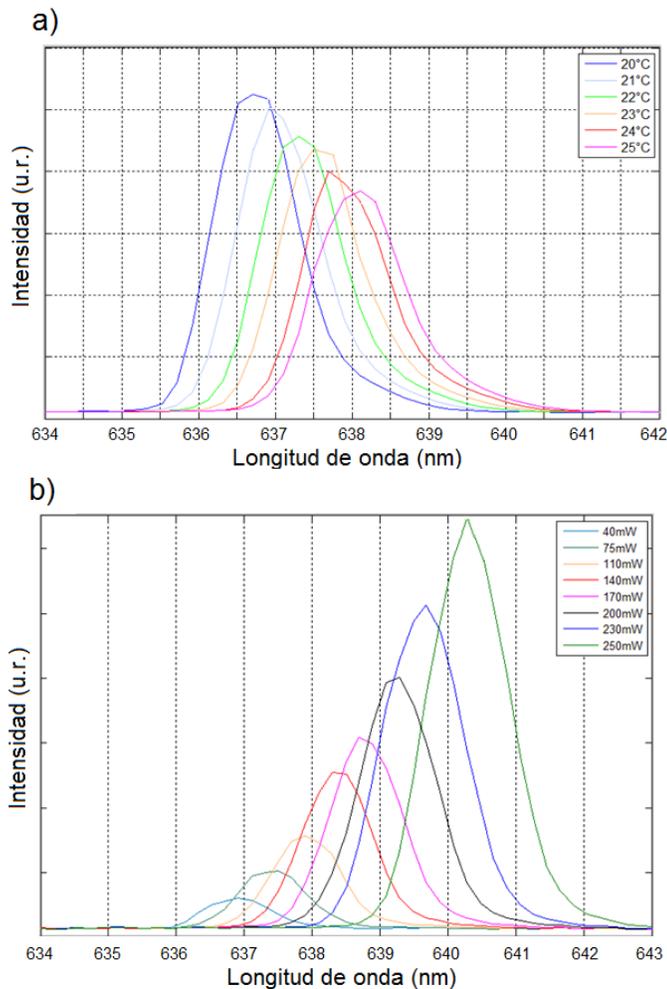


FIG 19. Espectros de emisión del diodo láser medidos bajo diferentes condiciones. a) La corriente del diodo láser se mantuvo constante mientras se variaba su temperatura de operación. b) La temperatura del diodo láser se mantuvo constante a 25°C mientras se modificaba su corriente de alimentación (y por lo tanto su potencia óptica).

Todos los espectros de la Fig. 19 fueron capturados con el espectrómetro USB4000 de Ocean Optics®, con una resolución de 0.22nm. Para determinar la magnitud de la potencia en unidades absolutas se empleó una termopila LEXEL LASER 510.

Para descartar la posibilidad de que las disminuciones en la potencia óptica al incrementar la temperatura fueran producto de una variabilidad en el consumo de corriente, se monitoreó la corriente circulando en el diodo láser durante un hora para cada uno de los 8 valores de temperatura de operación (en el intervalo de 18 a 25°C), midiéndose únicamente variaciones aleatorias menores al 0.1%, por lo que se concluyó que la dependencia de la potencia óptica del láser con la temperatura de operación no se debe a un cambio en el consumo de corriente del dispositivo semiconductor ni a ningún comportamiento indeseable del circuito de alimentación de corriente.

Estas inestabilidades espectrales afectan el desempeño de la fuente de luz, y por lo tanto, afectan la precisión y efectividad del tratamiento fotodinámico. Según los estándares de la Asociación Estadounidense de Físicos en Medicina (AAPM) publicados en su reporte 88 “Dosimetría para la Terapia Fotodinámica”, se permite un error de hasta $\pm 10\%$ en la potencia óptica de las fuentes de luz, y una fluctuación menor al 5%/hora. Tomando en cuenta el primer punto del listado anterior y considerando también que la temperatura del diodo láser aumenta en varios grados por hora cuando se mantiene en operación, se consideró necesario implementar el control de temperatura en el diseño de la fuente de luz, y con ello evitar las inestabilidades de emisión del diodo láser.

Para elegir una adecuada temperatura de establecimiento se tomaron en cuenta los siguientes criterios:

- A menor temperatura de operación mayor potencia emitida por el láser, lo cual se traduce en mayor eficiencia del dispositivo.
- El diodo láser es sintonizable con una relación aproximada de 0.25nm/°C.
- A mayor desplazamiento de la banda de emisión del láser hacia los 631nm (longitud de onda en la que ocurre el pico máximo de absorción de la PPIX) hay mayor eficiencia en la absorción luminosa.
- De acuerdo al reporte 88 de la AAPM, en la sección *C.1 Estándar de calibración*, el solapamiento espectral entre una fuente de laser de diodo y el espectro de absorción del fotosensibilizante debe ser mayor al 90%.
- De acuerdo al mismo reporte citado en el punto anterior, es aceptable un ancho de banda de aproximadamente 5nm para las fuentes de láser de diodo.
- Cuanto más se aleje la temperatura de establecimiento de la temperatura ambiente menor precisión y menor estabilidad presentará el sistema de control de temperatura y mayores y más costosos serán los requerimientos para la disipación del calor.

Así pues, el objetivo fue disminuir la temperatura de operación del láser tanto como fuese posible. Uno de los puntos clave para lograr este objetivo fue realizar un buen

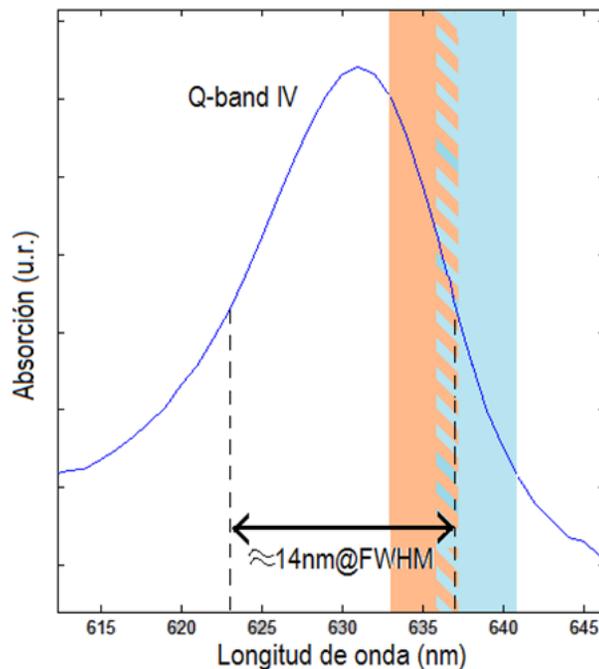


Figura 21. Banda de absorción Q IV de la PpIX dimetil éster. En ella se superpone en color naranja el intervalo espectral de emisión del diodo láser operando con el sistema de control de temperatura (a 18°C), y en color azul el intervalo espectral cuando se le hacía operar a 25°C.

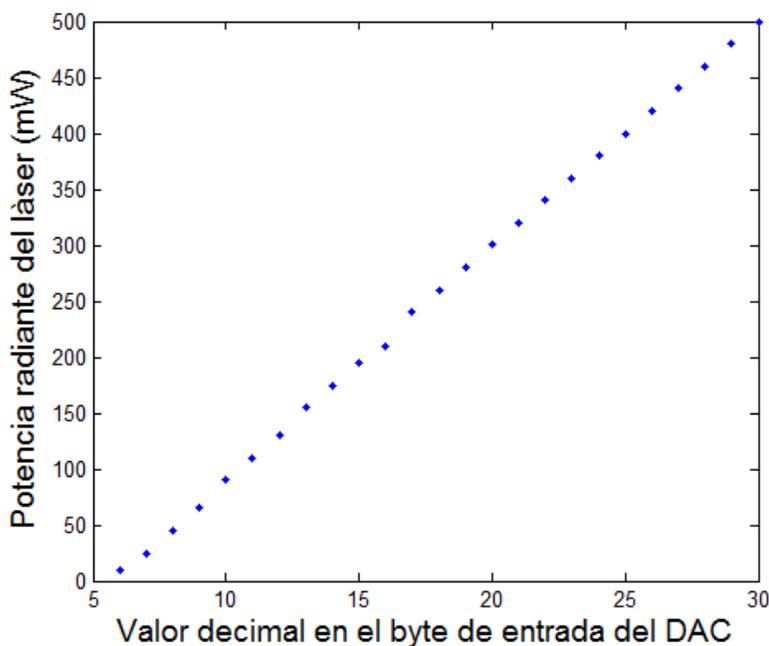


Figura 22. Potencia radiante del láser en dependencia del dato de entrada en el DAC en el circuito de regulación de potencia. La temperatura de operación es de 18°C.

También se midió la estabilidad de la potencia óptica en el tiempo, usando un fotodetector colocado a 3.5 cm frente al diodo láser. Esta prueba se realizó para 2 valores de corriente, que producían 170 y 250mW de potencia radiante. En la Fig. 22 se grafican las mediciones; cada una de las 2 curvas se compone de 2000 muestras, cuyo error relativo e resultó ser menor al 1%.

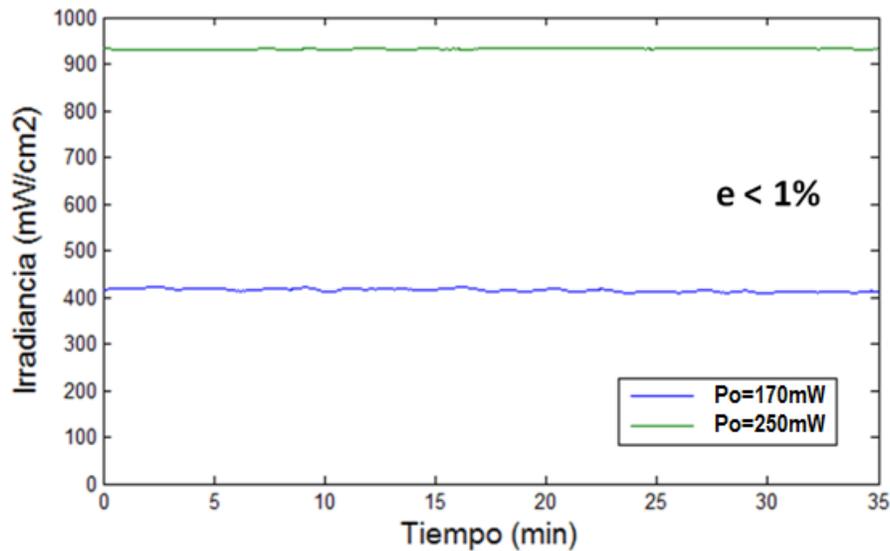


Figura 23. Potencia radiante del láser en función del tiempo. La temperatura de operación es de 18°C.

3.1.2 Control de temperatura

Como se mencionó en la sección anterior, la implementación de un control de temperatura surgió de las necesidades de eliminar la inestabilidad de emisión del diodo láser (producto de la variabilidad de su temperatura de operación) y de sintonizarlo hacia longitudes de onda menores, y con ello satisfacer los criterios de calidad de la AAPM para las fuentes de luz en la TFD.

El diodo láser empleado para la construcción de la fuente de luz es de alta potencia, por lo que su producción de calor es elevada. Para obtener un valor aproximado de la tasa de calor producido se calcula la diferencia de la potencia eléctrica y la potencia óptica; para fines prácticos la totalidad de esta diferencia es considerada como potencia de efecto Joule. Habiendo calculado la *pendiente de eficiencia* η y medido el voltaje V_{op} de operación del diodo láser, se puede calcular la potencia eléctrica máxima como $P_{em\acute{a}x} = \eta \times P_{om\acute{a}x} \times V_{op} = 1.2\text{mA/mW} \times 500\text{mW} \times 2.3\text{V} = 1.38\text{W}$, por lo que la potencia máxima de efecto Joule será aproximadamente $1.38\text{W} - 500\text{mW} = 880\text{mW}$. Sin embargo, el sistema de control de temperatura tiene la función no sólo de disipar el calor producido, sino también de extraer calor para disminuir la temperatura del dispositivo semiconductor. Para este fin se hace uso de un dispositivo refrigerador: un enfriador termoeléctrico de Peltier o TEC por sus siglas en inglés.

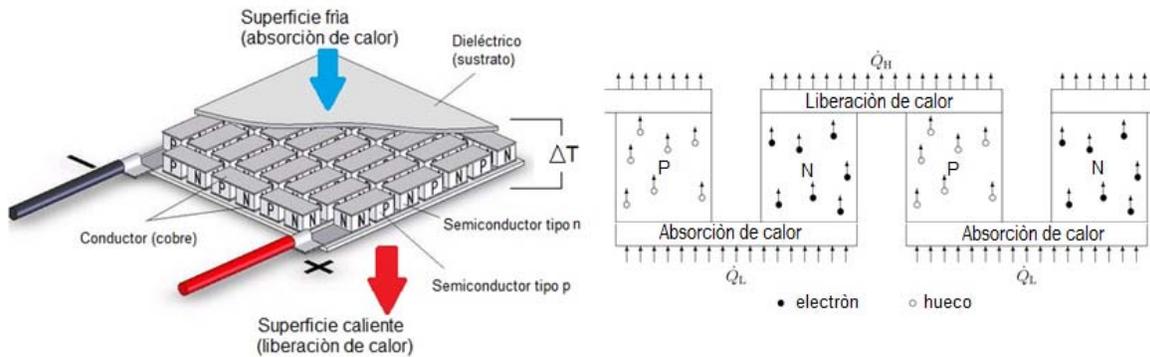


Figura 24. Del lado izquierdo un dispositivo termoeléctrico de Peltier con un corte ilustrativo en la superficie dieléctrica para observar los elementos semiconductores internos. Del lado derecho se ilustra la disposición eléctrica y térmica de los semiconductores tipo N y tipo P.

El principio de funcionamiento del TEC es el *efecto Peltier*, según el cual cuando se hace circular una corriente por un circuito compuesto de 2 metales distintos (un alambre de cierto metal unido a 2 alambres de otro metal, uno en cada extremo) se produce una transferencia de calor de una juntura a la otra, provocando que una de las uniones se enfríe y que la otra se caliente. En un módulo de Peltier varios pares de material semiconductor P y N están dispuestos eléctricamente en serie y térmicamente en paralelo conformándose un dispositivo en el cual se tendrá una superficie caliente y una superficie fría, ver fig. 24. Cuando se aplica un voltaje en las terminales del dispositivo tanto los electrones como los huecos se mueven hacia el mismo lado del dispositivo, (la corriente sigue una dirección opuesta al movimiento de los electrones). En los conductores de cobre de una de las superficies del TEC se “toman” electrones de la banda de conducción del bloque del semiconductor tipo N, y se “depositan” en los huecos de la banda valencia del semiconductor tipo P, lo cual disminuye la energía de los electrones ($E_c > E_v$), por lo tanto la energía se libera y esa superficie se calienta. En los conductores de la otra superficie se “remueven” los electrones de la banda valencia del semiconductor tipo P y se “depositan” en la banda de conducción del material tipo N, lo cual requiere energía (ya que $E_v < E_c$). Por lo tanto el conductor pierde energía y se enfría.

La diferencia de temperatura ΔT entre las superficies depende de la magnitud de la corriente y de su polarización. La absorción o producción de calor Q [en Joules] en las uniones quedan expresadas de la siguiente manera:

$$dQ = \pm p i dt \quad (3.1)$$

Donde i es la corriente, t es el tiempo y p es el *coeficiente diferencial de Peltier* de los materiales con unidades de voltaje. Si $P_h = dQ_h/dt$ es la tasa total de calor liberado en la superficie caliente del TEC, y $P_c = dQ_c/dt$ es la tasa de calor absorbido en la superficie fría, entonces se tiene que

$$P_h = P_c + P_{in} \quad (3.2)$$

Donde P_{in} es la potencia eléctrica del TEC. El calor que debe ser disipado desde la superficie caliente incluye tanto al calor removido desde la superficie fría como el calentamiento Joule. Si se coloca un disipador de calor en la superficie caliente con una resistencia térmica θ en $^{\circ}\text{C}/\text{W}$, entonces la temperatura T_h de la superficie caliente se calcula como en la Ec. 3.3.

$$T_h = T_{amb} + \theta P_h \quad (3.3)$$

Ahora bien, existe una gran variedad de TECs y elegir el más adecuado puede resultar una labor exhaustiva. Por ello algunos fabricantes [6] han creado tutoriales y algoritmos destinados a sus clientes para la selección del modelo óptimo. En general, antes de adquirir un TEC se requiere primeramente estimar al menos 3 parámetros térmicos [5]: T_h , T_c (temperatura de la superficie fría) y P_c . Uno de los procedimientos de selección y de diseño se describe en el Apéndice A. Ese procedimiento permite diseñar con relativa facilidad un sistema de enfriamiento, siempre y cuando sus parámetros térmicos y eléctricos permanezcan constantes. Sin embargo, el caso que nos concierne es un tanto más complejo. Como es sabido, la potencia óptica de la fuente de luz puede ser regulada por el usuario desde 0 hasta 500mW, lo cual significa que P_{in} será variable y por lo tanto, el calor residual lo será también. Por otra parte, los TEC de Roithner® que se adquirieron para la construcción del sistema de enfriamiento no cuentan con la información técnica respecto a sus curvas características, sino que sólo se especifica el voltaje máximo, corriente máxima, potencia máxima, y ΔT máxima. Por ello fue necesario realizar pruebas que permitieran caracterizar el dispositivo. Para ello, se construyó el set experimental de la Fig. 25.

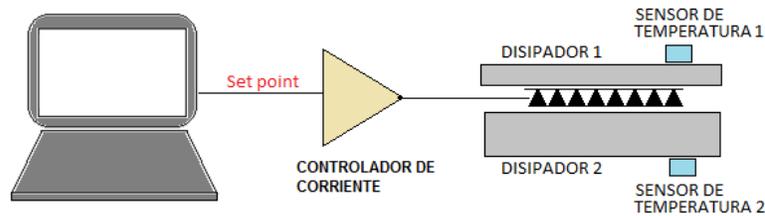


Figura 25. Diagrama de conexión del TEC para la realización de pruebas.

En cada superficie del TEC se colocó un disipador, y en cada uno de estos se colocó un sensor de temperatura LM35. La primera prueba consistió en suministrar una corriente de alimentación constante y monitorear la temperatura en ambos disipadores. En la Fig. 26 se presenta un ejemplo de las curvas obtenidas con las mediciones. En la gráfica se observa que T_c comienza a disminuir hasta llegar a un mínimo, a partir del cual se estabiliza el valor ΔT . Entonces T_h y T_c incrementan indefinidamente, de tal modo que al paso de algunos minutos T_c se vuelve más grande de lo que era incluso al inicio, y con ello en vez de tener un sistema de enfriamiento se tiene indeseablemente un sistema de calentamiento. Para corregir este problema se buscó incrementar la tasa de disipación de calor.

Se colocó un ventilador sobre el disipador 2, así también se colocó una carga térmica

en el disipador 1 de aproximadamente 600mW (esta carga representa alrededor del 70% de la potencia máxima que produce el diodo láser en operación), y se realizaron las mediciones para distintas corrientes de alimentación del TEC, ver Fig. 27. Se determinó entonces que existe una dependencia lineal entre la corriente de alimentación y ΔT , siendo $R^2 > 0.9$.

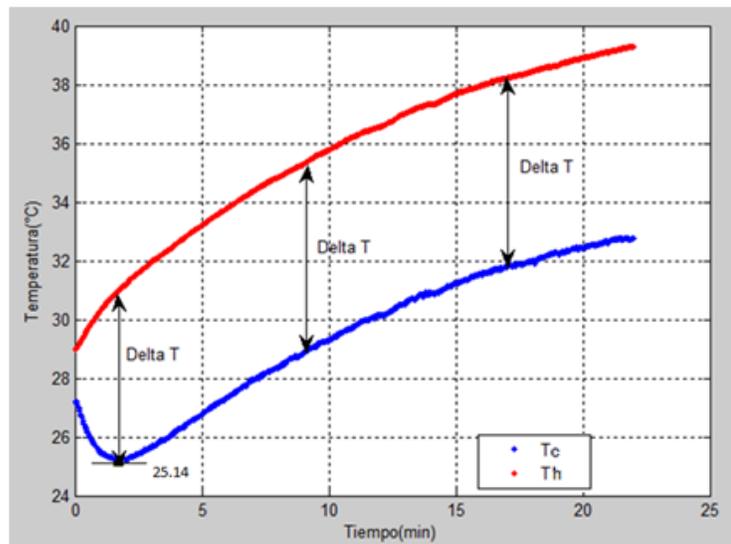


Figura 26. El TEC es alimentado con una corriente constante. La curva azul pertenece a la temperatura medida en el disipador 1 colocado en la superficie fría del TEC, la curva roja a la temperatura del disipador 2, colocado en la superficie caliente del TEC. La diferencia de temperatura ΔT se mantiene constante a pesar de que T_h y T_c aumentan en el tiempo.

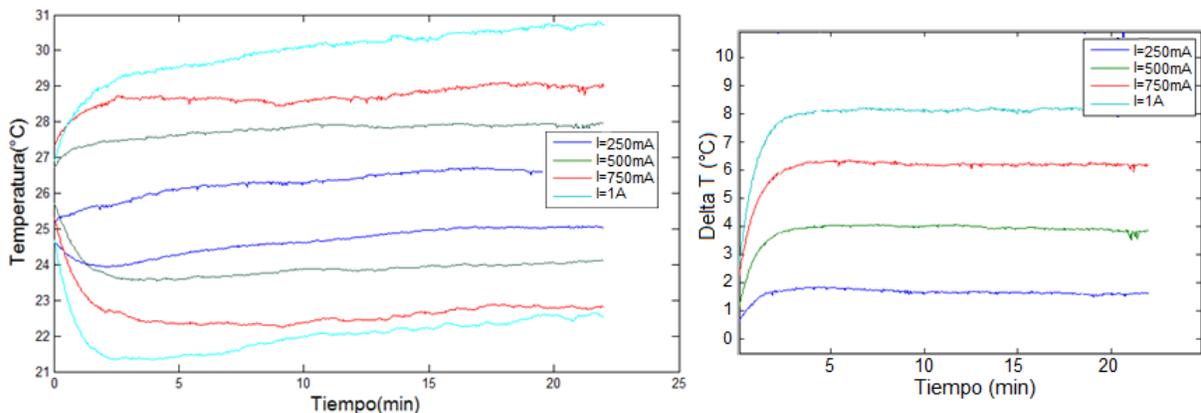


Figura 27. Cada par de curvas de un mismo color de la gráfica izquierda representa las mediciones de temperatura del disipador 1 y 2 mientras al TEC se le alimentaba con la corriente que se indica. **A la derecha se presentan las curvas de ΔT contra el tiempo calculadas a partir de las curvas de la primera gráfica.**

Con el sistema de refrigeración se pretende mantener estable la temperatura de operación del láser, es decir, mantener a T_c constante. Sin embargo, en todas las curvas

de las gráficas anteriores se observa que T_c tiende a incrementar, pues al no disiparse adecuadamente el calor removido, éste tiende a acumularse y aumentar la temperatura T_h , y por ende, incrementa T_c (pues $T_c = T_h - \Delta T$). Por ello tuvo que rediseñarse el sistema de disipación de calor del TEC. Se propusieron, construyeron y probaron cada uno de los diseños de la Fig. 28.

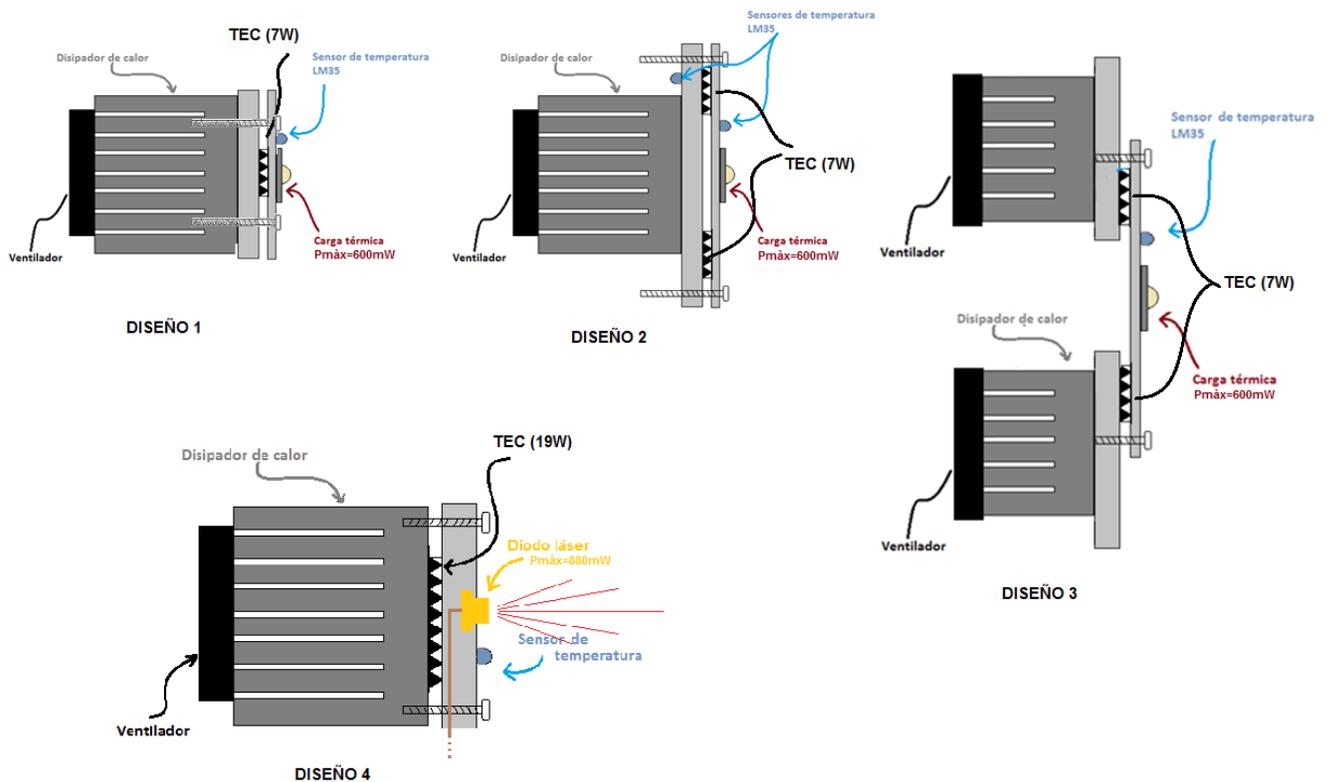


Figura 28. Conjuntos termoeléctricos de enfriamiento (TCAs) que fueron probados. El diseño 4 es el TCA que finalmente se incorporó en la fuente de luz.

El diseño final consiste en un TEC de 19W de potencia máxima (una corriente de consumo máxima de 2A), un disipador de aluminio de $3 \times 3 \times 1 \text{ cm}^3$ colocado en la superficie fría, un disipador de aluminio para BGA colocado en la superficie caliente, y un ventilador de 1.5W. Con este montaje se puede producir una temperatura de enfriamiento de hasta 16°C , sin embargo el comportamiento de T_c sigue siendo altamente inestable ante las variaciones de la carga térmica, pues como se observa en la Fig. 29 se produce un cambio abrupto en T_c al incrementar o disminuir en 140mW la carga térmica.

Para poder regular entonces la temperatura en el disipador 1, hubo que retroalimentar el sistema de enfriamiento. Esta retroalimentación se lleva a cabo a través del sensor de temperatura, cuyas mediciones son digitalizadas en el ADC de un microcontrolador. Este último reenvía los datos a la PC (a una tasa de 2 muestras por segundo) la cual realiza el procesamiento para producir la señal de control. La señal de control actúa en el regulador de corriente del TEC para modificar el valor de ΔT y en consecuencia, el de T_c , ver Fig. 30.

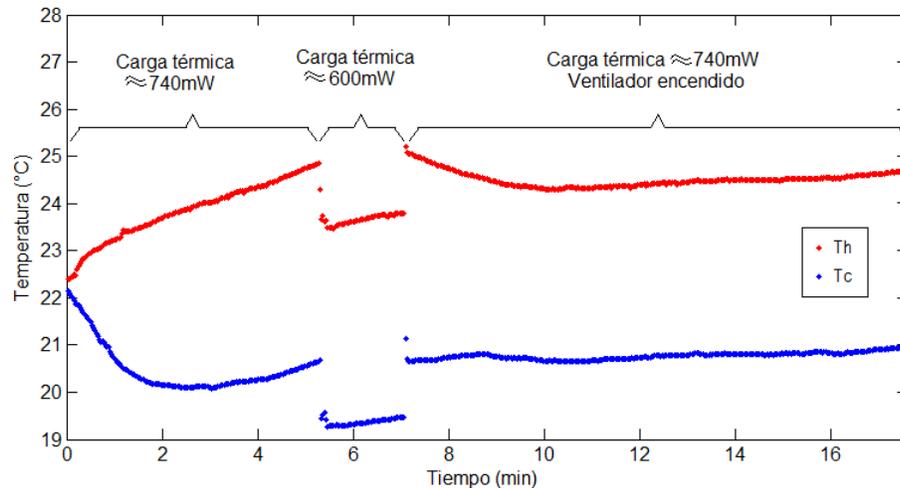


Figura 29. Curvas de temperatura de los disipadores del TEC bajo condiciones de prueba. Tanto la carga térmica como el TEC son activados en $t=0$.

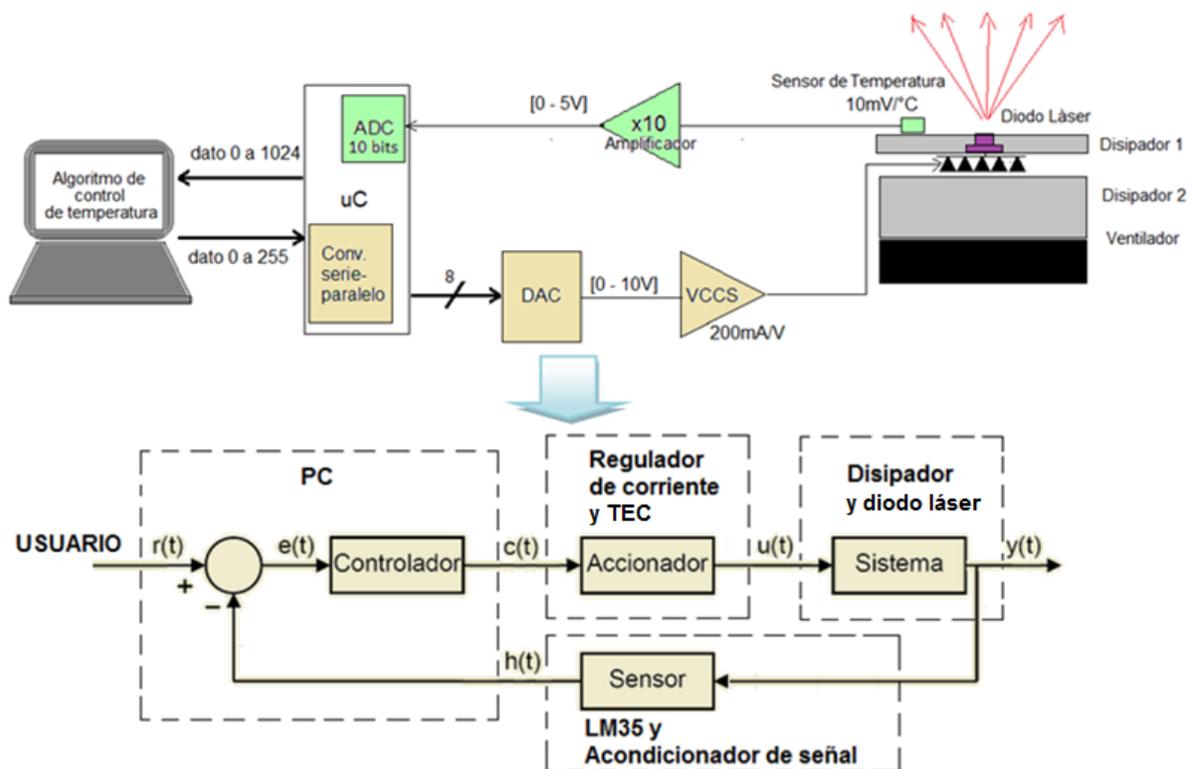


Figura 30. Circuito de lazo cerrado para el control de la temperatura en el diodo láser. $r(t)$ =referencia, es el estado que se desea alcanzar en el sistema; $e(t)$ =error, es la diferencia entre el estado deseado y el estado real del sistema; $c(t)$ =control, es la señal que genera el controlador; $u(t)$ =accionamiento; $y(t)$ =salida del sistema, es el estado real que ha alcanzado el sistema a controlar; $h(t)$ =retroalimentación, es la medida del estado del sistema.

La temperatura de referencia es introducida por el usuario desde la PC. En esta última se calcula el error y se genera la señal de control a partir de un algoritmo de control PID, el

cual se ilustra en el diagrama en bloques de la Fig. 31.

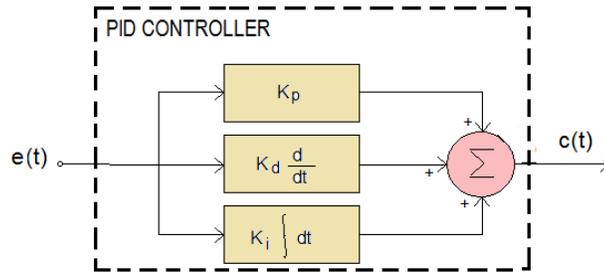


Figura 31. Diagrama en bloques del control PID.

Un control PID nos permite modificar la dinámica de un proceso a través de la generación y envío de una señal correctora $c(t)$ que se calcula a través de la siguiente ecuación:

$$c(t) = K_p e(t) + K_d \frac{de(t)}{dt} + K_i \int_0^t e(\tau) d\tau \quad (3.4)$$

$K_p * e(t)$ es la acción de control proporcional y provee una reacción al error actual. Al aumentar el valor de K_p se tienen los siguientes efectos: a) aumenta la velocidad de respuesta del sistema, b) disminuye el error del sistema en régimen permanente, c) aumenta la inestabilidad del sistema. $K_d * \dot{e}(t)$ es la acción de control derivativa y prevé la velocidad con que crece el error. Este término proporciona una respuesta “suave” a las fluctuaciones de temperatura de alta frecuencia. Al aumentar K_d se tienen los siguientes efectos: a) aumenta la estabilidad del sistema controlado, b) disminuye un poco la velocidad del sistema, c) el error en régimen permanente permanecerá igual. Por último $K_i * \int e(t) dt$ es la acción de control integral, que acumula la señal de error para corregir el error de estado estable. Incrementar el valor K_i significa: a) disminuir el error del sistema en régimen permanente, b) aumentar la inestabilidad del sistema, c) aumentar un poco la velocidad del sistema.

Existe una serie de métodos de ajuste de controladores PID, es decir, métodos para la determinación de las constantes K_i , K_p , y K_d . Muchos de ellos no requieren obtener un modelo del proceso, ni siquiera realizar cálculos matemáticos, sino que se basan en realizar un experimento sobre el sistema y aplicar unas sencillas reglas. Entre los más populares destacan el *método de Ziegler y Nichols en lazo cerrado* (o método de las oscilaciones sostenidas o de última ganancia), el *método de Ziegler y Nichols en lazo abierto* (o método de la curva de reacción), y la sintonización manual (para consultar estos y otros métodos ver [7]).

En este caso se realizó la sintonización manual, un método sencillo que permite afinar poco a poco el controlador PID hasta conseguir la respuesta deseada. Se consideran las siguientes reglas [8]:

1. Establecer primero los valores de K_i y K_d a cero.
2. Aumentar K_p poco a poco hasta que se obtenga la respuesta deseada en velocidad y error, si esto se consigue entonces el control ya estaría sintonizado (control proporcional); o bien, hasta que la salida del lazo oscile, luego se establece K_p a la mitad del valor que provocó esta oscilación y se continúa con el paso 3.
3. Incrementar K_d en pequeños pasos hasta conseguir la estabilidad del sistema. Si se consigue la respuesta deseada en velocidad y error entonces el control ya estaría sintonizado (control proporcional-derivativo), pero si el error de régimen permanente es insatisfactorio, o si la velocidad de respuesta es muy baja, entonces se establece K_d al valor que provocó la estabilidad del sistema y se continúa con el paso 4.
4. Aumentar K_i hasta que el error se minimice con la rapidez deseada. Si el sistema se vuelve inestable antes de conseguir la respuesta deseada, se establece K_i al valor que provocó la inestabilidad y se repite el paso 3. Si se logra la respuesta deseada en estabilidad, velocidad y error, entonces se ha terminado con la sintonización del control PID.

Cabe mencionar que este procedimiento de sintonización manual se realizó repetidas veces con distintos valores en los parámetros del sistema tales como la temperatura ambiente, la carga térmica, la temperatura inicial del disipador y la temperatura de referencia.

Los criterios de estabilidad y error para el control PID estuvieron basados en la exigencia de calibración de la AAPM, según la cual se permite hasta un error de $\pm 10\%$ en la potencia de emisión de la fuente, y además, el solapamiento espectral entre la emisión del láser (cuya banda de emisión es de aproximadamente 1.5nm) y la absorción de la PpIX (que va desde los 622.5 hasta los 637.5nm aproximadamente) debe ser mayor al 90%. La dependencia de la temperatura con la potencia y el espectro de emisión del láser se describieron en la sección anterior. Cabe aclarar que la temperatura T_c que se controla no corresponde directa ni exactamente a la temperatura de operación del diodo láser, sin embargo, para lograr que la diferencia entre estas temperaturas fuera muy pequeña, el dispositivo láser fue incrustado a presión en el disipador para lograr un buen contacto entre ambos. En todo caso, T_c es la temperatura de referencia bajo la cual se ha caracterizado el comportamiento espectral del láser. La Fig. 32 muestra las curvas de respuesta del control PID para 3 temperaturas de referencia con condiciones iniciales de temperatura distintas.

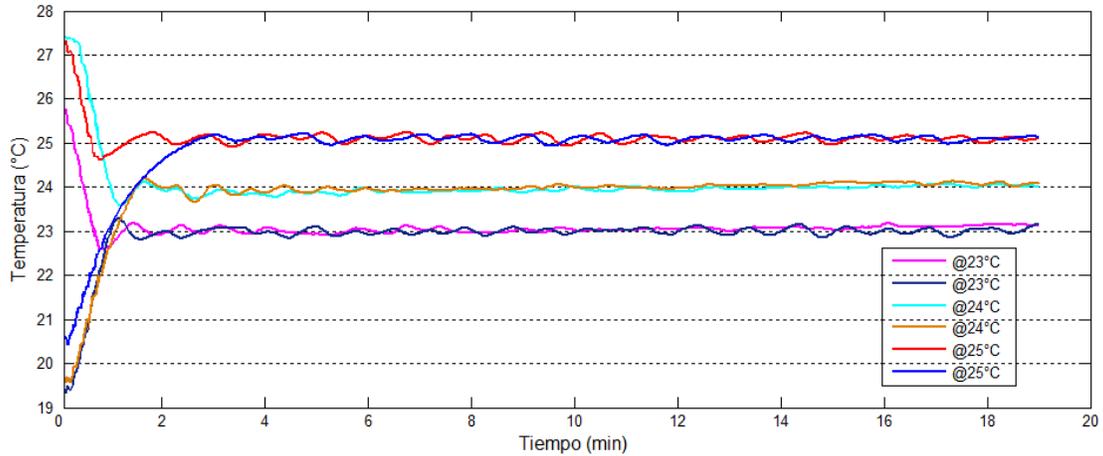


Figura 32. Curvas de respuesta del control PID, medidas desde el sensor de temperatura ubicado en el disipador 1. En el recuadro de legendas se especifica la temperatura de referencia para cada curva.

Con control de temperatura se pudo caracterizar la respuesta espectral del diodo láser en dependencia con la temperatura del chip. Una vez caracterizado, se determinó establecer la operación del láser a 18°C . Para esto, se repitió el proceso de sintonización del PID tomando en cuenta que la temperatura de referencia es ahora constante. La curva de respuesta mientras el diodo láser opera a su potencia máxima se muestra en la Fig. 33.

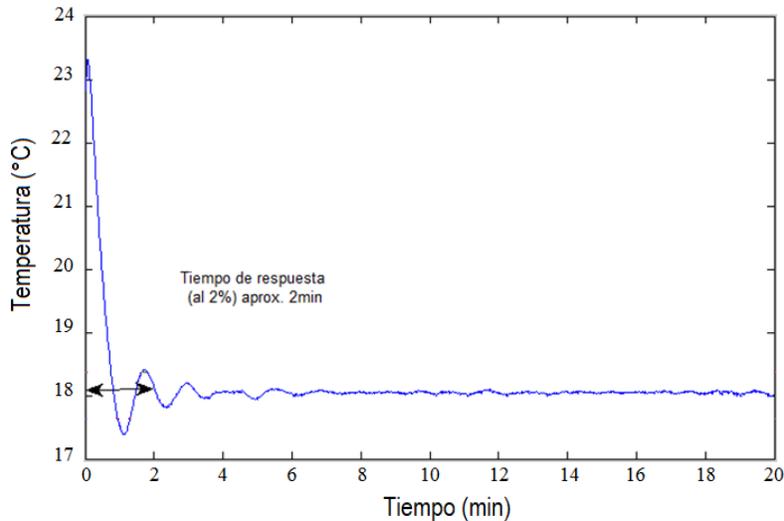


Figura 33. Curva de respuesta del control PID de temperatura implementado en la fuente de luz, la temperatura de referencia es 18°C . La señal fue medida directamente del sensor con un multímetro.

El diagrama eléctrico de la fuente de luz se muestra en la Fig. 34. El circuito en general se alimenta con 2 fuentes de voltaje, una de ellas es la fuente de 5V proveniente de la comunicación USB de la PC. Con ésta se alimentan el microcontrolador y el sensor de temperatura y su amplificador. Una segunda fuente de 12V sirve para alimentar tanto al

láser y su circuito de regulación de potencia como al resto de los elementos del circuito de control de temperatura. Entre ambas fuentes no existe conexión eléctrica, pues para prevenir daños en el concentrador de puertos USB de la PC en caso de fallo eléctrico, se han aislado entre sí a través de circuitos optoacopladores. Cabe recordar que la corriente que requiere el circuito alimentado con la fuente de 12V es de alrededor de 2.5A. Un ventilador y algunos LEDs de estado que no se indicaron en la Fig. 34 forman también parte del circuito. En el Apéndice B se anexa el diagrama electrónico tal cual se implementó en el software de diseño Altium Designer®.

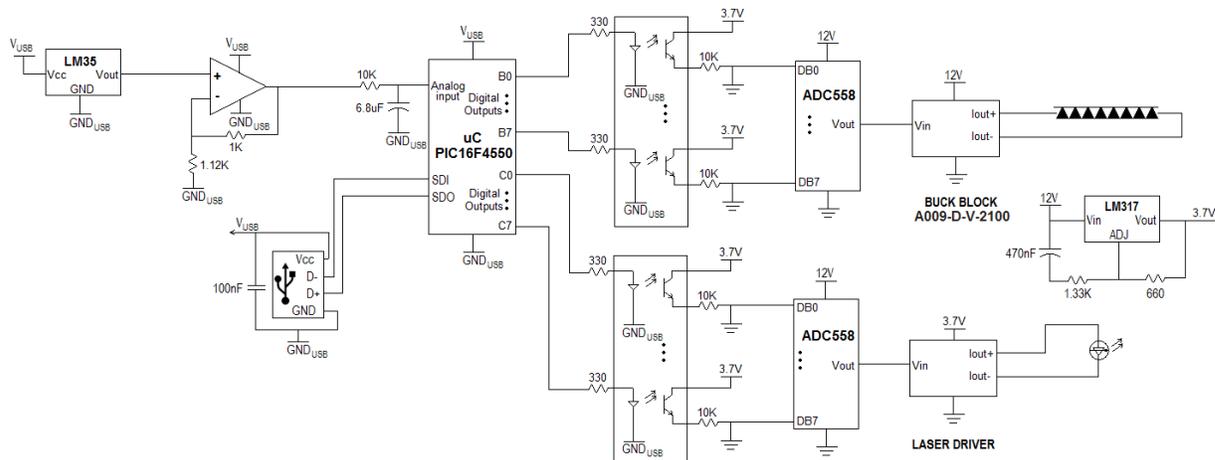


Figura 34. Diagrama eléctrico de la fuente de luz láser. En ella se incorpora el circuito de regulación de potencia del láser y el circuito del control de temperatura.

3.1.3 Interfaz gráfica de usuario y programación del algoritmo PID

La fuente de luz cuenta con un software desarrollado en Java. Este ejecuta el control PID para la temperatura y proporciona al usuario una interfaz gráfica a través de la cual puede ingresar la potencia óptica que se desee para el diodo láser, ver Fig. 35.

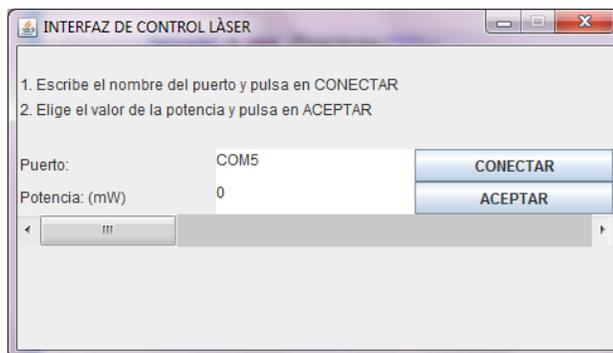


Figura 35. Interfaz gráfica para el control de la potencia del diodo láser.

El código cuenta con un hilo de ejecución o *thread* que permite ejecutar el algoritmo de control PID como un proceso en paralelo, de tal manera que las acciones del usuario en la interfaz gráfica no se ven impedidas con la ejecución del algoritmo PID.

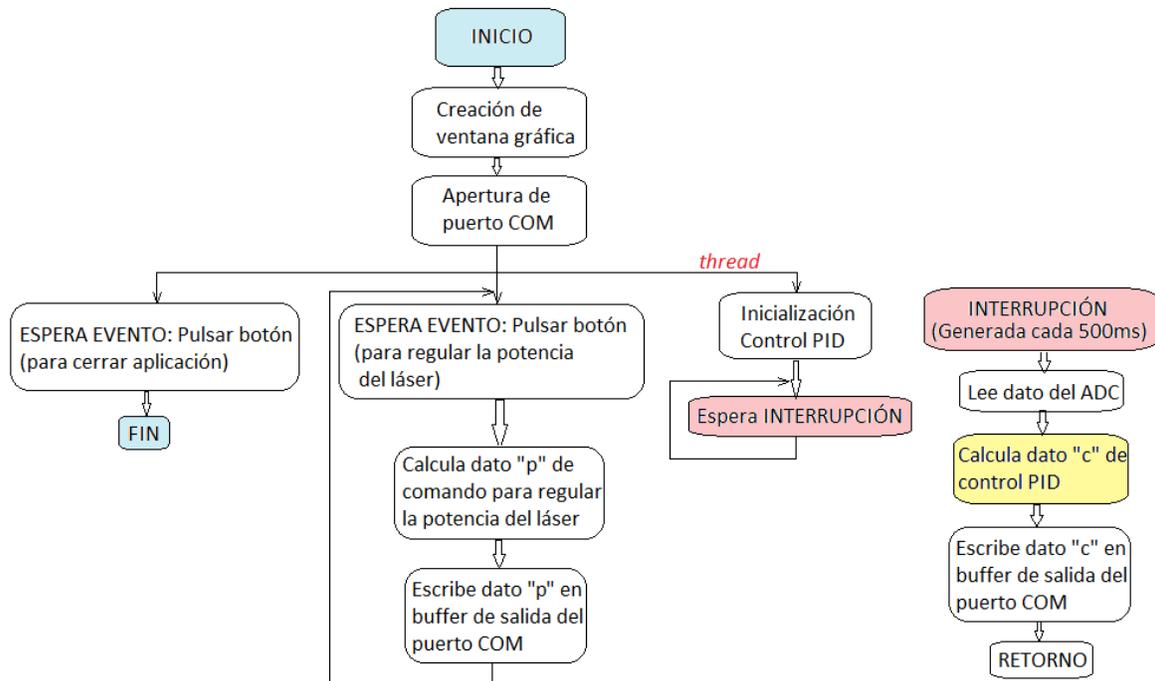


Figura 36. Diagrama de flujo del algoritmo para el gestionamiento de la fuente de luz.

El cálculo de la señal de control $c(t)$ (acción indicada en amarillo en la Fig. 36) para señales continuas es como lo indica la Ec. 3.4, sin embargo, en términos digitales, esta señal se calcula como sigue:

$$c(n) = K_p * e(n) + K_d * \frac{e(n) - e(n-1)}{t} + K_i * \sum_{i=0}^n e(i) \quad (3.5)$$

La señal de retroalimentación $h(n)$ (ver Fig. 30) tiene una resolución de $\approx 0.05^\circ\text{C}$, pero debido al ruido que se le induce en etapas anteriores durante el acondicionamiento y digitalización, su precisión llega a ser de al menos 0.2°C . Es por ello la derivada del error no se calcula como la pendiente entre la medición actual y la anterior, sino que se realiza un ajuste lineal de mínimos cuadrados con las 10 últimas mediciones, ver Fig. 37, de tal modo que $c(n)$ se calcula como sigue:

$$c(n) = K_p * e(n) + K_d * \mathbf{B}(\mathbf{e}) + K_i * \sum_{i=0}^n e(i) \quad (3.6)$$

$$\text{donde } \mathbf{B}(\mathbf{e}) = \frac{N \sum x e_i - \sum x \sum e_i}{\Delta}, \quad y \quad \Delta = N \sum x^2 - (\sum x)^2$$

En este caso $N=10$ y la distancia entre cada par de x es $0.5s$ (el periodo de muestreo), entonces:

$$B(e) = \frac{1}{2} * \frac{10 \sum_{i=1}^{10} i e_i - 55 \sum_{i=1}^{10} e_i}{825} \quad (3.7)$$

Por lo que en el código se crea un arreglo de 10 elementos para almacenar los diez últimos errores $e(n)$, $e(n-1)$... $e(n-9)$.

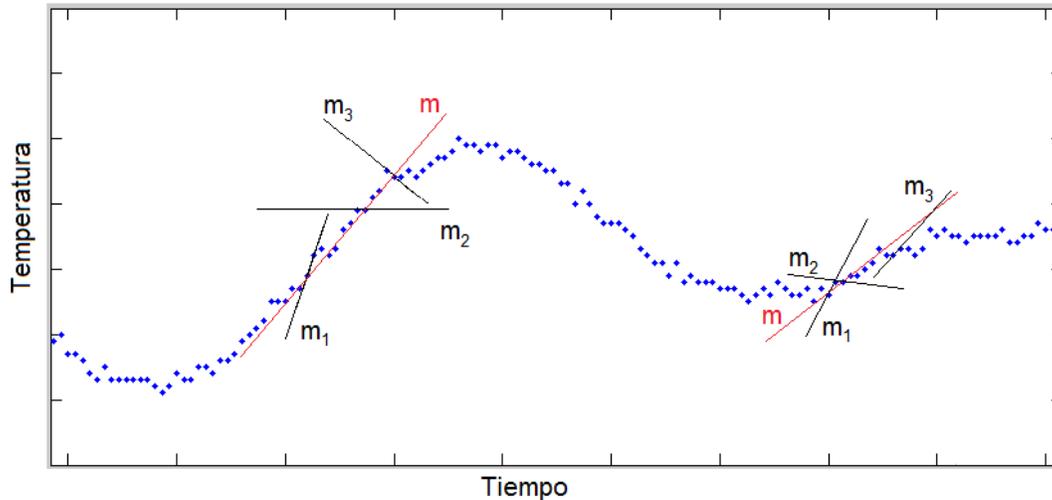


Figura 37. Muestreo realizado por el sensor de temperatura. Se ilustran en negro algunas pendientes calculadas con la fórmula convencional de derivada discreta y en rojo algunas pendientes calculadas con el ajuste de mínimos cuadrados para 10 muestras.

Este programa para la manipulación de la fuente de luz es ejecutado como una aplicación Java desde un archivo ".jar". Este tipo de archivos tienen la característica de poder ser lanzados desde cualquier sistema operativo. Para ello se requiere haber instalado previamente el *kit de desarrollo java* (jdk) disponible gratuitamente desde la página de Oracle®. La fuente y la PC se comunican entre sí mediante protocolo USB, aunque en la PC se emula un puerto RS232 (es decir, un puerto COM virtual). Para entablar la comunicación serial, se requiere instalar el driver del microcontrolador y añadir algunas librerías de java. En el Apéndice C se anexa el manual de instalación del sistema.

3.1.4 Eficiencia de la fuente de luz

El siguiente paso fue calcular la eficiencia de la fuente de luz a partir de la Ec. 2.3. Para esto se supone como E_{ideal} la fluencia efectiva total que produciría nuestra fuente láser si su espectro estuviera centrado en 631nm, longitud de onda en la que se ubica el pico de absorción máxima de la PpIX.

Debido a que la banda de emisión del diodo láser se desplaza con el aumento de la potencia alejándose de los 631nm, se verá que existe un decremento de la eficiencia de la fuente cuando su potencia se incrementa. En la Fig. 38 se han graficado 3 curvas de fluencia efectiva total en dependencia de la potencia irradiada. La curva rosa corresponde

a la fuente hipotética emitiendo a 631nm, la curva en rojo a la fuente de luz con la temperatura de operación establecida a 18°C, y la curva en azul a la fuente de luz cuando su operación había sido establecida a 25°C. Para el cálculo de la fluencia efectiva total en todos los casos se ha supuesto una transmisión óptica $T_d(\lambda)$ de valor unitario.

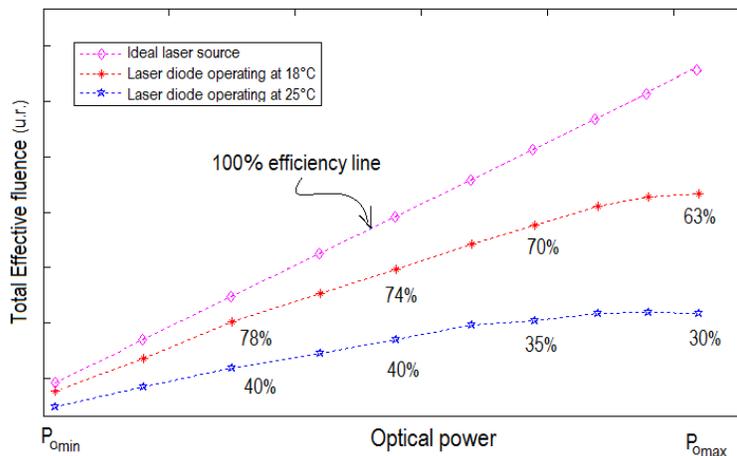


Figura 38. Curvas de la fluencia efectiva total de la fuente implementada operando a 18 y a 25°C y de una fuente hipotética con un espectro de emisión centrado en 631nm, en función de su potencia óptica de emisión.

Referencias

1. CALZAVARA-PINTOS P.G., VENTURINI M., SALA R. *Photodynamic therapy: update 2006. Part 1: photochemistry and photobiology*. J Eur. Acad. Dermatol Venereol. 21:293–302 (2007).
2. NOOTHETI P. K., GOLDMAN M.P. *Aminolevulinic acid: photodynamic therapy for photorejuvenation*. Dermatol Clin. 25:35–45 (2007).
3. MACCORMACK M.A. *Photodynamic therapy in dermatology: an update on applications and outcomes*. Semin. Cutan. Med. Surg. 27:52–62 (2008)
4. PRAHL and JACQUES, Oregon Medical Laser Center (2012) <http://omlc.ogi.edu/spectra/PhotochemCAD/data/149-orig-abs.txt>
5. *Electronics Cooling, Part C: Electronics Cooling Methods in Industry*. Mechanical Power Engineering Department, Cairo University.
6. *TEM Instruction Sheet*. TE TECHNOLOGY®, INC. (2009) <http://www.tetech.com>
7. Métodos de sintonización de controladores PID https://www.herrera.unt.edu.ar/controldeprocesos/tema_4/Tp4a.pdf
8. Controladores PID. https://sites.google.com/site/picuino/pid_controller

3.2 FIBRA ÓPTICA DE ILUMINACIÓN

Para poder realizar un tratamiento fotodinámico intersticial se hacen uso de múltiples fibras ópticas que permiten irradiar la lesión desde el interior de la misma o muy cerca en la periferia. Existen diversas formas de irradiadores para suministrar la luz al tumor, estos pueden ser difusores cilíndricos, puntuales o de formas más irregulares diseñadas para irradiar cavidades específicas.

Para la fuente de luz implementada se construyó un cable de fibra óptica trifurcado. Cada una de las 3 fibras del cable son de cuarzo, tienen un diámetro del núcleo de $300\mu\text{m}$, un diámetro externo igual a $370\mu\text{m}$ y una apertura numérica de 0.22. En el extremo del cable donde las fibras están unidas se colocó un conector SMA905 macho, y a la mitad del cable estas fibras son separadas para poder ser manipuladas independientemente, ver Fig. 39a. Cada fibra fue insertada y pegada en una aguja hipodérmica de calibre 21, esto para poder realizar la inserción de la fibra en el tejido. La punta de cada fibra fue pulida de tal manera que adquirió la forma de cuña de la punta de la aguja, ver Fig. 39b.

En la fuente de luz el conector SMA905 hembra ha sido dispuesto de tal manera que la sección transversal de las 3 fibras del cable se posicionan al frente de la ventana de emisión del diodo láser, la cual tiene un diámetro de 1.6mm. La potencia luminosa en la punta de cada fibra puede ser regulada hasta una potencia máxima de 15mW.

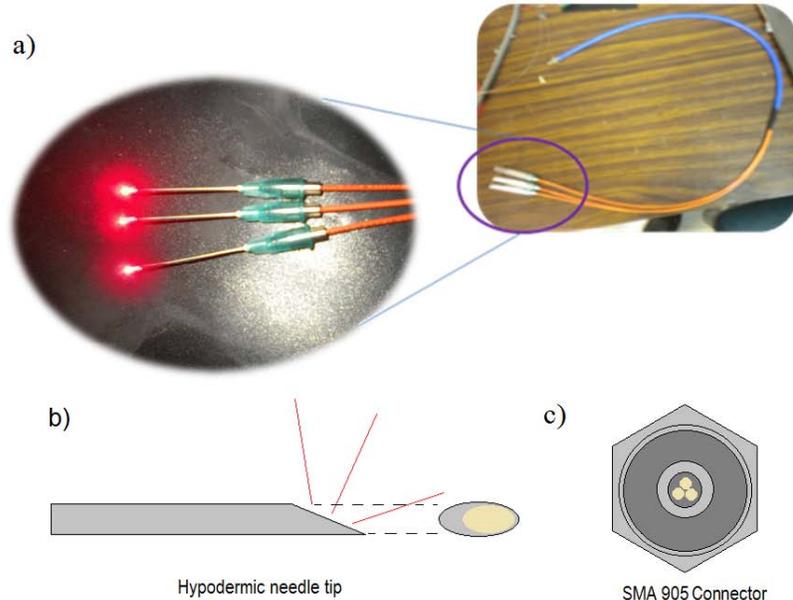


Figura 39. Cable de fibra óptica de iluminación. a) El cable trifurcado permite realizar un tratamiento multifibra. b) Representación gráfica de la punta de la aguja en la que está empotrada la fibra óptica. c) Vista transversal del conector SMA905 macho del cable de fibra óptica, donde se observa la distribución de las 3 fibras ópticas de iluminación.

3.3 MODELO DE LA PROPAGACIÓN RADIATIVA EN EL TEJIDO

Para poder prescribir la dosis en la TFD, se requiere conocer H (ver Ec. 2.5), es decir, el ritmo de fluencia en función de las coordenadas espaciales. Para fuentes de geometrías simples y regulares se puede obtener H a partir de la teoría de transporte de la radiación, sin embargo no siempre es posible obtener expresiones analíticas de H . La irradiación producida por cada una de las fibras ópticas del cable trifurcado tiene una geometría irregular que si bien resulta compleja determinar analíticamente, puede modelarse computacionalmente a través de métodos de simulación, como el de Monte Carlo. Además, en la TFD intersticial donde se emplean múltiples fibras simultáneamente, se suele calcular H como la superposición de los ritmos de fluencia que producen todas las fibras. Para esto se necesita conocer la posición relativa de cada fibra óptica respecto a las otras.

En la actualidad, varios investigadores han desarrollado diversos software (denominados en inglés *PDT treatment planning software*) cuyo objetivo es proveer una prescripción para las condiciones del tratamiento que satisfarán la dosis mínima requerida para el tejido enfermo minimizando la dosis recibida por los tejidos sanos adyacentes. La parte esencial de estos sistemas es el cálculo de la distribución del ritmo de fluencia en el tejido, el cual puede basarse en expresiones semi-empíricas (las cuales son aplicables sólo para casos específicos), en soluciones analíticas de la ecuación de difusión, soluciones numéricas de la ecuación de difusión basadas en el método del elemento finito o en simulaciones de Monte Carlo [1]. Algunos grupos de investigadores han presentado incluso algoritmos de optimización que son capaces de especificar el número de fibras ópticas requeridas, su posición y su potencia [Altschuler *et al* 2005, Li *et al* 2008].

En la siguiente sección se explica el algoritmo implementado con el cual se modela la distribución luminosa que se produce con el cable de fibra óptica construido.

3.3.1 Modelo de la propagación radiativa con Monte Carlo

L. Wang y S. Jacques del Centro de Cáncer Anderson de la Universidad de Texas publicaron en 1991 un código implementado en lenguaje ANSI C, que permite modelar la distribución en estado estable de los fotones en un medio turbio multicapa a través del método de Monte Carlo [2]. A este código se le realizaron algunas modificaciones para adecuarlo a nuestro propósito.

Una de las primeras suposiciones que se hicieron para el desarrollo del algoritmo es que el tejido es un medio homogéneo y sin desempate óptico en sus fronteras, es decir, aunque se delimitan sus dimensiones no se consideran las propiedades ópticas de los tejidos adyacentes al tumor, por lo tanto se descarta el efecto de reflexión. El diagrama de

flujo del algoritmo se muestra en la Fig. 40. Mejores detalles del método de Monte Carlo son dados en la sección 2.3.2.2.

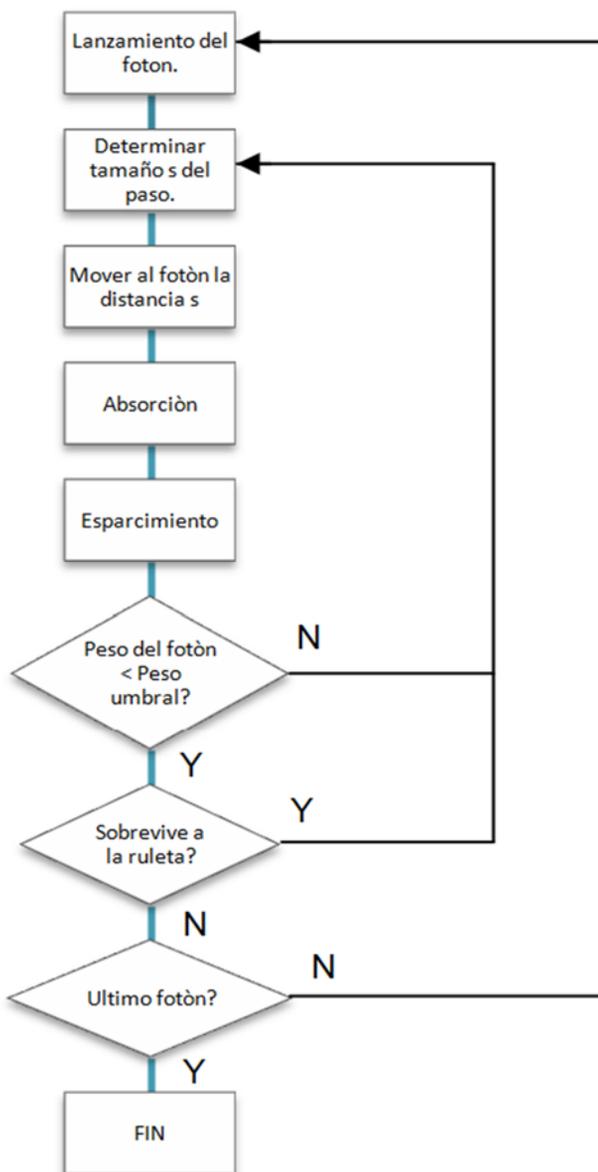


Figura 40. Diagrama de flujo del algoritmo para el modelado de la distribución de los fotones en el tejido basado en el algoritmo de L. Wang y S. Jacques.

Este código toma los datos de entrada desde un archivo con extensión “.mci”. La rejilla de la simulación tiene 2 dimensiones: r y z , equivalentes a ρ y z del sistema de coordenadas cilíndricas. Se supone que la fuente de luz tiene simetría cilíndrica. Los resultados de la simulación son escritos en un archivo de salida con extensión “.mco”. Para el procesamiento y presentación gráfica de los resultados se implementó otro algoritmo en Matlab, del cual se hablará más adelante.

Entre los datos de entrada que se especifican en el archivo .mci están los siguientes:

- Número (N) de paquetes de fotones a ser lanzados.
- Separaciones (Δz y Δr en cm) entre las líneas de la rejilla en la dirección z y r.
- Número de elementos en z (Nz) y en r (Nr).
- Coeficiente de absorción (μ_a en cm^{-1}) del medio.
- Coeficiente de esparcimiento (μ_s en cm^{-1}) del medio.
- Coeficiente de anisotropía (g) del medio.

Además de estos datos, durante la ejecución del código se solicita al usuario especificar el tipo de haz de la fuente de luz, es decir, si el perfil de irradiación es plano, gaussiano o divergente, así como la dimensión de su radio y su potencia total. Debido a la simetría del problema, la carga computacional del algoritmo de Monte Carlo pudo ser reducida al considerar únicamente medio plano; es decir, si se desea simular un medio como el de la Fig. 41a, con D, Z y R como dimensiones de la fuente y profundidad y ancho del medio respectivamente, entonces al algoritmo se le ingresan las dimensiones D/2, Z y R/2, ver Fig. 41b. Cuando se presentan los resultados gráficamente, se realiza la reconstrucción del plano total, ver Fig. 41c.

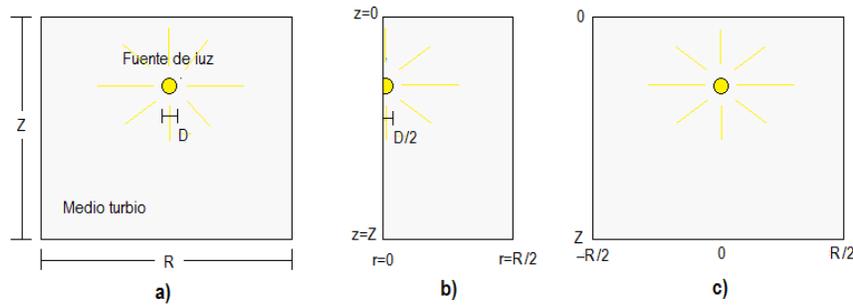


Figura 41. a) Representación del medio que se pretende simular. b) Simplificación del medio para la ejecución del algoritmo de Monte Carlo. c) Presentación gráfica de los resultados del algoritmo.

Algunos de los datos resultantes del algoritmo de Monte Carlo que se almacenan en el archivo .mco son:

- La absorción total.
- Una matriz de 2 dimensiones A_{rz} de la cantidad de energía de los fotones absorbida localmente en función del radio r y de la profundidad z, en unidades de $[\text{Wcm}^{-3}]$

A partir de la matriz A_{rz} se puede determinar la matriz F_{rz} del ritmo de fluencia, la relación entre ambas cantidades se expresa en la siguiente ecuación:

$$F_{rz} [i_r, i_z] = \frac{A_{rz} [i_r, i_z]}{\mu_a}, [\text{Wcm}^{-2}] \quad (3.10)$$

Tanto este cálculo como el algoritmo para la presentación gráfica de los resultados fueron codificados en Matlab. Un ejemplo es presentado en la Fig. 42. Los parámetros de entrada de la simulación fueron los siguientes: $N=1\,000\,000$, $\Delta z=0.01\text{cm}$, $\Delta r=0.01\text{cm}$, $N_z=400$, $N_r=200$, $\mu_a=0.4\text{cm}^{-1}$, $\mu_s=15\text{cm}^{-1}$, $g=0.73$, haz divergente con un ángulo de divergencia $\theta=15^\circ$, radio del haz= $400\mu\text{m}$, potencia del haz= 15mW , posición central de la fuente en $r=0$ y $z=2\text{cm}$.

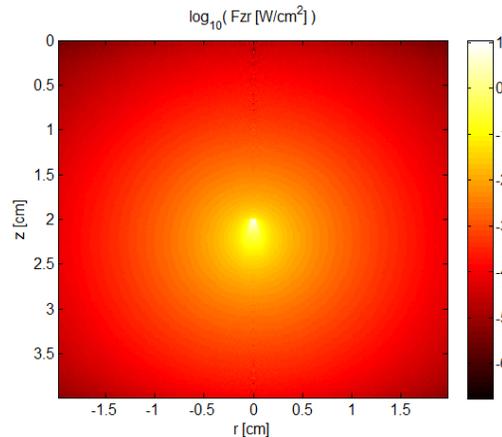


Figura 42. Ritmo de fluencia en dependencia de las coordenadas z y r resultado de la simulación de Monte Carlo.

Sin embargo, nuestro interés es obtener el ritmo de fluencia en función de las 3 dimensiones x,y,z para determinar la distribución luminosa en todo el volumen tumoral. Así que teniendo en cuenta que existe simetría cilíndrica, se reconstruye una matriz de 3 dimensiones para el ritmo de fluencia tomando en cuenta la siguiente consideración:

$$F_{xyz} [X, Y, Z] \leftarrow F_{rz} [r, Z] ; \quad r^2 = X^2 + Y^2 \quad (3.11)$$

De este modo se realizan n simulaciones de Monte Carlo, una para cada fuente que interviene en el tratamiento fotodinámico. Si las n fuentes tienen los mismos parámetros de simulación entonces es suficiente con que ésta última se ejecute una sola vez. Los n archivos “.mco” son leídos por el código de Matlab, y a partir de esos datos se reconstruyen las n matrices F_{xyz} que se superponen en una sola matriz M . Para esto el usuario debe especificar la posición (o_x, o_y, o_z) de cada fuente relativa al sistema coordenado de referencia del tejido tumoral. Cabe mencionar que sólo es posible especificar la posición de la fuente más no su orientación, pues se supone que todas las fuentes están orientadas hacia $-Z$. Cada elemento de M es simplemente calculado como sigue:

$$M[x, y, z] = F_{1xyz} [x - o_{1x}, y - o_{1y}, z - o_{1z}] + F_{2xyz} [x - o_{2x}, y - o_{2y}, z - o_{2z}] + \dots + F_{nxyz} [x - o_{nx}, y - o_{ny}, z - o_{nz}] \quad (3.12)$$

La presentación gráfica de la distribución luminosa producida por las n fuentes se realiza de 2 maneras, la primera es a través de y planos XZ equidistantes en el eje Y (ver

Fig. 43); la segunda es a través del trazo de la iso-superficie de ritmo de fluencia Φ en mWcm^{-2} (ver Fig. 44). y Φ son especificados por el usuario.

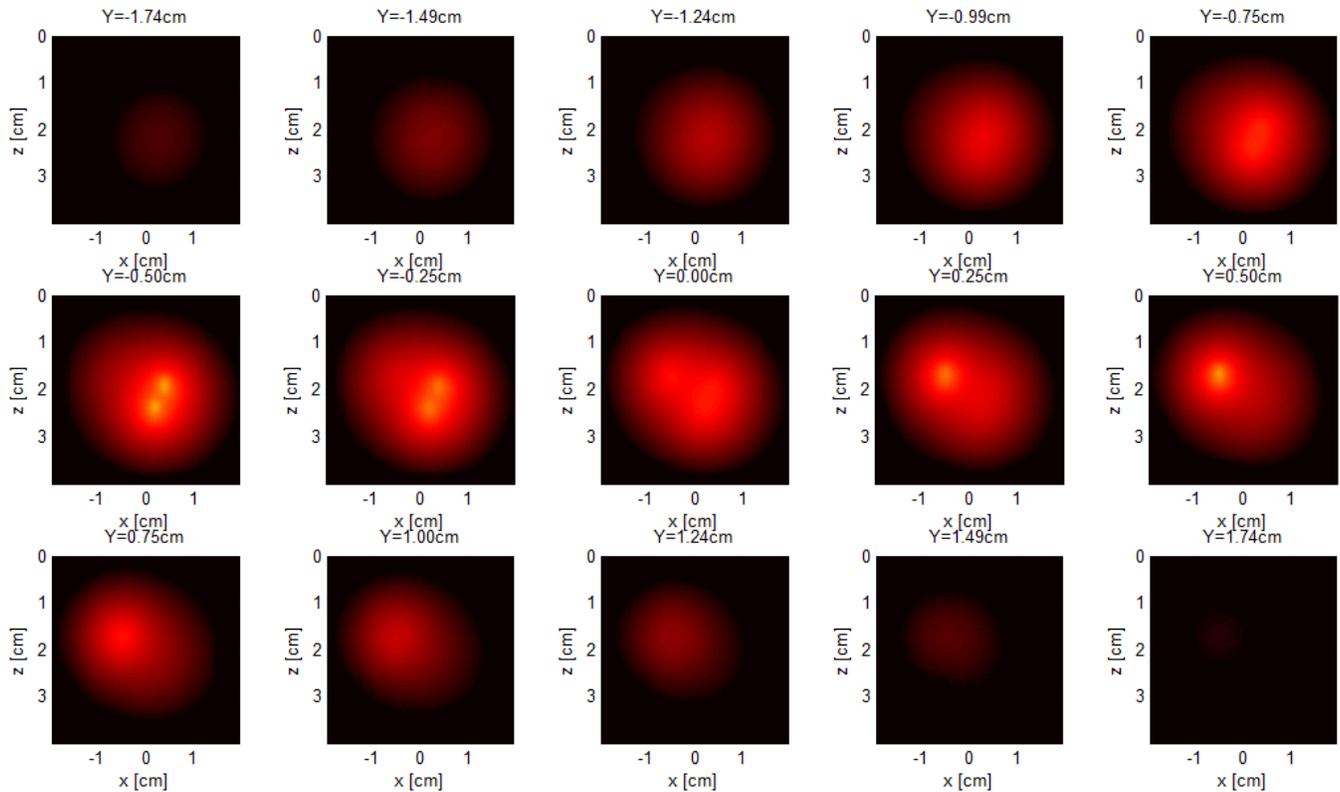


Figura 43. Ritmo de fluencia producido en un medio iluminado con 3 fibras ópticas.

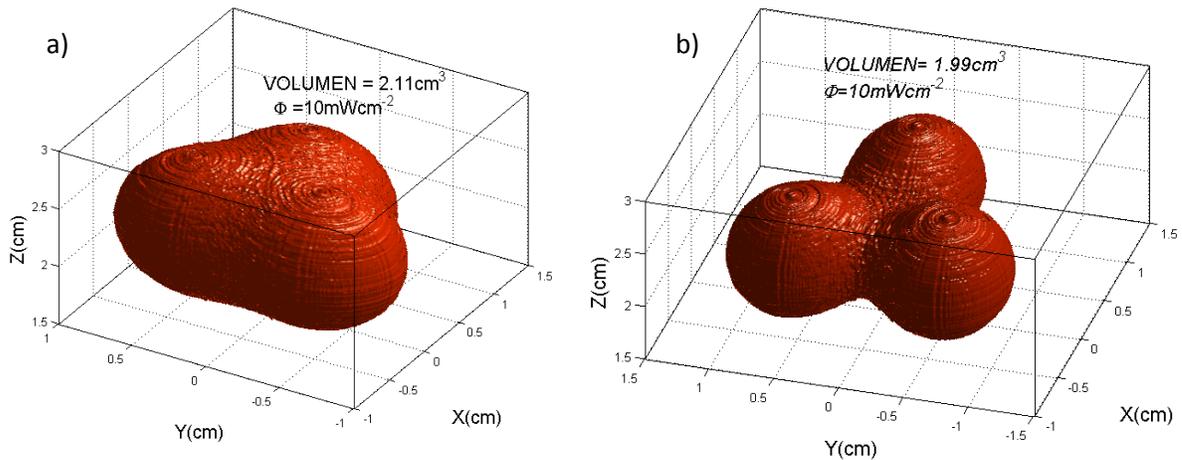


Figura 44. Iso-superficie cerrada de ritmo de fluencia generada a partir de 3 fibras ópticas de iluminación posicionadas en a) $(-0.25, -0.43, 2)$, $(-0.25, 0.43, 2)$ y $(0.5, 0, 2)$; y b) $(-0.35, -0.6, 2)$, $(-0.35, 0.6, 2)$ y $(0.7, 0, 2)$.

Un aspecto importante del algoritmo de Monte Carlo para la propagación radiativa es definir la geometría y el perfil de iluminación de la fuente de luz, pues de ello dependerán las condiciones de inicialización de los fotones: posición y dirección. Para

modelar numéricamente el perfil de irradiación de las fibras ópticas del cable trifurcado se eligió un modelo aproximado. Éste consiste en una fuente de diámetro d con haces divergentes. d es el diámetro del núcleo de la fibra óptica mientras que el ángulo de divergencia θ puede ser calculado a partir del conocimiento de la apertura numérica (NA) de la fibra óptica y del índice de refracción n del medio en el que está inmersa [4] (ver la Ec. 3.13).

$$\theta = \sin^{-1}(NA/n) \quad (3.13)$$

El análisis de las condiciones de lanzamiento (posición y dirección) de los fotones para nuestro modelo se realizó de la siguiente manera.

En primer lugar se asume un haz plano de radio w y potencia unitaria. Entonces la irradiancia $S(r)$ [en W/m^2] de la fuente será

$$S(r) = \begin{cases} \frac{1}{\pi w^2}; & \text{si } r \leq w \\ 0; & \text{si } r > w \end{cases} \quad (3.14)$$

Por otra parte, la FDP $p(r)$ debe satisfacer la siguiente condición,

$$\int_0^w p(r)dr = \int_0^w S(r)2\pi r dr = 1 \quad (3.15)$$

Por lo tanto,

$$p(r) = S(r)2\pi r = \frac{2\pi r}{\pi w^2} = \frac{2r}{w^2} \quad (3.16)$$

Luego, de acuerdo a la Ec. 2.29 relacionamos un número aleatorio ξ con la función de distribución de r para realizar el muestreo de la variable.

$$\xi = \int_0^r p(r)dr = \int_0^r \frac{2r}{w^2} dr = \frac{r^2}{w^2} \quad (3.17)$$

Ahora se despeja r , la variable que define la posición en la que será lanzado el fotón.

$$r = w\sqrt{\xi} \quad (3.18)$$

Por último, si α es el ángulo de divergencia del haz, entonces la dirección θ en la que es lanzado el fotón se asume proporcional a la distancia r , con lo que en $r=0$ los fotones son lanzados en la dirección ortogonal de la superficie de irradiación, y en $r=w$ son lanzados a un ángulo α .

$$\theta = \frac{r}{w} \alpha = \frac{w\sqrt{\xi}}{w} \alpha = \sqrt{\xi} \alpha \quad (3.19)$$

En la Fig. 45 se presenta a manera de comparativa el resultado de la simulación para

4 tipos de haces: gaussiano, divergente, colimado infinitesimal y plano. Cada uno de ellos tiene asociada una función de densidad de probabilidad que define la posición y la dirección con las que cada fotón es inicializado.

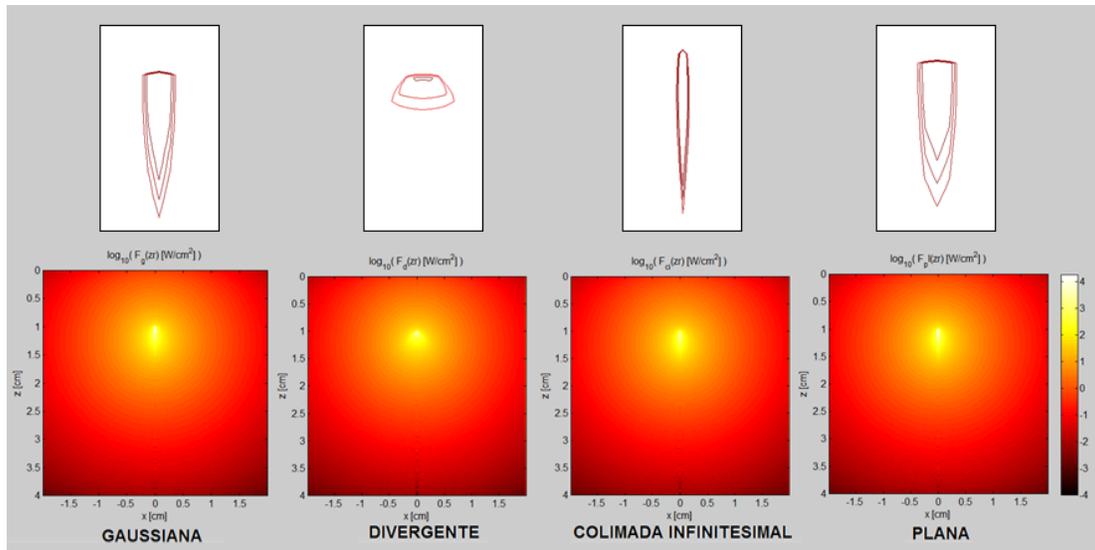


Figura 45. Ritmo de fluencia producido por 4 fuentes con distinto perfil de irradiación. A excepción de la geometría del haz de la fuente, el resto de los parámetros de la simulación son los mismos. En la parte superior de cada gráfica se muestran algunos iso-contornos de ritmo de fluencia muy cerca de la fuente.

3.3.2 Obtención de μ_s y μ_a para la construcción de tejidos sintéticos.

El agente esparcidor empleado fue Intralípido Lipofudin(R) MCT/LCT 10%. Como agente absorbente se usó azul de Metileno en polvo, del cual se disolvió un gramo en agua de modo a obtener 100mL de solución, la cual representa una concentración al 100%. Como matriz del phantom se empleó agua. El procedimiento de preparación de las soluciones y los phantom construidos se presenta en el Apéndice D.

Para determinar el coeficiente de esparcimiento μ_s en función de la concentración de Intralípido, se realizó el procedimiento indicado en la sección 2.3.3.1, en el cual se mide la transmisión que se produce con diferentes concentraciones del absorbente. Para estas mediciones se empleó como fuente luz un láser de HeNe de 4mW de potencia óptica y un fotodetector SD1420. Las concentraciones usadas fueron 0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1 y 1.2%. En la Fig. 46 se grafica la transmisión producida en cada concentración. La curva en rojo representa la recta de ajuste de mínimos cuadrados con pesos. La pendiente de la recta es proporcional al coeficiente de esparcimiento según la Ec. 2.45. El resultado del cálculo del coeficiente de esparcimiento en función de la concentración c del Intralípido en mL/L es el siguiente:

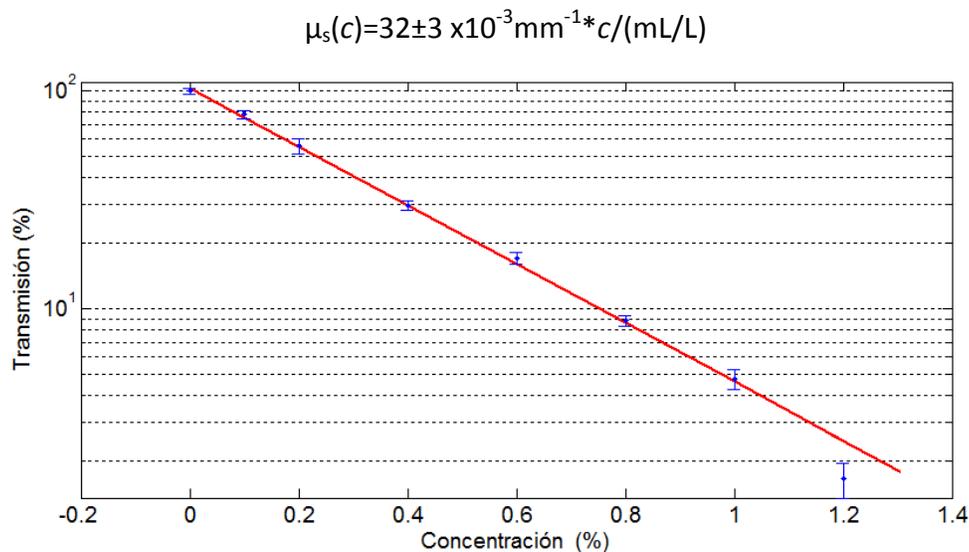


Figura 46. Luz transmitida como función de la concentración de Intralípido.

Un procedimiento similar se realizó para determinar el coeficiente de absorción μ_a del azul de metileno. En este caso se midió la transmisión en concentraciones del 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3 y 0.4%. En la Fig. 47 se muestran las transmisiones y la recta de ajuste de mínimos cuadrados de los datos.

El resultado del cálculo del coeficiente de absorción en función de la concentración c de azul de metileno en mL/L es el siguiente:

$$\mu_a(c) = 133 \pm 5 \times 10^{-3} \text{ mm}^{-1} \cdot c / (\text{mL/L}).$$

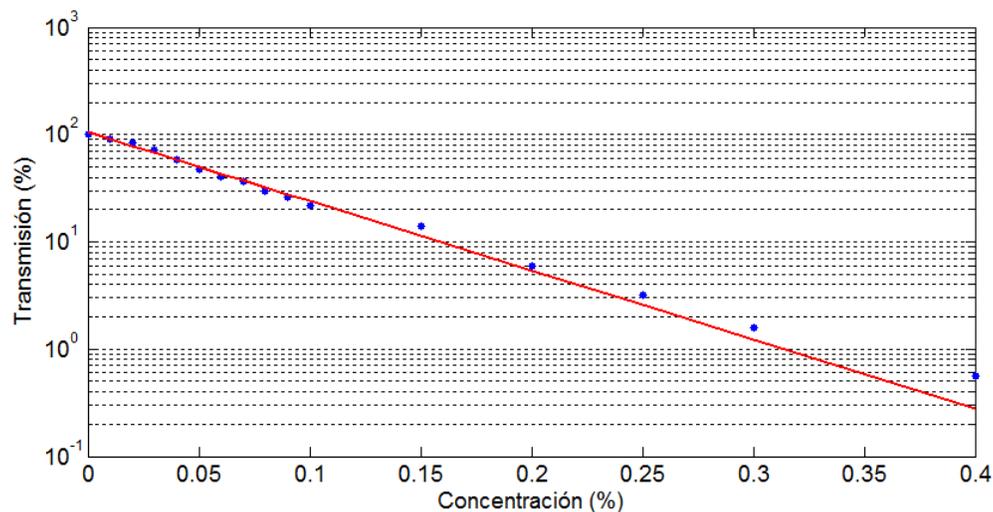


Figura 47. Luz transmitida como función de la concentración de azul de metileno.

Para calcular el coeficiente de anisotropía g se usó el método del absorbente añadido explicado en la sección 2.3.3.1. Para esto se prepararon 6 soluciones con las siguientes características:

- 1) $\mu_a = 0.01\text{mm}^{-1}$, $\mu_s = 1\text{mm}^{-1}$;
- 2) $\mu_a = 0.02\text{mm}^{-1}$, $\mu_s = 1\text{mm}^{-1}$;
- 3) $\mu_a = 0.04\text{mm}^{-1}$, $\mu_s = 1\text{mm}^{-1}$;
- 4) $\mu_a = 0.01\text{mm}^{-1}$, $\mu_s = 1.5\text{mm}^{-1}$;
- 5) $\mu_a = 0.02\text{mm}^{-1}$, $\mu_s = 1.5\text{mm}^{-1}$;
- 6) $\mu_a = 0.04\text{mm}^{-1}$, $\mu_s = 1.5\text{mm}^{-1}$;

En cada una de ellas se midió el ritmo de fluencia $\phi(r)$ con un detector esférico en varios puntos ubicados a una distancia r de la fuente. Ver Fig. 48.

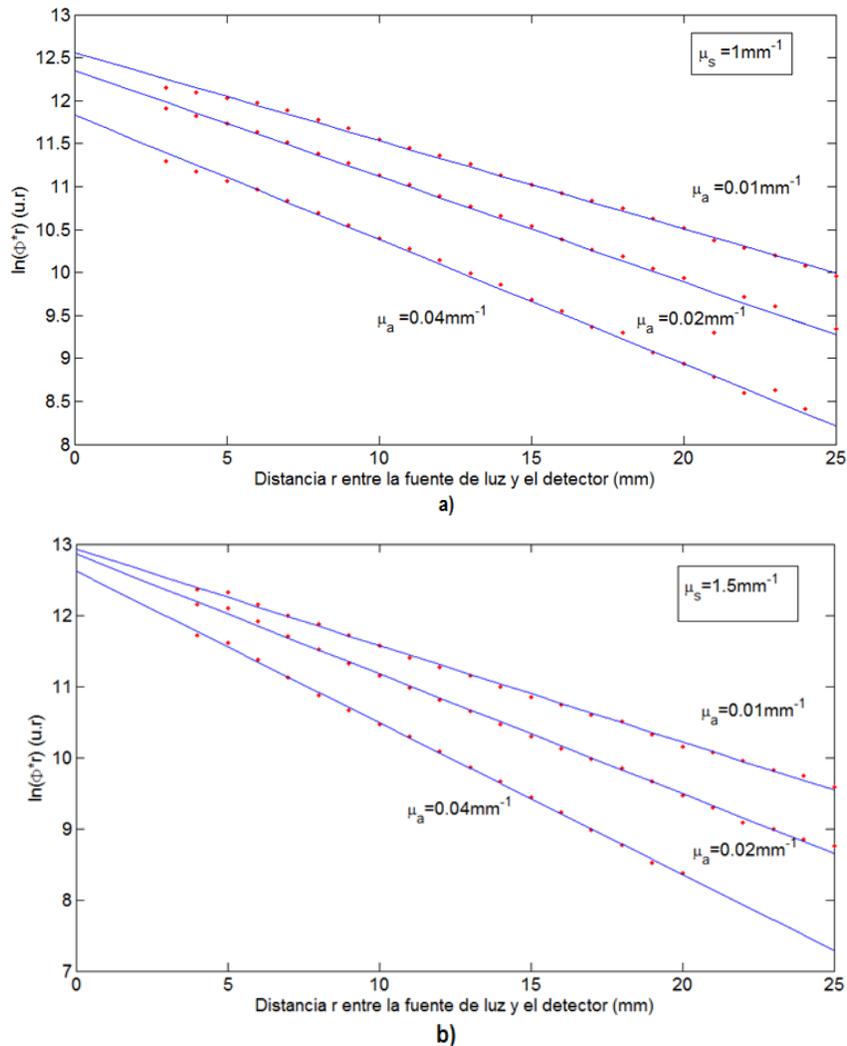


Figura 48. Diagramas de $\ln(\phi(r) * r)$ contra r del ritmo de fluencia detectado para $\mu_s = 1\text{mm}^{-1}$ y para $\mu_s = 1.5\text{mm}^{-1}$.

La pendiente de cada recta es proporcional al coeficiente efectivo de atenuación μ_{eff} según la Ec. 2.46. Una vez obtenido μ_{eff} se pudo calcular g como en la Ec. 2.47. Los resultados se presentan en la tabla 4.

TABLA 4. Coeficiente efectivo de atenuación μ_{eff} y coeficiente de anisotropía g calculados para cada uno de los 6 phantom.

$\mu_s(\text{mm}^{-1})$	$\mu_a(\text{mm}^{-1})$	$\mu_{\text{eff}}(\text{mm}^{-1})$	g
1	0.01	0.1026	0.6591
1	0.02	0.1231	0.7674
1	0.04	0.1446	0.8658
1.5	0.01	0.1356	0.5981
1.5	0.02	0.1685	0.6979
1.5	0.04	0.2133	0.7739

El promedio de g según los datos de la tabla 4 es 7.3. Aunque se suele considerar que el Intralípido es un agente puramente esparcidor, también produce cierta absorción que en la mayoría de los casos suele ser despreciada, pues es mucho más pequeña (del orden de 100 veces) que el esparcimiento del Intralípido y que la absorción del azul de metileno. Sin embargo, para un cálculo más preciso de g , el coeficiente de absorción del Intralípido μ_{a0} ha sido calculado. Para ello se realizaron mediciones del ritmo de fluencia en una solución de Intralípido puro (sin azul de metileno) y se calculó de nuevo μ_{eff} . Luego, en vez de calcular g como se hizo anteriormente, se calculó μ_a resolviendo la Ec. 2.13 tal como se indica en la Ec. 3.20, usando para g el valor promedio obtenido del método del absorbente añadido.

$$\mu_a = \frac{1}{2} \left[-\mu_s(1 - g) \pm \sqrt{(\mu_s(1 - g))^2 + \frac{4}{3}\mu_{\text{eff}}^2} \right] \quad (3.20)$$

El resultado fue

$$\mu_{a0} = 4.5 \times 10^{-5} \text{mm}^{-1}/(\text{mL/L})$$

A través de un proceso iterativo se recalcularon g y μ_{a0} [3] para cada uno de los 6 set de mediciones. El procedimiento fue el siguiente:

- Usar como valores iniciales $\mu_{a0}=4.5 \times 10^{-5} \text{mm}^{-1}/(\text{mL/L})$ y $g=0.73$.
- Calcular g tomando en cuenta la aportación de μ_{a0} ,

$$g = 1 - \frac{(\mu_a + \mu_{a0})}{\mu_s} \left(\frac{\mu_{\text{eff}}^2}{3(\mu_a + \mu_{a0})^2} - 1 \right) \quad (3.21)$$

- Calcular μ_{a0} con la Ec. 3.20 usando el nuevo valor de g .
- Si el error de convergencia tanto para g como para μ_{a0} es mayor al umbral entonces volver al paso (b), si no, terminar el algoritmo y salvar los valores de g y μ_{a0} .

Los resultados se muestran en la tabla 5.

TABLA 5. Coeficiente de absorción μ_{a0} del Intralípido y coeficiente de anisotropía g recalculados a través del algoritmo iterativo.

$\mu_s(\text{mm}^{-1})$	$\mu_a(\text{mm}^{-1})$	$\mu_{\text{eff}}(\text{mm}^{-1})$	$\mu_{a0} \left(\frac{\text{mm}^{-1}}{\text{mL/L}} \right)$	g
1	0.01	0.1026;	4.3×10^{-5}	0.7005
1	0.02	0.1231	5.9×10^{-5}	0.7905
1	0.04	0.1446	10.5×10^{-5}	0.8818
1.5	0.01	0.1356	3.1×10^{-5}	0.6585
1.5	0.02	0.1685	3.1×10^{-5}	0.7298
1.5	0.04	0.2133	4.0×10^{-5}	0.7921

Promediando los datos se tiene que $\mu_{a0} = 5.2 \pm 3 \times 10^{-5}$ y $g = 0.76 \pm 0.08$. Sin embargo, los datos en rojo de la tabla 3 son “sospechosos” pues su desviación con respecto a la media es relativamente grande. Para esto se considera el criterio de Chauvenet para el rechazo de datos, ver Apéndice E, y se eliminan los datos en rojo, luego se recalculan los promedios y los errores:

$$\mu_{a0} = 4.1 \pm 1 \times 10^{-5} \text{mm}^{-1}/(\text{mL/L})$$

$$g = 0.73 \pm 0.06$$

Una vez determinados los parámetros ópticos μ_s , μ_a , μ_{a0} y g , se procedió a construir los phantom para realizar las mediciones del ritmo de fluencia, y de esta manera validar los resultados de la simulación de Monte Carlo.

3.3.2 Medición del ritmo de fluencia en 2D en tejidos sintéticos.

El algoritmo de simulación de Monte Carlo nos proporciona la distribución en 2 dimensiones del ritmo de fluencia $\phi(r,z)$ en un medio turbio iluminado por una fuente. Debido a que la coordenada r equivale a ρ del sistema de coordenadas cilíndrico, entonces se tiene que $\phi(r,z) = \phi(x,z)$ cuando $y=0$. De este modo las mediciones del ritmo de fluencia se realizaron en 2 dimensiones del sistema de coordenadas cartesiano.

Para ello se empleó una mesa de posicionamiento XY controlada por 2 motores a pasos cuyo avance es de 1 milímetro por cada 200 pasos. A esta mesa XY se le adaptó una pieza que sujeta a la fibra óptica con punta esférica detectora. El otro extremo de esta fibra fue conectado a un espectrómetro HR4000 de Ocean Optics® el cual realiza el sensado de los fotones. Para el control de los motores y de la lectura del espectrómetro se programó una interfaz en Labview que permite realizar el desplazamiento automático de los motores capturando lecturas del espectrómetro a cada milímetro de desplazamiento en X y Y. Se empleó una cubeta cúbica de acrílico de 15cm de lado para contener el phantom, y en una de sus paredes laterales se realizó una adaptación para insertar la fibra óptica de iluminación, ver Fig. 49.

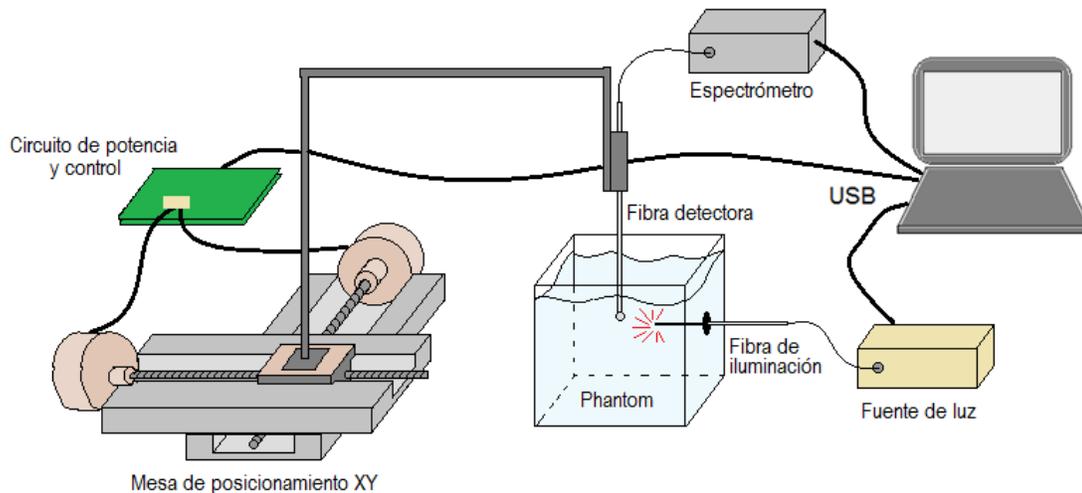


Figura 49. Sistema experimental para la medición del ritmo de fluencia en 2 dimensiones.

La primera medición se realizó bajo las siguientes condiciones: un medio con $\mu_s=15\text{cm}^{-1}$, $\mu_a=0.3\text{cm}^{-1}$, $g=0.73$; una fuente con 5mW de potencia óptica; tiempo de integración del espectrómetro: 9ms. El plano de medición se ubicó a aproximadamente 1mm de distancia de la fibra de iluminación con respecto al eje normal al fondo de la cubeta. En la Fig. 50a se presentan los datos medidos en función de las 2 dimensiones de desplazamiento de la fibra detectora.

Una segunda medición se realizó conservando los parámetros de la primera a excepción del coeficiente de absorción del medio, que en este caso fue el doble, es decir, $\mu_a = 0.6\text{cm}^{-1}$. El resultado de esta medición se presenta en la Fig. 50b.

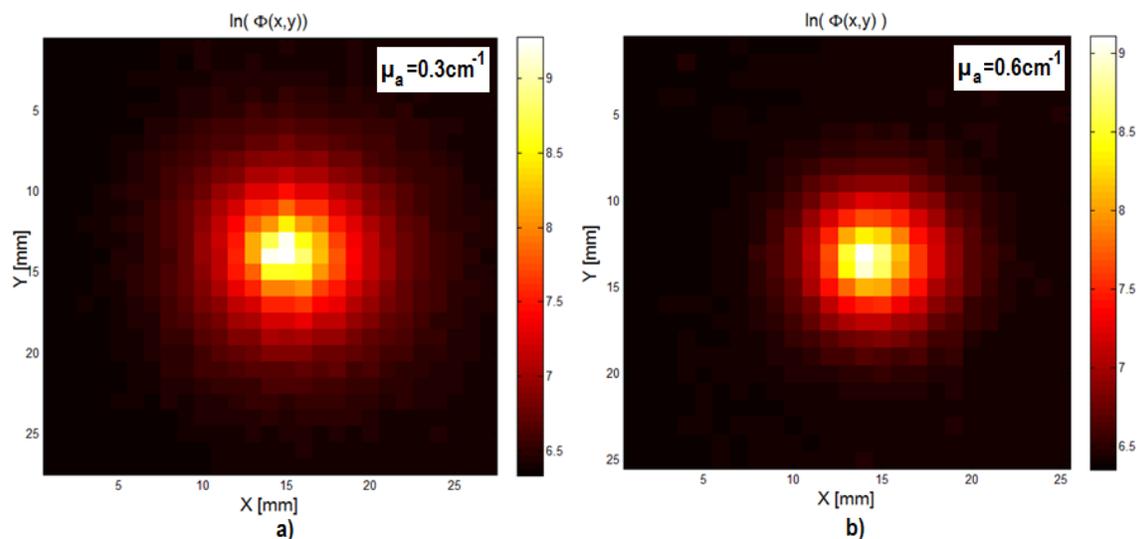


Figura 50. $\ln(\phi(x,y))$ en unidades relativas obtenido a) de la primera medición y b) de la segunda medición.

Posteriormente se realizaron mediciones del ritmo de fluencia producido en el medio iluminado simultáneamente por 2 fuentes, ver Fig. 51. Los parámetros fueron los siguientes:

- Un medio con $\mu_s=15\text{cm}^{-1}$, $\mu_a = 0.4\text{cm}^{-1}$, $g= 0.73$.
- Dos fuentes con 7mW de potencia óptica cada una.
- Tiempo de integración del espectrómetro: 50ms.
- Separación entre fuentes: 2.5cm en el eje Y.

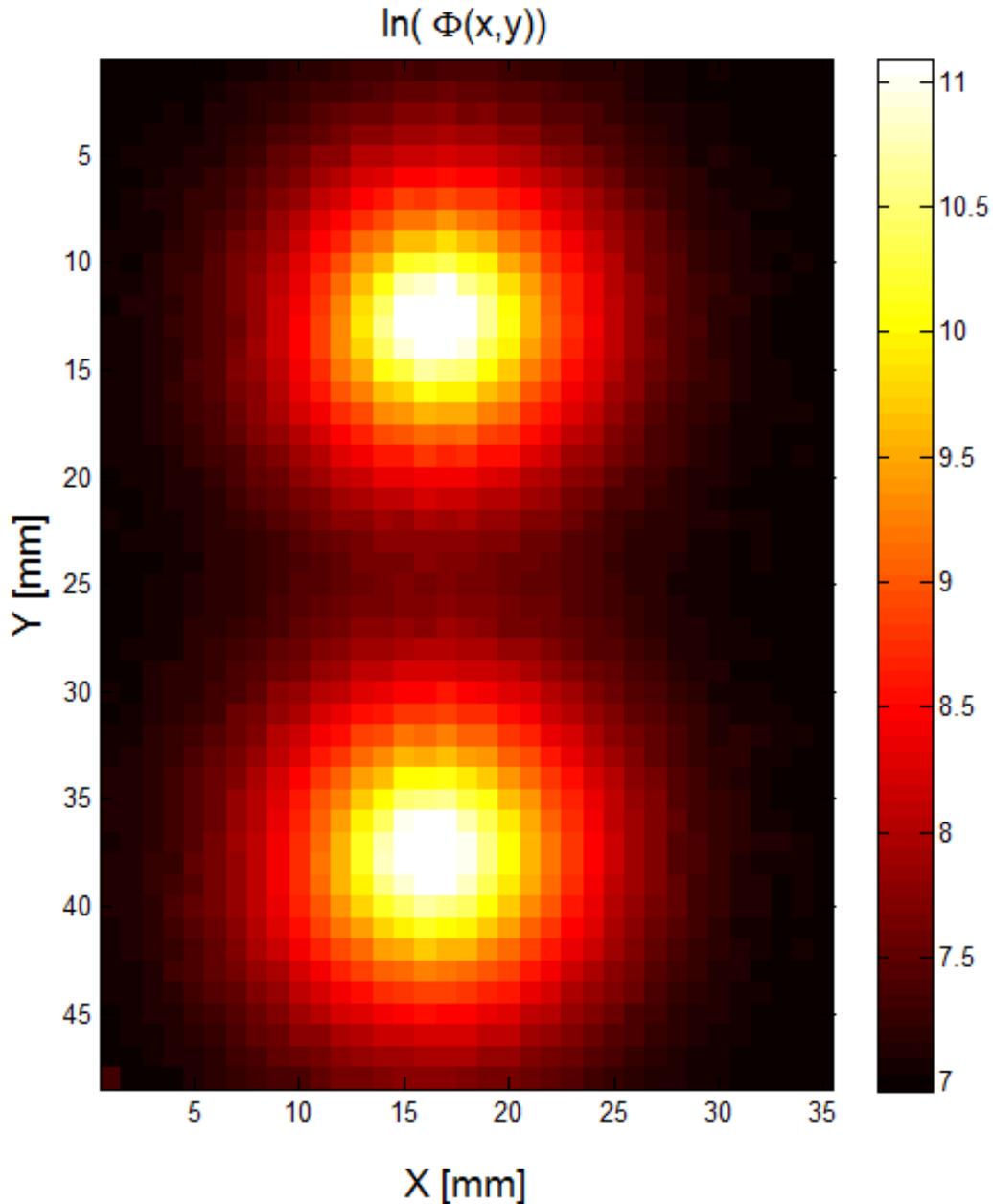


Figura 51. $\ln(\Phi(x,y))$ en unidades relativas para un medio con 2 fuentes de iluminación.

Otra medición del ritmo de fluencia en un medio iluminado por 2 fuentes se realizó con las siguientes condiciones:

- Un medio con $\mu_s=15\text{cm}^{-1}$, $\mu_a = 0.6\text{cm}^{-1}$, $g= 0.73$.
- Dos fuentes de 2.5mW de potencia óptica cada una.
- Tiempo de integración del espectrómetro: 6ms.
- Separación entre fuentes: 2.5cm en el eje Y.

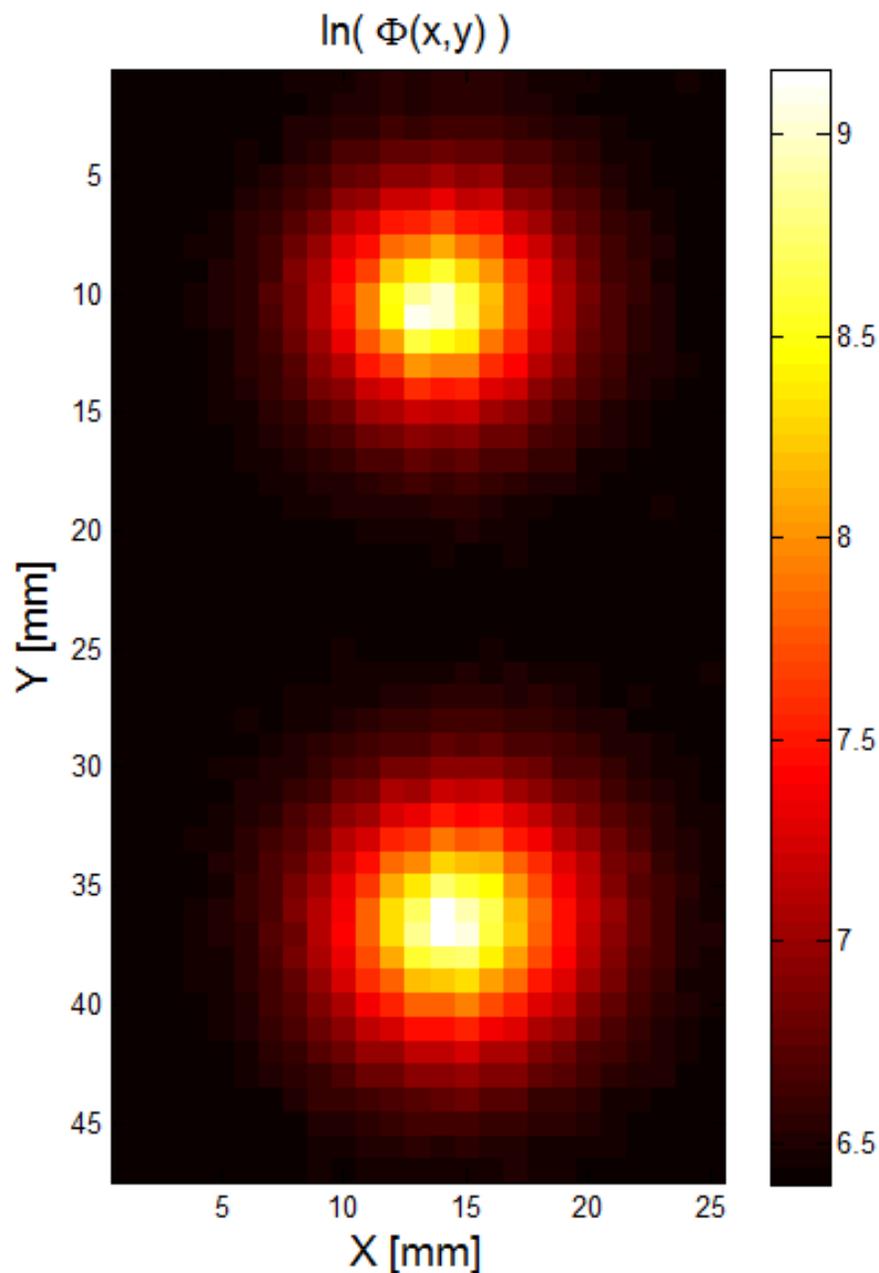


Figura 52. $\ln(\phi(x,y))$ en unidades relativas para un medio con 2 fuentes de iluminación.

El análisis de los resultados se presenta en el siguiente capítulo.

Referencias

1. DAVIDSON R. H. S. et al., *Treatment planning and dose analysis for interstitial photodynamic therapy of prostate cancer*, Phys. Med. Biol. 54 2293 (2009)
2. WANG L. and JACQUES S. L., *Monte Carlo Modeling of Light Transport in Multi-layered Tissues in Standard C*. University of Texas M. D. Anderson Cancer Center (1992)
3. ref L. Wang, S. L. Jacques, *Monte Carlo Modeling of Light Transport in Multi-layered Tissues in Standard C*. University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, 1992
4. SALEH B and TEICH M. *Fundamental of Photonics*. Wiley-Interscience 2nd edition (2007)

CAPÍTULO 4. RESULTADOS

En esta sección se hace una descripción de los resultados que se lograron con el desarrollo del trabajo de tesis.

Primeramente, se logró satisfactoriamente el diseño y la construcción de la fuente de luz para terapia fotodinámica intersticial mediada por 5-ALA (ver Fig. 53).



Figura 53. Fuente de luz láser para TFD intersticial.

Se implementó un circuito regulador de la potencia del diodo láser semiconductor ML520G71, logrando una estabilidad en la potencia de emisión correspondiente a un error relativo del 1%, en pruebas donde el diodo láser operaba continuamente durante 35 minutos al 30% y al 50% de su potencia óptica máxima.

El sistema de control de temperatura implementado permite establecer la temperatura de operación del dispositivo láser a $18 \pm 0.2^\circ\text{C}$, temperatura que fue posible lograr gracias al diseño satisfactorio del sistema de disipación de calor y de la implementación del algoritmo PID. A esta temperatura de operación la banda de emisión del láser se desplaza desde 633 hasta 637nm en función de la de la potencia radiante emitida. A través de esta sintonización por temperatura del diodo láser se consiguió un solapamiento espectral del 100% (ver Fig. 21) con la banda de absorción de la PpIX.

La eficiencia de la fuente de luz es de al menos 60%, y esta eficiencia mínima ocurre cuando el láser opera a su máxima potencia $P_{o,max}$ (ver Fig. 38). Esta eficiencia tiene una dependencia no lineal e inversamente proporcional a la potencia óptica de la fuente. Para comprender lo que esto implica se dará un ejemplo considerando los datos de la Fig. 38. A una potencia $p_1 = P_{o,max}/2$ se tiene una eficiencia aproximada del 75%, lo que significa que la potencia efectiva para producir terapia fotodinámica será $0.75p_1 = 0.75 * P_{o,max}/2 \approx 0.38P_{o,max}$, mientras que $0.25p_1 \approx 0.12P_{o,max}$ no será absorbido por el

fotosensibilizador. Si se duplica la potencia de la fuente, es decir, $p_2=2*p_1=P_o,max$, como a P_o,max la eficiencia es del 63%, se tendrá una potencia efectiva igual a $0.63p_2=0.63P_o,max$, lo cual es alrededor de 1.7 veces mayor (y no 2 veces mayor como podría pensarse) que lo producido con p_1 .

Para prescribir entonces las dosis en la TFD se emplea la potencia efectiva de la fuente de luz, sin embargo, es necesario tomar en cuenta la potencia total que se suministra al tejido para no exceder los umbrales de la dosis luminosa total y prevenir, por ejemplo, daños térmicos en el tejido.

Por otro lado, la potencia máxima de la fuente láser se incrementó de 250mW a 500mW al modificar su temperatura de operación de 25° a 18°C respectivamente. La potencia de la fuente de luz puede ser regulada desde 0mW en pasos discretos de aproximadamente 17mW desde una interfaz codificada en java. Esta interfaz es lanzada a través de una aplicación “.jar” que se ejecuta en cualquier PC, esta última se conecta vía USB con la fuente de luz.

Se construyó también un cable de fibra óptica trifurcado para ser conectado en la fuente de luz, cuyas fibras fueron insertadas y pegadas individualmente en agujas hipodérmicas para permitir la ejecución del procedimiento intersticial. La potencia máxima a la salida de cada fibra es de 15mW, por lo que sumando la potencia de las 3 fibras se tiene que existe una eficiencia de acoplamiento del $3*(15mW)/500mW*100%=9\%$.

Se desarrolló el algoritmo para la simulación de la propagación de los fotones en el tejido a través del método de Monte Carlo. Para esto se modificó el algoritmo codificado en C por Wang y Jacques (ver ref. [2] del cap. 3) anexando una función para la inicialización de la posición y dirección de los fotones, de tal forma que se simula que los fotones son lanzados desde una fuente de diámetro d con una densidad de fotones uniforme en el área de emisión, y cuyos haces son divergentes. El algoritmo arroja como resultado una matriz ϕ de 2 dimensiones de la distribución espacial del ritmo de fluencia, donde cada elemento $\phi[i_r, i_z]$ es el ritmo de fluencia en la coordenada (r, z) . La presentación gráfica del ritmo de fluencia se logró a través de un algoritmo desarrollado en Matlab, que toma los datos resultantes del algoritmo programado en C, donde se pueden superponer varias fuentes simulando la iluminación multifibra de la TFD intersticial.

Las mediciones del ritmo de fluencia en tejidos sintéticos permiten proporcionar una herramienta para la validación o invalidación del modelo de simulación, para ello la distribución espacial del ritmo de fluencia obtenida de las simulaciones fue comparada con los datos de las mediciones en phantom.

En primer lugar se simuló un medio que se corresponde con el sistema experimental del que se obtuvieron los datos de la Fig. 52a. Los parámetros de la simulación fueron los siguientes:

- $\mu_s=15\text{cm}^{-1}$, $\mu_a = 0.3\text{cm}^{-1}$, $g= 0.73$.
- Potencia de la fuente (P)=15mW
- Número de fotones (N)=1 000 000
- Diámetro de la fuente (d)=400 μm
- Ángulo de divergencia de los haces de la fuente (θ)=13°
- Longitud de cada elemento de la rejilla $dz=dr=100\mu\text{m}$

El ángulo de divergencia θ se calculó como lo indica la Ec. 3.13 para una fibra óptica con apertura numérica $NA=0.3$ inmersa en un medio con índice de refracción $n=1.33$. El resultado de la simulación se presenta en la Fig. 54. La escala de colores de cada una de las imágenes fue ajustada a los valores máximos de sus datos. La Fig. 54a corresponde a la distribución del ritmo de fluencia en el plano en que se encuentra la fuente (plano $XZ_{Y=0}$) por ello se observa que la luz está fuertemente direccionada hacia abajo (dirección hacia la que irradia la fuente). La Fig. 54b corresponde a un plano alejado de la fuente una distancia de 1.1mm en el eje Y (plano $XZ_{Y=0.11\text{cm}}$). Esa distancia es lo suficientemente grande para que los fotones en su recorrido experimenten varios eventos de esparcimiento al colisionar con las partículas esparcidoras del medio y por ello se vuelve difusa la radiancia. La Fig. 54c corresponde a los datos medidos en un medio con características similares.

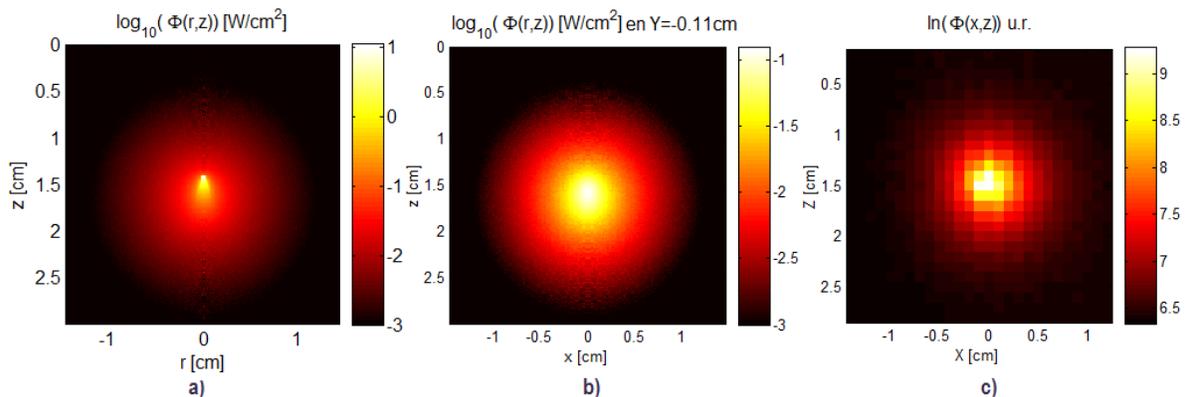


Figura 54. Ritmo de fluencia a) simulado y en el plano de la fuente, b) simulado y en el plano XZ en $Y=1.1\text{mm}$, c) medido en el plano XZ en $Y=1\text{mm}$. $\mu_a=0.3\text{cm}^{-1}$.

Para proceder con el análisis de los datos se asume la hipótesis de que la distribución espacial del ritmo de fluencia tanto en el medio experimental como en el medio simulado se aproxima a la solución de la ecuación de transporte (en aproximación al modelo de difusión) para un medio turbio iluminado con una fuente puntual isotrópica. Esa solución, que está expresada en la Ec. 2.25, se ilustra en la Fig. 55.

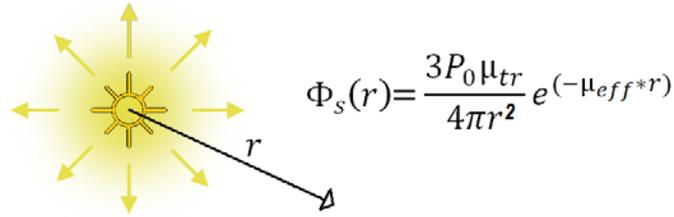


Figura 55. Ritmo de fluencia aproximado para un medio altamente esparcador.

Como ya se había mencionado en la sección 2.3.2.1, esta ecuación se vuelve válida para medios donde predomina el esparcimiento sobre la absorción, es decir, donde $\mu_s' \gg \mu_a$, y para problemas cuyas dimensiones son más grandes que el camino óptico libre promedio $1/\mu_t$. En este caso se verifica que $\mu_s' = \mu_s(1-g) = 15\text{cm}^{-1} \cdot (1-0.73) \approx 4\text{cm}^{-1}$ es mucho mayor que $\mu_a = 0.3\text{cm}^{-1}$, y que el camino óptico libre promedio $1/\mu_t = 1/(\mu_s + \mu_a) = 1/(15\text{cm}^{-1} + 0.3\text{cm}^{-1}) \approx 0.07\text{cm}$ es mucho menor que las dimensiones del sistema experimental y del simulado.

Habiendo asumido esta hipótesis se procedió a ajustar los datos medidos y simulados a una función de la forma $f(r) = Ae^{-br}/r^2$, y a comparar estos ajustes con las curvas obtenidas por el método analítico. Primeramente se explicará el procedimiento de ajuste de los datos obtenidos experimentalmente.

A través de las mediciones se obtuvo la distribución espacial del ritmo de fluencia $\Phi(x,z)_{Y=0.1\text{cm}}$ en el plano XZ a una distancia $L=0.1\text{cm}$ de la fuente de luz. Al aproximar los datos a la función $f(r)$ del párrafo anterior se tiene lo siguiente,

$$\Phi(x,z)_{Y=0.1\text{cm}} \approx \frac{Ae^{-br}}{r^2} = \frac{Ae^{-b\sqrt{x^2+z^2+L^2}}}{\sqrt{x^2+z^2+L^2}^2} \quad (4.1)$$

El ajuste de los datos se realizó a través de la aplicación de Matlab denominada *cftool*, con la cual sólo es posible ajustar datos a funciones de una sola dimensión, por lo que se tomaron 4 vectores de datos:

$$\Phi[x]_{Y=0.1\text{cm}, Z=z_0}; \quad x_{\min} \leq x \leq 0; \quad (4.2a)$$

$$\Phi[x]_{Y=0.1\text{cm}, Z=z_0}; \quad 0 \leq x \leq x_{\max}; \quad (4.2b)$$

$$\Phi[z]_{Y=0.1\text{cm}, x=0}; \quad z_{\min} \leq z \leq z_0; \quad (4.2c)$$

$$\Phi[z]_{Y=0.1\text{cm}, x=0}; \quad z_0 \leq z \leq z_{\max}; \quad (4.2d)$$

donde z_0 es la posición en z del elemento $\Phi[x, z]$ máximo, es decir, donde se localiza la fuente de luz. Se obtuvo entonces un vector promedio de esos 4 vectores y se procedió a calcular los parámetros A y b de la función $f(r)$ que se ajusta a ese vector de datos. Nótese que el parámetro b representa el coeficiente efectivo de atenuación μ_{eff} del medio según la Ec. 2.25.

En la Fig. 56 se han graficado los datos correspondientes a los vectores de la Ec. 4.2. y el vector promedio de esos 4 vectores.

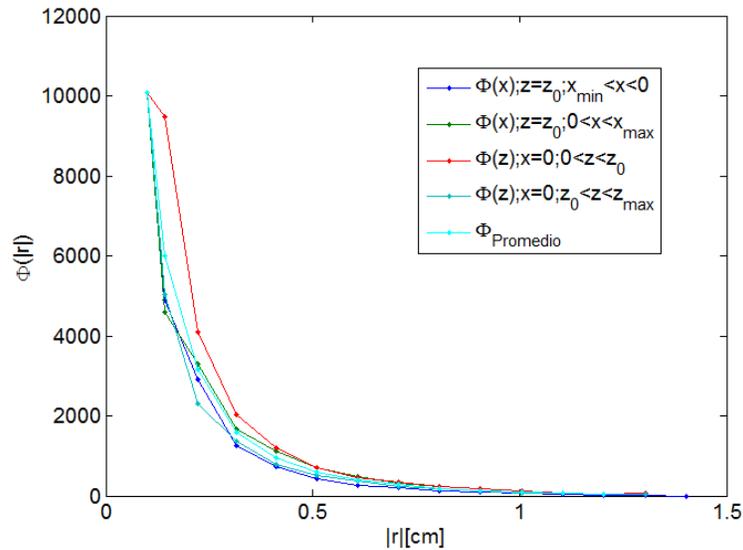


Figura 56. Ritmo de fluencia en función de $|r|$ medido experimentalmente para un medio con $\mu_a=0.3 \text{ cm}^{-1}$.

Una distribución completamente isotrópica del ritmo de fluencia implicaría que las curvas de la Fig. 56 fueran iguales entre sí.

El mismo procedimiento se realizó para los datos obtenidos de la simulación en el plano $XZ_{Y=0.11\text{cm}}$. Los resultados se presentan en la Fig. 57.

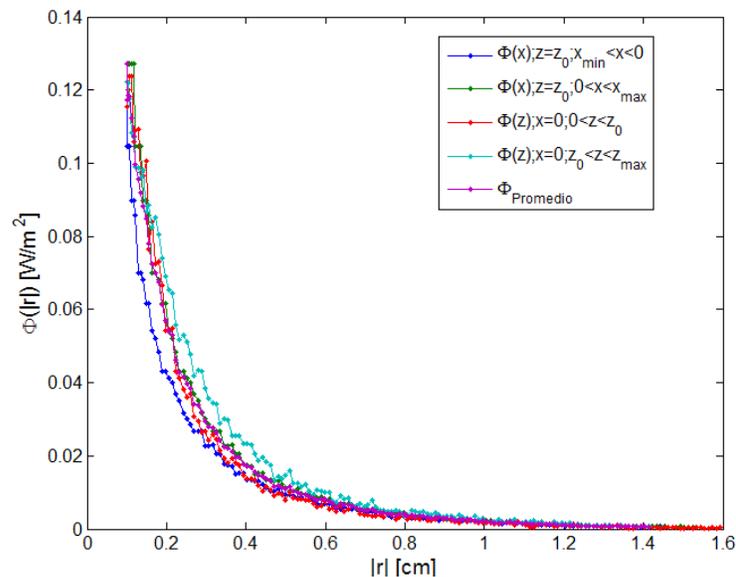


Figura 57. Ritmo de fluencia en función de $|r|$ obtenido de la simulación para un medio con $\mu_a=0.3 \text{ cm}^{-1}$.

La Ec. 2.25 es válida para distancias r mayores a la profundidad de penetración efectiva δ_{eff} del medio. δ_{eff} es calculado como la inversa del coeficiente efectivo de atenuación μ_{eff} expresado en la Ec. 2.13. En este caso $\delta_{\text{eff}} = 1/\mu_{\text{eff}} \approx 1/1.98 \text{ cm}^{-1} \approx 0.5 \text{ cm}$, por lo que el ajuste

se realizó para los datos (experimentales y simulados) obtenidos a partir de $r=5\text{mm}$. Los datos y sus curvas de ajuste se muestran en la Fig. 58. El parámetro A fue modificado de tal manera que todos los datos están en la misma escala.

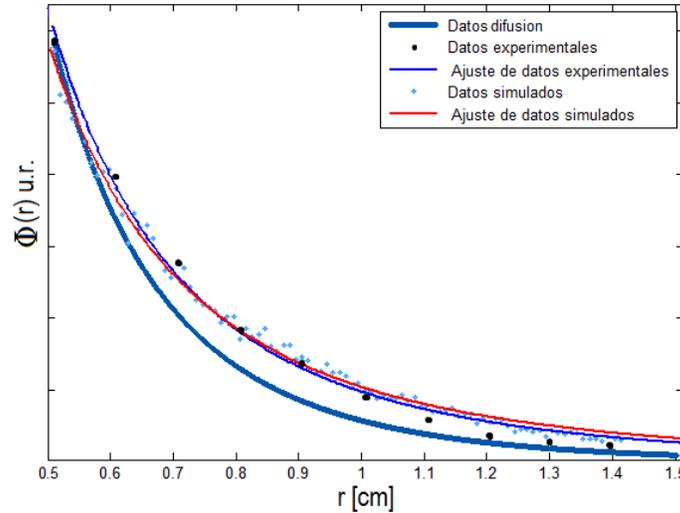


Figura 58. Ritmo de fluencia en función de r , obtenido de las mediciones experimentales, de la simulación, y del cálculo analítico de la Ec. 2.25. $\mu_a=0.3\text{cm}^{-1}$.

Un segundo análisis se realizó para otro medio cuyo coeficiente de absorción μ_a se incrementó al doble con respecto al caso presentado hasta ahora, es decir, $\mu_a=0.6\text{cm}^{-1}$ para este nuevo sistema. Los parámetros de la simulación de Monte Carlo fueron los siguientes:

- $\mu_s=15\text{cm}^{-1}$, $\mu_a = 0.6\text{cm}^{-1}$, $g= 0.73$.
- Potencia de la fuente (P)=15mW
- Número de fotones (N)=1 000 000
- Diámetro de la fuente (d)=400 μm
- Ángulo de divergencia de los haces de la fuente (θ)=13°
- Longitud de cada elemento de la rejilla $dz=dr=100\mu\text{m}$

Los resultados de la simulación se muestran en la Fig. 59. Se presenta la distribución del ritmo de fluencia en el plano $XZ_{Y=0}$ (ver Fig. 59a) y $XZ_{Y=0.11\text{cm}}$ (ver Fig. 59b). En figura 59.c se presentan las mediciones experimentales correspondientes al medio simulado.

De la misma forma que se hizo anteriormente, se tomaron 4 vectores de la matriz de los datos experimentales según la Ec. 4.2 y se graficaron en la Fig. 60, de tal manera que el ritmo de fluencia se grafica en dependencia de $|r|$. El vector promedio fue tomado posteriormente para realizar el ajuste de la función $f(r)$. De manera análoga se graficaron 4 curvas de $\phi(|r|)$ más la curva promedio de ellas obtenidas de los datos de la simulación en el plano $XZ_{Y=0.11\text{cm}}$. Esas curvas se muestran en la Fig. 61.

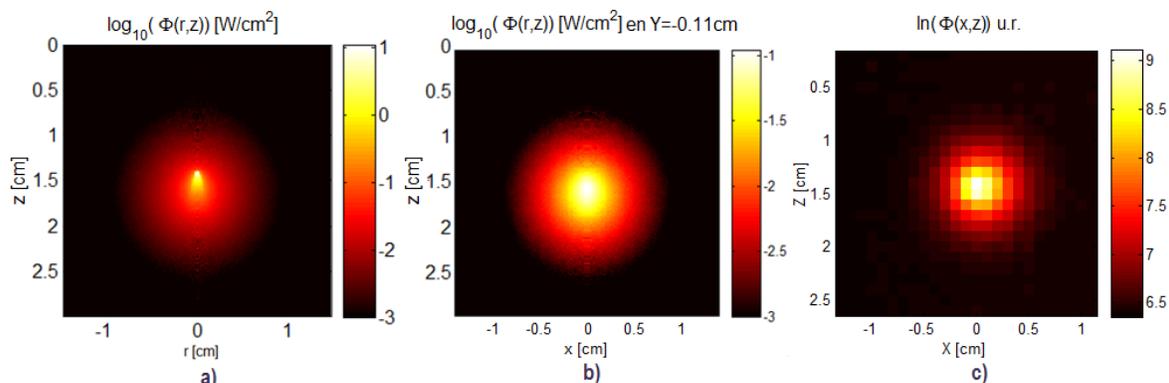


Figura 59. Ritmo de fluencia a) simulado y en el plano de la fuente, b) simulado y en el plano XZ en $Y=1.1\text{mm}$, c) medido en el plano XZ en $Y=1\text{mm}$. $\mu_a=0.6\text{cm}^{-1}$.

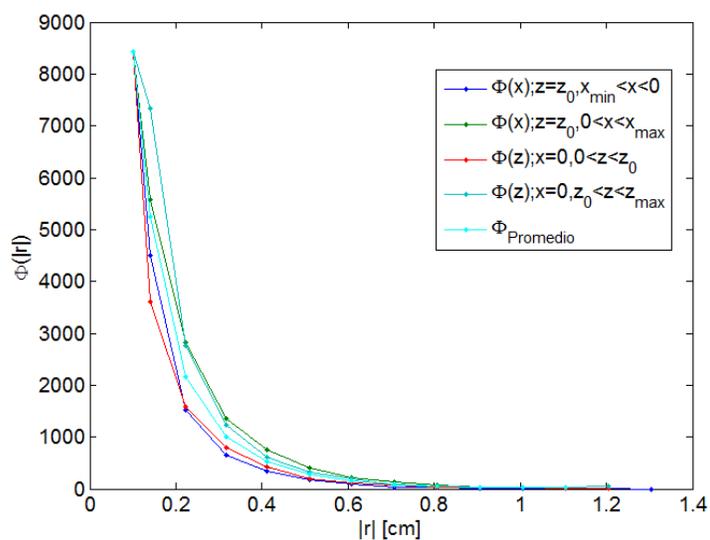


Figura 60. Ritmo de fluencia en función de $|r|$ medido experimentalmente para un medio con $\mu_a=0.6\text{cm}^{-1}$.

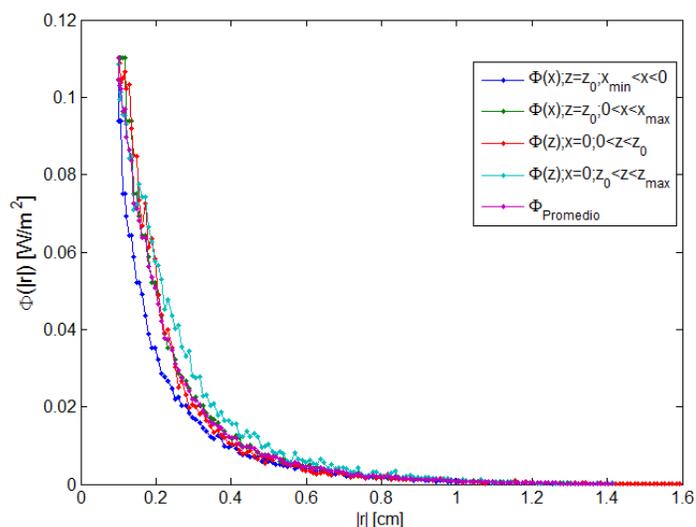


Figura 61. Ritmo de fluencia en función de $|r|$ obtenido de la simulación para un medio con $\mu_a=0.6\text{cm}^{-1}$.

Se verifica la validez del modelo de difusión en este sistema. $\mu_s' = \mu_s(1-g) = 15\text{cm}^{-1} * (1-0.73) \approx 4\text{cm}^{-1}$ es mucho mayor que $\mu_a = 0.6\text{cm}^{-1}$, y el camino óptico libre promedio $1/\mu_t = 1/(\mu_s + \mu_a) = 1/(15\text{cm}^{-1} + 0.6\text{cm}^{-1}) \approx 0.06\text{cm}$ es mayor a las dimensiones del sistema. En seguida se calculó la profundidad de penetración efectiva δ_{eff} del medio para descartar los datos $\phi(r)$ con $r < \delta_{\text{eff}}$ y entonces proceder con el ajuste. En este caso $\delta_{\text{eff}} = 1/\mu_{\text{eff}} \approx 1/2.89\text{cm}^{-1} \approx 0.35\text{cm}$, por lo que se tomaron los datos (experimentales y simulados) obtenidos a partir de $r = 4\text{mm}$. Los datos y sus curvas de ajuste se muestran en la Fig. 62. El parámetro A fue modificado de tal manera que todos los datos quedaron en la misma escala.

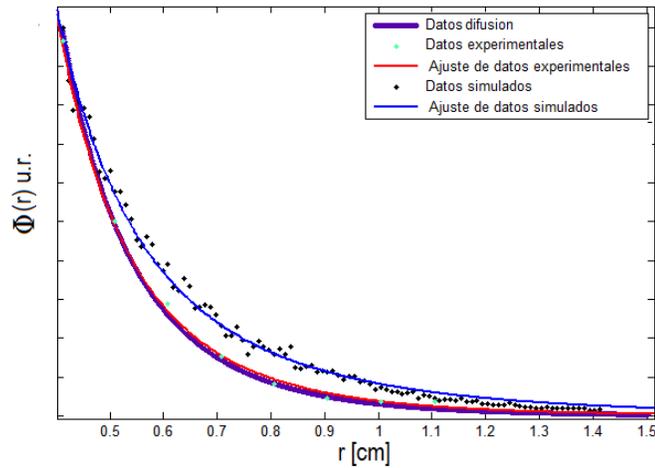


Figura 62. Ritmo de fluencia en función de r , obtenido de las mediciones experimentales, de la simulación, y del cálculo analítico de la Ec. 2.25. $\mu_a = 0.6\text{cm}^{-1}$.

Los parámetros b obtenidos de las curvas de ajuste de las Fig. 57 y 62 se dan en la tabla 6. Si la hipótesis de que la distribución espacial del ritmo de fluencia se aproxima al modelo de difusión es cierta, entonces el parámetro b debe tener un valor aproximado al coeficiente efectivo de atenuación μ_{eff} del medio, según lo expresa la Ec. 2.25.

TABLA 6. Coeficiente efectivo de atenuación μ_{eff} (en cm^{-1}) calculado a partir de 3 métodos: de simulación, experimental y analítico.

μ_a	0.3cm^{-1}	0.6cm^{-1}
MÉTODO		
Simulación (Monte Carlo)	0.7 ± 0.1	1.2 ± 0.1
Medición experimental	1.0 ± 0.3	2.5 ± 0.4
Analítico	1.98	2.89

Todas las curvas, las obtenidas de la simulación, de las mediciones y de la solución analítica se agruparon en la Fig. 62. El parámetro A fue escalado en la misma proporción para los datos con $\mu_a = 0.3$ y $\mu_a = 0.6$.

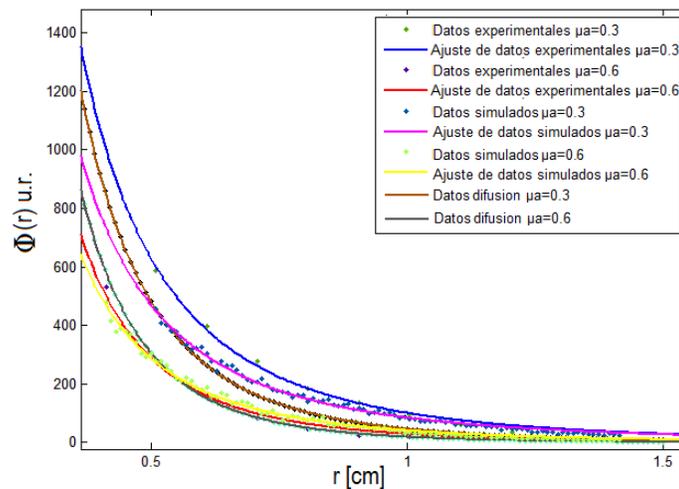


Figura 63. Ritmo de fluencia en función de r , obtenido de las mediciones experimentales, de la simulación, y del cálculo analítico de la Ec. 2.25. $\mu_a=0.6\text{cm}^{-1}$.

4.1 DISCUSIÓN

Cuando el albedo $\alpha=\mu_s/(\mu_s+\mu_a)$ que caracteriza a un medio es cercano a la unidad, lo que significa que el esparcimiento predomina sobre la absorción, entonces el modelo de difusión ofrece una buena aproximación para el cálculo del ritmo de fluencia. En la mayoría de los tejidos se satisface esta condición, tal y como se puede corroborar con los datos de la tabla 2, de los cuales se obtiene que el albedo más pequeño pertenece al tumor de mama, en este caso $\alpha=0.9929$. Por otro lado, la aproximación de difusión es válida a distancias alejadas de fuentes y fronteras, es decir, donde $r>\delta_{\text{eff}}$. Nuevamente se hace uso de los datos de la tabla 2 para calcular la profundidad de penetración máxima suponiendo un coeficiente de anisotropía $g=0.7$, el cual es un valor típico en los tejidos, y se obtiene $\delta_{\text{eff}}=0.27\text{cm}$, que pertenece nuevamente al tumor de mama, lo que quiere decir que nuestro modelo de difusión para ese tejido sería válido para distancias más allá de los 2.7mm, aunque en la mayoría de los tejidos δ_{eff} es del orden de las centenas de μm .

Los tejidos sintéticos usados en las mediciones fueron construidos con un albedo y un coeficiente de atenuación efectiva relativamente bajos para analizar los casos límite. Con esto se asume la hipótesis de que la precisión de las simulaciones en sistemas cuyas propiedades ópticas se asemejen a un tejido real será mucho mayor que en los casos aquí analizados.

En las pruebas se analizaron únicamente 2 casos:

$$\text{Caso1: } \mu_a=0.3 \text{ cm}^{-1}, \mu_s=15 \text{ cm}^{-1}, g=0.73 \Rightarrow \mu_{\text{eff}}=1.98 \text{ cm}^{-1}, \delta_{\text{eff}}=0.50 \text{ cm}, \alpha=0.98$$

$$\text{Caso2: } \mu_a=0.6 \text{ cm}^{-1}, \mu_s=15 \text{ cm}^{-1}, g=0.73 \Rightarrow \mu_{\text{eff}}=2.89 \text{ cm}^{-1}, \delta_{\text{eff}}=0.35 \text{ cm}, \alpha=0.96$$

Una medida cuantitativa de la similitud entre los datos medidos y la teoría de la aproximación de difusión se hizo a través del cálculo del coeficiente efectivo de atenuación μ_{eff} que predicen los datos medidos cuando son ajustados a la función del ritmo de fluencia de la teoría de la aproximación de difusión (Ec. 2.25). Según los datos de la tabla 6 el error relativo en la predicción de μ_{eff} para cada caso es el siguiente:

$$\text{Caso1: } |1.0 \text{ cm}^{-1}/1.98 \text{ cm}^{-1} - 1| * 100\% = 50\%$$

$$\text{Caso2: } |2.5 \text{ cm}^{-1}/2.89 \text{ cm}^{-1} - 1| * 100\% = 13\%$$

Por otro lado, el método que se ha propuesto para calcular la distribución espacial del ritmo de fluencia en el tejido es el método numérico de Monte Carlo para la simulación del transporte de los fotones en el tejido. Este método suele ofrecer una mejor precisión, incluso en casos donde la aproximación de difusión no es aplicable. Sin embargo, este método requiere el modelado numérico de la fuente de luz, pues los fotones deben ser inicializados con una posición y dirección de lanzamiento. Debido a que el corte en cuña que tienen las fibras ópticas que se usaron durante los experimentos resultó complicado de modelar se eligió una geometría aproximada: la de una fuente de haces divergentes con simetría cilíndrica. En este caso los datos también fueron ajustados según la Ec. 4.1 y se calculó μ_{eff} a partir de los datos de la simulación. Según los datos de la tabla 6 el error relativo entre el μ_{eff} obtenido de la simulación y de las mediciones es el siguiente:

$$\text{Caso1: } |0.7 \text{ cm}^{-1}/1 \text{ cm}^{-1} - 1| * 100\% = 30\%$$

$$\text{Caso2: } |1.2 \text{ cm}^{-1}/2.5 \text{ cm}^{-1} - 1| * 100\% = 52\%$$

Tanto los datos experimentales como los simulados presentan una desviación grande con respecto a los datos obtenidos analíticamente, con lo cual, hasta esta instancia, no se puede determinar la validez o invalidez de los modelos que se eligieron para describir la distribución espacial del ritmo de fluencia en el tejido.

CONCLUSIONES

Se construyó un sistema de irradiación empleando un diodo láser de potencia cuyo espectro de emisión se traslapa con la banda-IV de absorción de la PpIX para TFD intersticial utilizando ácido 5 aminolevulínico.

El sistema de control de la temperatura de operación del láser semiconductor eliminó las inestabilidades en su espectro de emisión. Las variaciones de la potencia radiante emitida fueron menores al 1% en pruebas de estabilidad, con lo cual se satisface el estándar de calibración de la sección 2.2.3.1 del reporte 88 de la AAPM que permite fluctuaciones de hasta 5%/hora. La emisión espectral del láser quedó acotada entre 633 y 637 nm. El solapamiento espectral entre el espectro de la fuente de luz y el fotosensibilizador es cercano al 100%, con lo cual se satisface el estándar de calibración de la sección C.1 del reporte 88 de la AAPM que exige un solapamiento mayor al 90%.

Se desarrolló un algoritmo de simulación basado en el método de Monte Carlo para la propagación radiativa en un medio turbio (tejido) iluminado simultáneamente por varias fuentes. El objetivo de este algoritmo es determinar la distribución de la radiación óptica en 3 dimensiones cuando se realiza un procedimiento de TFD intersticial multifibra.

Se desarrolló un tejido sintético para comparar la distribución de la radiación predicha por el Método de Monte Carlo con la medición experimental en este tejido. Para ello se construyó un primer prototipo de cable de fibra óptica trifurcado y se compararon los datos de mediciones realizadas en tejido sintético con los datos obtenidos de la simulación.

RECOMENDACIONES PARA TRABAJO A FUTURO

En esta sección se realizan algunas propuestas que dan continuación al desarrollo y mejora de este proyecto. La TFD intersticial es un tema multidisciplinario, de reciente desarrollo y complejo, por lo que da lugar a mucho material de investigación, sin embargo aquí sólo se menciona aquello que podría ser visualizado como un desarrollo próximo.

Una característica importante de un sistema de irradiación y que en este proyecto no fue tomada en cuenta es la *eficiencia de acoplamiento* o *eficiencia de transmisión*, es decir, la relación entre la potencia acoplada a la fibra óptica y la potencia emitida por la fuente. A pesar de que se trata de tecnología láser, cuando ésta es de semiconductor presenta una emisión con una divergencia angular muy grande que vuelve necesario el uso de alguna óptica correctiva. El reporte 88 de la AAPM sugiere que en la TFD las pérdidas de acoplamiento entre la fibra y la fuente deben ser menores al 30%, por lo que sería necesario el diseño e implementación de un sistema óptico que permita enfocar los haces en la fibra óptica.

Por otro lado, se sugiere establecer criterios que permitan determinar la validación del algoritmo de simulación de la propagación radiativa en el tejido, pues aunque se compararon los resultados de la simulación con las mediciones no se definieron parámetros que validaran el uso de ese algoritmo en las prescripciones de las dosis luminosas en la TFD intersticial.

El algoritmo de simulación desarrollado representa un primer avance de lo que podría ser parte del algoritmo para el plan de tratamiento de la TFD, es decir, un algoritmo que sea capaz no sólo de calcular la distribución luminosa sino capaz de proponer las posiciones y potencias de las fibras ópticas de tal manera que se provea una dosis uniforme en todo el tejido tumoral respetando las dosis de umbral mínimas y máximas. En primera instancia significaría un buen avance poder delimitar la región tumoral estableciendo fronteras y añadiendo los efectos de reflexión que se producirían en ellas.

En cuanto a la fuente de luz, algunas mejoras podrían incorporarse, como incrementos más finos de la potencia óptica del láser y la programación del algoritmo de control PID de temperatura directamente en el microcontrolador de la fuente de luz y con ello poder prescindir de la PC.

APÉNDICES

A. Procedimiento para la selección del TEC y diseño de un sistema de enfriamiento

1.-Estimar la temperatura de la superficie caliente del módulo de Peltier.

Si, por ejemplo, la temperatura ambiente es 25°C, se puede partir estableciendo $T_h = 50^\circ\text{C}$.

2.-Determinar ΔT .

Para esto se debe estimar la magnitud de la carga térmica P_c que será removida, y determinar a qué valor se desea establecer la temperatura T_c en el lado frío del TEC. Suponiendo que se desean remover 20W de calor a 15°C. Como $T_h = 50^\circ\text{C}$ entonces $\Delta T = 50^\circ\text{C} - 15^\circ\text{C} = 35^\circ\text{C}$.

3.-Determinar el voltaje requerido.

Para esto se uso de la gráfica de ΔT contra P_c proporcionada por el fabricante para un modelo cualquiera de TEC, ver Fig. A1. En esta gráfica se ilustran varias curvas en dependencia del voltaje de alimentación. A manera de ejemplo se ha señalado con flechas verdes el punto de operación de acuerdo a los datos supuestos en los puntos 1 y 2, para ese caso el voltaje de alimentación debe ser 10V.

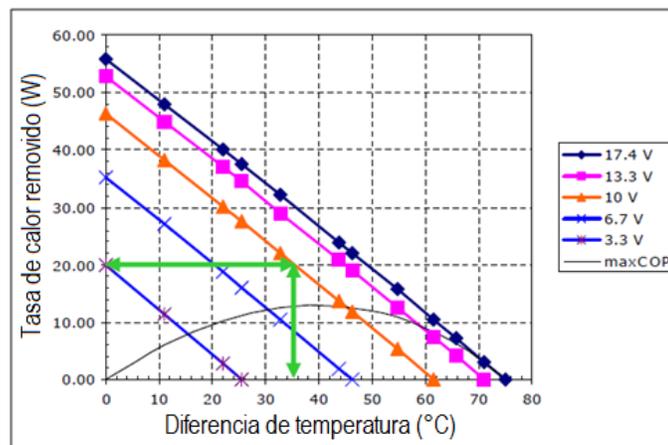


Figura A1. Familia de curvas de ΔT contra potencia removida desde la superficie fría del enfriador termoelectrónico. Esta gráfica es proporcionada por el fabricante en la hoja de especificaciones del dispositivo.

La línea negra de la Fig. A1, denominada por el fabricante “maxCOP”, representa los puntos en los cuales el módulo opera con un *coeficiente de desempeño* (COP) máximo, es decir, donde el módulo removerá calor con la más baja potencia de entrada. Si el punto de operación queda por encima de esa línea entonces el módulo requerirá más potencia

pero su tamaño puede que sea menor y/o tenderá a ser menos caro que un módulo elegido para maxCOP. Si el punto de operación queda por debajo de la línea, entonces se puede elegir un módulo con un menor P_{cmax} (que será más pequeño y barato) para que produzca un mejor desempeño.

Una vez que se ha elegido el TEC conveniente, se continúa con el siguiente paso.

4.- Determinar la corriente de operación.

Ya que se ha determinado el voltaje de alimentación del TEC, se procede a determinar la corriente de consumo de estado estable, dato que se obtiene de la gráfica de ΔT contra corriente. Para el ejemplo la corriente será de 3,3 A (ver Fig. A2) aunque ésta será sólo para el estado estacionario, pues la corriente de arranque es aproximadamente 20% mayor.

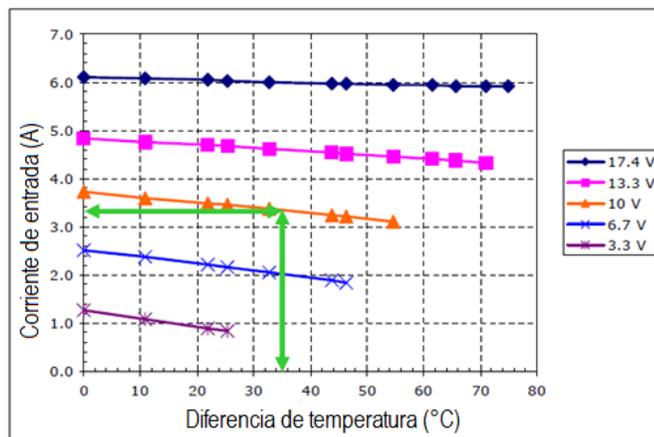
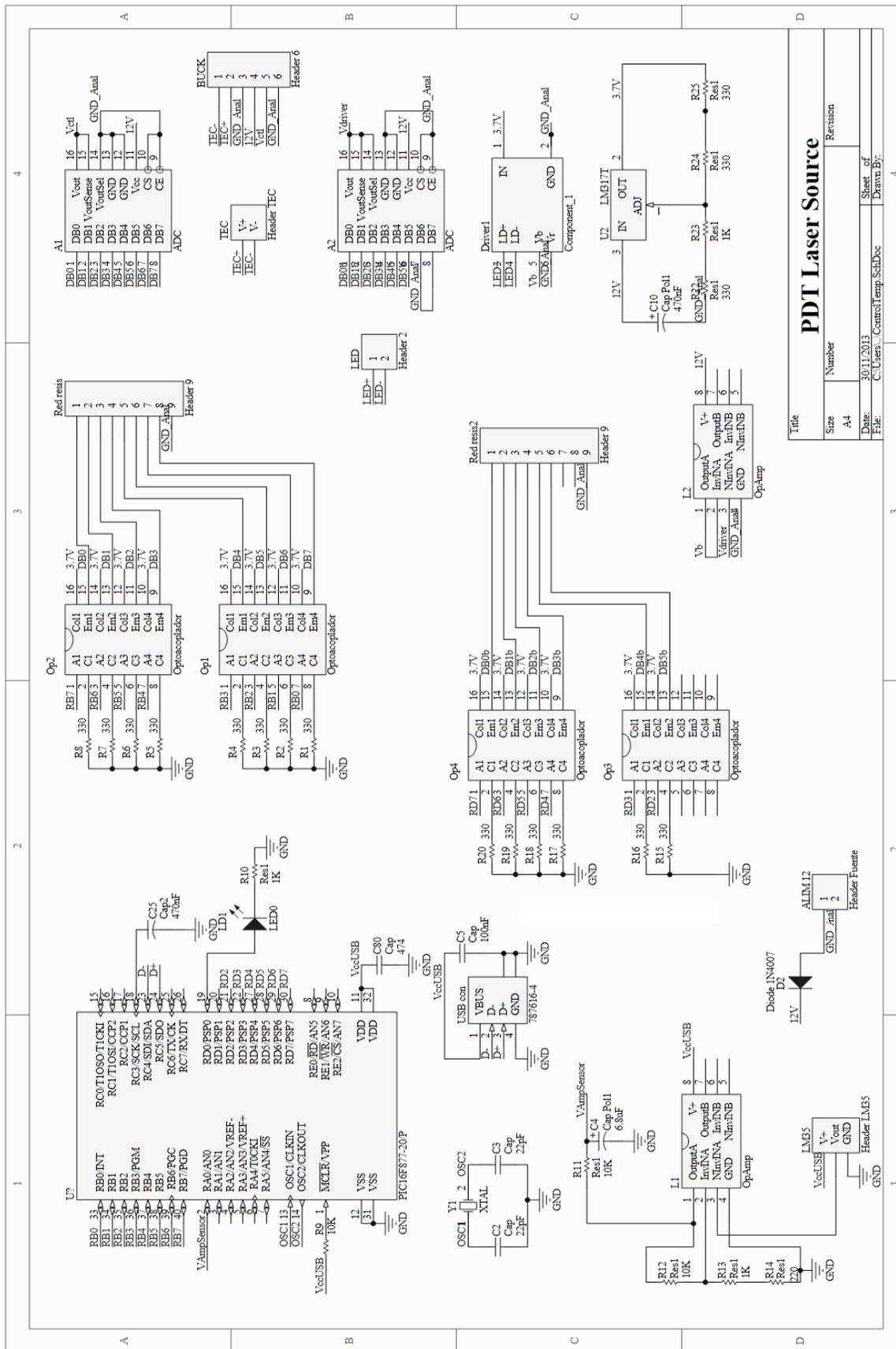


Figura A2. Familia de curvas de ΔT contra corriente de operación, para $V=cte$. Esta gráfica es proporcionada por el fabricante dentro de la hoja de especificaciones del dispositivo.

5.- Determinar la magnitud de la potencia residual

Se denomina potencia residual a la tasa de calor que el disipador unido a la superficie caliente del módulo de Peltier debe disipar. Ésta se calcula sumando el calor removido del lado frío más la potencia eléctrica del módulo. Para el ejemplo se tiene que el calor residual es 53W, 20W de calor removido más 10V x 3.3A de potencia eléctrica. Este valor nos sirve para elegir el valor de la resistencia térmica adecuado para el disipador. Suponiendo que la temperatura del aire que fluye en el disipador es 20°C, como la temperatura del lado caliente del módulo se asumió a 50°C, entonces la resistencia térmica del disipador deberá ser $[(50\text{ °C} - 20\text{ °C})/53\text{ W}] = 1.77\text{ °C/W}$.

B. Diagrama eléctrico de la fuente de luz



C. Manual de instalación del software para la fuente de luz

Este manual describe la instalación y configuración del sistema para poder ejecutar la interfaz de control de la fuente láser.

La interfaz se ejecuta con el archivo LASER.jar, el cual es un ejecutable de java. Es necesario tener correctamente instalado el JDK (Java Development Kit), el cual nos permitirá correr la aplicación. Como la fuente láser se conecta vía USB a nuestra PC, se requiere colocar algunas librerías de java (que sirven para el control del puerto USB) en rutas específicas. Para ello tenemos que colocar los siguientes archivos en las rutas que se indican:

- **win32com.dll**
 - C:\Archivos de programa\Java\jre7\bin\
- **comm.jar**
 - C:\Archivos de programa\Java\jre7\lib\ext\
- **javax.comm.properties**
 - C:\Archivos de programa\Java\jre7\lib\

Ahora copiamos la carpeta “inf” en alguna ruta (cualquiera) de nuestra PC, en ella está contenido el driver de la fuente luz. Cuando se conecte la fuente a la PC un mensaje de Windows en la pantalla indicará que no se pudo instalar el software de controlador de dispositivo, para ello se dará click en el mensaje y se continuarán con los pasos para instalar el driver. Una vez instalado se podrá lanzar la interfaz, para esto se da doble click en el archivo LASER.jar . Se desplegará una ventana como la que se muestra.

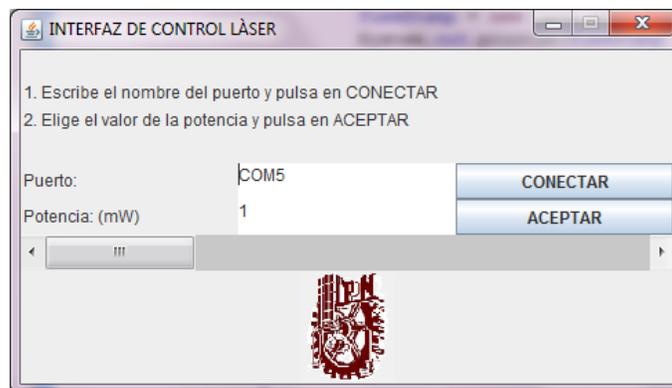


Figura C1. Interfaz de control de la fuente de luz.

Debe indicarse el nombre del puerto al que se conectó el dispositivo y luego dar click en “CONECTAR”. Entonces ya podrá modificarse la potencia de la fuente a gusto del usuario.

D. Caracterización y construcción del tejido sintético

Preparación de las concentraciones de Intralípido

El intralípido usado fue Lipofudin(R) MCT/LCT 10% Lípido intravenoso, emulsión inyectable. Se realizaron concentraciones al 0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4 %. Las unidades de las concentraciones están en mL/L, por lo que una concentración al 0.1% corresponde a 1mL de Intralípido en 1L de solución (1mL de intralípido y 999mL de agua). Se usa la siguiente relación:

$$\text{Concentración } C \text{ [mL/L]} = \text{Cantidad de Intralípido } I \text{ [mL]} / \text{Volumen total de solución } V \text{ [L]}$$

Para realizar las mediciones de la transmisión sólo se emplean algunos mililitros de la solución. Para evitar el desperdicio de Intralípido y agua se preparó la primera solución con una concentración de 0.1%, y se le retiraron 50mL, luego se añadió agua e Intralípido para obtener una solución con una concentración de 0.2% y se volvieron a retirar 50mL, luego se añadió agua e Intralípido para preparar la solución con una concentración de 0.4% y de nuevo se retiraron 50mL, y así sucesivamente hasta preparar las 8 soluciones. Las cantidades retiradas fueron las que se emplearon en las mediciones.

En este caso la cantidad de Intralípido total I_{total} en una solución estará dada por la cantidad de Intralípido de la solución inicial I_0 más la cantidad de Intralípido I que se le añade:

$$I_{\text{total}} = I_0 + I = C_0 V_0 + I$$

Donde

C_0 = Concentración inicial de Intralípido [mL/L]

V_0 = Volumen inicial de solución (=0.95L pues se retiran 50mL al litro de solución)

I_{total} = Volumen total de solución [L] / Concentración de Intralípido deseada [mL/L]

De la ecuación se calcula I y también el volumen de agua a añadir $V_{\text{agua}} = 50\text{mL} - I$ para completar 1L de solución. En la tabla se muestran los resultados calculados para una solución de un litro.

TABLA 7. Volumen de Intralípido y agua a añadir en cada paso para la preparación de las soluciones a cierta concentración de Intralípido.

Concentración deseada (%)	I_{total} [mL]	I_0 [mL]	Volumen de intralípido I a añadir [mL]	Volumen de agua a añadir [mL]
0.1	1	0	1	999
0.2	2	0.95	1.05	49
0.4	4	1.9	2.1	47.9
0.6	6	3.8	2.2	47.8
0.8	8	5.7	2.3	47.7

1	10	7.6	2.4	47.6
1.2	12	9.5	2.5	47.5
1.4	14	11.4	2.6	47.4

Preparación de las concentraciones de Azul de Metileno.

Se disolvió 1g de Azul de Metileno (AM) en polvo en 100mL de agua, con lo que esta solución fue tomada como la concentración al 100%. Se realizaron concentraciones del 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3 y 0.4%. Una concentración al 0.01% implica agregar 0.1mL en 1L de solución, pero como no se tienen instrumentos tan precisos como para asegurar 0.1mL entonces se preparó previamente una solución con una concentración al 1%, es decir, se mezcló 1mL de AM en 99mL de agua. A partir de esta concentración al 1% se prepararon todas las concentraciones.

TABLA 8. Volumen de AM y agua para la preparación de las soluciones a cierta concentración de AM.

Concentración (%)	AM añadido (mL) (concentración al 1%)	Agua añadida (mL)
0.01	1	99
0.02	2	98
0.03	3	97
0.04	4	96
0.05	5	95
0.06	6	94
0.07	7	93
0.08	8	92
0.09	9	91
0.1	10	90
0.15	15	85
0.2	20	80
0.25	25	75
0.3	30	70
0.4	40	60

Preparación de las soluciones del método del absorbente añadido.

Lo que se pretende es preparar soluciones con un μ_a y un μ_s determinado. Para ello se obtiene una relación en términos de la cantidad de azul de metileno y de Intralípido que deben ser añadidos en agua para disponer en total de un litro de solución.

El coeficiente de absorción y de esparcimiento estarán dados por:

$$\mu_s = \mu_s(c) * C_I$$

$$\mu_a = \mu_a(c) * C_{AM}$$

Donde

μ_s	Coeficiente de esparcimiento (mm^{-1})
μ_a	Coeficiente de absorción (mm^{-1})
$\mu_s(c)$	Coeficiente de esparcimiento en función de la concentración ($\text{mm}^{-1}/(\text{mL/L})$)
$\mu_a(c)$	Coeficiente de absorción en función de la concentración ($\text{mm}^{-1}/(\text{mL/L})$)
C_I	Concentración de Intralípido (mL/L)
C_{AM}	Concentración de Azul de Metileno (mL/L)

Según las mediciones experimentales tenemos que:

$$\mu_s(c) = 32 * 10^{-3} \text{mm}^{-1}/(\text{mL/L})$$

$$\mu_a(c) = 1.33 * 10^{-3} \text{mm}^{-1}/(\text{mL/L})$$

Donde $\mu_a(c)$ es el coeficiente de absorción en función de la concentración del AM al 1%. Se prepararon 6 soluciones para el método del absorbente añadido:

- 1) $\mu_a = 0.01 \text{mm}^{-1}$, $\mu_s = 1 \text{mm}^{-1}$;
- 2) $\mu_a = 0.02 \text{mm}^{-1}$, $\mu_s = 1 \text{mm}^{-1}$;
- 3) $\mu_a = 0.04 \text{mm}^{-1}$, $\mu_s = 1 \text{mm}^{-1}$;
- 4) $\mu_a = 0.01 \text{mm}^{-1}$, $\mu_s = 1.5 \text{mm}^{-1}$;
- 5) $\mu_a = 0.02 \text{mm}^{-1}$, $\mu_s = 1.5 \text{mm}^{-1}$;
- 6) $\mu_a = 0.04 \text{mm}^{-1}$, $\mu_s = 1.5 \text{mm}^{-1}$;

El resultado de los cálculos de C_I y C_{AM} se agrupan en la siguiente tabla.

TABLA 9. Volumen de Intralípido y AM por litro de solución para obtener cierto valor μ_s y μ_a respectivamente.

Soluto	Valor óptico(mm^{-1})	Concentración (mL/L)
Intralípido	$\mu_s = 1.5$	46.87
Intralípido	$\mu_s = 1$	31.25
Azul de Metileno	$\mu_a = 0.01$	7.5
Azul de Metileno	$\mu_a = 0.02$	15.03
Azul de Metileno	$\mu_a = 0.04$	30.07

Primero se preparó la solución (1), y una vez efectuadas las mediciones del ritmo de fluencia se retiraron 100mL de solución, para luego añadir el Intralípido y AM necesarios para obtener la solución (2), después de realizadas las mediciones se volvieron a retirar 100mL de solución para preparar entonces la solución (3). El mismo

procedimiento se efectuó para las soluciones (4), (5) y (6). En las siguientes tablas se muestran las cantidades añadidas de Intralípido, AM y agua en cada paso.

TABLA 10. Volumen de Intralípido, de AM y de agua a añadir en cada paso para la preparación de las soluciones del método del absorbente añadido donde $\mu_s=1\text{mm}^{-1}$.

μ_s (mm-1)	μ_a (mm-1)	I_{total} [mL]	AM_{total} [mL]	I_0 [mL]	AM_0 [mL]	Volumen de I a añadir[mL]	Volumen de AM a añadir[mL]	Volumen de agua a añadir[mL]
1	0.01	31.3	7.5	0	0	31.3	7.5	961.2
1	0.02	31.3	15	28.2	6.8	3.1	8.2	88.7
1	0.04	31.3	30.1	28.2	13.5	3.1	16.6	80.3

TABLA 11. Volumen de Intralípido, de AM y de agua a añadir en cada paso para la preparación de las soluciones del método del absorbente añadido donde $\mu_s=1.5\text{mm}^{-1}$.

μ_s (mm-1)	μ_a (mm-1)	I_{total} [mL]	AM_{total} [mL]	I_0 [mL]	AM_0 [mL]	Volumen de I a añadir[mL]	Volumen de AM a añadir[mL]	Volumen de agua a añadir[mL]
1.5	0.01	46.9	7.5	0	0	36.9	7.5	955.6
1.5	0.02	46.9	15	42.2	6.8	4.7	8.2	87.1
1.5	0.04	46.9	30.1	42.2	13.5	4.7	16.6	78.7

Donde:

$$I_0 = C_0 \cdot 0.90L$$

$$AM_0 = C_0 \cdot 0.90L$$

$$I = I_{\text{total}} - I_0$$

$$\text{Volumen de agua a añadir} = 100\text{mL} - I, \text{ excepto para el } 1^{\text{er}} \text{ caso donde } V = 1000\text{mL} - I$$

Construcción de los tejidos sintéticos

Se construyeron 2 tejidos sintéticos, el primero con $\mu_s=15\text{cm}^{-1}$ y $\mu_a = 0.3\text{cm}^{-1}$; el segundo $\mu_s=15\text{cm}^{-1}$ y $\mu_a = 0.3\text{cm}^{-1}$. Para cada uno se preparó una solución de 2L.

Las concentraciones de soluto para el primer caso fueron

- $1.5 \text{ mm}^{-1} / [32 \times 10^{-3} \text{ mm}^{-1}/(\text{mL}/\text{L})] = 46.87\text{mL}/\text{L} \approx 47\text{mL}/\text{L}$ de Intralípido
- $0.03\text{mm}^{-1} / [(1.33 \times 10^{-3})\text{mm}^{-1}/(\text{mL}/\text{L})] = 22.4 \approx 22\text{mL}/\text{L}$ de AM al 1%

Las concentraciones de soluto para el segundo caso fueron

- $1.5 \text{ mm}^{-1} / [32 \times 10^{-3} \text{ mm}^{-1}/(\text{mL}/\text{L})] = 46.87\text{mL}/\text{L} \approx 47\text{mL}/\text{L}$ de Intralípido
- $0.06\text{mm}^{-1} / [(1.33 \times 10^{-3})\text{mm}^{-1}/(\text{mL}/\text{L})] = 44.81 \approx 45\text{mL}/\text{L}$ de azul de metileno al 1%

E. Criterio de Chauvenet para el rechazo de datos

Si se realizan N mediciones x_1, x_2, \dots, x_N de una cantidad x , y si alguno de los datos, digamos x_{sus} , es sospechosamente diferente al resto, entonces podemos rechazarlo a través del denominado *criterio de Chauvenet*.

Primeramente se calculan la media \bar{x} y la desviación estándar σ_x de los N datos. Entonces se obtiene t_{sus} , es decir, el número de desviaciones estándar que x_{sus} difiere de \bar{x} .

$$t_{\text{sus}} = \frac{|x_{\text{sus}} - \bar{x}|}{\sigma_x}$$

Después se halla tanto la probabilidad de que x_{sus} se haya desviado $t_{\text{sus}} \sigma_x$ veces de la media como la cantidad esperada de mediciones que se desviarán tanto como lo hizo x_{sus} .

$$n = N \times \text{Prob}(x > t_{\text{sus}}\sigma)$$

El criterio de Chauvenet indica que si $n < 1/2$, entonces el dato puede ser rechazado.

En el caso del cálculo del coeficiente de absorción del Intralípido μ_{a0} tenemos el siguiente set de datos: 4.3×10^{-5} , 5.9×10^{-5} , 10.5×10^{-5} , 3.1×10^{-5} , 3.1×10^{-5} , 4.0×10^{-5} . Donde 10.5×10^{-5} es el dato sospechoso. Luego se tiene que $\overline{\mu_{a0}} = 5.15 \times 10^{-5}$ y $\sigma_{\mu_{a0}} = 2.81 \times 10^{-5}$, por lo tanto

$$t_{\text{sus}} = \frac{|10.5 \times 10^{-5} - 5.15 \times 10^{-5}|}{2.81 \times 10^{-5}} = 1.78$$

$$n = 6 \times \text{Prob}(x > 1.78\sigma) = 6 \times 0.0751 = 0.45$$

Para calcular la probabilidad $\text{Prob}(x > 1.78\sigma)$ se asume que los datos tienen una distribución normal alrededor de $\overline{\mu_{a0}}$ y con un ancho $\sigma_{\mu_{a0}}$.

Debido a que $n < 0.5$, se rechaza el dato sospechoso 10.5×10^{-5} .