



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

**Cálculo por Monte Carlo de la fluencia y
absorción de fotones visibles en tejido biológico
en función de la profundidad**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

FÍSICO

P R E S E N T A:

Juan Manuel Hernández Esquivel

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. en C. Eugenio Torres García

Revisores: Dra. en C. S. Liliana Aranda Lara

Dr. en C. Luis Enrique Díaz Sánchez



Agosto 2020

A menos que alguien como tú se interese de verdad, nada va a mejorar jamás.

Dr. Seauss

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas a las que me gustaría agradecer su amistad, apoyo, ánimo y compañía en todas las etapas de mi vida. Algunas están aquí conmigo, otras más, en mis recuerdos y en el corazón. Sin importar dónde se encuentren o si alguna vez llegaran a leer esto, quiero darles las gracias por formar parte de mi vida y porque de una u otra manera me ayudaron a crecer y a superarme.

Al Dr. en C. Eugenio Torres García por sus valiosas enseñanzas, por permitirme formar parte de su equipo de trabajo, por su apoyo y guía en mi formación.

A los miembros del jurado: A la Dra. en C. S. Liliana Aranda Lara y al Dr. en C. Luis Enrique Díaz Sánchez, por compartir y brindar su tiempo para revisar este trabajo.

A mi apreciada Universidad Autónoma del Estado de México, a la Facultad de Medicina y a la Facultad de Ciencias, porque en ellas he logrado desarrollar mi vida profesional.

A mi familia, por quererme y cuidar de mí. Por creer en mí y secar mis malos ratos, por ser una motivación en mi vida, por sus consejos que me han guiado todo el camino. Por su apoyo, comprensión y cariño.

Índice General

Resumen	1
Capítulo 1 Introducción	2
Capítulo 2 Antecedentes	4
2.1 Radiación Electromagnética	5
2.1.1 Índice de refracción	7
2.1.2 Reflexión	7
2.1.3 Refracción	8
2.1.4 Ecuaciones de Maxwell	9
2.1.5 Vector de Poynting	11
2.1.6 Ecuación de onda	11
2.2 Fluorescencia	14
2.2.1 Historia y propiedades de la Fluorescencia	14
2.2.2 El cambio de Stokes	16
2.2.3 Quantum Dots	17
2.3 Imagenología	18
2.3.1 Rayos x	18
2.3.2 Tomografía Axial Computarizada (TAC)	20
2.3.3 Tomografía por Emisión de Positrones (PET)	21
2.3.4 Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	23
2.3.5 Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)	24
2.3.6 Ecografía	25
2.4 Terapia Fotodinámica	26
2.4.1 Historia de la TFD	27
2.4.2 Oxígeno	27
2.4.3 Fotosintetizador	27
2.4.5 Aplicación de una TFD	28

2.5 El método Monte Carlo	29
2.5.1 Ecuación de Transferencia Radiativa	30
2.5.2 Ecuación de Difusión.....	31
2.5.3 Ecuación de Fokker-Planck.....	31
2.5.4 Historia de SMC	32
2.5.5 Algoritmo del método Monte Carlo	33
2.6 Propiedades Ópticas de los tejidos biológicos.....	37
2.6.1 Coeficiente de scattering	38
2.6.2 Coeficiente de Absorción	39
Capítulo 3 Metodología.....	41
3.1 Construcción de la geometría	42
3.2 Acoplamiento de la geometría a MCLTmx	43
3.3 Parámetros de la Simulación	45
3.4 Construcción de regiones isodosis.....	46
3.5 Error estadístico.....	47
Capítulo 4 Resultados y Discusión.....	48
4.1 Geometría tipo vóxel	49
4.2 Acoplamiento de la geometría a MCLTmx	50
4.3 Regiones de isodosis.....	51
Conclusiones.....	61
Referencias	62

Resumen

Este trabajo presenta un cálculo por Monte Carlo de la absorción de energía electromagnética dentro de tejido biológico en función de la profundidad; se usó un rango de la longitud de onda en el extremo violeta, 350 nm , hasta el infrarrojo cercano, 950 nm . Esto es importante para la biomedicina ya que aprovecha la absorción de la luz en el tejido a la hora de activar radiofármacos en terapia, o al hacer imagenología óptica, pero, debido a que el comportamiento de la luz en este medio tiene un comportamiento caótico, es necesario conocer la absorción de la energía para lograr una dosis óptica útil en la región deseada.

La metodología consistió en el desarrollo una subrutina escrita en C++ que simula regiones de tejido biológico mediante una estructura de vóxeles distribuidos uniformemente en los 3 ejes cartesianos, con una longitud de arista de 1 milímetro; cada vóxel fue etiquetado y ubicado por su vértice superior derecho posterior, dicha subrutina fue acoplada al código MCLTmx para el Transporte de Luz.

La distribución de la energía absorbida dentro del tejido fue mapeada y representada de forma que permita un análisis visual con regiones de color, representando la fracción de la energía depositada en cada vóxel respecto al total emitido por la fuente; se encontró que la máxima energía depositada queda siempre en el primer milímetro y que la profundidad que alcanza la absorción aumenta directamente proporcional a la longitud de onda, se forma una ventana óptica después de los 700 nm . Nuestros resultados teóricos concuerdan con lo reportado experimentalmente, demostrando la capacidad para estimar parámetros la fluencia y absorción de fotones en tejido biológico.

Capítulo 1

Introducción

En los últimos años, el uso del láser en la medicina ha ido aumentando ya que aporta propiedades espectrales bien definidas que sirven para hacer imagenología óptica en diagnóstico, o para la activación de radiofármacos en terapia; pero la penetración de la luz es limitada y el comportamiento de los fotones dentro del tejido es aleatorio. Esto vuelve necesario determinar la cantidad de luz necesaria para lograr una absorción y su consecuente excitación cuantificable de moléculas como fluoróforos o puntos cuánticos, los cuales tienen también la propiedad de que al ser excitados con luz presentan fluorescencia.

Se decidió usar el método Monte Carlo para resolver este problema ya que aporta información sobre dónde la luz ha viajado en el medio y que es lo que pasa con los fotones en cada interacción. Sin embargo, dado que se presentan resultados únicos para cada problema específico de propagación de la luz, cambiar cualquiera de los parámetros de entrada requiere una nueva simulación, lo cual se traduce en largos tiempos de cálculo.

Esta tesis consta de 4 capítulos, en el capítulo 2 se presenta una recopilación de la teoría que se requiere para entender la aplicación de la luz en la medicina, como herramienta de diagnóstico o terapia, induciendo fluorescencia en un medio altamente anisotrópico; esto se puede hacer teóricamente usando un método computacional de aproximación numérica conocido como Monte Carlo, el cual simula el transporte de luz en tejido biológico. Posteriormente, el capítulo 3 presenta la metodología usada para lograr los objetivos de este trabajo. Al final, se presentan los resultados obtenidos, y una discusión de los mismos, por lo que se concluye con lo más importante descubierto en este trabajo.

Capítulo 2

Antecedentes

A continuación, se presentan los conceptos generales del formalismo clásico al trabajar con ondas electromagnéticas (luz), seguido de una pequeña historia de la fluorescencia, ya que es uno de los objetivos de esta tesis, crear una geometría que permita determinar la profundidad a la que la absorción puede ser útil para alcanzar la excitación óptica. Después, se presentan los métodos convencionales de diagnóstico, enfatizando nuestro estudio en la Terapia fotodinámica como herramienta para el tratamiento de enfermedades. Más adelante, será analizado el método Monte Carlo, desde su creación, hasta su aplicación en la medicina, comenzando con una breve explicación de la Teoría de Transporte por formalismo al tratamiento del transporte de luz. Posteriormente se presentan los parámetros que describen la óptica de los tejidos biológicos, los cuales son requeridos para la simulación con Monte Carlo.

2.1 Radiación Electromagnética

La luz es energía electromagnética compuesta de dos ondas acopladas siempre perpendicularmente, una de energía eléctrica y otra magnética. Su doble naturaleza ha sido estudiada desde hace siglos por muchos científicos, se puede describir como corpúsculos llamados fotones que viajan por el espacio en línea recta a una velocidad conocida como “velocidad de la luz en el vacío”, $c \approx 3 \times 10^8 \text{ m/s}$, en paquetes de energía llamados cuantos, $E = h\nu = h\frac{c}{\lambda}$, donde ν es la frecuencia, λ la longitud de onda y h la constante de Planck.

A la clasificación y orden de esta energía se le denomina espectro electromagnético y se extiende desde longitudes de onda que comienzan en 10^{-16} hasta 10^5 metros, ver figura 1.

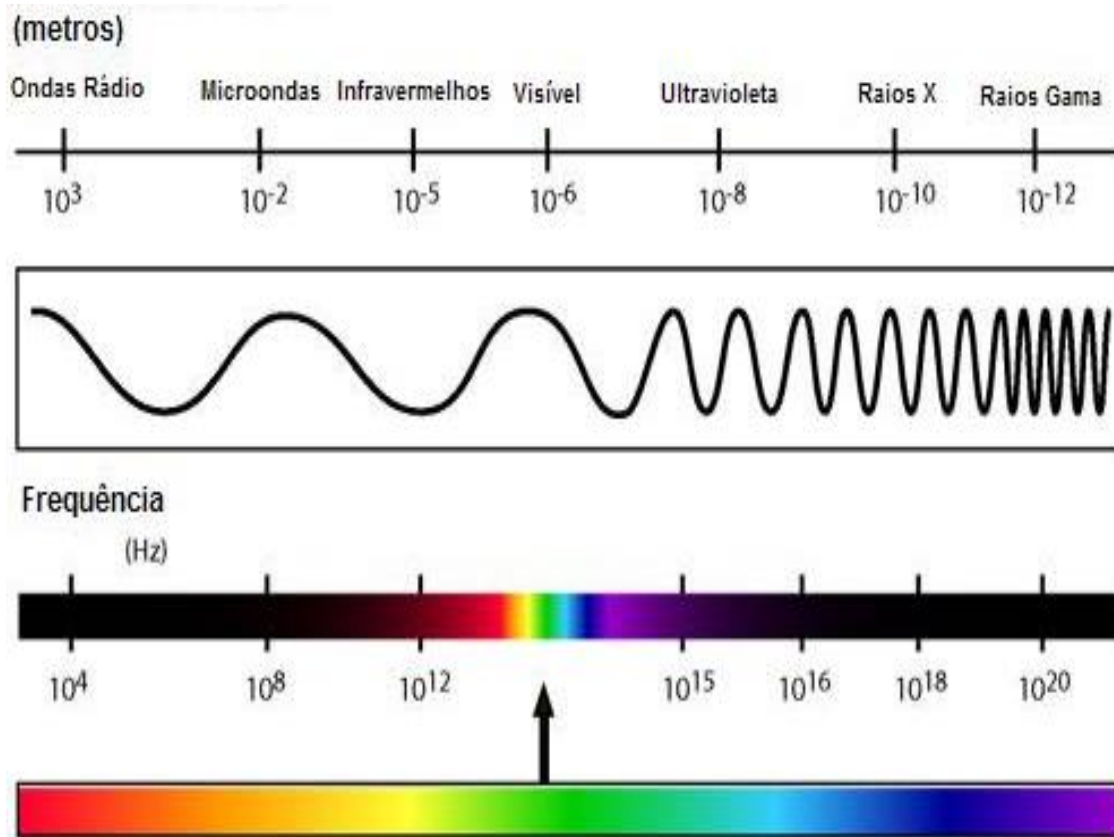


Fig. 1 Espectro Electromagnético

El espectro visible se encuentra en el rango de los 390 a los 760 *nm* de la siguiente forma:

- Rojo: desde 650 nm hasta 760 nm
- Naranja: desde 590 nm hasta 650 nm
- Amarillo: desde 570 nm hasta 590 nm
- Verde: desde 490 nm hasta 570 nm
- Azul: desde 420 nm hasta 490 nm
- Violeta: desde 390 nm hasta 420 nm

En el siglo XVII Pierre de Fermat confirmó que la dirección tomada por la luz es aquella del trayecto que demanda menos tiempo, de esta hipótesis se dedujeron dos leyes fundamentales que describen el comportamiento macroscópico de la luz, considerando las distintas trayectorias posibles para ir de un punto a otro, conocidas como leyes de la refracción y reflexión ¹.

2.1.1 Índice de refracción

La interacción macroscópica de la luz con los medios materiales puede caracterizarse por su índice de refracción, n , es una magnitud adimensional que representa la razón de cambio de la velocidad al pasar de un medio a otro, se define con el siguiente cociente ¹:

$$n = \frac{c}{V} \quad (1)$$

Donde c es la velocidad de la luz en el vacío y V es la velocidad con la que se propaga en el medio. Cuando la luz llega a la superficie de separación de dos medios distintos, una parte se refleja y otra pasa al segundo medio donde se refracta y absorbe parcialmente.

2.1.2 Reflexión

Se produce cuando al incidir luz contra un obstáculo, esta experimenta un cambio de dirección o sentido, volviendo, total o parcialmente, por el mismo medio que se propagaba (fig. 2). Dos características describen esta ley ²:

- El rayo incidente, la normal y el rayo reflejado se encuentran en el mismo plano.

- Los ángulos de incidencia y reflejado son iguales.

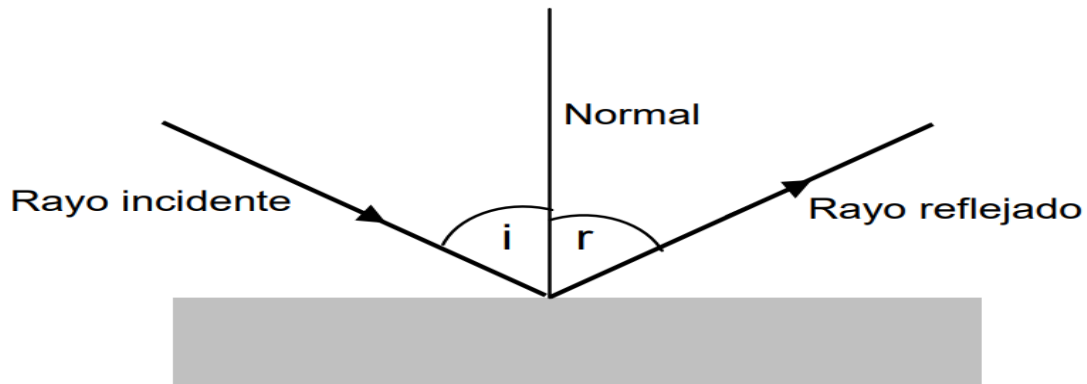


Fig. 2 Reflexión

En el siglo XIX Agustin-Jean Fresnel describió la reflexión y la transmisión de la luz a partir de los ángulos de entrada y salida en las interfaces de los medios donde la luz se propaga, con la siguiente ecuación ³:

$$R(\theta_i, \theta_t) = \frac{1}{2} \left[\frac{\sin^2(\theta_i - \theta_t)}{\sin^2(\theta_i + \theta_t)} + \frac{\tan^2(\theta_i - \theta_t)}{\tan^2(\theta_i + \theta_t)} \right] \quad (2)$$

Para ciertos valores del ángulo de incidencia, se define la “reflexión interna total”, esta puede ocurrir siempre que el índice de refracción del medio por el que viaja sea mayor que el del medio hacia el que va, es decir, $\eta_1 > \eta_2$. Esto genera un ángulo de refracción de 90° .

2.1.3 Refracción

Es el cambio en la rapidez y dirección de propagación que experimenta la luz al pasar de un medio a otro (fig.3). Se describe con la ley de Snell, la cual establece la relación

entre los índices de refracción y los ángulos de entrada y salida del haz en cada medio respecto de la normal, representada con la siguiente ecuación ³:

$$\eta_1 \sin \theta_i = \eta_2 \sin \theta_t \quad (3)$$

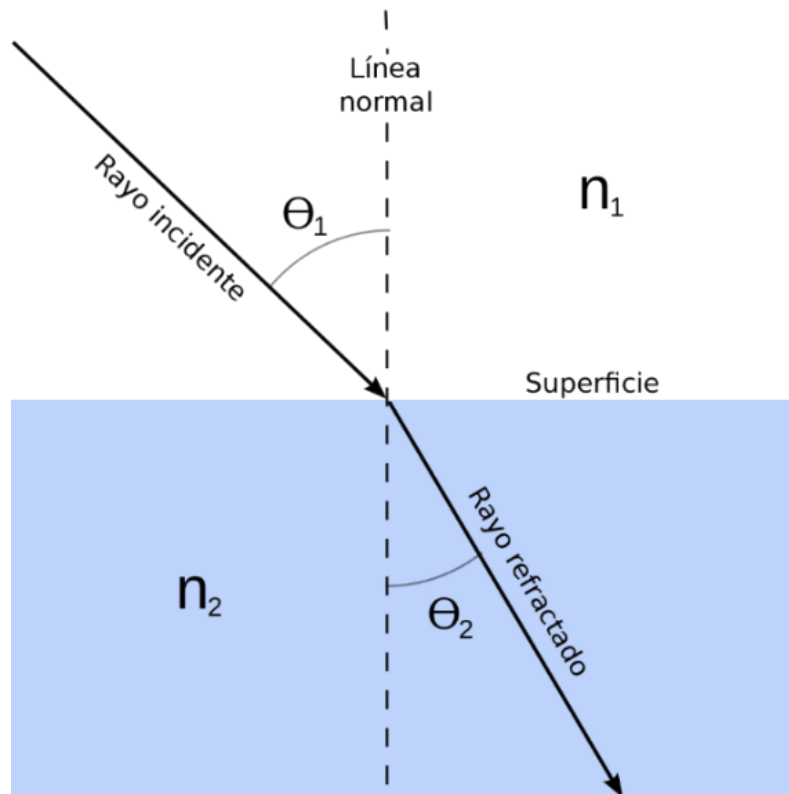


Fig. 3 Refracción

2.1.4 Ecuaciones de Maxwell

La dinámica de los campos electromagnéticos en un medio se describe por las cuatro ecuaciones de Maxwell. Estas ecuaciones representan el comportamiento del campo eléctrico \vec{E} medido en $[Volt/m]$ y del campo magnético \vec{H} medido en $[Ampere/m]$.

Cuando en un punto del espacio se produce un campo eléctrico variable con el tiempo, dichas variaciones originan, como se puede observar en la segunda ley de Maxwell, ecuación (4b), un campo magnético también variable. A su vez, como se ve en la primera ley de Maxwell (4a), este campo magnético variable con el tiempo da origen a un campo eléctrico. Estos campos eléctrico y magnético variables en el tiempo son consecuencia uno del otro. Las ecuaciones de Maxwell en su forma diferencial son las siguientes⁴:

$$\text{Ley de Faraday} \quad \nabla \times \vec{E}(\vec{r}, t) + \frac{\partial \vec{B}(\vec{r}, t)}{\partial t} = 0 \quad (4a)$$

$$\text{Ley de Ampere} \quad \nabla \times \vec{H}(\vec{r}, t) - \frac{\partial \vec{D}(\vec{r}, t)}{\partial t} = \vec{J}(\vec{r}, t) \quad (4b)$$

$$\text{Ley de Gauss Eléctrica} \quad \nabla \cdot \vec{D}(\vec{r}, t) = \rho \quad (4c)$$

$$\text{Ley de Gauss Magnética} \quad \nabla \cdot \vec{B}(\vec{r}, t) = 0 \quad (4d)$$

Donde \vec{J} es la densidad de corriente [$\frac{A}{m^2}$], ρ es la densidad volumétrica de carga [$\frac{Coulomb}{m^3}$], \vec{D} es el desplazamiento del campo eléctrico [$\frac{Coulomb}{m^2}$] y \vec{B} la inducción magnética [$\frac{Weber}{m^2} = Tesla$].

Las ecuaciones de Maxwell se complementan con otras tres ecuaciones donde intervienen los parámetros que caracterizan al medio material en el que se propagan los campos electromagnéticos, y son: la constante dieléctrica ϵ [$\frac{\text{flujo de campo eléctrico}}{\text{longitud}}$], la permeabilidad magnética μ [$\frac{\text{campo magnético}}{\text{longitud}}$] y la conductividad eléctrica σ [$\frac{1}{\text{resistencia eléctrica}} = S$]⁴:

$$\vec{D}(\vec{r}, t) = \epsilon \vec{E}(\vec{r}, t) \quad (5a)$$

$$\vec{B}(\vec{r}, t) = \mu \vec{H}(\vec{r}, t) \quad (5b)$$

$$\vec{J}(\vec{r}, t) = \sigma \vec{E}(\vec{r}, t) \quad (5c)$$

2.1.5 Vector de Poynting

Habiendo descrito ya las ecuaciones que rigen la descripción matemática del uso de la energía electromagnética, hay que definir también una variable importante, el vector de Poynting, este representa la dirección, magnitud y sentido de la intensidad instantánea de la energía que fluye a través de una unidad de área, la cual es perpendicular a la dirección de propagación de la onda ⁴:

$$\vec{S} = \vec{E} \times \vec{H} = \left(\frac{1}{\mu}\right) \vec{E} \times \vec{B} \quad (6)$$

2.1.6 Ecuación de onda

Esta ecuación describe el comportamiento matemático de una perturbación propagándose por un medio material, el caso más general es para un medio sin propiedades magnéticas ni eléctricas ($\mu = \mu_0$, $\epsilon = \epsilon_0$), y en ausencia de carga eléctrica ($\rho = 0$), para el cual se puede hallar la ecuación de onda para los campos eléctrico y magnético de la siguiente forma:

1. Aplicando un rotacional a la primera ecuación de Maxwell (4a) obtenemos:

$$\nabla \times (\nabla \times \vec{E}) = \nabla \times \left(-\frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \right) \quad (7)$$

2. Del cálculo vectorial sabemos que:

$$\nabla \times (\nabla \times \vec{E}) = \nabla(\nabla \cdot \vec{E}) - \nabla^2 \vec{E} \quad (8a)$$

3. Si $\nabla \cdot \vec{E} = 0$ por la ausencia de carga eléctrica, entonces:

$$\nabla \times (\nabla \times \vec{E}) = -\nabla^2 \vec{E} \quad (8b)$$

4. Por tanto, si igualamos la parte derecha de (8b) con la parte derecha de (7), tenemos:

$$-\nabla^2 \vec{E} = -\frac{\partial}{\partial t} (\nabla \times \vec{B}) \quad (9a)$$

5. Multiplicando por -1:

$$\nabla^2 \vec{E} = \nabla \times \left(\frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \right) \quad (9b)$$

6. De la segunda ecuación de Maxwell, recordando la ausencia de carga eléctrica ($\vec{J} = 0$), sabemos que:

$$\nabla \times \vec{H} = \frac{\delta \vec{D}}{\delta t} \quad (10a)$$

7. Lo cual se puede reescribir usando las ecuaciones complementarias, como sigue:

$$\nabla \times \frac{1}{\mu_0} \vec{B} = \varepsilon_0 \frac{\delta \vec{E}}{\delta t} \quad (10b)$$

8. bien:

$$\nabla \times \vec{B} = \varepsilon_0 \mu_0 \frac{\delta \vec{E}}{\delta t} \quad (10c)$$

9. Aplicando una derivada temporal a la ecuación (10c), obtenemos:

$$\nabla \times \frac{\partial \vec{B}}{\partial t} = \epsilon_0 \mu_0 \frac{\delta^2 \vec{E}}{\delta t^2} \quad (10d)$$

10. Por lo tanto, podemos sustituir el resultado de la ecuación (10d) en la ecuación (9b) para obtener la siguiente ecuación:

$$\nabla^2 \vec{E} = \epsilon_0 \mu_0 \frac{\delta^2 \vec{E}}{\delta t^2} \quad (11a)$$

$$\nabla^2 \vec{E}(\vec{r}, t) - \epsilon_0 \mu_0 \frac{\delta^2 \vec{E}(\vec{r}, t)}{\delta t^2} = 0 \quad (11b)$$

La cual es análoga a la Ecuación de Onda y cuya solución general es:

$$\vec{E}(\vec{r}, t) = E_0 e^{-i(kr - \omega t)} \quad (12)$$

Esta expresión representa una onda propagándose por el medio, con una fase igual a $kr - \omega t$.

Repitiendo los mismos pasos sobre la tercera ecuación de Maxwell podemos calcular la ecuación de onda del campo magnético \vec{H} . La expresión obtenida es:

$$\nabla^2 \vec{H} = \epsilon_0 \mu_0 \frac{\delta^2 \vec{H}}{\delta t^2} \quad (13a)$$

Que es lo mismo que:

$$\nabla^2 \vec{H}(\vec{r}, t) - \epsilon_0 \mu_0 \frac{\delta^2 \vec{H}(\vec{r}, t)}{\delta t^2} = 0 \quad (13b)$$

Cuya solución es:

$$\vec{H}(\vec{r}, t) = H_0 e^{-i(kr - \omega t)} \quad (14)$$

La fase, $kr - \omega t$, tanto en la expresión de \vec{E} como de \vec{H} , puede escribirse de distintas formas equivalentes. En dicha expresión el término $k \cdot \vec{r}$ corresponde al producto escalar de dos vectores, el vector de onda k y el vector de posición $\vec{r}(x, y, z)$.

La fase también puede escribirse como $\omega t - kr$ pues la parte real es un coseno, el cual es independiente del signo del argumento. Por la misma razón, el término de fase $\omega t - k_{real} \cdot z$, también podría escribirse como $k_{real} \cdot z - \omega t$ ⁴.

2.2 Fluorescencia

El presente capítulo muestra la explicación de la fluorescencia, comenzando con una breve historia de este fenómeno luminiscente, que es el que se produce al irradiar un fluoróforo con una luz de energía específica causando su excitación y consecuente emisión de fotones de fluorescencia.

2.2.1 Historia y propiedades de la Fluorescencia

En la antigüedad, seguro que llamó poderosamente la atención del hombre la existencia de seres vivos que en determinadas circunstancias emitían luz, como las luciérnagas, o ciertas algas y hongos que producen luminiscencia. En 1819 nació el matemático y físico irlandés George Gabriel Stokes, catedrático de Cambridge, escribió un artículo en 1852 llamado "Sobre el cambio de refrangibilidad de la luz" ⁵, fue él quien uso por primera vez el término fluorescencia. Aunque años antes, en

1565, la fluorescencia fue observada por un médico llamado Nicolás Monardes, quien describió un color azul de una infusión de madera del árbol *Lignum nephriticum*⁶. Por otro lado, en 1955 Nicol y Davenport publicaron un artículo que describe el tejido fotogénico de una subclase de medusas conocida como *Hydromedusae*⁷, estos organismos contienen una proteína verde fluorescente (GFP), pero fue hasta 1962 cuando Osamu Shimomura publicó un artículo en el que dicho componente fotogénico era reconocido como una proteína⁸.

El primer científico en describir los ciclos de energía en los procesos de fluorescencia fue el físico polaco Aleksander Jablonski, desarrolló un diagrama que lleva su nombre que publicó en 1933 en un artículo llamado "Eficiencia de la fluorescencia anti-Stokes en tintes"⁶(fig. 4).

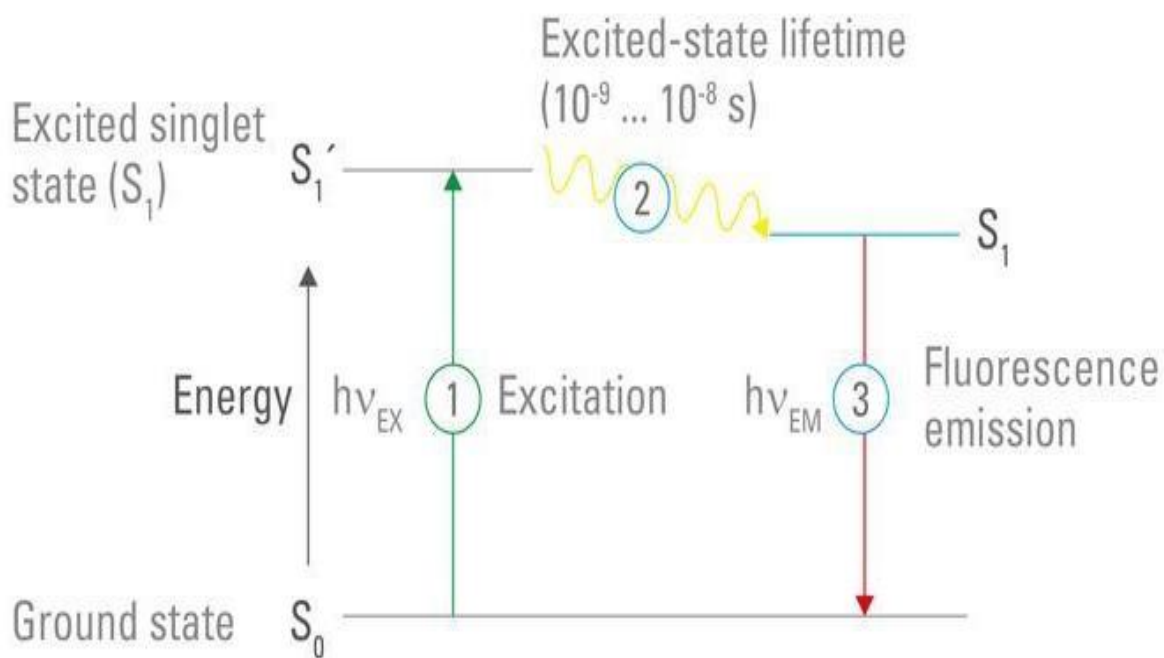


Fig. 4 Diagrama de Jablonski

Cuando la luz de una determinada longitud de onda golpea una molécula, los fotones son absorbidos por los electrones de dicha molécula, estos electrones son elevados

de su estado de energía fundamental S_0 al siguiente estado excitado S_1 . Cuando los electrones abandonan el estado excitado S_1 y regresan al estado de base (3), pierden la energía restante absorbida durante la excitación ⁸⁻⁹. En el caso de los fluoróforos, la energía se emite como fluorescencia de una longitud de onda más larga que la luz de excitación ¹⁰. Este fenómeno se llama cambio de Stokes.

2.2.2 El cambio de Stokes

Cuando los electrones excitados regresan al estado fundamental y emiten un fotón de luz, la longitud de onda siempre es más larga que la que se utilizó para excitar el fluoróforo, esto debido a que la longitud de onda es inversamente proporcional a la energía de la radiación. El Stokes Shift describe la diferencia (en nanómetros) entre el pico de excitación y el pico de emisión de un fluoróforo¹¹, el cual se presenta gráficamente en la figura 5.

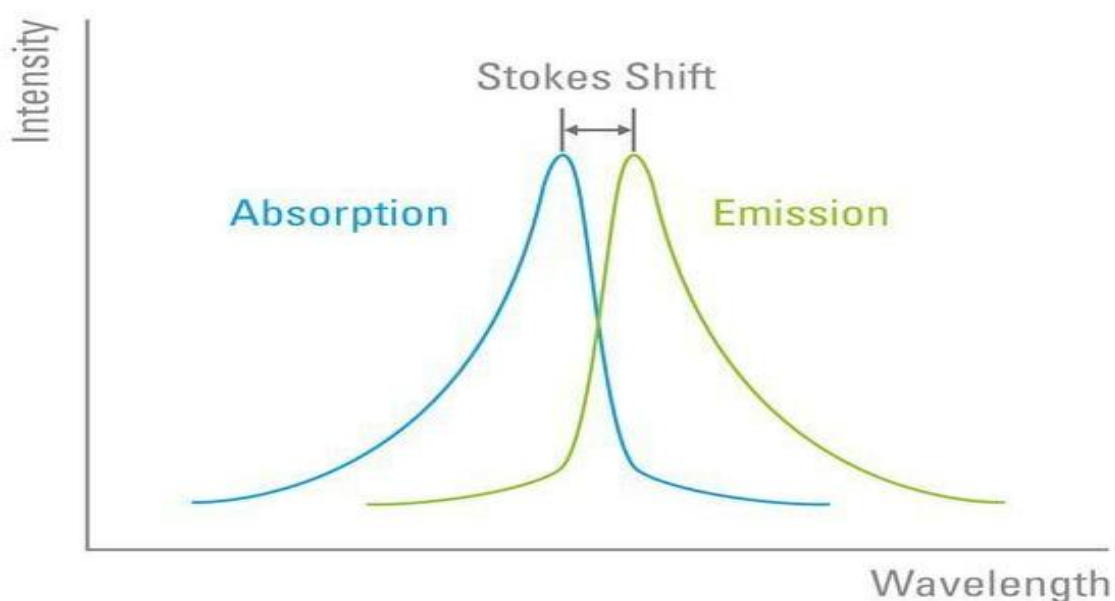


Fig. 5 El cambio de Stokes

Distinguir entre la excitación y la emisión de un fluoróforo es más fácil con un aumento en el cambio de Stokes. Los fluoróforos poseen características únicas en términos de su Stokes Shift que se debe a su configuración electrónica y estructura molecular ¹².

2.2.3 Quantum Dots

Fueron descubiertos en 1981 por el científico ruso Alexey Ekimov mientras trabajaba en el Instituto Óptico Estatal Vavilov en San Petersburgo. Sin embargo, las primeras soluciones coloidales de QD fueron descubiertas por Louis Brus, que estaba trabajando en semiconductores en los laboratorios Bell de AT&T en Nueva Jersey. En dos artículos publicados en 1983 y 1984, Brus describió a los QD como “cristales semiconductores pequeños” ¹³.

Los puntos cuánticos son nanocristales semiconductores que contienen entre 100 y 100,000 átomos juntos, pero exhiben propiedades como si estuvieran formados por un solo átomo; pueden absorber luz, excitarse y liberar fotones de fluorescencia. Pero la longitud de onda de la luz que emiten depende del tamaño del QD: cuanto menor es el QD, más corta es la longitud de onda de emisión ¹⁴. Esta propiedad se debe a Qdots más pequeños que poseen un “espacio de banda mínimo” más grande ¹³.

Las características más importantes en el uso de la fluorescencia son su tiempo de vida media y su eficiencia cuántica; el tiempo de vida media de la fluorescencia es el tiempo que tarda exponencialmente en decaer su emisión, mientras que la eficiencia cuántica describe la razón entre el número de fotones emitidos por cada fotón absorbido, esto es necesario a la hora de calcular las dosis necesarias para cada tipo de aplicación ^{15 16}.

2.3 Imagenología

Una imagen médica se puede definir como la representación de la distribución espacial de una o más propiedades físicas o químicas dentro del cuerpo humano. Dos parámetros son de fundamental importancia en la creación de imágenes médicas: el contraste (es lo que se ve en la imagen) y la resolución (grado de detalle, espacial o temporal). La obtención de una imagen médica se consigue al irradiar una muestra (o paciente) con una cantidad determinada de energía ¹⁷.

A continuación, se describen algunas de las técnicas convencionales para la obtención de imágenes médicas, las cuales se pueden clasificar en dos tipos: las que utilizan radiación ionizante (rayos X, TAC, PET) y las que no utilizan radiación ionizante (RMN, OCT, ecografía).

2.3.1 Rayos x

En el siglo XIX, William Crookes patentó su “tubo de Crookes”¹⁸, el cual, al estar cerca de placas fotográficas, generaba en las mismas algunas imágenes borrosas, pero fue hasta 1895, cuando el físico alemán Wilhelm Conrad Röntgen descubrió los rayos X mientras experimentaba con los tubos de Hittorff-Crookes y la bobina de Ruhmkorff para investigar la fluorescencia violeta que producían los rayos catódicos. Tras cubrir el tubo con un cartón negro para eliminar la luz visible, observó un débil resplandor amarillo-verdoso proveniente de una pantalla con una capa de platino-cianuro de bario, que desaparecía al apagar el tubo. Determinó que los rayos creaban una radiación muy penetrante, pero invisible, que atravesaba grandes espesores de

papel e incluso metales poco densos. Usó placas fotográficas para demostrar que los objetos eran más o menos transparentes a los rayos X dependiendo de su espesor y realizó la primera radiografía humana, usando la mano de su mujer ¹⁸, ver figura 6.

La imagen se obtiene al exponer al receptor de imagen radiográfica a una fuente de radiación de alta energía, comúnmente rayos X o radiación gamma procedente de isótopos radiactivos (iridio-192, cobalto-60, cesio-137, etc.). Al interponer un objeto entre la fuente de radiación y el receptor, las partes más densas aparecen con diferentes tonos dentro de una escala de grises.

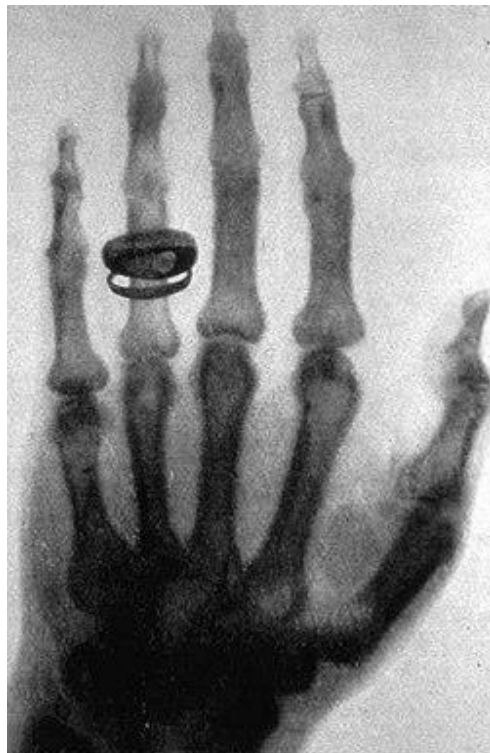


Fig. 6 Radiografía

2.3.2 Tomografía Axial Computarizada (TAC)

En los fundamentos de esta técnica trabajaron de forma independiente el ingeniero electrónico y físico Allan McLeod Cormack y el ingeniero electrónico Sir Godfrey Newbold Hounsfield, que dirigía la sección médica del Laboratorio Central de Investigación de la compañía EMI. En 1967, Cormack publicó sus trabajos sobre TAC, siendo el punto de partida de los trabajos de Hounsfield, quien diseñó su primera unidad ¹⁹. En 1979, ambos obtuvieron de forma compartida el Premio Nobel de Medicina. En recuerdo y como homenaje a Hounsfield, las unidades que definen las distintas atenuaciones de los tejidos estudiadas en TC se denominan *unidades Hounsfield* o *número TC*, donde el agua corresponde a *agua: 0 Hu*, *tejido blando: [30 a 60] Hu*, *grasa: [-40, -120] Hu*, entre otros, que permiten hacer caracterización de tejidos.

Este método construye una imagen tridimensional a partir de múltiples proyecciones de rayos X realizadas desde diferentes ángulos alrededor del paciente. Las proyecciones se adquieren mediante una distribución de tubo-detectores sobre los 360 grados alrededor de la muestra a analizar. La tomografía computarizada tiene una menor resolución que la radiografía, aunque un mejor contraste pues permite ver los tejidos blandos ¹⁷, ver figura 7.



Fig. 7 TAC

2.3.3 Tomografía por Emisión de Positrones (PET)

A finales de la década de 1950, David E. Kuhl, Luke Chapman y Roy Edwards introdujeron el concepto de tomografía de emisión y transmisión. En 1975, las técnicas de imagen tomográfica fueron desarrolladas por Michel Ter-Pogossian, Michael E. Phelps, Edward J. Hoffman y otros en la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington ¹⁹. En 1961, James Robertson y sus asociados en el Laboratorio Nacional Brookhaven construyeron el primer escáner PET de un solo plano, apodado el "reductor de cabeza". Uno de los factores más importantes para la obtención de imágenes fue el desarrollo de radiofármacos. En particular, el desarrollo

de 2-fluorodeoxi-D-glucosa (2FDG). Este compuesto fue administrado por primera vez a dos voluntarios humanos normales por Abass Alavi en agosto de 1976 en la Universidad de Pensilvania. Las imágenes del cerebro obtenidas con un escáner nuclear ordinario (sin PET) demostraron la concentración de FDG en ese órgano. Más tarde, la sustancia se usó en escáneres tomográficos de positrones ¹⁹.

El radioisótopo, también llamado radio trazador, se acumula en los tejidos y emite radioactividad que es captada por detectores. La tomografía por emisión de positrones permite localizar los focos de crecimiento celular anormal en todo el organismo, pues esta no evalúa la morfología de los tejidos sino su metabolismo, ver figura 8.

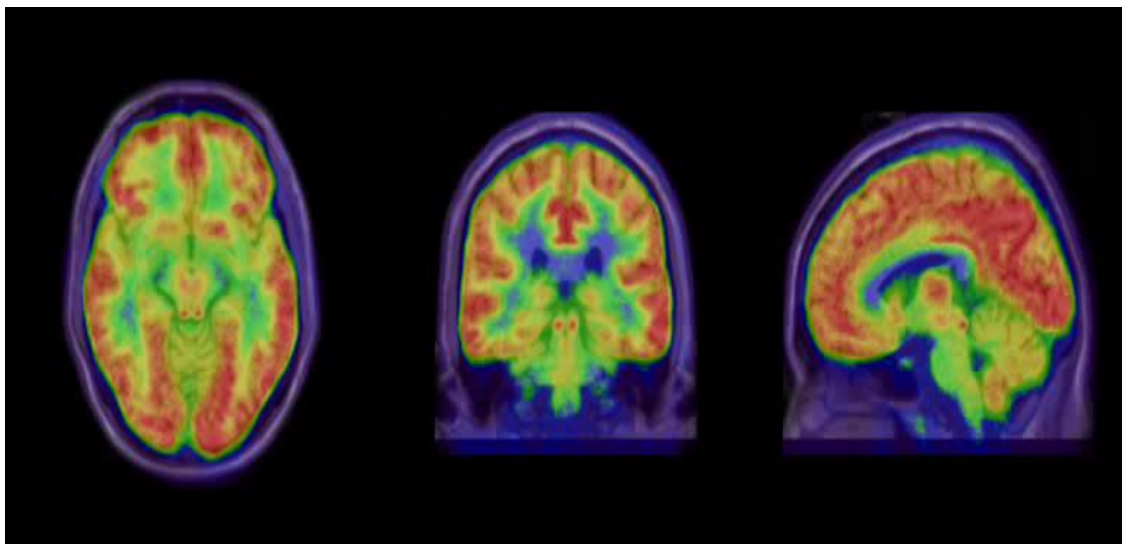


Fig. 8 PET

2.3.4 Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

El doctor Raymond Damadian fue el primero en realizar un escaneo de cuerpo completo de un ser humano en 1977 para diagnosticar el cáncer. Damadian creó el primer equipo de resonancia magnética en 1972 ²⁰.

Esta técnica se crea al someter al paciente bajo un poderoso campo magnético, figura 9. Este campo atrae a los protones que están contenidos en los átomos de hidrógeno que conforman los tejidos humanos, los cuales al ser estimulados por las ondas de radio frecuencia salen de su alineamiento normal. Cuando el estímulo se suspende, los protones regresan a su posición original liberando energía que se transforma en señales de radio para ser captadas por una computadora que las transforma en imágenes ²¹.



Fig. 9 RMN

2.3.5 Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)

La Tomografía de Coherencia Óptica tuvo lugar en 1991 por David Huang ²². El montaje del primer prototipo oftálmico se realizó en la Universidad de Boston, Massachusetts, y las primeras imágenes in vivo capturadas fueron a partir de 1994.

Es una técnica de diagnóstico no invasiva que consiste en utilizar las señales luminosas mediante espectroscopia para la reconstrucción de imágenes, sin embargo, en la actualidad su uso clínico es limitado porque predomina la dispersión sobre la absorción ²³, esto hace que la reconstrucción de la imagen sea más complicada ²⁴.

La Tomografía Óptica ha atraído fuertemente la atención de la comunidad científica, pues utiliza radiación no ionizante y su coste es muy bajo ^{25 26}, ver figura 10.



Fig. 10 OCT

2.3.6 Ecografía

En 1880 Pierre Curie y su hermano Jacques descubrieron el efecto piezoeléctrico. En 1881 Gabriel Lippman descubrió la reciprocidad de dicho fenómeno, esto permitía la posibilidad de la recepción y emisión de dichas ondas mecánicas. En 1940, el físico norteamericano Floyd Firestone creó el primer generador de imágenes ecográficas, lo llamó "Supersonic Reflectoscope". En este mismo año, se aplicó por primera vez energía ultrasónica sobre el cuerpo humano únicamente con propósitos médicos, en Maryland, Estados Unidos ^{4 21}.

La ecografía es comúnmente conocida como ultrasonido, son ondas sonoras de alta frecuencia que se transmiten hacia el interior del cuerpo bajo estudio ²¹. Las estructuras del tejido biológico que es atravesado por estas ondas oponen resistencia al paso del sonido (impedancia sónica), provocando la producción de ecos, figura 11. Estos ecos son detectados, registrados y analizados por computadoras, para la obtención de imágenes. El medio idóneo de propagación de las ondas es cualquier estructura con alto contenido de agua ¹⁷.



Fig. 11 Ecografía

Es importante mencionar que los métodos que utilizan radiaciones ionizantes (rayos X, TAC, PET) tienen el inconveniente de que las excesivas exposiciones pueden producir efectos nocivos en el organismo. Mientras que las que no utilizan radiaciones ionizantes (RMN, OCT, ecografía) no causan ningún daño en el cuerpo, pero tienen el inconveniente de que al ser novedosos halla poca información al respecto y su implementación sea costosa o su resolución baja ²¹.

2.4 Terapia Fotodinámica

La TFD es una tecnología médica que utiliza láseres para activar fármacos fotosensibles con el fin de tratar el cáncer y otras enfermedades por un medio no quirúrgico o de mínima invasividad; las enfermedades que se pueden tratar deben estar en sitios accesibles a la luz, tales como el esófago, la piel, el estómago, la vejiga, el cuello del útero, etc. Sin embargo, recientemente, gracias al desarrollo de fibras ópticas, su uso se ha extendido a órganos internos como el cerebro, ovarios, hígado, entre otros ²⁷.

Esta modalidad de tratamiento emplea un compuesto no tóxico sensible a la luz llamado fotosensibilizador, el cual es administrado y posteriormente activado por la exposición a radiación de energía específica para producir efectos en el área de tratamiento. Este agente fotosensibilizador, en presencia de oxígeno, crea especies reactivas de oxígeno y radicales libres que conducen al daño o muerte celular ²⁸.

2.4.1 Historia de la TFD

En 1903 se realizaron los primeros experimentos en pacientes con tumores de piel utilizando luz blanca y eosina, años más tarde, en 1975 se descubrió que al administrar hematoporfirina y luz roja se eliminaba por completo el tumor de mama en ratones. Para el año de 1976 en Londres, Inglaterra se realizaron los primeros experimentos en humanos con cáncer de vejiga y en el año de 1984 se trataron los primeros pacientes con cáncer de esófago y pulmón, finalmente para el año de 1993 se aprueba por primera vez la TFD para tratar cáncer de vejiga en Canadá ²⁹.

Para la aplicación de una TFD, se deben tomar en cuenta tres elementos indispensables: la generación de oxígeno, el fotosintetizador y la fuente de luz, sin las proporciones correctas de alguno de estos, el tratamiento no tiene efecto.

2.4.2 Oxígeno

La muerte de las células cancerosas es causada principalmente por la producción de O_2^+ , en su primer estado excitado singulete, el cual va a depender de la cantidad de moléculas de O_2 en el tumor. Cuando la concentración de oxígeno en el tumor es menor al 2% no se produce suficiente daño a las células cancerosas ³⁰.

2.4.3 Fotosintetizador

El fotosintetizador es una molécula que absorbe luz para producir un cambio químico en otras moléculas. Los fotosintetizadores se pueden clasificar en tres familias ³¹:

- Porfirinas: Es un compuesto que se encuentra en la naturaleza y es parte de la clorofila. La máxima absorción se encuentra entre 360 y 400 nm pero contiene otros picos de absorción entre 500 y 635 nm ³¹.
- Clorinas: Es un compuesto que se deriva de la clorofila, presenta mayor absorción a 650 nm ^{31 32}.
- Colorantes: Los colorantes tienen picos de absorción en el rango de 650-850 nm y son activados con energía de alrededor de 100 J/cm² ³².

2.4.4 Fuente de Luz

Para elegir una fuente de luz adecuada se debe considerar la ubicación del tumor, el tipo de fotosintetizador y la dosis de luz que se debe administrar ³⁰.

2.4.5 Aplicación de una TFD

1. Se administra el fármaco al paciente de forma intravenosa o directamente en la piel cuando se trata de un fotosintetizador cutáneo.
2. Se deja transcurrir un periodo de tiempo hasta su total distribución.
3. Una vez que el fotosintetizador se haya distribuido en todo el cuerpo, comienza a ser eliminado de las células sanas, permaneciendo sólo en las células cancerosas.
4. Se irradia la zona a tratar con luz a una longitud de onda específica para activar el fotosintetizador.
5. El término del proceso constituye la fase de recuperación en la cual el fármaco ha sido eliminado totalmente del organismo.

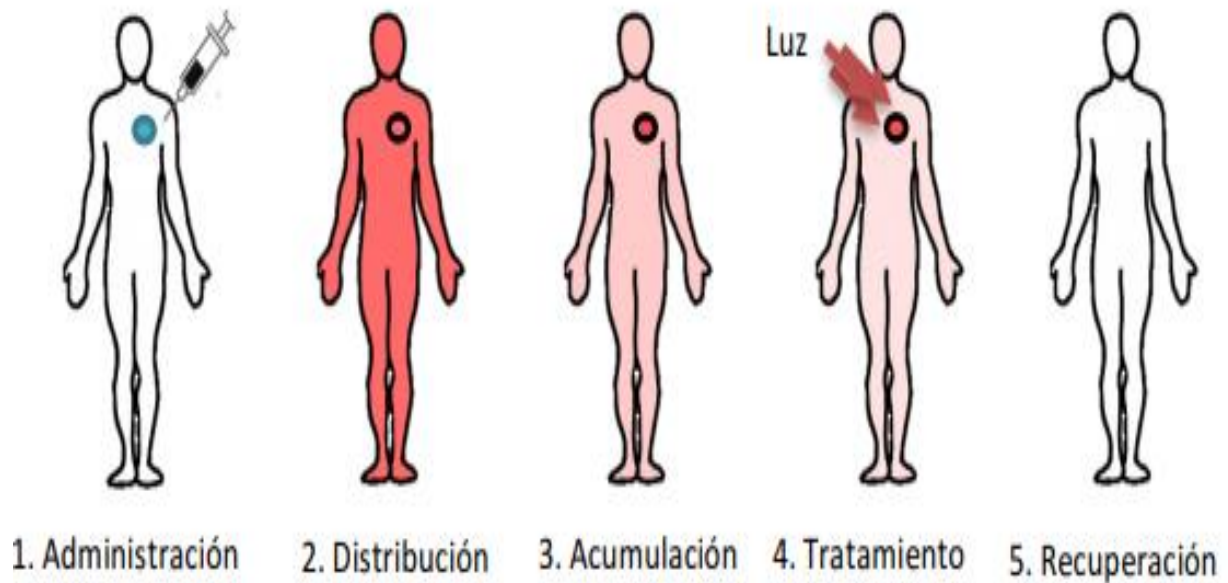


Fig. 12 Pasos para la aplicación clínica de TFD

2.5 El método Monte Carlo

La teoría del transporte es una herramienta matemática que ayuda a entender el transporte de partículas o energía a través de un medio. Esta teoría difiere de los enfoques habituales que se encuentran en la física clásica debido a la discontinuidad del problema; por ejemplo, en la Teoría Electromagnética, se introducen campos continuos en el espacio-tiempo, al igual que sus densidades de carga y corriente, o en hidrodinámica, las variables de campo son la densidad de masa, la velocidad de flujo local y la temperatura local. Sin embargo, el estudio de sistemas con un número muy grande de partículas nos obliga a introducir sistemas de aproximación mediante distribuciones de densidad de probabilidad ³³.

Existen varios modelos que pueden describir la interacción entre las partículas y la inhomogeneidad del medio en que se propagan, como son:

- La Ecuación de Transferencia Radiativa
- La Ecuación de Difusión
- La Ecuación de Focker-Planck
- Métodos Numéricos: Monte Carlo

Estos modelos serán mencionados de forma general por formalidad al tratamiento de la teoría de Transporte, para llegar al método monte carlo como solución aproximada al transporte de luz en tejido biológico, que es el método usado para lograr los objetivos de esta tesis.

2.5.1 Ecuación de Transferencia Radiativa

Radiativa

Es un modelo que considera cambios en el flujo de energía entrante, saliente, absorbida y emitida dentro de un volumen infinitesimal. Para describirlo consideremos un paquete de energía entrando a un volumen dV a la velocidad de la luz, con una dirección de propagación \vec{s} , un tiempo t y una velocidad de propagación c ³³. Ver figura 13,

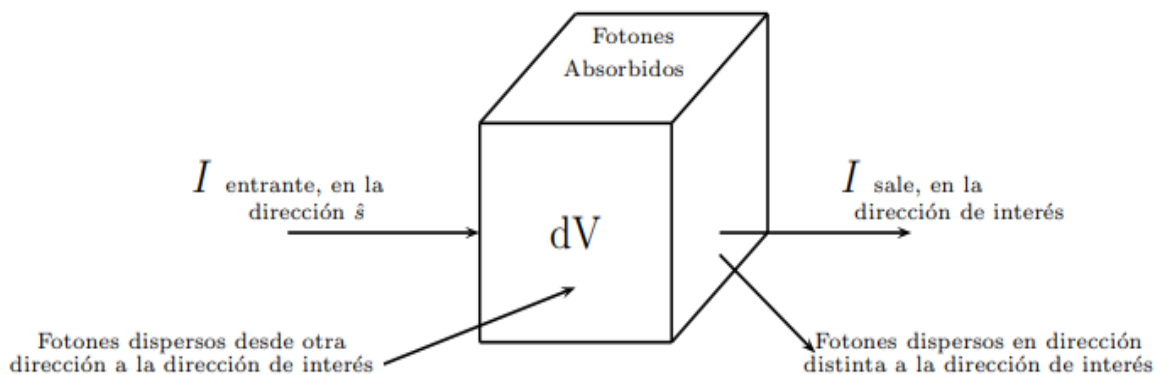


Fig. 13 Transferencia Radiativa

La siguiente ecuación describe matemáticamente este fenómeno ³³:

$$\left[\frac{1}{c} \frac{d}{dt} + \vec{s} \cdot \nabla \right] L(\vec{r}, \vec{s}, t) = -(\mu_a + \mu_s) L(\vec{r}, \vec{s}, t) + \mu_s \int_0^{4\pi} L(\vec{r}, \vec{s}', t) P(\vec{s}, \vec{s}') d\Omega' + q(\vec{r}, \vec{s}, t) \quad (15)$$

Donde la difusión de los fotones en dirección \vec{s} a través del tejido está descrita por una ecuación análoga a la ecuación de onda, $\vec{s} \cdot \nabla L(\vec{r}, \vec{s}, t) + \frac{1}{c} \frac{dL(\vec{r}, \vec{s}, t)}{dt}$; esta ecuación es igual a la atenuación de la luminosidad $L(\vec{r}, \vec{s}, t)$ debido a los efectos de dispersión y absorción en el medio no homogéneo $(\mu_a + \mu_s)L(\vec{r}, \vec{s}, t)$; más el incremento en la energía debido a la dispersión de luz proveniente de otras direcciones $\mu_s \int_0^{4\pi} L(\vec{r}, \vec{s}', t) P(\vec{s}, \vec{s}') d\Omega'$; más la fuente de fotones $q(\vec{r}, \vec{s}, t)$ en la posición \vec{r} ³⁴.

2.5.2 Ecuación de Difusión

Esta ecuación permite modelar el comportamiento de los fotones que viajan a través de Ω , durante un tiempo t y que son emitidos por una fuente $q(\vec{r}, \vec{s}, t)$, se puede modelar de la siguiente manera ³³:

$$\frac{1}{c} \frac{d\vec{\phi}(\vec{r}, t)}{dt} - \nabla \cdot D \nabla \vec{\phi}(\vec{r}, t) + \mu_a \vec{\phi}(\vec{r}, t) = q(\vec{r}, \vec{s}, t) \quad (16)$$

Donde $\vec{\phi}(\vec{r}, t) = \int_{S^2} I(\vec{r}, \hat{s}, t) d\hat{s}$ es el flujo de energía ³³.

2.5.3 Ecuación de Fokker-Planck

La ecuación de Fokker-Planck describe el cambio en el tiempo de la densidad de probabilidad que muestra la posición y la velocidad de una partícula. Se ha usado para describir el movimiento browniano. También puede modelar la propagación de luz en tejido biológico de la siguiente manera:

$$\frac{1}{c} \frac{dI(\vec{r}, \hat{s}, t)}{dt} + \hat{s} \cdot \nabla I(\vec{r}, \hat{s}, t) + \mu_a I(\vec{r}, \hat{s}, t) = \frac{1}{2} \mu_s \Delta_s I(\vec{r}, \hat{s}, t) + q(\vec{r}, \hat{s}, t) \quad (17)$$

De la cual, el operador laplaciano en coordenadas polares (θ, ϕ) , con $\omega = \cos\theta$, se define por la siguiente ecuación ³³:

$$\Delta_s I(\vec{r}, \hat{s}, t) = -\frac{\partial}{\partial \omega} (1 - \omega^2) \frac{\partial I}{\partial \omega} + (1 - \omega^2) \frac{\partial I}{\partial \phi^2} \quad (18)$$

El planteamiento del problema del transporte de luz mediante las ecuaciones de Maxwell o algún modelo antes mencionado se vuelve casi imposible de hacer al tomar en cuenta un número muy grande de fotones, además del desconocimiento de la permitividad variante en el espacio, el número de fotones, la cantidad de procesos involucrados, la geometría del problema etc., por ello necesitamos aproximaciones numéricas complejas como el que será descrito a continuación.

2.5.4 Historia de SMC

Este código fue desarrollado en la Segunda Guerra mundial, en los Álamos, bajo el proyecto Manhattan por Neumann y Ulam para calcular la difusión de neutrones en un material de fusión. Su nombre es en honor a Monte Carlo, la ciudad del azar, en Mónaco ³⁵.

Aunque el método Monte Carlo se creó hace casi 100 años, su desarrollo en el estudio de la óptica de tejidos se implementó a principios de los 80's por Wilson y Adam. Las trayectorias de los fotones pueden trazarse desde su entrada hasta que son absorbidos o salen del tejido ³⁴.

Los algoritmos conocidos permiten simular unas pocas capas de tejido con diferentes propiedades ópticas que se caracterizan junto con el tamaño final del haz incidente y la reflexión de la luz en las interfaces. Ejemplos típicos de los tejidos con varias capas son: piel, tejido vascular, vejiga, entre otros ³⁶.

2.5.5 Algoritmo del método Monte Carlo

Este método consiste en registrar la “historia” de cada fotón en eventos aleatorios de dispersión o absorción, definiendo las reglas de propagación de cada fotón en forma de funciones de densidad de probabilidad, que describen, entre otros, la probabilidad de un fotón de ser absorbido después de múltiples dispersiones con cierto ángulo y en ciertas coordenadas, ver figura 14.

La simulación cumple el siguiente algoritmo en cada iteración ³⁴:

1. Seleccionar el fotón a simular que puede ser obtenido de un buffer en el que están almacenados los fotones pendientes o tratarse de un nuevo fotón que emite el láser.
2. Actualizar las propiedades de los tejidos a la longitud de onda del fotón actual.
3. Calcular el siguiente punto de interacción con el sistema y desplazar el fotón allí.
4. Determinar el porcentaje del fotón que sufre absorción o dispersión. Resultando dos fotones, uno que representa la fracción de absorción y otro la fracción de dispersión. Uno de los fotones se pone en buffer para la simulación posterior y se continua con el otro fotón.

5. Si el peso w del fotón es inferior a un valor umbral, se considera que el fotón se absorbe totalmente y se cuenta una historia.
6. Repetir pasos 3-5 hasta que el fotón escape del volumen.

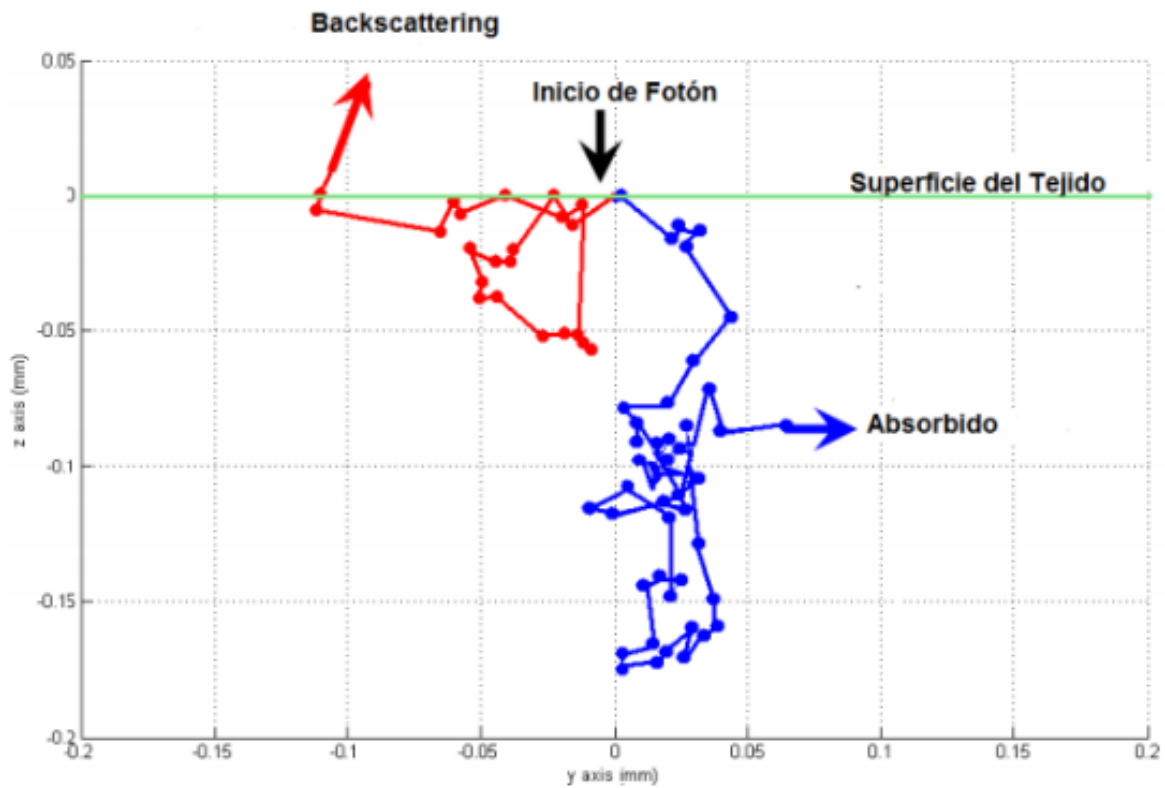


Fig. 14 Eventos aleatorios

Este algoritmo se denomina “hop-drop-spin-check”³⁷, ya que:

- Hop: El fotón tiene un paso variable, es decir, eventos de ejecución de cada simulación, que se elige para ver la simulación que viene dada por la siguiente ecuación, donde ξ es un numero aleatorio entre 0 y 1 distribuido uniformemente de manera aleatoria ($0 < \xi < 1$):

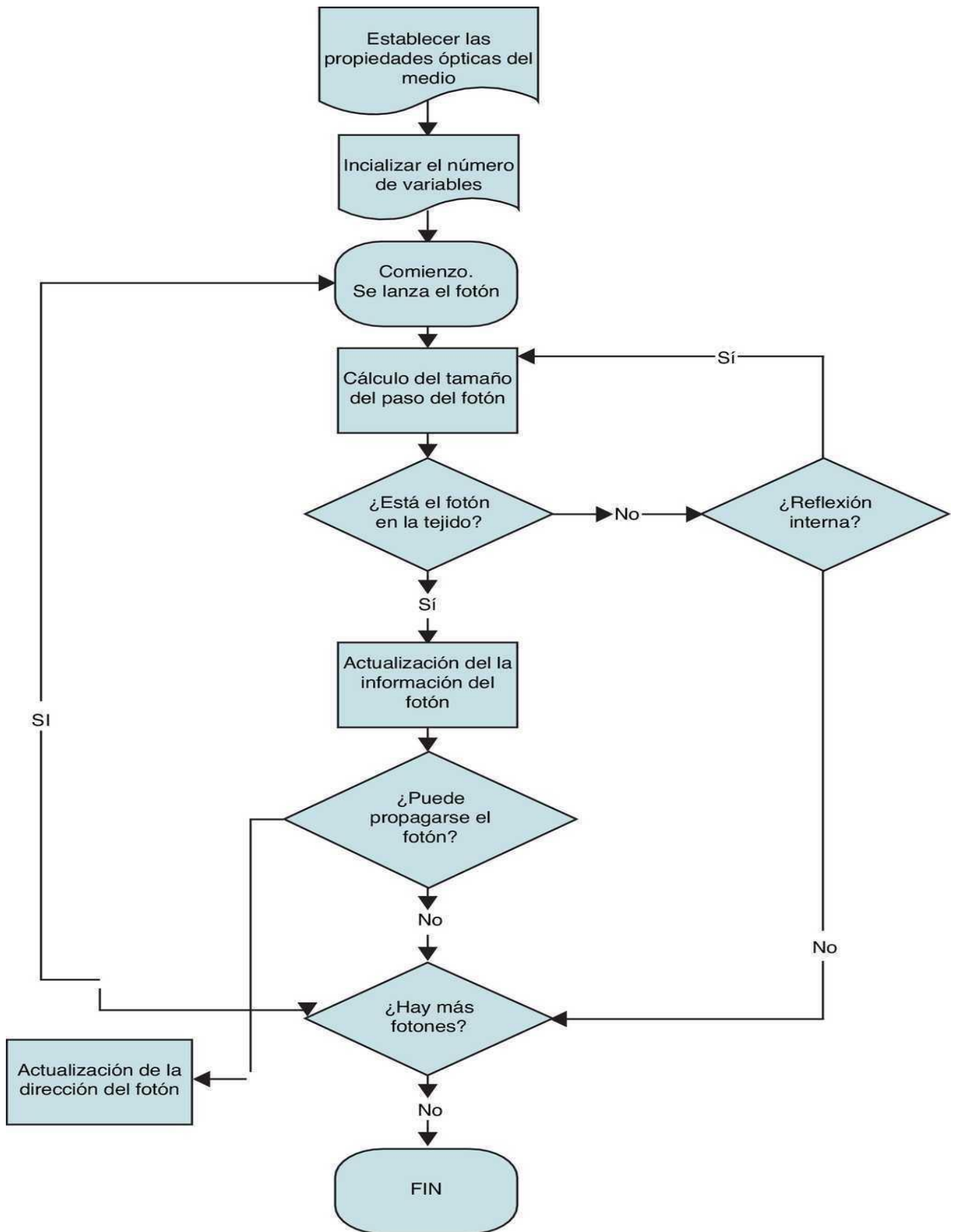
$$l = \frac{-\ln(\xi)}{\mu_a + \mu_s} \quad (19)$$

- Drop: debido a la absorción en el sistema, el paquete de fotón pierde parte de su peso al final de cada paso. La cantidad de peso perdido es el peso de fotones al principio del paso multiplicado por $(1-A)$ donde A es la reflectividad. El fotón con el peso restante se reparte.
- Spin: El fotón con el peso restante se reparte en una nueva dirección.
- Check: Observar si el fotón está “vivo” o “muerto” comprobando si su peso es apreciable después del scattering. La supervivencia se determina mediante probabilidades.

Un nuevo paso se genera a continuación por la ecuación (19), y se repite el proceso.

Cuando el fotón trata de salir del medio, la probabilidad de una reflexión interna total se calcula mediante la ecuación de Fresnel ³⁸.

Cuando el peso del fotón es inferior a un valor umbral establecido, se utiliza una forma de “ruleta rusa” para determinar si el fotón termina o se propaga más con una disminución de peso. Si el fotón cruza el límite de superficie en el medio ambiente, el peso del fotón contribuye a la reflectancia difusa o a la transmitancia, dependiendo del lugar que se haya producido el cambio de superficie. Si se produce una reflexión, entonces el fotón se refleja de vuelta al medio una distancia apropiada, y la ejecución continúa. De lo contrario, la migración de ese fotón continúa hasta que se produce su absorción, se cuenta una historia y un nuevo fotón se pone en marcha en el origen de la fuente ³⁹. A continuación, se presenta un diagrama de flujo de la simulación Monte Carlo:



2.6 Propiedades Ópticas de los tejidos biológicos

Cuando se hace incidir luz sobre la piel se pueden observar diferentes eventos, parte de la luz es reflejada debido a la diferencia entre el índice de refracción de la piel y el aire, la otra parte logra atravesar la frontera, pero puede ser absorbida internamente o esparcida por el medio múltiples veces. La dispersión es el cambio de la dirección inicial de la luz debido a las inhomogeneidades que se encuentran en el medio, al final, la luz que sufrió múltiples eventos de dispersión puede ser transmitida o reflejada difusamente ⁴⁰, ver figura 15.

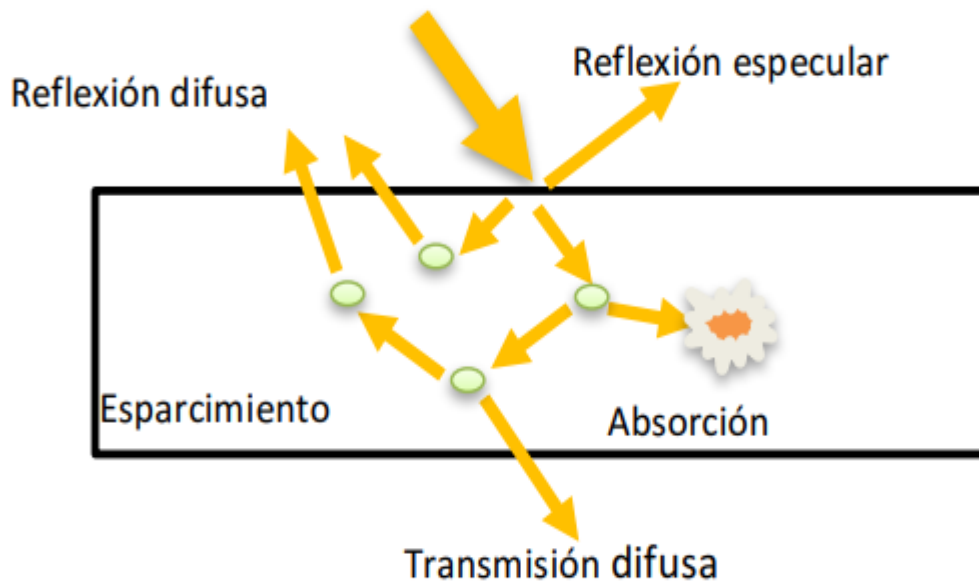


Fig. 15 Propagación de la luz en un medio anisotrópico

La piel humana es un tejido compuesto por diferentes capas que contienen una variedad de estructuras heterogéneas. Cada uno de estos componentes tiene diferentes tamaños, formas, densidad e índice de refracción que hace difícil el estudio de la interacción de la luz en este medio ³⁸.

Al hablar de aplicación de dosis de luz en la medicina, el primer concepto a definir es la potencia óptica como energía por unidad de tiempo. La unidad de energía en el sistema internacional es el Julio $[J]$, la potencia se mide en Vatios $[W] = \left[\frac{J}{s}\right]$ ⁴¹. Fluencia es el término utilizado para describir la tasa de irradiancia que está siendo aplicada en el tejido y se expresa en $\left[\frac{J}{cm^2}\right]$ ya que viene de la multiplicación de la irradiancia $\left[\frac{W}{cm^2}\right]$ por segundos ⁴¹. Por otro lado, las propiedades ópticas de los medios anisotrópicos se describen en términos de: índice de refracción n , coeficiente de scattering μ_s , coeficiente de absorción μ_a , función de fase para el scattering P y factor de anisotropía g ³⁸.

2.6.1 Coeficiente de scattering

El coeficiente de dispersión μ_s representa la cantidad de energía que es esparcida hacia una dirección diferente de su dirección inicial. Esta cantidad se calcula de la siguiente manera ³⁸:

$$\mu_s(\lambda) = \frac{\mu'_s}{1 - g} \quad (20)$$

Donde μ'_s es el coeficiente de dispersión reducido, el cual representa la probabilidad de que un fotón sea dispersado de forma isotrópica (aleatoria) por unidad de longitud. La probabilidad de que un fotón con una dirección inicial s adquiera una nueva dirección s' después de un evento de dispersión se describe mediante una función de fase $P(s \cdot s')$, esta es una función de densidad de probabilidad y está normalizada, es decir ⁴²:

$$\int P(s, s') d\Omega = 1 \quad (21)$$

Debido a la naturaleza del medio altamente dispersora, se puede intuir la influencia azimutal para promediar los eventos de dispersión mediante un parámetro llamado factor de anisotropía g , el cual se define como el coseno promedio del ángulo de dispersión, es decir ⁴³:

$$g = \langle \cos\theta \rangle = \int_{-1}^1 p(\cos\theta)(\cos\theta) d(\cos\theta) \quad (22)$$

Cuando $g = 0$ la dispersión es uniforme en todas direcciones (isotrópica). Cuando $g > 0$ domina la dispersión “hacia adelante” y cuando $g < 0$ domina la dispersión “hacia atrás”. Los medio biológicos se caracterizan por tener una anisotropía entre $0.7 < g < 1$ ⁴³.

2.6.2 Coeficiente de Absorción

El fenómeno de la absorción se basa en dos leyes que combinadas se conocen como la Ley de Beer-Lambert ⁴³.

La Ley de Lambert establece que la fracción de luz absorbida por un medio es independiente de la intensidad de luz incidente, y cada capa sucesiva del medio absorbe una fracción igual de la luz pasando a través de él:

$$\log \frac{I_0}{I} = kl \quad (23a)$$

Donde I_0 es la intensidad de la luz incidente, I es la intensidad transmitida, l es la longitud del camino por donde pasa la luz y k es la constante del medio.

Por otro lado, la ley de Beer enuncia que la cantidad de luz absorbida es proporcional a la concentración de la sustancia por la que pasa la luz:

$$k = \epsilon c \quad (23b)$$

donde c es la concentración molar y ϵ es el coeficiente de absorción molar.

De esta manera, la ley de Beer-Lambert define la Absorbancia de la energía electromagnética por un medio, de la siguiente manera ⁴⁴:

$$A = \log \frac{I_0}{I} = \log \frac{1}{T} = \epsilon cl \quad (23c)$$

De la ecuación anterior, se define la Transmitancia como la relación entre la intensidad electromagnética incidente con respecto a la intensidad transmitida a lo largo del volumen considerado.

Reflectancia se define como la relación entre la potencia electromagnética incidente con respecto a la potencia que va a ser reflejada en la interfaz aire-tejido. Al valor máximo que toma la reflectancia en un volumen y a una longitud de onda específica se le llama reflectividad ⁴⁵.

Capítulo 3

Metodología

3.1 Construcción de la geometría

El diseño de la geometría que simula tejido biológico se basó en las matrices de estructuras en lenguaje C++. Las estructuras pueden guardar variables de diferente tipo de dato, lo cual es imposible con las matrices normales ya sean dinámicas o estáticas, es por eso que se usaron para crear una estructura de coordenadas (*float*) (x, y, z), las cuales representan el vértice superior posterior derecho de cada vóxel, asignadas a un identificador (*int*) propio de cada vóxel.

Cada voxel tiene longitud de arista de 1 mm , por lo tanto, cada vóxel tiene un volumen de 1 mm^3 .

Se crearon diez regiones que representan rebanadas de 1 mm de espesor, las cuales están compuestas por cien vóxeles distribuidos en el plano XY cada una.

De esta forma cada evento en la simulación pudo mapearse dentro de las coordenadas de algún voxel ubicado por su vértice.

3.2 Acoplamiento de la geometría a MCLTmx

En el capítulo anterior se describió la técnica Monte Carlo, y se presentó un diagrama de flujo de este. Basándose en dicho diagrama, la parte de la “actualización de la información del fotón” después de propagarse está relacionada con eventos macroscópicos de transmisión o reflexión, y eventos microscópicos de dispersión o absorción, pero para este apartado se elaboró un diagrama de flujo más resumido que el del apartado 2.5.5, del cual se tomó la parte de la actualización de la información del fotón únicamente en sus eventos microscópicos para describir con exactitud el lugar donde fue añadida la geometría:



En cada evento, la simulación cumple el siguiente proceso:

- El fotón parte de una fuente situada en $(5,5,0)$, este el centro de la primer región de 1 mm de tejido biológico, una vez aquí se calcula la dirección de la emisión mediante los cosenos directores, que fueron: $(0,0,1)$, de esta forma se asegura la dirección del fotón hacia el interior del tejido, suponiendo un sistema de coordenadas cartesiano en el que la emisión es hacia el eje Z positivo.
- Posteriormente se calcula el tamaño del paso mediante un número aleatorio entre $[0,1]$, este valor ocupa el sentido físico conocido como Trayectoria Libre Media (ℓ), la cual define la medida de la distancia promedio que un fotón recorre entre cada evento, lo representa el recíproco del coeficiente de atenuación total:

$$\ell = \frac{1}{\mu_a + \mu_s} = \frac{1}{\mu_t} \quad (24)$$

- Tras haber recorrido ℓ , el fotón tiene una interacción microscópica aleatoria entre dispersión y absorción.

Para este trabajo se tomaron exclusivamente los eventos de absorción. En este espacio del código se trabajó de la siguiente manera: Cada evento tiene sus propias coordenadas, mediante un algoritmo de búsqueda aplicado a dichas coordenadas de interacción se accede al número de vóxel con dichas coordenadas para ubicar cada evento de absorción y la energía depositada en cada evento, para ser mapeada y representada en regiones de isodosis más adelante.

3.3 Parámetros de la Simulación

En el capítulo anterior se definieron las variables que intervienen en la simulación del transporte de radiación electromagnética en medios anisotrópicos; se han ajustados dichas expresiones en función de la longitud de onda de la radiación incidente de la siguiente forma:

Coeficiente de anisotropía ⁴⁶:

$$g(\lambda) = 0.943 - 5.6e^{-0.0084 \lambda} \quad (25)$$

Coeficiente de Dispersión Reducido ⁴⁰:

$$\mu'_s(\lambda) = 46\left(\frac{\lambda}{500 \text{ nm}}\right)^{-1.421} \quad (26)$$

Coeficiente de dispersión ⁴⁰:

$$\mu_s(\lambda) = \frac{\mu'_s}{1 - g} \quad (27)$$

Coeficiente de absorción ³⁸:

$$\mu_a = \begin{cases} 5.54 + 2939.68 \left(\frac{32.7}{4(\lambda - 414.8)^2 + 32.7^2} \right) & \text{si } 350 \text{ nm} \leq \lambda < 510 \text{ nm} \\ 2.30 + 1073.01 \left(\frac{81.2}{4(\lambda - 550)^2 + 81.2^2} \right) & \text{si } 510 \text{ nm} \leq \lambda < 950 \text{ nm} \end{cases} \quad (28)$$

Los índices de refracción se tomaron como: 1.00029 para el aire y 1.395 para tejido blando ³⁸. La fase y la polarización de los fotones no se toman en consideración debido a su comportamiento aleatorio después de múltiples dispersiones a través del

tejido. El fenómeno fotoeléctrico del fotón también se ignora considerando al fotón exclusivamente como una partícula.

3.4 Construcción de regiones isodosis

La energía para una longitud de onda específica se calcula de la siguiente forma:

$$E = hv = h \frac{c}{\lambda} = (6.625 \times 10^{-34} \text{ J}) \left(\frac{3 \times 10^8 \frac{\text{m}}{\text{s}}}{\lambda \times 10^{-9} \text{ m}} \right) \quad (29)$$

Para cada longitud de onda, la energía depositada por vóxel fue normalizada respecto a la energía total emitida por la fuente para obtener las regiones isodosis. Podemos calcular la dosis óptica a partir de la potencia del láser usando la fracción de energía depositada en cada vóxel, de la siguiente manera:

$$Dosis = tiempo * potencia_{laser} * energia_{voxel} \quad (30)$$

De esta ecuación podemos despejar y encontrar el valor del tiempo requerido para alcanzar dicha dosis.

3.5 Error estadístico

El uso de métodos estadísticos aporta resultados con un grado de dispersión medido a partir de la diferencia no conocida entre el valor promedio y el valor verdadero, se le conoce como varianza y se define con la siguiente ecuación:

$$\sigma^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{N} \quad (31)$$

A partir de esto, podemos calcular el error estadístico aplicando una raíz cuadrada a la varianza a la ecuación anterior, esto se define como desviación estándar y se usa para medir el nivel de confianza en las estimaciones estadísticas, a mayor cantidad de muestras, menor será el porcentaje de error.

Capítulo 4

Resultados y Discusión

4.1 Geometría tipo vóxel

Para la geometría que simuló tejido biológico se obtuvo el siguiente resultado, el cual muestra gráficamente la distribución de cada vóxel identificado con su vértice superior posterior derecho, la arista de cada vóxel es de 1 mm , esto nos da un volumen de 1 mm^3 por vóxel.

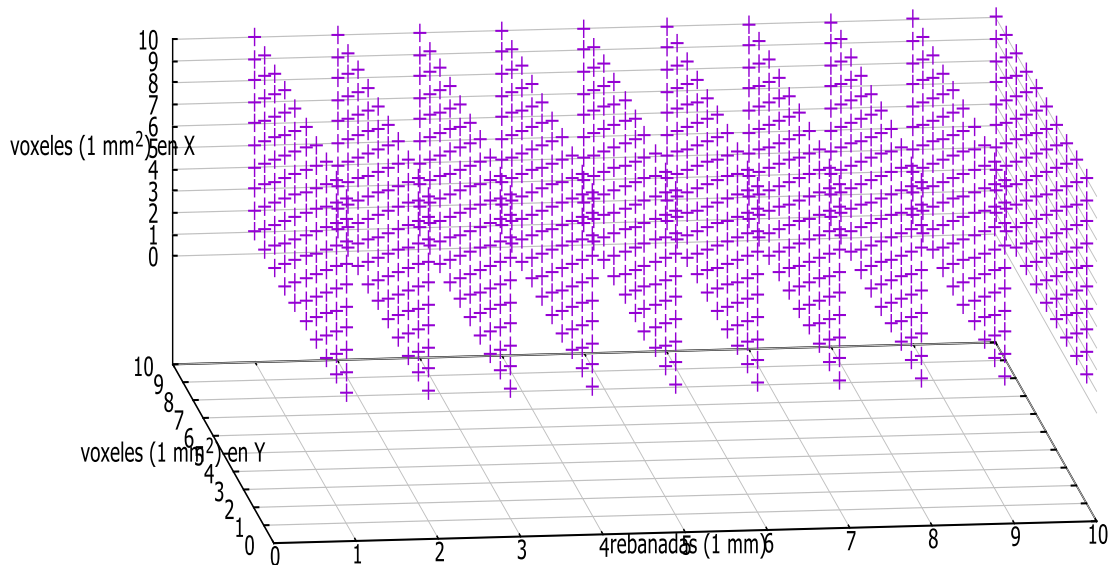


Fig. 16a Regiones de tejido biológico de 1 mm de espesor

Un corte transversal nos da una vista de la siguiente forma:

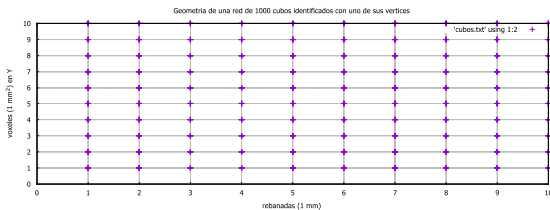


Fig. 16b Vista del plano YZ

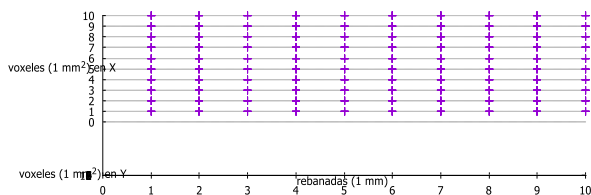


Fig. 16c Vista del plano XZ

4.2 Acoplamiento de la geometría a MCLTmx

Después del acoplamiento se iniciaron las simulaciones, se obtuvo de manera exitosa el mapeo de cada evento de absorción dentro de la geometría tipo vóxel, se muestra a continuación algunos datos de una tabla de los resultados después del acoplamiento:

```
Propiedades Opticas del medio para una longitud de onda de: 950 nm
La energia de un foton esta longitud de onda es:      1.30505e+006
El Factor de Anisotropia g = 0.941083
El coeficiente de Absorcion es = 2.43475 (cm-1)
El coeficiente de Dispersion es = 313.626 (cm-1)
El coeficiente de Dispersion Reducido es = 18.4777 (cm-1)
El coeficiente de Atenuacion Total es = 316.061 (cm-1)

Se absorbio 1 foton en el voxel 245 de coordenadas (4.86884, 4.85711, 2.01904)
Se absorbio 1 foton en el voxel 46 de coordenadas (5.01727, 4.94698, 0.737629)
Se absorbio 1 foton en el voxel 45 de coordenadas (4.99116, 4.99929, 0.379332)
Se absorbio 1 foton en el voxel 46 de coordenadas (5.05553, 4.95135, 0.944627)
Se absorbio 1 foton en el voxel 46 de coordenadas (5.09188, 4.93457, 0.602848)
Se absorbio 1 foton en el voxel 145 de coordenadas (4.86787, 4.88703, 1.7644)
Se absorbio 1 foton en el voxel 45 de coordenadas (4.97116, 4.98602, 0.795939)
Se absorbio 1 foton en el voxel 155 de coordenadas (4.91143, 5.03802, 1.31338)
Se absorbio 1 foton en el voxel 155 de coordenadas (4.97427, 5.06481, 1.41035)
Se absorbio 1 foton en el voxel 45 de coordenadas (5, 5, 0.0270614)
Se absorbio 1 foton en el voxel 156 de coordenadas (5.09808, 5.03564, 1.52415)
```

Fig. 17 Búsqueda de las coordenadas de interacción en los vóxeles.

Se presentó un error estadístico menor al 3% del valor medio de absorción, dichos resultados son aceptables y comparables con los resultados de Prahl et al 1989 en su trabajo "A Monte Carlo model of light propagation in tissue" ⁴⁷.

4.3 Regiones de isodosis

El desafío en la dosimetría para TFD es encontrar un método y un procedimiento adecuados que nos permitan medir con precisión la cantidad de luz, el fármaco y el nivel de oxígeno, de modo que se pueda calcular la dosis local de PDT ²⁸, con los siguientes resultados se puede aportar la cantidad de luz que le llega a una ubicación determinada por cada vóxel, en el que absorbe la radiación incidente que podría ser utilizada en terapia o diagnóstico; a continuación, se muestran las regiones que representan el mismo porcentaje de absorción de la energía total emitida por una fuente en un rango del espectro de 350 nm a 950 nm en función de la profundidad (eje Z):

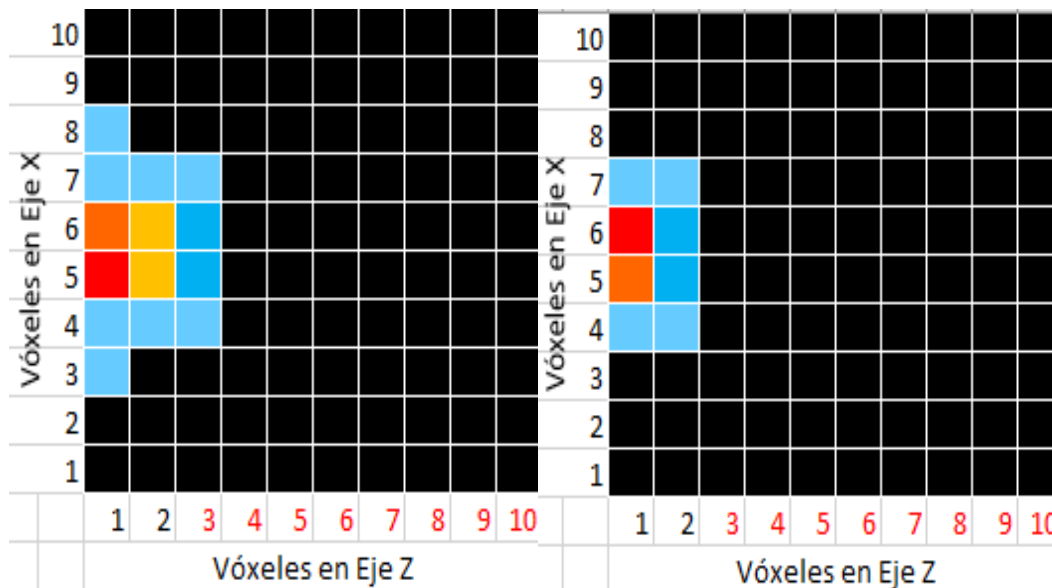


Fig. 18 Absorción a 350 nm

Fig. 19 Absorción a 400 nm

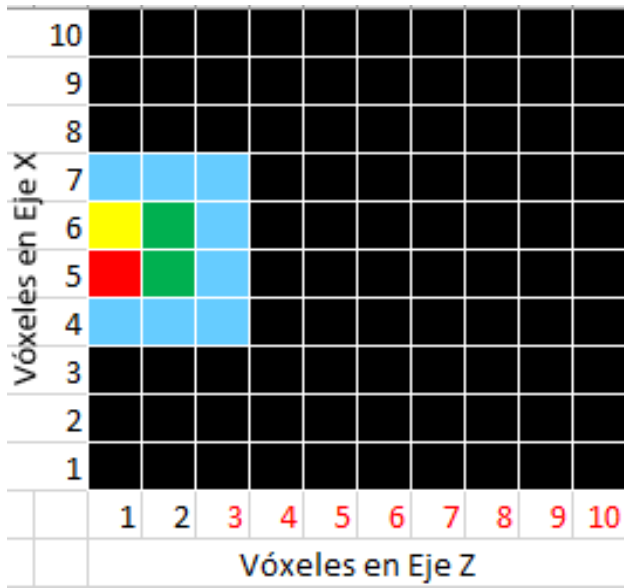


Fig. 20 Absorción a 450 nm

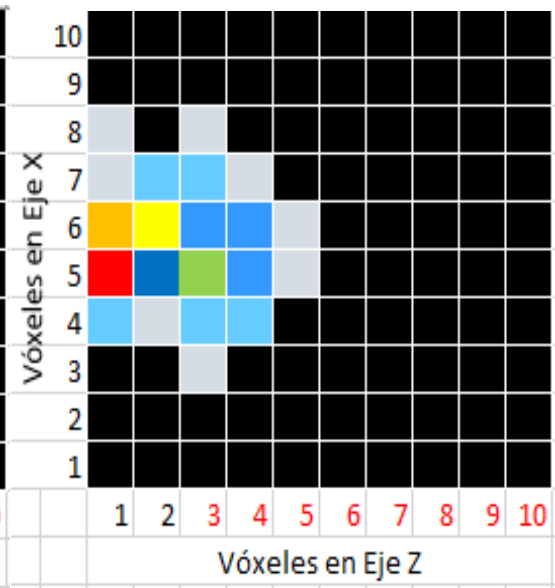


Fig. 21 Absorción a 500 nm

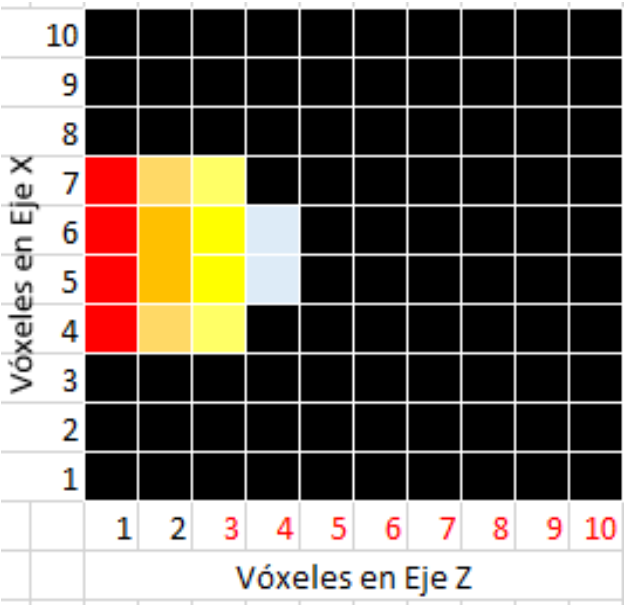


Fig. 22 Absorción a 550 nm

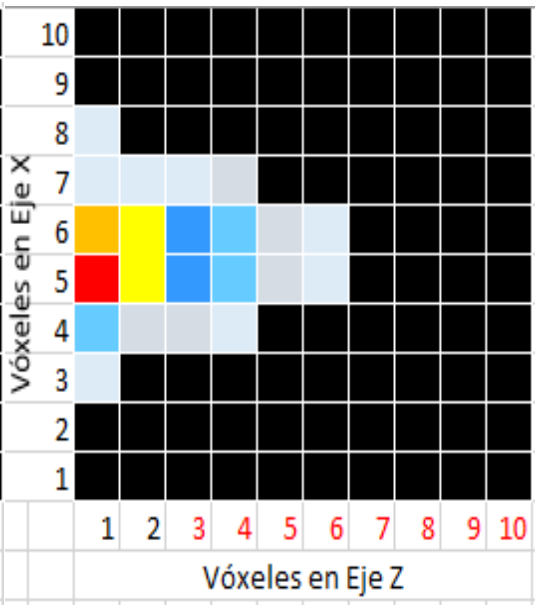


Fig. 23 Absorción a 600 nm

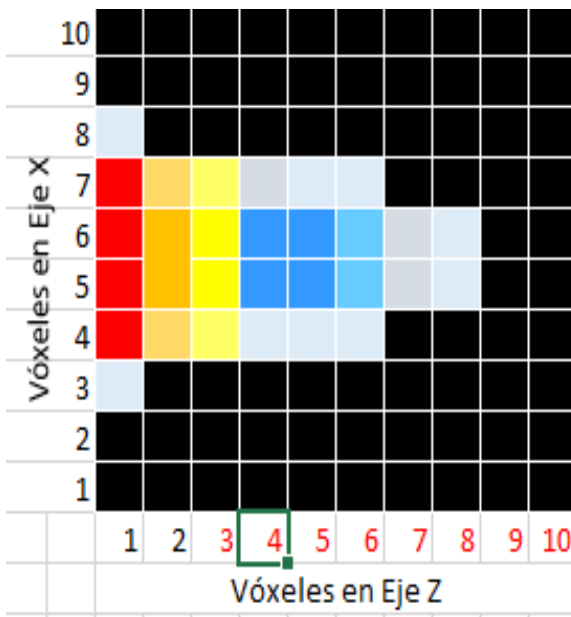


Fig. 24 Absorción a 650 nm

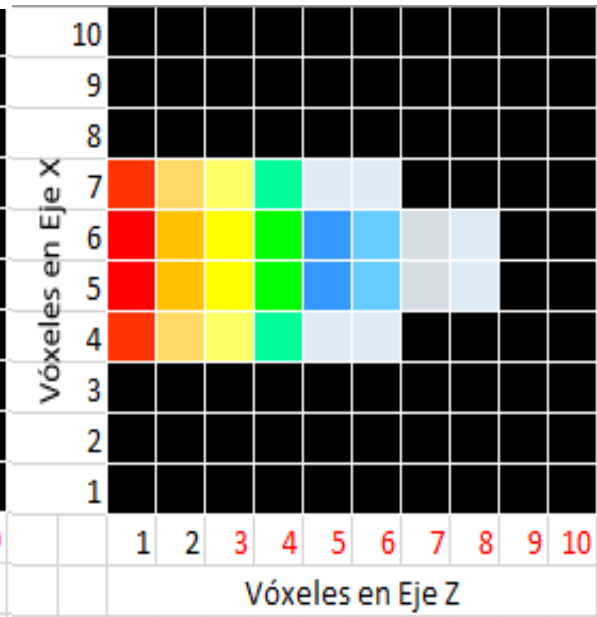


Fig. 25 Absorción a 700 nm

De las gráficas, se puede observar que a partir de los 700 nm se forma una ventana óptica que permite el aumento en la penetración de los eventos de absorción:

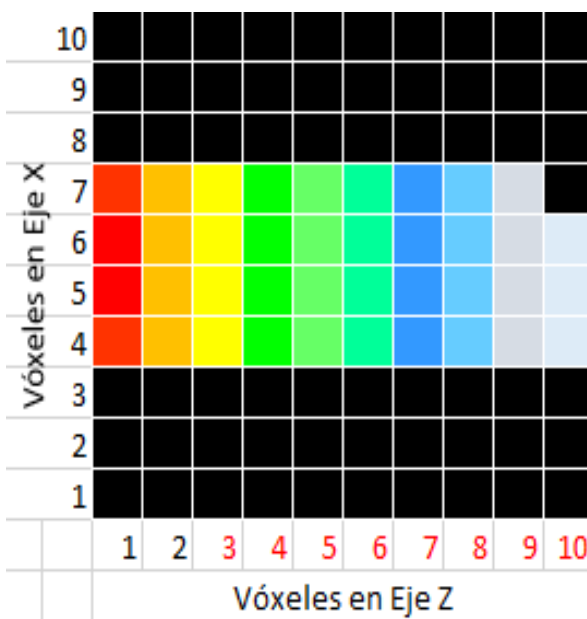


Fig. 26 Absorción a 750 nm

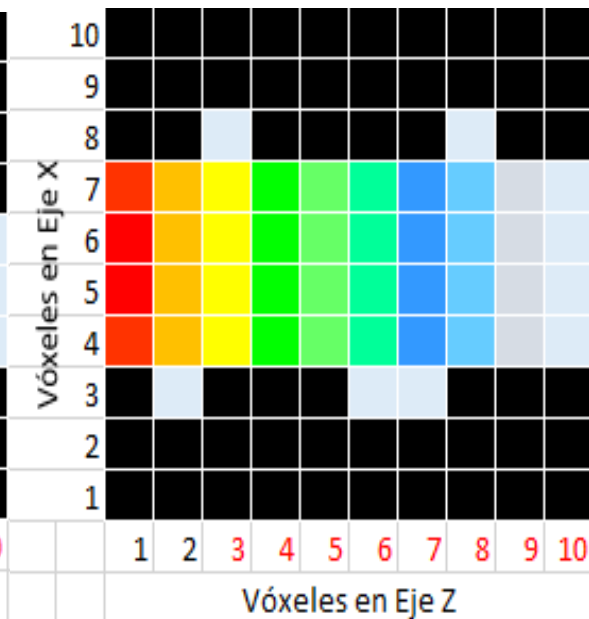


Fig. 27 Absorción a 800 nm

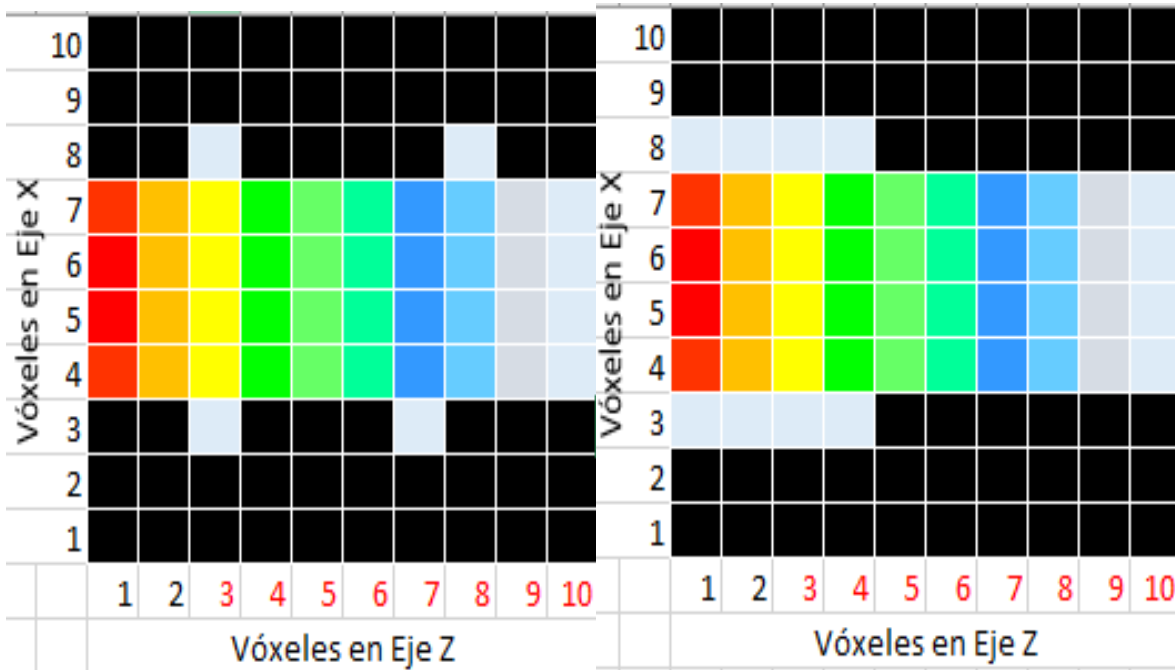


Fig. 28 Absorción a 850 nm

Fig. 29 Absorción a 900 nm

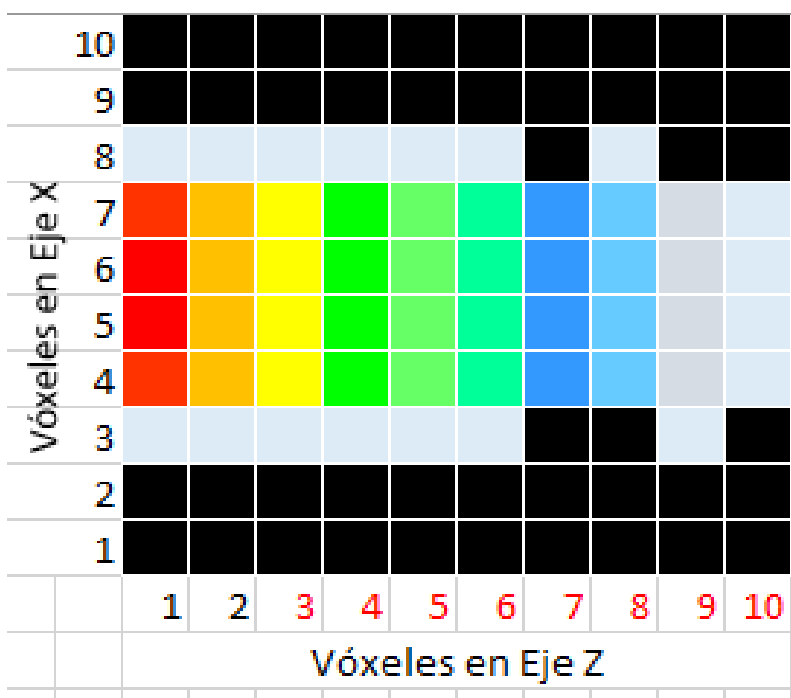


Fig. 30 Absorción a 950 nm

De acuerdo a las gráficas anteriores, y en concordancia con Caerwyn Ash⁴⁸, se encontró que la energía depositada disminuye alrededor de un orden de magnitud cada que avanza un milímetro; además, se encontró que la penetración de la luz en la región del espectro visible queda alrededor de los 5 *mm*.

Se observa también, que la profundidad aumenta conforme aumenta la longitud de onda, el Dr. en C. L. F. Corral Martínez en su trabajo “Tomografía óptica difusa por transiluminación” afirma que en las regiones espectrales alejadas de la ventana terapéutica, la radiación es absorbida tan fácilmente que no se producen niveles detectables por transmisión ni por retrodispersión ²⁴, lo cual se ve claramente en las figuras 18 a 22.

Por otro lado, es importante mencionar que la fluencia de los fotones es siempre la misma, pues parten de una fuente puntual unidireccional y se alejan muy poco del centro del foco de emisión, es por esto que la absorción se mantiene casi siempre en los vóxeles del centro de cada rebanada del plano XY, aunque hubo algunos casos donde la fluencia se alejó algunos milímetros del centro, específicamente, llegó a los vóxeles 3, 4, 7, 8 de cada rebanada, lo cual es comparable con los resultados de Teodoro Montalvo en su estudio del cálculo de la fluencia de fotones para un modelo de cabeza esférico ⁴⁹; la amplificación de la región de absorción aumenta de la misma forma que aumenta la longitud de onda, pero con muy pocos eventos.

Se debe agregar que, tal como afirma la literatura, la mayor cantidad de energía queda depositada en el primer milímetro ^{50 51}, el hecho de que la penetración de la luz sea muy limitada es una desventaja de la TFD, para resolver esto se ha recurrido al uso de fibra óptica para que la luz llegué a órganos más profundos ⁵², pero a pesar de la limitada penetración de la luz con esta técnica, se considera una herramienta de

bajo costo ⁵³, como el caso de la microscopía de iluminación estructurada, que se ha utilizado ampliamente en imagenología, o como el caso de las Imágenes por Luminiscencia Cerenkov (CLI) ⁵⁴, que es una nueva modalidad de imagen que aprovecha la radiación Cerenkov. También resulta ser una aplicación más práctica y sencilla, como la Tomografía de Coherencia Óptica ²¹; además de lo antes mencionado, actualmente hay una amplia gama de nanoestructuras que se utilizan para diagnóstico y terapia al mismo tiempo, conocidas como partículas teranósticas, las cuales pueden tener distinta composición química, características de superficie y funcionalidad específica ^{55 56}, se ha demostrado que estas estructuras son más brillantes y estables que los fluoróforos convencionales ^{57 58}.

Cabe mencionar que la cantidad de fotones que atravesaron la geometría de 1 cm de espesor fue una tan pequeña que se presentó con un promedio de 5 fotones, pero no son suficientes para la excitación óptica.

Por último, se puede afirmar que la nanomedicina es una nueva frontera que representa desafíos multidisciplinarios, pues requiere de la estrecha colaboración entre biólogos, químicos, físicos, ingenieros, farmacólogos y médicos ^{59 60}. Estos avances nos posicionan ante una nueva era en el diagnóstico y monitoreo de las enfermedades, demostrando que es indispensable introducirse en el conocimiento de la nanomedicina a efectos de traducir los avances científicos en una mejora real en el sector salud ⁶¹.

4.4 Excitación óptica

Para la aplicación de la absorción en función de la profundidad se escogieron 3 problemas específicos, se estableció la potencia del láser en 9 watt, como el láser de argón convencional ⁶², se calcularon los tiempos de irradiancia para una distribución de energía por vóxel de acuerdo a las regiones de isodosis expuestas anteriormente:

1. El acné es un trastorno de la piel que ocurre cuando los folículos pilosos se tapan con grasa y células cutáneas muertas; es más frecuente en la adolescencia, pero afecta a personas de todas las edades. Este padecimiento es tratado mediante terapia fotodinámica con metil éster de ácido levulínico (MAL), el cual es activado a 630 nm con una dosis de 37 J/cm^2 en la región de la epidermis ⁶³. Se obtuvo la siguiente tabla con los tiempos de irradiancia para los vóxeles donde se puede ubicar una molécula de MAL para lograr su activación:

#Vóxel	Tiempo (hrs)	Tiempo (s)
45	0.00609149	21.9294
46	0.00653404	23.5225
55	0.00652577	23.4928
56	0.00652511	23.4904
145	0.0589136	212.089
146	0.0589815	212.333
155	0.0588641	211.911
156	0.0593	213.48
245	0.603262	2171.74
246	0.606724	2184.21
255	0.597987	2152.75
256	0.591912	2130.88
345	6.06144	21821.2
346	6.36553	22915.9
355	6.16617	22198.2

356	6.06466	21832.8
445	66.3939	239018
446	67.175	241830
455	62.0639	223430
456	51.4403	185185
545	5.71E+02	2.06E+06
546	5.44E+02	1.96E+06
555	6.01E+02	2.16E+06
556	5.71E+02	2.06E+06
645	3.81E+03	1.37E+07
646	1.14E+04	4.11E+07
655	1.14E+04	4.11E+07
656	3.81E+03	1.37E+07
755	1.14E+04	4.11E+07

Tabla 1. Tiempos de irradiancia para acné.

2. El cáncer de próstata es uno de los tipos más frecuentes de cáncer. Por lo general algunos tipos de cáncer de próstata crecen lentamente y pueden necesitar tratamiento mínimo o incluso ningún tratamiento, otros tipos son agresivos y se pueden diseminar rápidamente. Esta enfermedad es tratada utilizando padoporfin ⁶⁴, este fotosintetizador tiene un pico de absorción a 762 nm y se aplican dosis de $200\text{ J}/\text{cm}^2$. Se obtuvieron los siguientes resultados para el tiempo de irradiancia requerido para alcanzar dicha dosis óptica para este fotosintetizador:

#Vóxel	Tiempo (hrs)	Tiempo (s)
45	0.0418665	150.719
46	0.0439849	158.345
55	0.044053	158.591
56	0.0440307	158.511
145	0.176908	636.868
146	0.176942	636.992
155	0.177584	639.301
156	0.177368	638.526
245	0.791116	2848.02
246	0.794261	2859.34

255	0.792915	2854.49
256	0.797494	2870.98
345	3.57825	12881.7
346	3.56997	12851.9
355	3.55108	12783.9
356	3.60079	12962.9
445	15.8481	57053.2
446	16.0001	57600.4
455	15.498	55792.7
456	16.313	58726.8
545	70.3859	2.53E+05
546	68.1329	2.45E+05
555	71.1977	2.56E+05
556	67.4627	2.43E+05
645	308.642	1.11E+06
646	299.652	1.08E+06
655	269.556	9.70E+05
656	293.945	1.06E+06
745	1505.57	5.42E+06
746	1064.28	3.83E+06
755	1341.92	4.83E+06
756	1763.67	6.35E+06
845	5144.03	1.85E+07
846	10288.1	3.70E+07
855	4409.17	1.59E+07
856	6172.84	2.22E+07
945	30864.2	1.11E+08
946	30864.2	1.11E+08
955	15432.1	5.56E+07

Tabla 2. Tiempos de irradiancia para cáncer de próstata.

3. La queratosis actínica (QA), es un precáncer de piel muy común causado por la exposición prolongada al sol. Es tratada mediante TFD aplicado a metil éster de ácido aminolevulínico (MAL) ⁶³, el cual es activado a 630 *nm* con dosis de 75 *J/cm²*., para este tratamiento se hallaron los siguientes tiempos de irradiancia necesarios para llevar a cabo la terapia:

#Vóxel	Tiempo (hrs)	Tiempo (s)
--------	--------------	------------

45	0.0123442	44.4391
46	0.0132445	47.6801
55	0.0132354	47.6475
56	0.0132198	47.5912
145	0.119613	430.608
146	0.119465	430.074
155	0.119412	429.883
156	0.120074	432.265
245	1.22109	4395.91
246	1.23444	4443.97
255	1.2108	4358.89
256	1.20519	4338.7
345	12.3523	44468.2
346	13.0265	46895.5
355	12.6148	45413.3
356	12.1832	43859.6
445	130.78	470810
446	144.676	520833
455	123.787	445633
456	111.827	402576
545	1218.32	4.39E+06
546	1052.19	3.79E+06
555	1361.66	4.90E+06
556	964.506	3.47E+06
645	5787.04	2.08E+07
646	23148.1	8.33E+07
655	23148.1	8.33E+07
656	7716.05	2.78E+07
755	23148.1	8.33E+07

Tabla 3. Tiempos de irradiancia para QA.

Se puede ver que los tiempos de irradiancia son muy elevados debido a la especificidad de las coordenadas donde se puede ubicar un fluoróforo para su activación, es importante mencionar que estos tiempos se reducen un poco al considerar la energía depositada en el volumen completo y no en cada vóxel, pero hacer esto conlleva a dejar de usar la geometría construida, y por tanto, el incumplimiento del objetivo de este trabajo, que es crear la geometría que simule tejido biológico para el mapeo de la energía depositada por vóxel.

Conclusiones

Este estudio nos ofreció una evaluación cuantitativa de la profundidad de penetración de fotones para el campo de tratamiento de la óptica biomédica, pues predice de manera confiable y rigurosa la distribución espacial de la fluencia de fotones y de la energía depositada en una región compuesta por vóxeles de 1 mm de arista distribuidos en los tres ejes cartesianos.

Se determinó la evolución de la penetración de la luz como una ventana óptica que se presenta cuando entramos en el intervalo de energía de la ventana terapéutica. Además de comprobar cuantitativamente que la profundidad de la penetración de la luz es muy limitada, se absorbe mayormente en el primer milímetro, es por eso que el uso de TFD en dermatología ha avanzado más que en otras ramas de la medicina, ya que la piel es la región tratada y no requiere mucha penetración de la luz.

Nuestros resultados teóricos concuerdan con lo reportado experimentalmente, demostrando la capacidad para estimar parámetros la fluencia y absorción de fotones en tejido biológico.

Referencias

1. Cornejo A, Urcid G. Óptica Geométrica. Resumen de conceptos y fórmulas. *Óptica*. Published online 2005:151-175. https://www-optica.inaoep.mx/~gurcid/rtb/og_acorgurc2005.pdf
2. Gomez Gonzáles E. Guía básica de conceptos de óptica geométrica. *Campos Electromagn*. Published online 2006:1-58.
3. Campoy Fernández J. CONTRIBUCIÓN AL ESTUDIO DE PROPIEDADES ÓPTICAS EN MEDIOS HETEROGÉNEOS. *Dep Tecnol Fotónica y Bioingeniería, Univ Politec Madrid*. Published online 2015.
4. Griffiths DJ. Introduction to Electrodynamics. *Handb Numer Anal*. 1999;13:3-103. doi:10.1016/S1570-8659(04)13001-9
5. Wannas FA., Gafel RAA, Jaffer ND. A Literature Review on The Fluorescence and phosphorescent. *Am Int J Sci Eng Res*. 2019;2(1):47-55. doi:10.46545/aijser.v2i1.53
6. Valeur B, Berberan-Santos MN. A brief history of fluorescence and phosphorescence before the emergence of quantum theory. *J Chem Educ*. 2011;88(6):731-738. doi:10.1021/ed100182h
7. Davenport D, Nicol JAC. Luminescence in Hydromedusae. *Proc R Soc London Ser B - Biol Sci*. 1955;144(916):399-411. doi:10.1098/rspb.1955.0066
8. Shimomura O. Green Fluorescence Protein. 2008;104(4):276-279.
9. Serra C. A randomized pilot comparative study of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy versus imiquimod 5% versus sequential application of both therapies in immunocompetent patients with actinic keratosis: Clinical and histologic outcomes. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(4):131-137. doi:10.1016/j.jaad.2011.11.933
10. Brieva R. DETERMINACIÓN DEL RENDIMIENTO CUÁNTICO Y TIEMPOS DE VIDA MEDIA DE FLUORESCENCIA EN SUSTANCIAS COLORANTES CON APLICACIONES COMO FUENTES LÁSER. *Univ Ind Santander*. Published

online 2011.

11. Decker DL, Wild RL. Optical properties of a-MnSe. *Phys Rev B*. 1971;4(10):3425-3437. doi:10.1103/PhysRevB.4.3425
12. Palasz Z, Grobelny A. Investigation of normal and malignant laryngeal tissue by autofluorescence imaging technique. *Auris Nasus Larynx*. 2003;30(4):385-389. doi:10.1016/j.anl.2003.07.012
13. Bera D, Qian L, Tseng TK, Holloway PH. Quantum dots and their multimodal applications: A review. *Materials (Basel)*. 2010;3(4):2260-2345. doi:10.3390/ma3042260
14. Klostranec JM, Chan WCW. Quantum dots in biological and biomedical research: Recent progress and present challenges. *Adv Mater*. 2006;18(15):1953-1964. doi:10.1002/adma.200500786
15. Piccinno F, Gottschalk F, Seeger S, Nowack B. Industrial production quantities and uses of ten engineered nanomaterials in Europe and the world. *J Nanoparticle Res*. 2012;14(9). doi:10.1007/s11051-012-1109-9
16. Vishwanath K. Quantitative fluorescence lifetime spectroscopy in turbid media: Comparison of theoretical, experimental and computational methods. *Phys Med Biol*. 2002;47(18):3387-3405. doi:10.1088/0031-9155/47/18/308
17. Restrepo A. Procesamiento de imágenes médicas. *Proces imágenes médicas*. 1999;12:12-18.
18. Marcelo Gálvez M. Algunos hitos históricos en el desarrollo del diagnóstico médico por imágenes. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2013;24(1):5-13. doi:10.1016/s0716-8640(13)70123-8
19. Binda M. *Historia de La Radiología.*; 2018.
20. Damadian R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science (80-)*. 1971;171(3976):1151-1153. doi:10.1126/science.171.3976.1151
21. Raudales Díaz I. Imágenes diagnósticas: conceptos y generalidades. *Rev Fac Ciencias Médicas*. Published online 2014:35-43.
22. Huang D. Optical coherence tomography. *Adv Exp Med Biol*. 1991;1085:11-13. doi:10.1007/978-3-319-95046-4_3
23. Guzmán Valdivia M. Transiluminación a través de tres tejidos. *Cent Investig en*

- Óptica*, A C. Published online 2018.
24. Corral Martínez F. TOMOGRAFÍA ÓPTICA DIFUSA POR TRANSLUMINACIÓN. *Cent Investig Ópticas*, A C. Published online 2015.
 25. Abascal JFPJ, Chamorro-Servent J, Aguirre J, et al. Fluorescence diffuse optical tomography using the split Bregman method. *Med Phys*. 2011;38(11):6275-6284. doi:10.1118/1.3656063
 26. Mendoza, Carlos & Freixas R& G. La tomografía de coherencia óptica en el diagnóstico de enfermedades de la retina y el nervio óptico. *Rev Cuba Oftalmol*. 2005;18.
 27. Quistián V B. Propiedades ópticas de piel humana in vivo como herramienta en tratamientos de cáncer. *Univ Autónoma San Luis Potosí*. Published online 2018.
 28. Baran TM. Optical Dosimetry and Treatment Planning for Photodynamic Therapy by. Published online 2013.
 29. Felsher DW. Cancer revoked: Oncogenes as therapeutic targets. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(5):375-380. doi:10.1038/nrc1070
 30. Allison RR, Downie GH, Cuenca R, Hu XH, Childs CJH, Sibata CH. Photosensitizers in clinical PDT. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2004;1(1):27-42. doi:10.1016/S1572-1000(04)00007-9
 31. Kalka K. Photodynamic therapy in dermatology. *Photonics Lasers Med*. 2015;4(4):378-379. doi:10.1201/b15582-45
 32. Allison RR, Moghissi K. Photodynamic therapy (PDT): PDT mechanisms. *Clin Endosc*. 2013;46(1):24-29. doi:10.5946/ce.2013.46.1.24
 33. Duderstadt JJ, Martin WR. Transport theory. Published online 1942:631. doi:QCI75.2.D83
 34. Wilson BC, Adam G. A Monte Carlo model for the absorption and flux distributions of light in tissues. Published online 1983:6. doi:10.1118/1.595361
 35. Harrison RL. Introduction to Monte Carlo simulation. *AIP Conf Proc*. 2009;1204:17-21. doi:10.1063/1.3295638
 36. Wang L, Jacques SL. Monte Carlo Modeling of Light Transport in Multi-layered Tissues in Standard C, The University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Houston. Published online 1992.

37. Jacques SL. Monte Carlo of Light Transport. Published online 2009:1-38.
38. Lister T, Wright PA, Chappell PH. Optical properties of human skin. *J Biomed Opt.* 2012;17(9):0909011. doi:10.1117/1.jbo.17.9.090901
39. Wang L V. Rapid modeling of diffuse reflectance of light in turbid slabs. *J Opt Soc Am A.* 1998;15(4):936. doi:10.1364/josaa.15.000936
40. Jacques SL. Erratum: Optical properties of biological tissues: A review (Physics in Medicine and Biology (2013) 58). *Phys Med Biol.* 2013;58(14):5007-5008. doi:10.1088/0031-9155/58/14/5007
41. Hernández Marrero D, Gil Hernández M, Cordovés Dorta L, Abreu Reyes P. Terapia fotodinámica: indicaciones y resultados de su aplicación en nuestro centro. *Arch la Soc Canar Oftalmol.* 2017;(28):8-20.
42. Trujillo J, Cortés M, Gamboa J. Simulación del esparcimiento de la luz en medios biológicos mediante el método Monte Carlo. *Ingeniería.* 2008;2:57-65. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=46712206>
43. Gardner CM, Jacques SL, Welch AJ. Light transport in tissue: Accurate expressions for one-dimensional fluence rate and escape function based upon Monte Carlo simulation. *Lasers Surg Med.* 1996;18(2):129-138. doi:10.1002/(SICI)1096-9101(1996)18:2<129::AID-LSM2>3.0.CO;2-U
44. Di Capua R, Offi F, Fontana F. Check the Lambert-Beer-Bouguer law: A simple trick to boost the confidence of students toward both exponential laws and the discrete approach to experimental physics. *Eur J Phys.* 2014;35(4). doi:10.1088/0143-0807/35/4/045025
45. Ward S. Beer-Lambert Law : Measuring Percent Transmittance of Solutions at Different Concentrations. *Ward Sci.* Published online 2012.
46. Ma X, Lu JQ, Ding H, Hu X-H. Bulk optical parameters of porcine skin dermis at eight wavelengths from 325 to 1557 nm. *Opt Lett.* 2005;30(4):412. doi:10.1364/ol.30.000412
47. Prahl SA. A Monte Carlo model of light propagation in tissue. *Dosim Laser Radiat Med Biol.* 1989;10305(1989):1030509. doi:10.1117/12.2283590
48. Ash C, Dubec M, Donne K, Bashford T. Effect of wavelength and beam width on penetration in light-tissue interaction using computational methods. *Lasers Med Sci.*

- 2017;32(8):1909-1918. doi:10.1007/s10103-017-2317-4
49. Montalvo TR. Cálculo de la fluencia y la dosis absorbida por los diferentes tejidos de la cabeza ante fotones de distintas energías. Published online 2009.
 50. French CD y P. Técnicas para la obtención de imágenes con resolución profunda a través de medios turbios, incluida la creación de imágenes con compuerta coherente. *J Phys D Appl Phys*, Vol 36, Número 14. 36(14).
<https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0022-3727/36/14/201/pdf>
 51. Andersen PE, Jørgensen TM, Thrane L., Tycho A. YH. Modelado de interacción de luz y tejido en sistemas de tomografía de coherencia óptica. *Springer, Berlín, Heidelb.* Published online 2008. doi:https://doi.org/10.1007/978-3-540-77550-8_3
 52. Mourant JR, Bigio IJ, Boyer J, et al. ELASTIC SCATTERING SPECTROSCOPY AS A DIAGNOSTIC TOOL FOR DIFFERENTIATING PATHOLOGIES IN THE GASTROINTESTINAL TRACT: PRELIMINARY TESTING. 1996;1(2):192-199.
 53. Xu Y, Liu H, Chang E, Jiang H, Cheng Z. Cerenkov Luminescence Imaging (CLI) for cancer therapy monitoring. *J Vis Exp.* 2012;(69):4-6. doi:10.3791/4341
 54. Gao L. QSIM: Quantitative structured illumination microscopy image processing in ImageJ. *Biomed Eng Online.* 2015;14(1):1-9. doi:10.1186/1475-925X-14-4
 55. Shaffer TM, Pratt EC, Grimm J. Utilizing the power of Cerenkov light with nanotechnology. *Nat Nanotechnol.* 2017;12(2):106-117.
doi:10.1038/nnano.2016.301
 56. Castagnino JM. Nanobiotecnología nanomedicina y teranóstica. *Acta Bioquim Clin Latinoam.* 2013;47(4):635-637.
 57. Pombo Barros V, Goyanes Villaescusa V. Puntos cuánticos: nueva aportación de la nanotecnología en investigación y medicina. *Rev Complut ciencias Vet.* 2011;5(1):69-102. doi:10.5209/RCCV.23434
 58. Maiti A, Bhattacharyya S. Review: Quantum Dots and Application in Medical Science. *Int J Chem Chem Eng.* 2013;3(2):37-42.
http://www.ripublication.com/ijcce_spl/ijccev3n2spl_01.pdf
 59. Seigneuric R, Markey L, S.A. Nuyten D, et al. From Nanotechnology to Nanomedicine: Applications to Cancer Research. *Curr Mol Med.* 2010;10(7):640-

652. doi:10.2174/156652410792630634
60. Sun L, Bu J, Guo W, Wang Y, Wang M, Lin C. Electrophoresis deposition of TiO₂nanoparticles on etched aluminum foil for enhanced specific capacitance. *Electrochem Solid-State Lett.* 2012;15(1):10-12. doi:10.1149/2.013201esl
61. Wang Y, Chen L. Quantum dots, lighting up the research and development of nanomedicine. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med.* 2011;7(4):385-402. doi:10.1016/j.nano.2010.12.006
62. Brackmann U. Lambdachrome ® Laser Dyes.
63. Gold MH. *Photodynamic Therapy in Dermatology.* Vol 53.; 2019. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
64. Agostinis P, Berg K, Cengel K. et al. Photodynamic Therapy of Cancer: An Update. *CA Cancer J clin Am Cancer Soc.* 2011;61(April):250-281. doi:10.3322/caac.20114.Available