



UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE LA MIXTECA

**“PROPAGACIÓN DE LUZ EN UN TUMOR
CANCERÍGENO A PARTIR DE LA ECUACIÓN DE
DIFUSIÓN”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
INGENIERA EN FÍSICA APLICADA

PRESENTA

FRIDA ELIZABETH RAMÍREZ ORTIZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. AGUSTIN SANTIAGO ALVARADO

CO-DIRECTOR DE TESIS:

DR. JULIO CESAR RAMÍREZ SAN JUAN

DEPARTAMENTO DE ÓPTICA, INAOE

HUAJUAPAN DE LEÓN, OAXACA

SEPTIEMBRE, 2023.

A la Santísima Trinidad.

A mi mamá Reyna, a mi tío Estanislao, a mi amada familia.

A todas las mujeres que luchan para abrir caminos en la ciencia, permitiendo que

más de nosotras

podamos seguir sus pasos.

Agradecimientos

Agradezco a Dios por mostrarme su infinito y eterno amor a lo largo de mi vida y dirigir mi camino con su Luz. A la Virgen María por cubrirme con su manto y ser mi consuelo en los momentos más difíciles. Para Dios, todo el Honor y la Gloria.

A mi madre, mi compañera de vida y mi mayor inspiración, un ejemplo de mujer exitosa, bondadosa y amada. Todo lo que hago está dedicado a ti; tu éxito es mi éxito, y tus bendiciones me han protegido y guiado durante todos estos años.

A mi familia, mi apoyo inquebrantable. En especial a mi tío Estanislao por sus sabios consejos, su generosidad, conocimiento y cariño me han guiado en este camino. A mi hermana Reyna por ser mi mejor amiga, la luz en mi oscuridad y mi refugio. A mis mamás, mamá Marta y mamá Oti, por consentirme, educarme y criarme como su hija. A mi tía Soco, tío Nacho, tío Emilio y tía Pita por su amor incondicional. A mi papá por su firme amor y apoyo en mi vida. A mis hermanos de sangre y adoptivos, Emi por siempre protegerme y ser presente en mis momentos más difíciles, a Juan Pedro porque creo firmemente que Dios me acompaña y habla a través de ti, y a Omar, por cuidarme desde el cielo. A mis primas y primos, mis compañeros en el delito, que llenan de vida y alegría mi mundo: Lupis, Bethy, Cecy, Marcos, César, Pepe, Pily, Rosy.

A mis mascotas, mis almas gemelas y ángeles protectores: Newton, que con sus hermosos ojos iluminaba mis mañanas; Margaret, mi fiel compañera y amor de mis días; Godzi, que llena de amor mis mañanas; Hipatia, que me espera pacientemente en la cama por las noches; Milovo, que me arrulla en las madrugadas con su dulce ronroneo; Tigre, que llena de energía y risas mis días; Darwin, que con su ternura me llena de paz; Misifussa, que me quiere a su peculiar manera; Ángel, por sus visitas y maullidos nocturnos; Salem, por su cariño infinito; Galio, por ser mi vigilante y protector nocturno; y Florence, por luchar por su vida y enseñarme que siempre hay que seguir adelante.

A las personas que amo y que ocupan un lugar especial en mi corazón, doy gracias a Dios por su vida y porque son parte de la mía, gracias por impulsarme a seguir mis sueños: Edwin, mi bala perdida en este multiverso cósmico; Yakin, Geovanni y Pablo, mis valientes cómplices de aventuras; Carlos, Álvaro, Dione, Isaac T. y Luis Eduardo, con quienes conocí el significado de la amistad.

A mi amada segunda familia, mi familia por elección: Edgar, Jacob, Doña Reyna, Don Edgar y P. Miguel, por siempre motivarme a ser mi mejor versión y acogerme como su hermana y su hija.

A mis compañeros de universidad, cómplices en esta desafiante pero valiosa travesía: Uriel, Rafita, Coque, Aquino y Víctor.

A la Dimensión de la Discapacidad por ser mi seguro y tierno refugio durante cuatro años.

Al Dr. Angel Sinue, por su constante apoyo y aliento en mi educación. Gracias a usted, he superado obstáculos y alcanzado metas a lo largo de mi desarrollo académico; su orientación ha sido fundamental y siempre llevaré sus enseñanzas conmigo.

Al Dr. Julio Cesar, estoy sinceramente agradecida por permitirme trabajar bajo su dirección. Gracias a su mentoría, experiencia y paciencia, he crecido como estudiante e investigadora.

Al Dr. Agustin Santiago por su invaluable acompañamiento y contribución a mi trabajo, a mis sinodales, en especial a la Dra. Elizabeth Cruz y a la Dra. María del Carmen, gracias por hacer posible este proyecto y enseñarme a dar mis primeros pasos en esta tesis.

A mis profesores en la carrera, Dr. Rafael Martinez, Dr. Isaac Velázquez, Mtro. Ignacio Castellanos, Dr. Octavio Aquino, Dr. Guillermo Juárez, Dr. Maxwell Jiménez, Dr. Leonardo, Dr. Julian Carmona, Dra. Luz Álvarez, y Mtra Wendy García, quienes me guiaron y transmitieron su conocimiento y amor por la física y las matemáticas. A las mujeres científicas que he conocido a lo largo de estos años, que me han demostrado que la ciencia también es cosa de mujeres.

A la Fam. Jiménez Escamilla en especial al Dr. Gustavo Santana, porque a los 5 años me transportó a los vuelos espaciales de la NASA, experiencias que marcaron mi futuro.

Al Dr. Modesto Seara por sus invaluable consejos.

A Monseñor Miguel Ángel Castro por ser mi guía y mentor espiritual en estos últimos años. Gracias por rezar por mí.

A la Universidad Tecnológica de la Mixteca, mi alma mater y mi segundo hogar desde pequeña.

P R E S E N T A C I Ó N

El cáncer es una de las principales patologías que afectan a la población mundial, existen diferentes terapias para su tratamiento como la quimioterapia y cirugía que se caracterizan por ser intervenciones costosas, y agresivas con el cuerpo; por otro lado, se encuentran terapias no invasivas que buscan lograr los mismos resultados involucrando luz láser. La utilización del láser en relación con el tejido aún no ha alcanzado un nivel de desarrollo adecuado en cuanto a determinar las longitudes de onda óptimas y la potencia láser necesaria para cada técnica terapéutica específica y el tipo de tejido involucrado. Por ello es necesario la continua investigación sobre la propagación de luz en un medio turbio, como lo es el tejido de un tumor cancerígeno.

En este trabajo se hace un estudio sobre la propagación de luz láser a través de la ecuación de difusión, a 625 nm y 660 nm, en distintas geometrías que involucran tejido cancerígeno. Con el fin de determinar la dosimetría de luz óptima para provocar las reacciones fisicoquímicas deseadas en un tumor cancerígeno. Se utilizó el software de simulación COMSOL Multyphysics y el análisis de elementos finitos.

En el primer capítulo se realiza una introducción general, a través de un recorrido histórico de las aportaciones del uso de la luz en la medicina y un contexto de la física que existe en ello. Posteriormente, se expone la patología del cáncer y sus tratamientos, para finalmente ofrecer un panorama general del trabajo realizado en el cual se definen los objetivos, la justificación y el planteamiento del problema.

En el segundo capítulo, se desarrolla el marco teórico necesario para la investigación, comenzando por explicar las generalidades de un tumor cancerígeno y los fenómenos ópticos en un tejido, seguido de esto, se desarrolla el tema de propagación de luz en un tejido a través de la ecuación de difusión; culminando con un enfoque al método de elementos finitos y la importancia de la modelación en el software COMSOL Multyphysics.

En el tercer capítulo se realiza una validación del modelo propuesto, mediante la replicación de un modelo existente en la literatura, donde se calcula la distribución de fotones de una sección transversal de piel con manchas de vino oporto derivado de una malformación de vasos sanguíneos; al simular el modelo, se obtienen resultados muy semejantes a los ya publicados.

En el cuarto capítulo se ejecuta la simulación del modelo computacional propuesto, donde se especifica cada paso realizado en el proceso de modelado, desde la construcción geométrica del modelo hasta la resolución del problema. Para conseguir este resultado se construyeron cuatro geometrías de una misma sección transversal de tejido de 6.5 mm por 3.5 mm, variando el tamaño y localización del tumor cancerígeno para 625 nm y 660 nm.

En el penúltimo capítulo, se discuten y analizan los resultados obtenidos puesto que, a 625 nm, los efectos son satisfactorios en tumores pequeños y cercanos a la superficie. Esto se alinea con la alta tasa de absorción que los tejidos muestran bajo estas circunstancias. Por otro lado, la longitud de onda de 660 nm posibilita la terapia en tejidos tumorales más profundos. Finalmente, en el sexto capítulo mostraremos las conclusiones del trabajo.

Í N D I C E

Capítulo 1.	Marco De Referencia	1
1.1	Introducción	1
1.2	Planteamiento Del Problema	7
1.3	Justificación	8
1.4	Hipótesis	9
1.5	Objetivos	9
1.5.1	<i>Objetivo General</i>	
1.5.2	<i>Objetivos Específicos</i>	
1.6	Metas	10
Capítulo 2.	Marco Teórico	11
2.1	Generalidades De Un Tumor Cancerígeno	11
2.2	Fenómenos Ópticos En Un Tejido	13
2.2.1	<i>Reflexión Y Refracción En Una Interfaz</i>	15
2.2.2	<i>Propiedades De Absorción</i>	17
2.2.3	<i>Propiedades De Esparcimiento</i>	19
2.2.3.1	Dispersión De Rayleigh.	23
2.2.3.2	Dispersión de Mie.	24
2.3	Propagación De Luz En Tejido Biológico	25
2.3.1	<i>Introducción A La Ecuación De Difusión</i>	25
2.3.1.1	Teoría De Transporte Radiativo.	26
2.3.1.2	Función de "fase" de esparcimiento $p(\vec{s}, \vec{s}')$ y otros parámetros	27

2.3.1.3	<i>Densidad De Flujo De Fotones Promedio</i>	31
2.3.2	<i>Ecuación De Difusión</i>	31
2.4	Modelo Computacional	35
2.4.1	<i>Método De Elemento Finito</i>	36
2.4.2	<i>COMSOL Multiphysics Como Entorno De Simulación</i>	37
2.4.3	<i>Malla</i>	38
Capítulo 3.	Validación Del Modelo	40
3.1	Geometría del Modelo	41
3.2	Condiciones Iniciales y de Frontera	43
3.3	Resultados	46
Capítulo 4.	Simulación Del Modelo Computacional	49
4.1	Construcción del Modelo	49
4.1.1	<i>Propiedades Ópticas</i>	50
4.1.2	Geometría	52
4.1.3	<i>Condiciones Iniciales Y De Frontera Para La Ecuación De Difusión</i>	53
4.1.4	<i>Selección De Malla</i>	57
4.1.5	Resolución del Problema	59
Capítulo 5.	Discusión de Resultados	66
Capítulo 6.	Conclusiones	71
6.1	Trabajos a futuro	71
	Bibliografía	72

ÍNDICE DE FIGURAS

2.1	Interacciones entre luz láser y tejido donde n_1 es el índice de refracción del medio externo y n_2 es el índice de refracción del tejido [4].	15
2.2	La luz que incide en un límite plano sufre refracción. El ángulo de refracción se da en términos del ángulo de incidencia θ_1 y los índices de refracción, n_1 y n_2 , de los dos medios. El ángulo de reflexión (no mostrado) es igual al ángulo de incidencia [2].	16
2.3	Definición del coeficiente de absorción por la sección transversal de los cromóforos y sus densidades volumétricas [2].	18
2.4	La luz que incide sobre una partícula localizada incrustada en un medio con un índice de refracción diferente se dispersará parcialmente [2].	20
2.5	El fotón incidente viaja a lo largo de la dirección \hat{s} y el fotón disperso sale en la dirección \hat{s}' en un ángulo θ y conservando la misma energía inicial [2].	22
2.6	Representación de un flujo de fotones en dirección \hat{s} incidiendo en un elemento de volumen que es dispersivo por lo que cambia su dirección (\hat{s}') al atravesar el medio [31].	22
2.7	Función de probabilidad de Henyey-Greenstein para diferentes valores de g [4].	29
3.1	Modelo geométrico esquemático de una sección transversal de piel con dos vasos dilatados a profundidades de 0.5 y 1.2 mm (a) artículo original (b) modelo reproducido.	42
3.2	Zona radiada del modelo, con $z = 0, x \leq 3.5mm$.	44
3.3	Flujo cero en la región de la epidermis y dermis en $x = 0$.	44
3.4	Las líneas azules representan las zonas no radiadas del modelo descritas por la ecuación de frontera (25).	45
3.5	Malla obtenida (a) artículo original con 6625 elementos (b) modelo replicado con 6627 elementos.	47

3.6	Flujo de fotones calculado para el final de un pulso continuo de 0,45 milisegundos de FPD L con una longitud de onda de 585 nm y una exposición radiante de $8J/cm^2$ (a) artículo original (b) modelo replicado.	48
4.1	Geometría A propuesta de una sección transversal de una muestra de piel con un tumor dentro del músculo.	52
4.2	Geometría B propuesta de una sección transversal de una muestra de piel con un tumor protuberante que altera la ubicación de la epidermis.	53
4.3	La zona radiada es la zona iluminada, corresponde a la superficie de la capa de la epidermis para $0 \leq x \leq 3.5mm$.	55
4.4	La zona radiada es la zona iluminada, corresponde a la superficie de la capa de la epidermis para $0 \leq x \leq 5 mm$.	55
4.5	Debido a que la zona iluminada es un eje de simetría, hay un flujo de fotones neto igual a cero representado por la ecuación (22) en a) en el modelo geométrico A y b) modelo geométrico B.	56
4.6	Fuente de flujo en distintas zonas del modelo. a) en el modelo geométrico A y b) modelo geométrico B.	57
4.7	Modelo con una malla finamente empleada de 2104 elementos.	58
4.8	Modelo con una malla finamente empleada de 2317 elementos.	58
4.9	Distribución de fotones del estudio obtenido de la sección transversal de tejido con tumor tipo 4T1 de radio 0.5 mm a 660 nm.	59
4.10	Distribución de fotones del estudio obtenido de la sección transversal de tejido con tumor tipo 4T1 de radio 1 mm a 660 nm.	60
4.11	Distribución de fotones del estudio obtenido de la sección transversal de tejido con tumor tipo 4T1 de radio 0.5 mm a 625 nm	60
4.12	Distribución de fotones del estudio obtenido de la sección transversal de tejido con tumor tipo 4T1 de radio 1 mm a 625 nm.	61
4.13	Distribución de fotones del estudio obtenido de la sección transversal de tejido con tumor tipo 4T1 de radio 0.5 mm a 660 nm.	62
4.14	Distribución de fotones del estudio obtenido de la sección transversal de tejido con tumor tipo 4T1 de radio de 1 mm a 660 nm.	63

- 4.15 Distribución de fotones del estudio obtenido de la sección transversal de tejido con tumor tipo 4T1 de radio de 0.5 *mm* a 625 *nm*. 64
- 4.16 Distribución de fotones del estudio obtenido de la sección transversal de tejido con tumor tipo 4T1 de radio de 1 *mm* a 625 *nm*. 64

ÍNDICE DE TABLAS

3.1	Valores utilizados de las propiedades ópticas de dermis, epidermis y sangre a 585 nm.	43
4.1	Valores utilizados de las propiedades ópticas de diferentes tipos de tejido a 660 nm [24].	50
4.2	Valores del coeficiente de difusión óptica para tres diferentes tipos de tejido obtenidos con los valores de la tabla 4.1 y la ecuación (14).	50
4.3	Valores utilizados de las propiedades ópticas de diferentes tipos de tejido a 625 nm [24].	51
4.4	Valores del coeficiente de difusión óptica para tres diferentes tipos de tejido obtenidos con los valores de la tabla 4.3 y la ecuación (14).	51
4.5	Valores máximos y mínimos del flujo de fotones a 625 nm y 660 nm del modelo geométrico A.	61
4.6	Valores máximos y mínimos del flujo de fotones a 625 nm y 660 nm del modelo geométrico B.	65

Capítulo 1. Marco de Referencia

1.1 Introducción

La luz tuvo su origen en las primeras fracciones de tiempo en la génesis del Universo, es mayormente responsable de la vida en nuestro planeta y de una evolución que hoy en día nos conduce a nuestra propia existencia, por lo que es más que justificable la veneración humana que posee. Nuestros ojos son instrumentos ópticos que nos permiten a través de la luz percibir la realidad del mundo que nos rodea; tanto la luz como la óptica son inseparables del ser humano en sí [1].

El concepto de la luz y la visión han supuesto un verdadero desafío para cualquier científico a través de los siglos. Aristóteles en la Antigua Grecia sostenía que era posible tener visión gracias al reflejo de la luz del Sol o de una vela en los objetos, posteriormente Euclides postula las primeras leyes de la óptica geométrica [2].

El estudio y aportación al conocimiento científico siguió avanzando, en el siglo XVII surgió un cambio dramático de paradigma con René Descartes y su filosofía del método científico; así como las aportaciones transcendentales de Sir Isaac Newton en la investigación científica donde sentó las bases de la física clásica por más de dos siglos a través de una serie de publicaciones, la más importante, una serie de libros llamado Opticks, donde describe detalladamente sus experimentos con los fenómenos de la luz , su uso y la composición de diversos instrumentos ópticos [2,3].

La luz no era considerada un elemento básico en la Tierra, hasta que en 1865 se unifican las teorías que describen las fuerzas de electricidad y magnetismo a través de la teoría de propagación de la luz desarrollada por James Maxwell. Al llegar al siglo XX basándose en los trabajos previos realizados por Max Planck y Heinrich

Hertz, el gran físico Albert Einstein introduce el fenómeno llamado Efecto Fotoeléctrico, poniendo en discusión la naturaleza exacta de la luz, provocando una nueva revolución científica [2, 3].

Cuando las primeras civilizaciones tomaron conciencia de la existencia intrínseca de la luz crearon templos de adoración a los poderes terapéuticos de la luz solar con el fin de curar el cuerpo, la mente y el alma [1,2]. La luz natural nos dio la vida, la luz artificial nos ayuda a preservarla.

Durante siglos se han realizado descubrimientos elementales en la óptica biomédica a través de la ciencia y la tecnología, la culminación de estos hallazgos se refleja en las sofisticadas modalidades ópticas de diagnóstico, quirúrgicas y terapéuticas, disponibles hoy en día. La constante expansión de las aplicaciones médicas de la luz a través de métodos ópticos exige una base sólida de todos los conceptos teóricos involucrados, así como de los parámetros ópticos que determinan el proceso de interacción y de las condiciones que se deben cumplir para aplicar los métodos matemáticos pertinentes [2,4,5].

En la teoría clásica, la luz se define como un campo electromagnético oscilante que puede tener un rango continuo de energía; por otro lado, en el modelo cuántico, las ondas de luz consisten en paquetes de energía llamados fotones, los cuales son proporcionales a la frecuencia de la onda electromagnética. La descripción de la propagación de la luz en los tejidos incorpora ambas teorías; para definir matemáticamente la dinámica del transporte de la luz se utiliza la visión clásica; mientras que la teoría cuántica introduce de forma *ad hoc* el concepto de fotón cuando es necesario, como son los procesos de transición molecular [2].

En 1960, Theodore Harold Maiman realiza el primer reporte en la historia, de emisión del primer impulso de luz coherente a partir de un láser, utilizando los fundamentos que desarrolló Albert Einstein en 1916. El láser fue aplicado por primera vez en el ser humano con fines quirúrgicos en el campo de la oftalmología

debido a que el ojo presenta una alta transparencia y es un órgano de fácil acceso [6,7].

Los láseres se fueron introduciendo sutilmente en otras disciplinas médicas a través de los años, desarrollando una amplia gama de aplicaciones biofóticas más selectivas, ocasionando menor daño periférico; la razón principal es la posibilidad de seleccionar una sola longitud de onda, para obtener el efecto deseado con la energía de la luz, además esta fuente de luz puede adaptarse a los criterios involucrados para el tratamiento o diagnóstico de un procedimiento en particular [2,3] siempre y cuando se realice una rigurosa investigación del proceso ya que el mismo efecto que es indicado para el beneficio de un tratamiento es infortunado para otro [6,7].

Establecer los parámetros adecuados para el uso del láser es fundamental para el tipo de interacción con el tejido biológico que se requiere, ya que esta se determina principalmente por la duración de la exposición del tejido a luz láser; de igual forma, la longitud de onda es la responsable de la profundidad de la penetración de la radiación láser en el tejido, generando una relación directa con la eficiencia con la que se absorbe o se dispersa. Asimismo, existe la densidad de energía aplicada, parámetro que sirve como condición necesaria para el acontecimiento de cierto efecto. Además, la relación que se produce entre la densidad de energía y la duración del pulso es la intensidad aplicada [7].

La emisión láser se encuentra disponible en las regiones ultravioleta, visible y del infrarrojo cercano y medio del espectro electromagnético. Además, que su longitud de onda está predeterminada por el medio activo que se utiliza para generar los fotones [3,8]. Los láseres son clasificados según diferentes parámetros: el tipo de medio de amplificación de la luz y la duración de la emisión del láser. Por tipo de medio, el medio de amplificación del láser es una carga de átomos de un sólido, un líquido o un gas con electrones a estimular alrededor del núcleo, por lo tanto, pueden ser láseres de estado sólido, láseres de gas, láser de excímeros, láser de colorante o láser semiconductor [7].

Mientras que, en la clasificación por la duración de la emisión del láser, se encuentra el láser de onda continua y láser de onda pulsado. El láser de onda continua (cuyas siglas en inglés son CW, por continuous wave) se bombea continuamente, tiene una potencia de haz media estable, lo que le permite emitir luz de forma continua. Por otra parte, el láser pulsado emite luz en forma de pulsos ópticos de cierta duración, presentando patrones de repetición [7].

Existen cuatro procesos fotofísicos que afectan la propagación de la luz en los tejidos biológicos: reflexión, esparcimiento, absorción y transmisión, que están determinados por propiedades ópticas del tejido como el índice de refracción, anisotropía, el coeficiente de absorción y el coeficiente de esparcimiento.

La aplicación directa de la teoría electromagnética es compleja ya que una característica importante de la propagación de luz en los tejidos, es el esparcimiento múltiple, debido a que el tejido biológico es considerado un medio turbio, por lo que en lugar del enfoque electromagnético directo se utiliza la teoría de transporte radiativa, que ignora la fase y la polarización de las ondas electromagnéticas, pero implícitamente emplea las propiedades de las ondas a través de los parámetros ópticos incluidos en la ecuación fundamental y el transporte de energía luminosa en el medio [2,5,9,10].

La ecuación principal de la teoría de transferencia radiativa es una fórmula integro-diferencial, que puede llegar a contar con seis variables independientes, por lo que sus soluciones tienen un procedimiento computacional basado en distintos métodos y análisis numéricos directos e indirectos. Los métodos indirectos relajan las restricciones del sistema a estudiar, pero requieren aproximaciones que a menudo no son válidas para las muestras de tejido. La teoría utilizada en los métodos indirectos generalmente cae en una de tres categorías: la Ley de Beer, Kubelka-Munk o la aproximación de difusión. La Ley de Beer ignora el esparcimiento y es inapropiada para materiales de esparcimiento grueso. El método de Kubelka-Munk y sus variantes todavía se utilizan, sin embargo, su precisión es limitada; por otro lado, la aproximación de difusión tiende a ser más precisa y atractiva por su simplicidad y porque su ecuación diferencial

característica (ecuación de difusión) se puede resolver incluso para geometrías complejas [5,10,11].

La aproximación de difusión se utiliza para calcular la distribución de fotones en un medio, asumiendo que la luz no dispersada, propagada a través de un medio turbio se dispersa y se vuelve difusa, por lo que se debe aplicar sólo cuando la propagación de las partículas de luz es dominada por el esparcimiento múltiple [4,5,12-14]. Este esparcimiento depende del tamaño, la morfología y la estructura de los componentes de los tejidos. En aplicaciones terapéuticas las señales de esparcimiento son utilizadas para determinar la dosimetría de luz óptima en los procedimientos de tratamiento con láser [4,5,10,15]. Uno de los tratamientos con mayor aplicación de la luz láser es la terapia fotodinámica, que se refiere a la acción fotodinámica in vivo para destruir o modificar el tejido [2].

Actualmente el cáncer es una de las principales patologías que afectan a la población mundial, desde los manuscritos del Antiguo Egipto hay descripciones detalladas de procedimientos quirúrgicos para tratar tumores y úlceras que posiblemente se referían a lo que un milenio después el padre de la medicina, Hipócrates, le acuñó el término "karkínos" [10]. Posteriormente en el siglo XIX se estudió el principio del cáncer bajo un microscopio con el fin de encontrar métodos eficientes para tratar las diversas patologías causadas por células cancerígenas; este problema ha atraído a científicos de distintas áreas de la ciencia para su estudio.

Para su tratamiento existen diferentes métodos, tales como: la radioterapia, la quimioterapia y cirugía; los cuales se caracterizan por ser costosos e invasivos. Las terapias con láser son de bajo costo, no invasivas y pueden ser aplicadas en diferentes áreas de la medicina, además de que requiere de la presencia indispensable de luz láser, una de ellas por ejemplo es la terapia fotodinámica que requiere de la presencia simultánea de tres elementos para su funcionamiento: el fotosensibilizador, la luz y el oxígeno [16-19].

Sin embargo, la interacción láser-tejido aún no está lo suficientemente desarrollada en lo que respecta a la evaluación de las longitudes de onda óptimas y la potencia láser para cada técnica terapéutica individual y tejido implicado. Otra variable difícil de definir en un tratamiento terapéutico es la dosimetría de luz debido a las consecuencias que conlleva una dosis incorrecta. Por lo que el estudio de propagación de luz en un medio turbio, como lo es el tejido de un tumor cancerígeno es de gran importancia, para lograr un óptimo resultado del tratamiento.

Esta tesis se basa en el software COMSOL Multyphysics para construir un modelo de un tumor cancerígeno utilizando el análisis de elementos finitos para la simulación del fenómeno de propagación de luz en este. El análisis de elementos finitos es el uso de aproximaciones matemáticas para simular sistemas físicos reales, que pueden utilizarse para resolver ecuaciones diferenciales parciales [20].

Un modelado es la formulación de una representación computacional o matemática de un sistema físico que se resuelve numéricamente a través de una computadora en un proceso denominado simulación. Tanto la replicación de un sistema en una computadora como su representación en un sistema de ecuaciones son modelados con cálculo numérico [20].

El modelado de sistemas biológicos complejos es una herramienta que permite el avance y desarrollo de la investigación biomédica a través de softwares personalizados, de código abierto o comercial. El proceso de modelado requiere la implementación de ecuaciones altamente específicas o un acoplamiento complejo entre múltiples sistemas. Con este fin, el modelado es tanto un arte como una ciencia [20].

A través del software especializado, COMSOL Multyphysics, destinado a la resolución de ecuaciones diferenciales, como la ecuación de difusión, se realizará la modelación de la propagación de luz en un tumor maligno, que es posible mediante el método de elemento finito y el proceso de definición de condiciones iniciales, de frontera y la geometría del modelo a simular. Posteriormente

discretizar el modelo tanto espacial como temporalmente a través de un mallado correcto, que proporcione un análisis de resultados favorable con un grado de aproximación a la solución del problema y acorde con la teoría estudiada [21,22].

1.2 Planteamiento del Problema

Como se afirmó anteriormente, que el cáncer es una de las principales patologías que afectan a la población mundial; este es un problema que ha atraído a científicos de distintas áreas de la ciencia para su estudio, generando una profunda investigación transversal y vertiginoso avance en su tratamiento, la introducción de estrategias de detección temprana y mejoras en la terapia del cáncer han permitido disminuir su incidencia y mejorar la esperanza de vida de los pacientes.

Para el tratamiento del cáncer, existen diferentes métodos, tales como: la radioterapia, la quimioterapia y cirugía; los cuales se caracterizan por ser costosos e invasivos como se ha mencionado anteriormente. En contraparte, existen terapias láser que son de bajo costo, no invasivas y pueden ser aplicadas en diferentes áreas de la medicina. Sin embargo, la determinación de la longitud de onda y potencia láser óptimas para cada técnica terapéutica, tejido, color, edad, etc., deben determinarse para cada caso particular, en la medida de lo posible.

Por lo que el estudio de propagación de luz en un medio turbio, como lo es el tejido de un tumor cancerígeno es de gran importancia para lograr un óptimo resultado del tratamiento, además es posible su modelación mediante una solución numérica de la ecuación de difusión, por tal motivo, se propone desarrollar un modelo de simulación basado en elementos finitos (FE) de la propagación de la luz en un tumor cancerígeno a través de la ecuación de difusión, utilizando un paquete comercial de simulación, COMSOL Multiphysics para determinar los parámetros óptimos a utilizar en el manejo de la luz láser.

1.3 Justificación

A nivel mundial, el cáncer es una enfermedad que va en aumento y está registrada como una de las principales causas de muerte. La terapia con láser es una técnica biofotónica que ofrece una solución alternativa de bajo costo y con mínimos o nulos efectos secundarios al tratamiento de tumores cancerígenos. Para que una terapia láser se implemente en clínica, es conveniente tener protocolos de la dosis del fotosensibilizador y la luz láser que se deben de aplicar. La dosis de luz es una de las variables más difíciles de definir en un tratamiento terapéutico debido a que la dosis óptima de luz en un tejido puede ser desde ineficaz o hasta tóxico en el tejido adyacente.

Debido al creciente uso de la luz en la medicina terapéutica y diagnóstica, el conocimiento de las propiedades ópticas de los tejidos que caracterizan la absorción y el esparcimiento del tejido, se ha vuelto cada vez más importante en los últimos años, por ello se han desarrollado varios modelos matemáticos para predecir los parámetros óptimos de láser, con el fin de lograr un tratamiento láser de alta eficacia para terapia del cáncer, siendo uno de ellos la Teoría de Difusión, atractiva por su simplicidad y por su ecuación diferencial característica (ecuación de difusión) que se puede resolver incluso para geometrías complejas utilizando técnicas numéricas, de manera que al comprender las propiedades ópticas del tejido biológico involucrado en el tratamiento, en conjunto con el estudio y simulación de propagación de la luz a partir de la ecuación de difusión, permitirá mejorar los resultados de la dosimetría de luz en tratamientos terapéuticos y validar los parámetros a establecer mediante la simulación 2D del sistema en el software COMSOL Multyphysics en beneficio del sector salud y los pacientes que padezcan tumores malignos con el perfil a instaurar en este trabajo.

1.4 Hipótesis

Es posible modelar bidimensionalmente en un software especializado el fenómeno físico de la propagación de luz, en el caso particular de tejido biológico, un tumor cancerígeno localizado en tejido cutáneo; además de analizar y calcular la distribución de fotones en este, a partir de la aproximación de difusión con el método de elemento finito.

1.5 Objetivos

1.5.1 Objetivo General

Establecer condiciones óptimas de la longitud de onda y de potencia de láser, para determinar la dosimetría de luz adecuada en un tumor cancerígeno mediante su simulación con un software especializado.

1.5.2 Objetivos Específicos

1. Asimilar los conceptos físicos necesarios requeridos para el desarrollo del proyecto, incluyendo el manejo y uso de software especializado (COMSOL Multiphysics).
2. Estudiar el modelo de difusión de luz que se propaga en un tejido biológico.
3. Aplicar el modelo de difusión que describe la propagación de radiación en tejido biológico y simular su comportamiento en software especializado (COMSOL).
4. Validar el modelo construido a partir de la comparación con modelos existentes en la literatura.
5. Analizar los resultados de la propagación de luz en tejido biológico a partir del modelo aplicado.
6. Adecuar el modelo obtenido para establecer las condiciones específicas que determinan la propagación en tumores cancerígenos.

1.6 Metas

1. Comprender conceptos físicos relacionados con las propiedades ópticas del fenómeno de propagación de luz en tejido biológico.
2. Modelar computacionalmente fenómenos físicos para obtener el modelo de propagación de luz en el caso específico de un tumor cancerígeno.
3. Obtener la distribución de fotones en el modelo a causa de irradiación con luz láser.
4. Obtener los parámetros óptimos de la dosimetría láser a través del análisis de resultados.

Capítulo 2. Marco Teórico

Un tejido biológico está definido como un conjunto complejo y formado de células de uno o varios tipos con una estructura determinada que realiza una función especializada.

Es indispensable el estudio de las células cancerosas a nivel celular, molecular, metabólico y genético para un mejor conocimiento, un posterior manejo y reconocimiento de la terapia óptima para esta enfermedad basándonos en aspectos fundamentales tales como el crecimiento tumoral, invasividad y metástasis [23].

2.1. Generalidades de un Tumor Cancerígeno

El cáncer es un desorden celular causado por diversos factores, que se produce cuando las células cancerígenas se multiplican formando agregados que crecen, dañando tejidos vecinos, nutriéndose del organismo y alterando la fisiología de este [23].

Cuando las células normales en el organismo adquieren mutaciones y comienzan a multiplicarse descontroladamente afectan el equilibrio entre nacimiento y muerte celular, sin embargo hay mecanismos de reparación y control de mutaciones, estos procesos eliminan células o intermediarios que dañan el balance del crecimiento celular; si estos procesos fallan, empieza la carcinogénesis, es decir se crea un nicho pre-carcinogénico que puede evolucionar en carcinogénico al existir una alteración del ADN (mutagénesis) en un ambiente propicio dando lugar a la creación de una masa anormal de tejido corporal denominada tumor cancerígeno [16-19].

El tumor que se simulará es del tipo 4T1, el cáncer mamario 4T1 es una línea de células tumorales trasplantables, el tumor crece en ratones de cepa albina y en cultivos de tejidos; sus características son: altamente tumorigénica e invasiva, es decir, hace metástasis espontánea desde el tumor primario en la glándula mamaria a múltiples ubicaciones en el cuerpo como los ganglios linfáticos, la sangre, el hígado, los pulmones, el cerebro y el hueso. Consta de dos etapas, la primera consiste en la implantación de las células tumorales en la glándula mamaria para que el tumor crezca en el sitio adecuado anatómicamente, así, en la segunda etapa la enfermedad metastásica 4T1 se desarrolla espontáneamente a partir del tumor primario y la diseminación progresiva de las metástasis es muy similar a la del cáncer de mama humano [24]. Debido a que el cáncer de mama constituye la neoplasia maligna más comúnmente detectada en mujeres y representa una de las principales causas de mortalidad por cáncer, y considerando que la línea celular 4T1 ha recibido escasa atención con métodos de terapias no invasivas, es esencial su estudio. Por lo tanto, este trabajo de tesis se concentra en una simulación computacional que explora el uso de distintas longitudes de onda de luz para estudiar el carcinoma de mama en ratones con altas similitudes al comportamiento y propiedades del carcinoma de mama en humanos.

2.2. Fenómenos Ópticos en un Tejido

La mayoría de los tejidos biológicos son considerados turbios, es decir, estructuras heterogéneas con variaciones en sus propiedades ópticas en función de la posición. Pese a esto, el tejido biológico considerado desde un punto de vista macroscópico se describirá como un medio isotrópico y uniforme con partículas absorbentes y esparcadoras distribuidas aleatoriamente [2-5,12,25].

En el tejido, hay ciertos elementos dentro de una molécula denominados cromóforos. Un cromóforo es un grupo insaturado donde procede la absorción de luz y de radiación, y donde surge el principal cambio de geometría molecular o densidad electrónica una vez excitado el átomo. Ahora bien, en la práctica el término cromóforo se utiliza para hacer referencia a la molécula completa en sí. La mayoría de los cromóforos principales se restringen a una sola capa, por ejemplo, la melanina se limita a la epidermis y estrato córneo, mientras que la hemoglobina a los vasos de la dermis [2,26].

Los principales cromóforos en la piel son la porfirina, la hemoglobina (presente en los glóbulos rojos y por tanto en los vasos sanguíneos), la melanina (presente en los melanocitos epidérmicos), la flavina, el retinol, los ácidos nucleares, el ácido desoxirribonucleico (ADN) / ácido ribonucleico (ARN) y el dinucleótido de nicotinamida y adenina reducida [2,4,21,25]. A pesar de que el agua no es un elemento que se considere que contenga cromóforos, es altamente absorbente para ciertas longitudes de onda [4,21] y su presencia es predominante en los tejidos.

Afortunadamente, muchos de los cromóforos principales normalmente se limitan a una sola capa. Por ejemplo, la melanina se limita a la epidermis, o las diversas formas de hemoglobina solo ejercen influencia indirecta sobre las densidades de radiación óptica dentro de la epidermis suprayacente [26]. Por ello, es importante tomar en cuenta los principales componentes de cada tipo de tejido (sus espectros de absorción y el esparcimiento óptico que tienen) para que por medio de descripciones matemáticas lograr una aproximación real de la óptica de los tejidos.

La interacción entre los fotones excitados provenientes del dispositivo láser y los cromóforos existentes en el tejido aseguran una respuesta biológica a la absorción de la radiación, debido a que la estructura molecular de enlaces múltiples que poseen los cromóforos les permite tener espectros de absorción muy particulares. Naturalmente las moléculas biológicas se encuentran en su estado electrónico fundamental, al absorber la energía del fotón, la molécula ahora se encontrará en un estado electrónico excitado; según la ley de absorción de la fotoquímica o ley de Grotthus e Draper, la energía adquirida a través de este proceso promueve los efectos biológicos y fisicoquímicos en el tejido por las reacciones fotoquímicas provocadas dentro del cromóforo y de las moléculas inmediatamente más cercanas a este [27,28].

De este modo, para algún objetivo en específico, ninguna reacción fotoquímica, por tanto, ningún efecto tisular tiene lugar en el tejido si el rango de longitudes de onda a la que es expuesto no son las específicamente absorbidas por los tipos de cromóforos presentes en él [25,27]. Dentro del espectro de absorción de una molécula se encuentra más específicamente el espectro activo o de acción que predice la longitud de onda más eficaz para producir la reacción fotoquímica deseada.

Por tanto, existen cuatro procesos fotofísicos que rigen la propagación de la luz en los tejidos biológicos: reflexión, esparcimiento, absorción y transmisión [4,5,10,26].

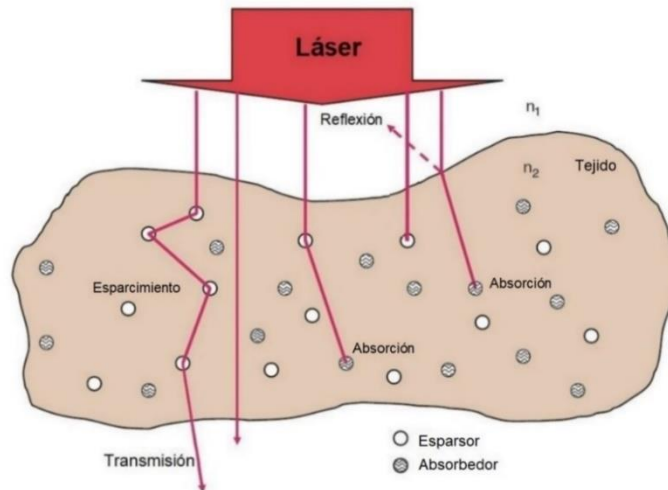


Figura 2.1: Interacciones entre luz láser y tejido donde n_1 es el índice de refracción del medio externo y n_2 es el índice de refracción del tejido [4].

Es posible cuantificar dichos procesos mediante los siguientes parámetros [2].

- Índice de refracción, $n(\lambda)$.
- Sección transversal de esparcimiento, σ_s .
- Sección transversal de esparcimiento diferencial, $\frac{d\sigma_s}{d\Omega}$.
- Sección transversal de absorción, σ_a .

Por lo tanto, para llegar a los tejidos que son de interés, la radiación debe atravesar una serie de estructuras y cromóforos que varían constantemente entre individuos. No obstante, tanto el proceso de absorción como el de esparcimiento, tomados en conjunto, son los que determinan la penetración de la radiación de la piel [26].

2.2.1 Reflexión y Refracción en una Interfaz

Sea una onda de luz que viaja en un medio con cierto índice de refracción, al encontrarse un límite con un medio de índice de refracción distinto, la dirección de esta onda cambiará, en consecuencia, afecta su trayectoria. En nuestro caso, al incidir luz sobre la superficie de un tejido biológico, que es la frontera entre el tejido biológico y el medio donde la luz se propaga inicialmente, ocurrirán los fenómenos

de reflexión y refracción, que obedecen a la ley de reflexión y la ley de refracción de Snell, respectivamente. Ver figura 2.2.

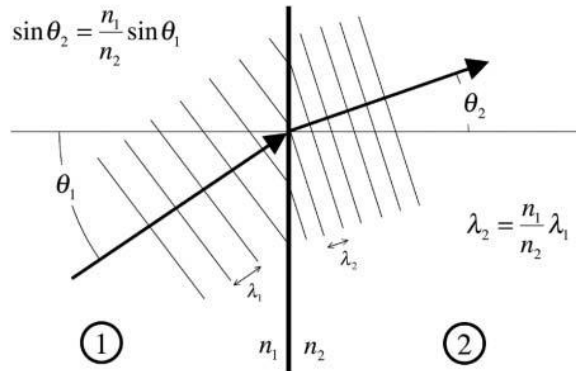


Figura 2.2: La luz que incide en un límite plano sufre refracción. El ángulo de refracción se da en términos del ángulo de incidencia θ_1 y los índices de refracción, n_1 y n_2 , de los dos medios. El ángulo de reflexión (no mostrado) es igual al ángulo de incidencia [2].

La cantidad de luz reflejada y transmitida a través de un límite depende de los índices de refracción de los dos materiales, el ángulo de incidencia y la polarización de la onda entrante [2]. Por ejemplo, cuando los fotones llegan a la superficie del tejido, del 4-7% de estos se refleja acorde al ángulo de incidencia del haz de luz debido al cambio del índice de refracción [25,26]. Los fotones que llegan a penetrar en la superficie inicialmente se refractan, obedeciendo la ley de Snell, la cual establece que los fotones que entran en un medio con un índice de refracción más alto se refractan hacia la normal de la superficie en el punto de contacto con la luz [4,15].

Por lo tanto, la relación entre el ángulo de incidencia y el ángulo de refracción de la luz transmitida, está dada por la ley de Snell [2,29]:

$$\sin \theta_2 = \frac{n_1}{n_2} \sin \theta_1, \quad (1)$$

Para incidencia normal en una interfaz plana, la fracción de la energía incidente que se transmite a través de la interfaz viene dada por:

$$T = \frac{4n_1n_2}{(n_1 + n_2)^2}, \quad (2)$$

La fracción de la energía incidente que se refleja conocida como la refracción de Fresnel es:

$$R = 1 - T = \frac{(n_1 - n_2)^2}{(n_1 + n_2)^2}, \quad (3)$$

En la interfaz óptica aire-tejido se provoca la reflexión interna de la radiación difusa, retrodispersada, que es una consideración importante al analizar los espectros de remisión de la piel. Debido a que la superficie de la epidermis no es lisa y plana, la reflectancia regular de la piel no es especular, por lo que, al pasar un haz de radiación incidente colimada a través de esta superficie, se refracta y posteriormente se esparce [26].

Del 93% al 96% de la radiación incidente no devuelta por la reflectancia regular han penetra el tejido biológico donde los fotones podrán ser absorbidos o esparcidos [10,21], y serán desviados de su dirección de propagación inicial en un ángulo θ , parámetro ligado el factor de anisotropía g , [4], que se desarrollará más adelante.

2.2.2 Propiedades de Absorción

Los estados de energía de las moléculas se cuantifican; por lo tanto, la absorción de un fotón por un átomo tiene lugar solo cuando su energía, $E = h\nu$, corresponde a la diferencia de energía entre dichos estados cuantificados [2], elevando así un electrón a una órbita más alta, el estado excitado dura alrededor de $10^{-7}s$.

Esto es en pocas palabras, la extracción de energía de la luz por una especie molecular. La absorción de energía es el mecanismo principal que permite que la

luz de un láser produzca efectos físicos en los tejidos, con fines de tratamiento terapéutico.

En la siguiente imagen, se observa un cromóforo con una sección transversal geométrica de tamaño A (cm^2) colocado en un haz de láser paralelo. La sombra que crea es la sección transversal efectiva σ_a (cm^2), que en la mayoría de los casos es más pequeña que la sección transversal geométrica A . Cuando hay muchos cromóforos en una solución con densidad de volumen ρ (cm^{-3}), el coeficiente de absorción μ_a (cm^{-1}) es [2-8, 10]:

$$\mu_a = \rho\sigma_a, \quad (4)$$

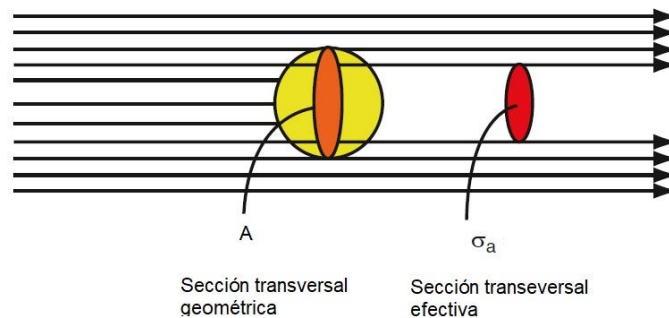


Figura 2.3: Definición del coeficiente de absorción por la sección transversal de los cromóforos y sus densidades volumétricas [2].

Así mismo, para un medio el coeficiente de absorción a partir de la siguiente ecuación:

$$dI = -\mu_a I dz, \quad (5)$$

donde dI es el cambio diferencial de intensidad de un haz de luz colimado que atraviesa una trayectoria infinitesimal dz a través de un medio homogéneo con coeficiente de absorción μ_a . La integración sobre un espesor z produce la ley de

Beer-Lambert [2,5,9] que describe la intensidad del haz de luz que emerge después de pasar por un medio absorbente.

$$I = I_0 \exp(-\mu_a z), \quad (6)$$

La absorción de un fotón por un cromóforo provoca un cambio cuantificado en la distancia entre cargas (transición electrónica, espectro ultravioleta o visible) o un cambio cuantificado de los modos vibratorios de la molécula (transición vibratoria, infrarrojo cercano [NIR]) [4].

El recíproco del coeficiente de absorción es la distancia promedio que viajará un fotón antes de ser absorbido o esparcido por el medio [30]. Para un absorbente localizado, la sección transversal de absorción σ_a se define como [2]:

$$\sigma_a = \frac{P_{abs}}{I_0}, \quad (7)$$

donde P_{abs} es la cantidad de potencia absorbida de una onda plana inicialmente uniforme de intensidad (potencia por unidad de área) I_0 .

Sabiendo los espectros de absorción de cada cromóforo principal y la localización de ellos en cada capa cutánea, es posible describir matemáticamente el comportamiento de la óptica cutánea. El estrato córneo y la epidermis proporcionan una barrera óptica principalmente por absorción de radiación y, en menor grado, por esparcimiento óptico [26].

2.2.3 Propiedades de Esparcimiento

Para la interacción tisular por luz láser, es necesario que se produzca esparcimiento, seguido de absorción y generación de calor. El comportamiento del esparcimiento es de suma importancia debido a que principalmente determina la distribución de volumen de la intensidad de la luz en el tejido y se produce debido a la falta de homogeneidad en el índice de refracción de un medio [10,26].

Las estructuras de esparcimiento del tejido pueden ser macroscópicas, como fibras musculares, capas cutáneas o túbulos dentinarios; microscópicas como células o estructuras intracelulares; e incluso submicroscópicos, teniendo en cuenta macromoléculas o nanopartículas [2].

El esparcimiento depende del tamaño, la morfología y la estructura de los componentes de los tejidos (p. Ej., Membranas lipídicas, núcleos, fibras de colágeno). En aplicaciones terapéuticas las señales de esparcimiento son utilizadas para determinar la dosimetría de luz óptima en los procedimientos de tratamiento con láser [1-3].

Fácilmente se describe el esparcimiento de la luz incidente como una onda plana, con una amplitud constante y normal a la dirección de propagación. El esparcimiento de un fotón implica un cambio en su dirección de propagación sin pérdida de energía (figura 2.4), por lo que se produce una dispersión al haber conservación de energía; para calcular la radiación dispersa basta con conocer los índices de refracción de los dos medios y el tamaño y forma del elemento dispersor [2, 31].

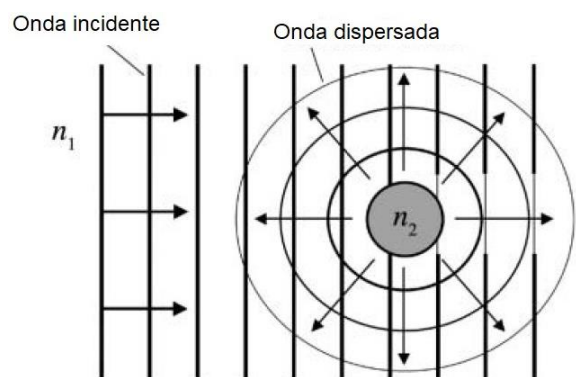


Figura 2.4: La luz que incide sobre una partícula localizada incrustada en un medio con un índice de refracción diferente se dispersará parcialmente [2].

Para una onda plana monocromática en una dirección \hat{s} , con una intensidad dada I_0 (potencia por unidad de área) que se encuentra con el objeto de esparcimiento,

cierta cantidad de potencia P_{scatt} se dispersa al redirigirse espacialmente. En la ecuación 8, se tiene la relación que existe entre la potencia dispersada (energía por segundo) fuera de la onda plana y la intensidad incidente (energía por segundo por unidad de área) definiendo así, la sección transversal de esparcimiento (1/unidad de área) [2]:

$$\sigma_s(\hat{s}) = \frac{P_{scatt}}{I_0}, \quad (8)$$

Para cuantificar el fenómeno de esparcimiento y comprender cuán efectivo es un objeto para esparcir la radiación se utiliza la sección transversal de esparcimiento definida previamente [2].

Bajo el modelo de transporte radiativo, se asume que el objeto es esféricamente simétrico para que la sección transversal de esparcimiento a cierta longitud de onda dada sea independiente de la orientación relativa de la partícula y la luz incidente.

La distribución angular de la radiación dispersada en relación con la luz incidente viene dada por la sección transversal de esparcimiento diferencial (Figura 2.5) [2]:

$$\frac{d\sigma_s}{d\Omega}(\hat{s}, \hat{s}'), \quad (9)$$

donde \hat{s}' define el eje de un cono de ángulo sólido $d\Omega$ que se origina en el dispersor (Figura 2.6).



Figura 2.5: El fotón incidente viaja a lo largo de la dirección \hat{s} y el fotón disperso sale en la dirección \hat{s}' en un ángulo θ y conservando la misma energía inicial [2].

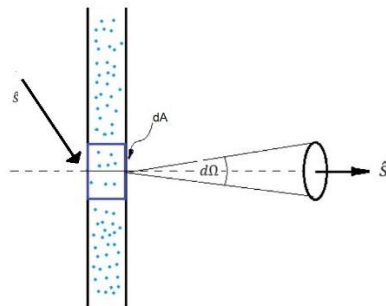


Figura 2.6: Representación de un flujo de fotones en dirección \hat{s} incidiendo en un elemento de volumen que es dispersivo por lo que cambia su dirección (\hat{s}') al atravesar el medio [32].

Si el medio contiene una distribución uniforme de dispersores idénticos posee un coeficiente de esparsamiento definido por la densidad numérica de dispersores ρ y por la sección transversal de esparsamiento [2,3]

$$\mu_s = \rho \sigma_s, \quad (10)$$

En la teoría cuántica, hay esparcimiento “elástico” donde la energía del fotón esparcido es la misma que la del fotón incidente; por el contrario, también se encuentra el esparcimiento “inelástico” o dispersión Raman en la cual el fotón disperso pierde energía o gana energía de la molécula [2,10]. En el proceso Raman, las frecuencias de los fotones dispersos se desplazan de la frecuencia incidente en cantidades que son características de las transiciones moleculares, generalmente entre estados de energía vibratoria [10].

Además, el esparcimiento elástico se clasifica en tres categorías definidas por el tamaño del objeto esparcidor y su relación con la longitud de onda: (1) la dispersión de Rayleigh, donde el tamaño del dispersor es pequeño en comparación con la longitud de onda de la luz; (2) la dispersión de Mie, donde el tamaño del dispersor es comparable a la longitud de onda; y (3) el límite geométrico, donde la longitud de onda es mucho menor que el dispersor [2]. De hecho, el esparcimiento en el tejido es siempre una combinación de dispersión de Rayleigh y Mie, dependiendo de las estructuras dominantes [15].

2.2.3.1 Dispersión de Rayleigh.

La dispersión de Rayleigh sucede cuando el tamaño de las estructuras tisulares es mucho menor que la longitud de onda del fotón por lo que la dispersión es débil, casi isótropa, polarizada y varía inversamente con la cuarta potencia de longitud de onda; la intensidad dispersada tiene una relación de equivalencia con el ángulo de dispersión que varía simétricamente, es decir, la intensidad que es dispersada con un ángulo de 90° es la misma que la intensidad a un ángulo de 270° . [2,10,26].

Desde el punto de vista cuántico, también se le conoce como dispersión elástica, debido a que la energía del fotón dispersado es la misma que la energía del fotón incidente. Desde el punto de vista clásico, ocurre una radiación dipolar debido a que se crea un momento dipolar en el dispersor que oscila en el tiempo con la frecuencia del campo incidente que es espacialmente uniforme a causa de la relación tamaño/longitud de onda [2].

2.2.3.2 Dispersión de Mie.

Cuando en el rango de relación de tamaño intermedio a longitud de onda, donde las aproximaciones geométricas y de Rayleigh no son aplicables, se utiliza la Teoría de Mie que describe la dispersión de luz por objetos esféricos, o bien, aquellos que pueden ser modelados como objetos esféricos. De modo que cuando el tamaño de la molécula y la longitud de onda del dispersor son comparables, ocurre la dispersión de Mie, una dispersión abundante y no isotrópica y que además tiende a ir hacia adelante [2,26].

No es tan poco frecuente que ocurra esta dispersión ya que varias estructuras celulares tienen tamaños del orden de cientos de nanómetros a unas pocas micras como mitocondrias y núcleos, y componentes extracelulares como las fibras de colágeno, por lo que son comparables en dimensión a las longitudes de onda de los fotones generalmente utilizados en aplicaciones biomédicas (0,5 a 1 μm) [2]. Por ejemplo, el esparcimiento por las fibras de colágeno en la capa de la dermis, es de gran importancia para determinar la penetración de la radiación óptica [26].

2.3 Propagación de Luz en Tejido Biológico

En los sistemas dinámicos existentes en la naturaleza se involucran procesos que cambian con relación al tiempo y necesitan modelos matemáticos de cantidades que se distribuyen en el espacio. Estos modelados requieren la determinación de una función que satisfaga a una ecuación, que contiene derivadas de la función desconocida; estas ecuaciones son del tipo diferenciales. Por ello, para realizar el modelado matemático de una visión macroscópica del comportamiento de los tejidos biológicos es preciso el uso de las ecuaciones diferenciales parciales (EDP) [20].

Al analizar la propagación de la luz en múltiples condiciones de esparcimiento, los tejidos se han modelado como medios ópticos cuyo índice de refracción varía de forma aleatoria y continua en el tiempo y el espacio. Para poder realizar análisis y modelados que ayuden a comprender la propagación de la luz en estos medios se considera que tanto los elementos encargados de la absorción como los de esparcimiento se distribuyen uniformemente y al azar dentro de un continuo homogéneo que representa al tejido en un sentido macroscópico [2,12].

Debido a que el tejido biológico se considera un medio turbio, la variación espacial y la densidad de las moléculas que le componen hacen que el tejido sea un fuerte esparcidor de luz por lo que, al pasar los fotones por un número elevado de eventos de esparcimiento, sus trayectorias tienden a producirse al azar en forma de zigzag, una vez que sucede el proceso de esparcimiento, se forma un campo difuso e incoherente de luz penetrante en el tejido [10].

2.3.1 Introducción a la Ecuación de Difusión

A partir de la Teoría de Transporte Radiativo o bien, Teoría de Transferencia Radiativa se puede definir la propagación de la luz en el tejido biológico a través de la Ecuación de Transporte Radiativo (ETR) la cual posee 6 variables independientes en sistemas no estacionarios, por lo que es evidente que se considere la variable del tiempo. Las soluciones de este modelo son calculadas mediante métodos numéricos computacionales con elementos finitos, armónicos

esféricos o también métodos estocásticos que resultan complicados y en algunos casos, inaccesibles; por lo que se utiliza la aproximación por difusión cuyo uso implica realizar suposiciones de simplificación, dando como resultado una expresión analítica denominada Ecuación de Difusión, menos compleja y con una precisa descripción del comportamiento que se busca estudiar [10].

2.3.1.1 Teoría de Transporte Radiativo.

La Teoría del Transporte también llamada Teoría de la Transferencia Radiativa, fue iniciada por Arthur Schuster en 1903 y desarrollada por Subrahmanyan Chandrasekhar a mediados del siglo XX que a diferencia de la teoría analítica que tiene su base en la ecuación de onda, esta se basa en la aproximación fenomenológica utilizando la variable intensidad específica o en la aproximación cinemática por medio de la función distribución. Inicialmente surgió por la necesidad de describir el esparcimiento y la absorción de la radiación electromagnética por el medio interestelar. Conforme avanzaron los años, esta teoría se fue generalizando aplicándose en otros campos de investigación ya que se ocupa directamente del transporte de energía a través de un medio turbio que contiene partículas [12, 31].

Los efectos de difracción e interferencia están incluidos en la descripción de las características de esparcimiento y absorción de una sola partícula, por lo que la Teoría del Transporte en sí misma no incluye los efectos de difracción [12].

Para medios muy absorbentes y con dispersión nula, la ETR se convierte en una ecuación diferencial ordinaria con solución exacta pero cuando suceden los procesos de absorción y dispersión, obtenemos una ecuación integro diferencial que en su mayoría no tienen solución exacta, por lo que es necesario recurrir a soluciones aproximadas mediante métodos numéricos, los algoritmos más utilizados suelen tener bajo tiempo computacional, es decir, rápida convergencia.

Los múltiples efectos de esparcimiento y de coherencia asociados en medios turbios suprimen la naturaleza ondulatoria de la luz; por lo tanto, en lugar de rastrear las ondas de luz, se puede rastrear solo la energía promedio que

contienen. El flujo de energía luminosa a través del medio se describe mediante la Teoría de Transporte Radiativo, que ignora explícitamente los efectos de interferencia de ondas [2-5].

El medio a través del cual se propaga la energía luminosa se describe por tres parámetros [2]:

1. El coeficiente de absorción, μ_a .
2. El coeficiente de esparcimiento, μ_s .
3. La función de "fase" de esparcimiento $p(\vec{s}, \vec{s}')$.

2.3.1.2 Función de "fase" de esparcimiento $p(\vec{s}, \vec{s}')$ y otros parámetros.

Para que el modelo de propagación de fotones sea lo más realista, se necesitan una serie de reglas a considerar (1) la probabilidad de que un fotón sea absorbido; (2) la probabilidad de que un fotón interactúe con el tejido (esparcimiento) y cambie la dirección de propagación; (3) la probabilidad de que un fotón se refleje en un límite o en una interfaz; (4) una regla, llamada función de fase, que proporciona la nueva dirección del fotón después de un evento de dispersión. Este último ocupa la mayor parte de tiempo de cálculo en las simulaciones de alta precisión por lo que es de importancia decidir cual función de fase es la mejor elección [33].

La función de fase definida como $p(\vec{s}, \vec{s}')$ es una función de densidad de probabilidad que caracteriza en sí el esparcimiento en la dirección \vec{s}' a través de la descripción de las propiedades del medio que desvió la trayectoria de un fotón que viajaba en la dirección \vec{s} . Cuando el esparcimiento es simétrico (dispersión de Rayleigh) con respecto a la dirección de la onda incidente, la función de fase depende únicamente del ángulo de esparcimiento θ , es decir, es el ángulo entre las direcciones \vec{s} y \vec{s}' , por lo tanto, $p(\vec{s}, \vec{s}') = p(\theta)$ [4].

En la práctica, es necesaria una expresión que permita implementar un algoritmo numérico rápido para la generación de una distribución aleatoria específica de ángulos de esparcimiento por lo que la función de fase suele aproximarse bien con la ayuda de una función de fase general, denominada función de Henyey-

Greenstein (HG) [5]. De hecho, la función HG original describía la probabilidad de esparcimiento en un ángulo particular, es decir, el ángulo de esparcimiento θ , sin embargo, por simplificación de tiempo de cómputo, actualmente se consideran todos los cuerpos de esparcimiento del tejido como un cuerpo de esparcimiento "promedio" completo, por lo que se propone expresar la función HG en términos de la función coseno del ángulo de esparcimiento ($\cos \theta$) logrando una solución analítica simple. Así, la distribución angular de la luz esparcida viene dada por la siguiente ecuación [2,5,33,34].

$$p(\theta) = \frac{1}{4\pi} \frac{1 - g^2}{(1 + g^2 - 2g \cos(\theta))^{3/2}}, \quad (11)$$

Dado que la función de fase de Henyey-Greenstein es una función de densidad de probabilidad, se normaliza a un área de valor de la unidad. Este modelo se ha aplicado a numerosas situaciones, desde el esparcimiento de la luz por tejido biológico, hasta el esparcimiento por nubes de polvo interestelar [4].

El esparcimiento del medio será caracterizado por el valor del factor de anisotropía g , en suma, de que un medio anisotrópico se puede describir utilizando el valor medio del coseno del ángulo de esparcimiento (θ) y que además es útil para estimar la longitud del camino de penetración, por lo que g está definido como: [2,4,34].

$$g = \langle \cos \theta \rangle = \int_0^\pi p(\theta) \cos \theta \cdot 2\pi \sin \theta d\theta, \quad (12)$$

La figura 2.7 muestra la probabilidad de esparcimiento para distintos valores del factor de anisotropía g , variando el ángulo de esparcimiento $-180^\circ \leq \theta \leq 180^\circ$, esto es posible debido a que la función coseno es una función par [4]. Este rango completo de -180° a 180° permite describir todas las posibles direcciones de esparcimiento de un fotón en relación con su dirección original de incidencia.

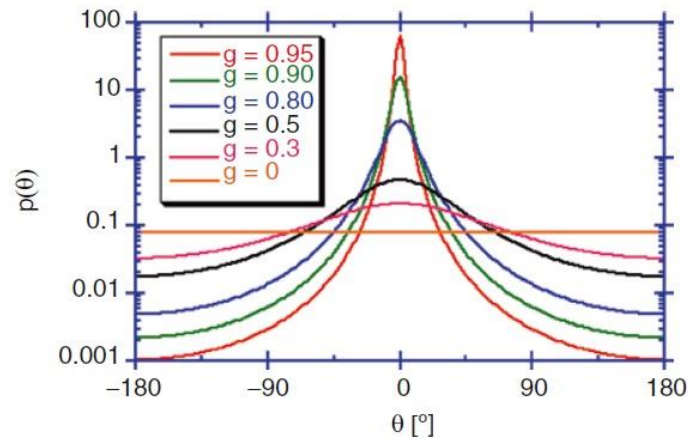


Figura 2.7: Función de probabilidad de Henyey-Greenstein para diferentes valores de g [4].

El valor de g varía de -1 a 1; existen tres casos donde es importante puntualizar valor de g [4,5]:

- $g = 0$ corresponde al esparcimiento isotrópico (esparcimiento de Rayleigh).
- $g = 1$ corresponde a un esparcimiento total hacia delante (esparcimiento de Mie en fibras de tejido largas).
- $g = -1$ corresponde a un esparcimiento total hacia atrás.

Como se puede apreciar en la figura 2.7, mientras g se va aproximando al valor unitario, la función alcanza su punto máximo alrededor de $\theta = 0^\circ$. En el caso de esparcimiento isotrópico, $g = 0$, la función $p(\theta)$ tiene un valor constante de $\pi/4$ para cualquier valor de θ [4].

Incluso en valores bajos de g , el proceso sigue siendo casi isotrópico, sin embargo, el fotón vuelve a emerger en la superficie después de haber realizado un recorrido corto, contribuyendo así al proceso de reflexión. Por otro lado, cuando los valores de g son más cercanos a la unidad, sucede que la dispersión tiende a ir hacia delante, los caminos de los fotones son más largos por lo que se incrementa la probabilidad de absorción [4].

Los valores de g que están reportados en tejidos varían por autores y sus investigaciones, por ejemplo, Vo-Dinh reporta valores de g desde 0.4 hasta 0.99 mientras que Raulin maneja valores de 0.8 a 0.99 [2,4].

Cada evento de esparcimiento anisotrópico es igualmente probable que se dé en cualquier dirección, más aún en tejido biológico el esparcimiento hacia delante o frontal es predominante; por lo que, es necesario para el modelo de difusión que se estudia, describir el esparcimiento isotrópico mediante un nuevo parámetro denominado coeficiente de esparcimiento reducido μ'_s , que se encuentra en términos del coeficiente de esparcimiento anisotrópico previamente definido y del factor de anisotropía g [2,4]:

$$\mu'_s = \mu_s(1 - g), \quad (13)$$

Asimismo, existe otro parámetro conocido como la constante de difusión D , expresado en términos de los coeficientes de absorción y de esparcimiento isotrópico por lo que depende de las propiedades ópticas del tejido [2,4,9,21]. Esta constante toma importancia en el límite de difusión ya que contiene las propiedades del medio:

$$D = \frac{c}{3(\mu_a + \mu'_s)}, \quad (14)$$

Donde c es la velocidad de la luz en el medio. Los parámetros ópticos de tejidos como μ_s, μ_a y g no se obtienen de mediciones directas al tejido, es necesario un conjunto de procesos de medición y evaluación para determinar sus valores, por ejemplo, estos últimos parámetros utilizados como ejemplo se encuentran a partir de los datos experimentales para la transmitancia total, la reflectancia difusa y la transmitancia colimada de una muestra. Dichas muestras pueden ser tomadas tanto in vivo como in vitro, sin embargo, los valores obtenidos resultan ser diferentes.

2.3.1.3 Densidad de Flujo de Fotones Promedio

A la medida que la luz se propaga en un medio óptico turbio como el tejido, las propiedades de esta se modifican, por ejemplo, la luz pierde rápidamente su coherencia y, por lo tanto, la intensidad de la luz (densidad de flujo de fotones o radiación) suele ser la cantidad observable, dicha radiancia obedece a una ecuación de difusión que se introducirá más adelante [2].

Sea un haz de luz monocromático de frecuencia ν e intensidad clásica $I(\vec{r})$ (watts/cm²), su densidad de flujo de fotones media está definida por el cociente de su intensidad clásica por el producto de la constante de Planck (h) y su frecuencia [13]:

$$\Phi(\vec{r}) = \frac{I(\vec{r})}{h\nu}, \quad (15)$$

Dado que cada fotón transporta energía $h\nu$, esta ecuación proporciona una conversión directa de una medida clásica (unidades de energía/s · cm²) a una medida cuántica (unidades de fotones/s · cm²) [13].

2.3.2 Ecuación de Difusión

Existen varios modelos que describen la propagación de la luz en tejido a través de la aproximación de difusión que surge a partir de la ecuación de transporte radiativo [5]. En el modelo de transporte radiativo, se espera que las densidades numéricas de las partículas esparcidoras y absorbentes sean las mismas [4].

Cuando la absorción es mínima como para permitir una penetración significativa de luz en el tejido, el esparcimiento es el proceso de transporte dominante; así, los fotones se esparcen de forma uniforme en todas las direcciones moviéndose a través del tejido en un recorrido aleatorio con dirección aleatoria según la función de probabilidad expresada por el factor de anisotropía g [2, 5, 14, 21].

En este límite de esparcimiento dominante se emplea la aproximación por difusión para conocer la distribución de fotones, para esto, es necesario que haya un número suficiente de eventos de dispersión del fotón antes de ser absorbido,

además de que el esparcimiento de luz sea isotrópico, no obstante, la dispersión de Mie que es la predominante en el tejido no es isotrópica, por lo que para satisfacer la aproximación de difusión es necesario introducir el parámetro definido en la sección 2.3.1.2, el coeficiente de esparcimiento isotrópico μ'_s .

La elección del modelo apropiado para calcular la distribución de fotones y la penetración en el tejido depende de los valores de μ_a y μ'_s [36]. Se pueden distinguir tres casos [4,12]:

- Si $\mu_a \gg \mu'_s$: se sugiere utilizar Ley de Lambert-Beer ($\lambda < 300 \text{ nm}$ y $\lambda > 2,000 \text{ nm}$)
- Si $\mu_a \ll \mu'_s$: La Aproximación de Difusión es válida ($650 \text{ nm} < \lambda < 1,150 \text{ nm}$)
- Si $\mu_a \approx \mu'_s$: La ecuación de transporte con simulación de Monte Carlo es válida ($300 \text{ nm} < \lambda < 650 \text{ nm}$; $1150 \text{ nm} < \lambda < 2000 \text{ nm}$).

Los procesos de difusión son esenciales en los sistemas biológicos y aplicaciones de bioingeniería, dichos procesos son regidos por las leyes de difusión de Fick que fueron formuladas a mitad del siglo XIX, las cuales principalmente enuncian dos importantes postulados [20].

La primera ley postula que “el flujo de materia es proporcional al gradiente de su concentración denotado por c y con un factor de proporcionalidad D , al que llamó “una constante dependiente de la naturaleza de las sustancias”.

$$\Gamma = -D\nabla c, \quad (16)$$

Donde Γ es el flujo de material en unidades del SI de $\text{mol } m^{-2}s^{-1}$, c es la concentración con unidades del SI de $\text{mol } m^{-3}$, y D es el coeficiente de difusión en unidades del SI de m^2s^{-1} .

Físicamente la difusión ocurre a favor del gradiente de concentración, desde regiones de alta a baja concentración, traduciéndose matemáticamente al signo negativo en la ecuación [20].

La segunda Ley de Fick describe los cambios transitorios de concentración respecto al tiempo y se escribe matemáticamente como una ecuación diferencial parcial en la variable de concentración c .

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D\nabla^2 c, \quad (17)$$

Si el coeficiente de difusión no es una constante, sino que depende de la coordenada o concentración, la segunda Ley de Fick se expresa como [20]:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D\nabla c), \quad (18)$$

En la aproximación de difusión se asume que la luz no dispersada propagada a través de un medio turbio si se dispersa y se vuelve difusa, creando una nueva fuente de luz difusa que se propaga a través del tejido como en un procedimiento de difusión casi uniformemente en todas las direcciones, y por lo tanto su distribución angular es casi uniforme pero no constante, porque si lo fuera, el flujo de fotones sería nulo por lo que no habría propagación de luz [14].

La ecuación de difusión dependiente del tiempo (en 2D) derivada de la ecuación de transferencia radiativa [2,4,14,37] viene dada por

$$\frac{\partial \Phi(\vec{r}, t)}{\partial t} - \nabla \cdot [D\nabla \Phi(\vec{r}, t)] = -c\mu_a \Phi(\vec{r}, t), \quad (19)$$

Donde $\Phi(\vec{r}, t)$ es la fluencia de fotones ($F_n/\text{segundo} * m^2$), donde F_n es el número aproximado de fotones, c es la velocidad de la luz, g es el factor óptico de anisotropía y D es la constante de difusión.

La difusión ocurre al haber una variación de densidad de fotones en el espacio por lo que existe un flujo de fotones desde regiones de alta densidad a regiones de baja densidad, lo que corresponde a la Ley de Fick enunciada unos párrafos arriba, la cual establece que la corriente de fotones es proporcional al gradiente de la densidad de fotones.

Cuando el número de fotones que participan en este proceso de 'caminata aleatoria' es considerable, lo que implica que una gran cantidad de fotones se esparzan y se desplacen en diversas direcciones debido a que los eventos de esparcimiento afectan su trayectoria, la densidad de fotones en el espacio puede ser tratada como una función continua. Esta función continua describe cómo la densidad de fotones cambia a lo largo del espacio a medida que los fotones se esparcen en múltiples direcciones. Este comportamiento de esparcimiento de fotones se modela matemáticamente mediante la ecuación de difusión. En el límite de difusión, las propiedades características del medio a través del cual se están propagando los fotones están descritas en la constante de difusión D .

La mayor tasa de fluencia es causada por fotones dispersos que se superponen con los fotones incidentes. De hecho, debido al efecto de esparcimiento, la profundidad de penetración depende del área irradiada. Por ejemplo, la profundidad de penetración se duplicará si para la misma irradiancia, el diámetro del haz aumenta de 1 a 5 mm [4]. La siguiente sección describe el método utilizado.

2.4 Modelo Computacional

En el proceso de modelado es fundamental la correcta formulación o elección de las ecuaciones que rigen el sistema a modelar. Dokos en Modelling Organs (2017) menciona que comúnmente las formulaciones del modelo tendrán cierto grado de simplificación, en lugar de reproducir y describir toda la complejidad biológica que está presente en el sistema [20].

Posteriormente se deben implementar dichas ecuaciones o fórmulas junto con sus valores iniciales de las variables y las condiciones de contorno en la computadora a través de la codificación que implica programar manualmente las ecuaciones del modelo o bien, ingresarlas en la interfaz de usuario del software.

La primera etapa del proceso de resolución consistirá en presentar la descripción físico-matemática del problema a resolver; la segunda etapa describirá tanto espacial como temporalmente el dominio de la solución añadiendo nuevas aproximaciones al proceso de resolución numérica, por último, la tercera etapa radicaré en resolver los sistemas de ecuaciones algebraicas resultantes de las discretizaciones [20].

La ecuación de difusión proporciona un modelo matemático que describe el fenómeno de transporte de luz en el tejido, las soluciones analíticas a la ecuación de difusión en situaciones prácticas pueden ser bastante complicadas debido a los tamaños finitos de los tejidos y los efectos de contorno relacionados; por ello se necesitan herramientas computacionales para poder procesar y analizar la cantidad de información de este proceso y así, obtener una solución congruente con determinadas condiciones de frontera y condiciones iniciales del caso particular a estudiar [2,4].

2.4.1 Método de Elemento Finito

El Método de Elemento Finito tiene un sinnúmero de aplicaciones en ingeniería y física, debido a que es un enfoque numérico utilizado para resolver las ecuaciones diferenciales que rigen ciertos sistemas físicos [20].

Las raíces del método de los elementos finitos se remontan a tres grupos de investigación separados: el matemático alemán Richard Courant quien estableció la base matemática del método, posteriormente el físico John Lighton Synge desarrollaría el análisis numérico, precursor del método de elementos finitos; finalmente los ingenieros J. H. Argyris y S. Kelsey darían el impulso real para el desarrollo del procedimiento por medio del análisis estructural y el establecimiento de ciertos teoremas de energía [22,39,40].

La mayor parte de los problemas de ingeniería y física aplicada involucran geometrías complicadas y propiedades intrínsecas de los materiales que complican la obtención de una solución de tipo analítica que resuelva el sistema físico de interés, por ello se recurre a métodos numéricos para obtener soluciones aceptables siendo este el caso del Método de Elementos Finitos, esta formulación establece y resuelve un conjunto de ecuaciones algebraicas simultáneas que rigen el problema a resolver; así, se reducen los recursos necesarios para resolver sistemas por ecuaciones diferenciales [39,40].

El Método de Elementos Finitos para sistemas 2D consta de un proceso que inicia formulando las ecuaciones diferenciales parciales del problema a resolver, en términos de su forma débil; posteriormente se aproxima la variable dependiente utilizando una suma finita de funciones base. Al sustituir esta aproximación en la EDP en su forma débil, resultará un sistema de matrices de ecuaciones para la variable dependiente, que se puede resolver discretizando el dominio o bien, dividiéndolo en un sistema equivalente de cuerpos o unidades más pequeñas, es

decir, elementos finitos interconectados en puntos comunes a dos o más elementos (puntos nodales o nodos) y/o líneas de contorno y/o superficie [20].

Para resolver la ecuación de difusión es necesario realizar dos discretizaciones, una temporal y otra espacial, es importante mencionar que la calidad de la solución a obtener dependerá de dicha discretización.

2.4.2 COMSOL Multiphysics como Entorno de Simulación

El software que se va a utilizar como entorno de simulación es COMSOL Multiphysics versión 5.6. Se trata de una herramienta de modelado y análisis para prototipaje virtual de fenómenos físicos, es capaz de modelar virtualmente cualquier fenómeno físico que un ingeniero o científico pueda describir con ecuaciones diferenciales parciales (PDE); asimismo, presenta una interfaz gráfica de usuario donde se pueden definir geometrías arbitrarias, así como falta de homogeneidad dentro de la geometría, lo que permite crear modelos complejos. Además de permitir geometrías arbitrarias, Multiphysics también ofrece la posibilidad de "multifísica", es decir, diferentes fenómenos físicos que dependen unos de otros pueden resolverse iterativamente. En la óptica de tejidos, esto se puede utilizar cuando se considera el calentamiento del tejido, ya que la propia luz actuará como una fuente de calor cuando el tejido la absorba [41].

La estructura sobre la que COMSOL trabaja es un sistema de Ecuaciones Diferenciales Parciales (PDE), en lugar de intentar resolver un problema altamente no lineal sobre toda la geometría, se busca una solución aproximada en cada elemento mediante el análisis de elementos finitos. Es una descripción matemática de varios fenómenos físicos basados en las leyes de la ciencia para que cualquier usuario experto en su campo sepa cómo crear simulaciones usando PDE junto con librerías de materiales, de propiedades físicas relevantes y ampliar aquellos sistemas modelando explícitamente en términos de estos tipos de ecuaciones [41].

En ocasiones existe la posibilidad de reducir el tamaño de paso de integración numérica, para comprobar que las simulaciones han convergido a la misma solución dentro de una tolerancia aceptable sin depender del tamaño del paso.

Por otro lado, cuando el paso de verificación falla, la raíz del problema es el paso de codificación por lo que es necesario realizar ajustes. Sin embargo, cuando se ha revisado metódicamente la codificación y la verificación sigue errónea, la solución más drástica y adecuada es cambiarse a un distinto solucionador.

El entorno de trabajo de COMSOL incorpora las fases fundamentales: definición del problema, resolución del mismo y posprocesado, las necesarias para realizar el análisis del sistema a estudiar [21,22].

2.4.3 Malla

Los requisitos previos para un análisis de elementos finitos son formar una malla de elementos finitos sólida y válida, construida por medio de algoritmos informáticos, además de definir las condiciones de contorno. Toda la estructura debe estar cubierta por los elementos sin superposición, y las condiciones de compatibilidad entre elementos finitos en el límite, también deben cumplirse [22].

Un factor fundamental en nuestro modelo es la correcta selección de malla ya que de esta dependerá el grado de aproximación en la solución del problema. Si la malla generada no resulta ser adecuada, el modelo tendrá posibles problemas de convergencia por lo que será necesario tomar como criterio de corrección una refinación de la malla hasta obtener un modelo estable. Para nuestro caso que es de dominios bidimensionales, estos se pueden discretizar en triangular, cuadrilátero o una mezcla de elementos triangulares y cuadriláteros. Para reducir el error de discretización (numérico) en un análisis de elementos finitos, la calidad de las mallas de elementos finitos debe optimizarse de modo que el tamaño del elemento esté en conformidad con el espaciado nodal especificado y que la forma de los elementos debe ser tan equilátera como sea posible [22]. Especialmente en estructuras clave, debe garantizarse una división estricta y razonable.

Por lo tanto, es de suma importancia que la malla sea fina cuando el gradiente de la tasa de fluencia es grande. En la práctica, esto significa que la malla debe tener una resolución más alta alrededor de las fuentes y, si es posible, también alrededor de los detectores, si es que hay [41].

Sin embargo, también es importante tomar en cuenta los recursos computacionales con los que se cuenta ya que el tamaño de la malla debe estar dentro de las capacidades computacionales del hardware y software de la computadora donde se realizará la simulación. Para mallas muy grandes se requiere memoria y recursos computacionales sustanciales, en consecuencia, se necesitan tiempos de análisis más prolongados por lo que se debe lograr un equilibrio entre la precisión y la eficiencia computacional en función de los recursos disponibles y los requisitos del problema específico.

Es común que para lograr este equilibrio implique algo de prueba y error, refinamiento iterativo y experiencia, así conseguir una malla óptima para un análisis adecuado.

Capítulo 3. Validación del Modelo

Como todo proceso, se necesita tener la certeza que los resultados de la simulación representan soluciones concretas, para esto, se realiza una verificación del modelo e incluso a pesar de que sean verificados los resultados de la simulación, no hay garantía de que el modelo obtenido sea adecuado; por lo que es necesario realizar una validación del modelo, es decir, tener la firmeza de que las soluciones del modelo obtenido son congruentes y reproducibles. Esto se logra a través de la reproducción de un modelo ya publicado en la literatura con el fin de obtener los mismos resultados del artículo propuesto.

El modelo a reproducir surge del artículo “A New Mathematical Approach to the Diffusion Approximation Theory for Selective Photothermolysis Modeling and Its Implication in Laser Treatment of Port-Wine Stains” [14].

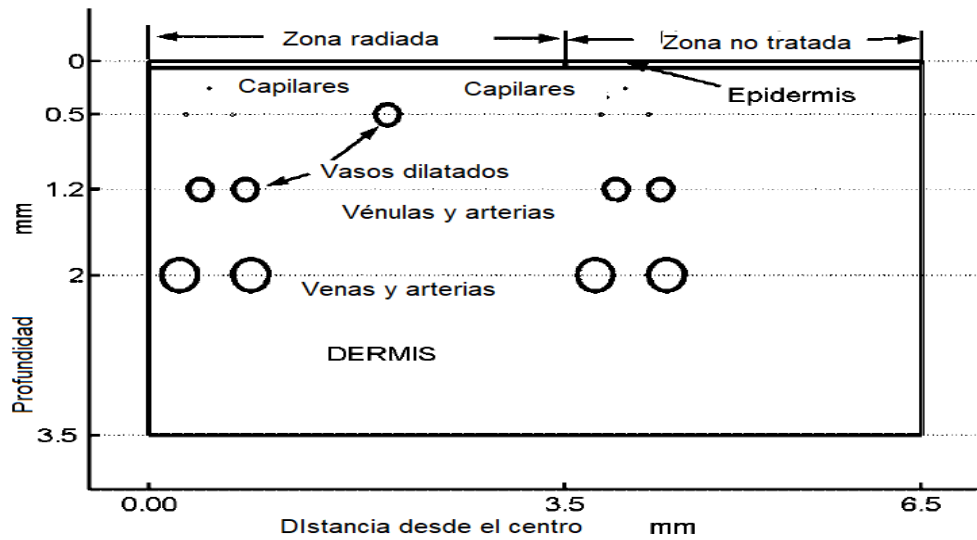
Cuyo objeto de estudio fue desarrollar una solución para determinar la longitud de onda láser óptima y la exposición radiante a través de la aproximación de difusión con el fin de calcular la distribución de la temperatura y el patrón de coagulación resultante dentro de vasos sanguíneos específicos para tratar las manchas en vino de Oporto. Los patrones de temperatura y coagulación en vasos sanguíneos específicos, dentro de un medio heterogéneo, se calcularon para longitudes de onda láser de 585 y 595 nm con parámetros clínicos. Concluyendo que para estudiar los tratamientos con láser de PWS con la aproximación de difusión, el método de elementos finitos es un método efectivo para calcular los patrones de coagulación dentro de vasos sanguíneos específicos. Para mejorar la eficacia de la coagulación en las longitudes de onda de 585 y 595 nm, se debe aumentar la exposición radiante sin aumentar la irradiancia.

En este trabajo de tesis se calculó la distribución de fotones del modelo planteado en el artículo con la geometría propuesta y parámetros correspondientes a una longitud de onda de 585 nm , teniendo el propósito de obtener el mismo resultado del artículo.

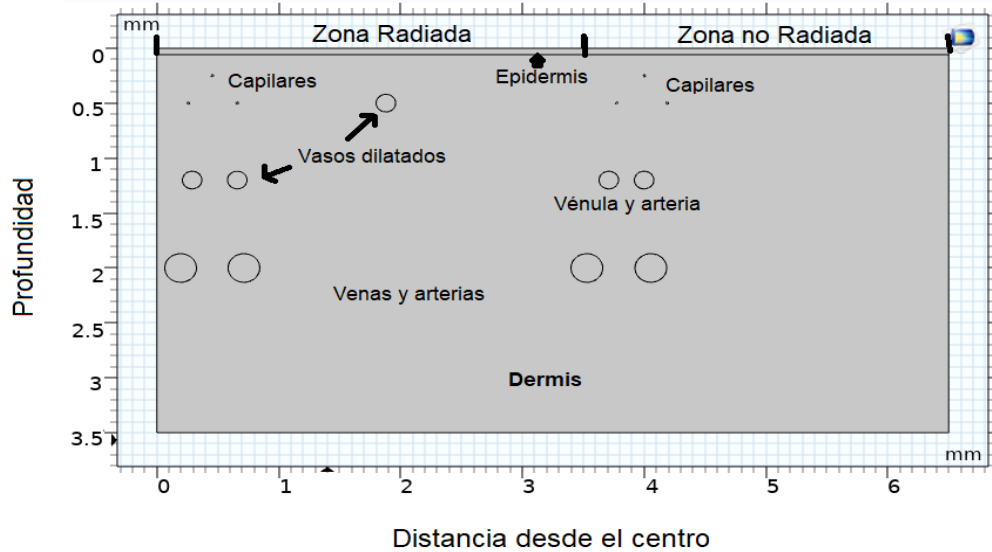
3.1 Geometría del modelo

El artículo no ahonda en la geometría del problema, por lo que se intentó construir un modelo geométrico lo más similar al original; por otro lado, las condiciones de frontera e iniciales, además de los pasos de integración espacio temporales sí fueron iguales.

La geometría del modelo se encuentra en la figura 3.1, el modelo representa una sección transversal de piel de 3.5 mm de profundidad por 6.5 mm de ancho, con capilares en la dermis, una vénula y una arteria de alimentación en la dermis y una vena de drenaje emparejada en el tejido subcutáneo. El grosor epidérmico es de $60 \mu\text{m}$, el radio de la zona radiada es de 3.5 mm y el grosor dérmico es de 3.44 mm . El diámetro de los vasos dilatados varió de 10 a $500 \mu\text{m}$.



a



b

Figura 3.1: Modelo geométrico esquemático de una sección transversal de piel con dos vasos dilatados a profundidades de 0.5 y 1.2 mm (a) artículo original [14] (b) modelo reproducido.

3.2 Condiciones Iniciales y de Frontera

Todo el modelo fue validado para los datos obtenidos a 585 nm (tabla 3.1) [14].

	<i>Propiedades ópticas a 585 nm</i>				
	$\mu_a(1/m)$	$\mu_s(1/m)$	g	n	$c(m/s)$
Epidermis	1800	47000	0.79	1.37	2.1429×10^8
Dermis	24	12900	0.79	1.37	2.1429×10^8
Sangre (0.4 hematocritos)	19100	46700	0.995	1.33	2.0478×10^8

Tabla 3.1: Valores utilizados de las propiedades ópticas de dermis, epidermis y sangre a 585 nm [14].

La fuente de fotones se representó como un flujo de fotones en la superficie y está dada por la siguiente condición de contorno:

$$\left. \frac{(1-r)P(t)_{laser}c_0}{h_p \nu_l} \right|_{\substack{z=0, x \leq 3.5mm \\ t > 0}} = -D^{epidermis} \nabla \Phi(x, z, t), \quad (24)$$

El valor de r , que es el coeficiente de reflexión es 0.1. La zona radiada donde se aplicó la ecuación (24) se aprecia en la figura siguiente.

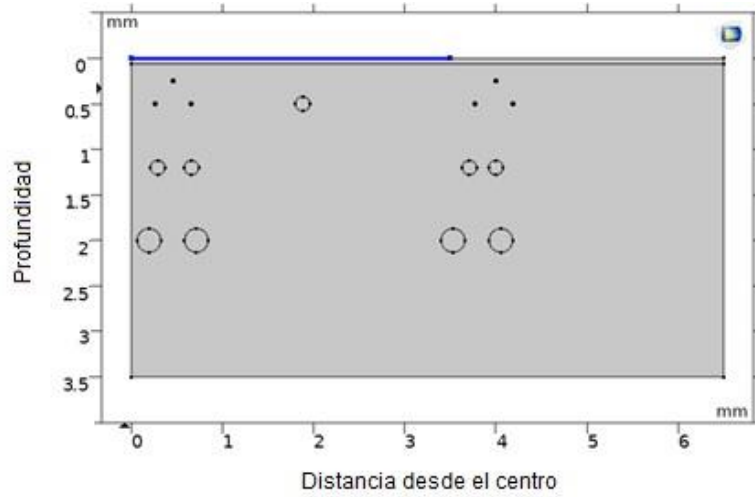


Figura 3.2. Zona radiada del modelo, con $z = 0, x \leq 3.5\text{mm}$.

Existe la región donde hay un flujo cero. Esto sucede en $x = 0, 0 \leq z \leq 3.5\text{mm}$, ver figura 3.3.

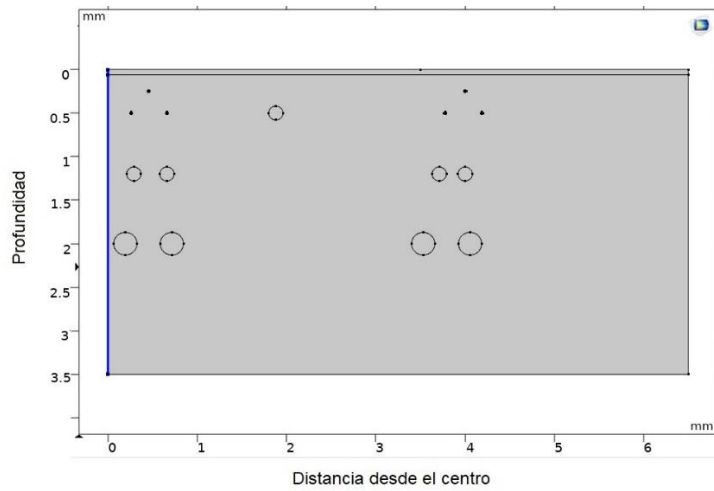


Figura 3.3: Flujo cero en la región de la epidermis y dermis en $x = 0$.

La condición de frontera para la absorción y el esparcimiento en la interfaz entre el volumen muestreado y el tejido circundante (es decir, los límites exteriores) está dada por:

$$c_n \Phi(x, z, t) \Big|_{\substack{z=3.5 \text{ mm}, 0 \leq x \leq 6.5 \text{ mm} \\ x=6.5 \text{ mm}, 0 \leq z \leq 3.5 \text{ mm}}} = -D^n \nabla \Phi(x, z, t), \quad (25)$$

Donde n representa los diferentes tipos de tejido del modelo que están en contacto con el límite exterior.

Resultando en las siguientes zonas iluminadas (figura 3.4).

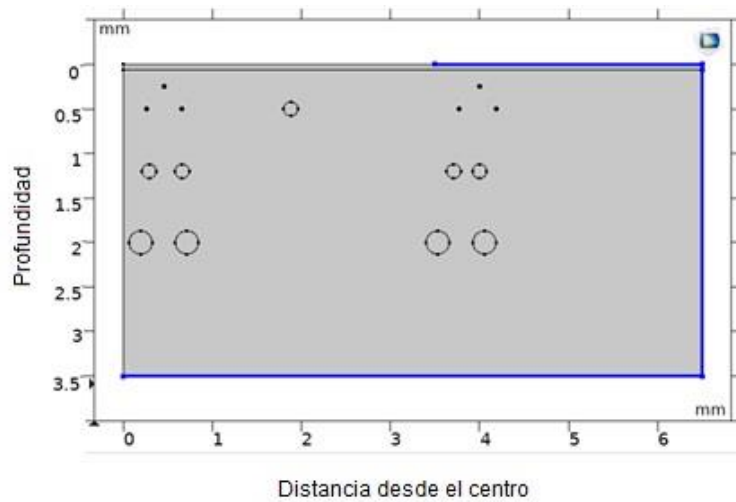


Figura 3.4. Las líneas azules representan las zonas no radiadas del modelo descritas por la ecuación de frontera (25).

La condición inicial es la siguiente

$$\Phi(z, x, t) \Big|_{z, x \geq 0, t=0} = \frac{P_{bg}}{h_p \nu_l} e^{-\mu_a^n z}, \quad (26)$$

Con P_{bg} igual a 106 W/m^2 , que es la irradiancia de la radiación de luz de fondo (por ejemplo, la luz del día) que es aplicada en todos los dominios del modelo.

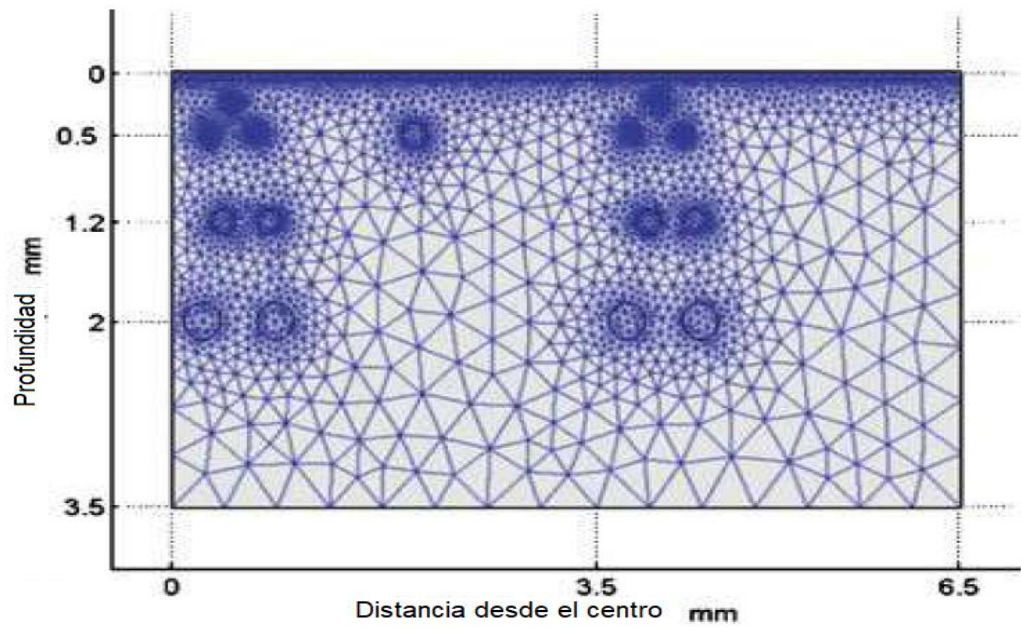
Una vez definidas las ecuaciones que rigen el modelo con las condiciones iniciales y de frontera, se procede a realizar el mallado del modelo.

3.3 Resultados

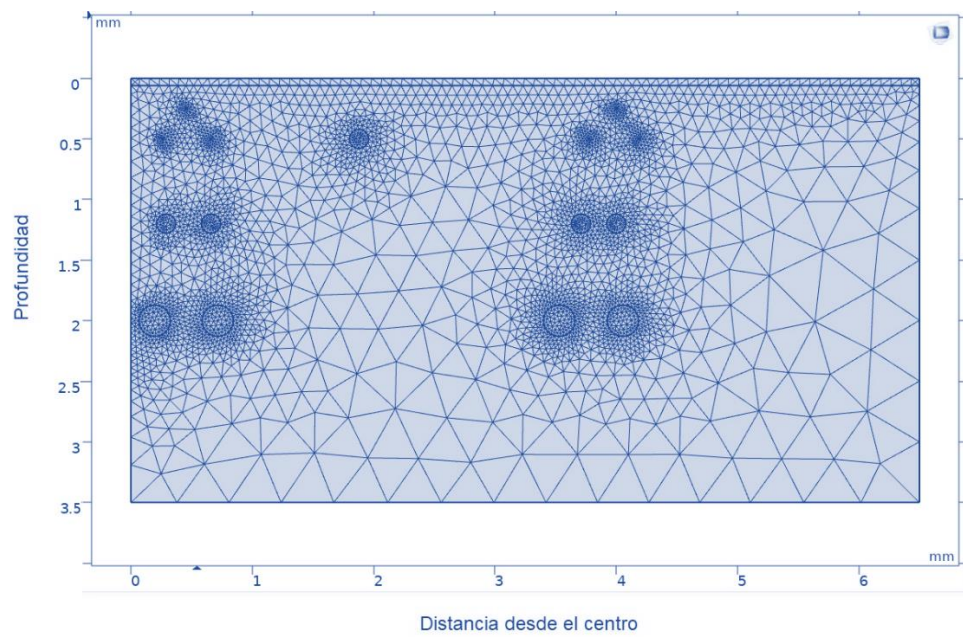
Se realizó un mallado triangular con un refinamiento en las zonas de interés como la zona de la superficie (epidermis) y los vasos sanguíneos. Se obtuvo un factor de curvatura de 0.3, tamaño máximo de elemento de 0.5 mm y un tamaño mínimo de elemento de 0.037 mm a una tasa de crecimiento máxima de elemento de 1.3.

El número de vértices en la malla fue de 3387, con 6627 elementos; mientras que, en el artículo original se obtuvo una malla de 6625 elementos. Ver figura 3.5.

El estudio obtenido en comparación con el del artículo [14] se muestra en la figura 3.6. El estudio corresponde a un pulso continuo de 0,45 milisegundos de láser con una longitud de onda de 585 nm y una exposición radiante de 8 J/cm^2 . En ambos casos hay una distribución de fotones de un orden de magnitud de $10^{27} \text{ fotones/m}^2\text{s}$ y una distribución de fotones similar en ambos casos.

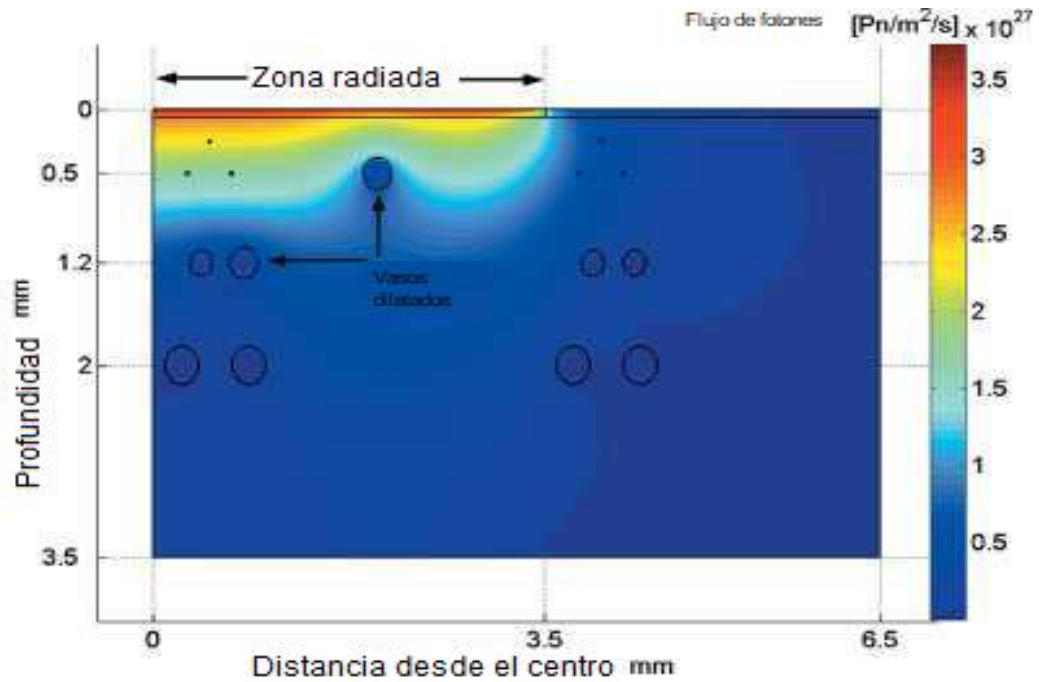


a

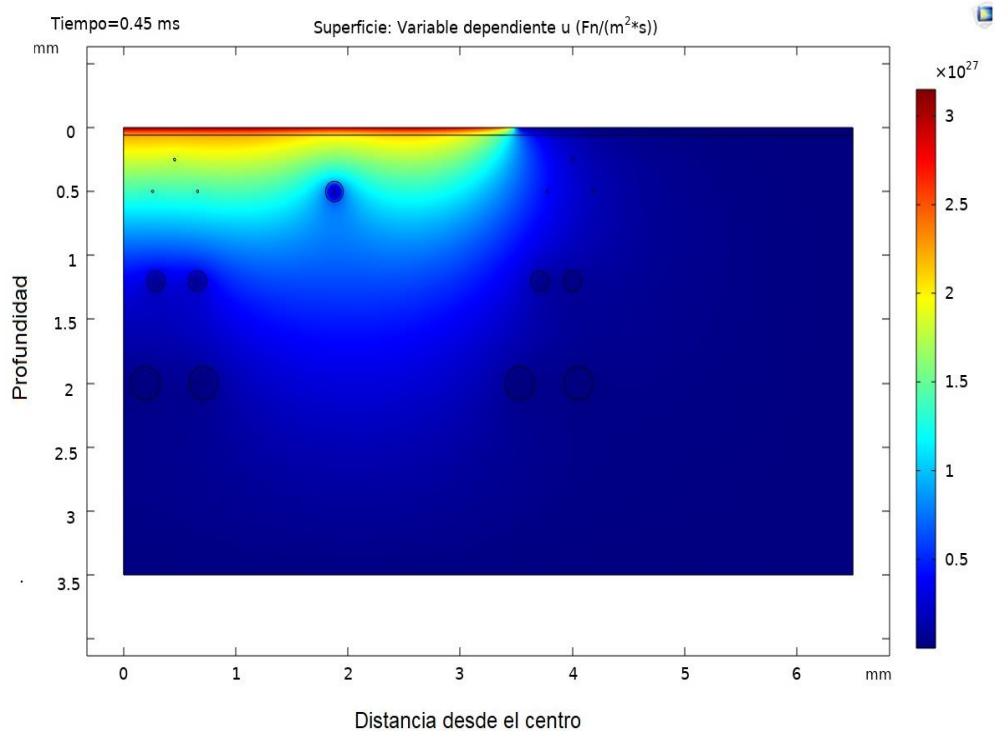


b

Figura 3.5: Malla obtenida (a) artículo original con 6625 elementos [14] (b) modelo replicado con 6627 elementos.



a



b

Figura 3 6: Flujo de fotones calculado para el final de un pulso continuo de 0,45 milisegundos de FPDL con una longitud de onda de 585 nm y una exposición radiante de $8 J/cm^2$ (a) artículo original [14] (b) modelo replicado.

Capítulo 4. Simulación del Modelo Computacional

Para la comprensión básica o la aplicación de la óptica en tejidos es fundamental el desarrollo de un modelo general cuantitativo que describa la transferencia de radiación en un medio óptico complejo, dinámico, variable y de múltiples capas como lo es el tejido biológico [26].

4.1 Construcción del Modelo

El proceso de modelado consta de cuatro etapas fundamentales [20]. La primera es la formulación del modelo, es decir el conocimiento de las variables dependientes e independientes, la correcta elección de las ecuaciones junto con sus condiciones de frontera e iniciales. La segunda etapa es la codificación del modelo o bien, su implementación en la computadora a través del software elegido. El software COMSOL tiene interfaces de usuario integradas para ingresar ecuaciones y numerosas bibliotecas de solucionadores numéricos que favorecen la etapa de codificación haciéndola más accesible al usuario.

La tercera etapa es la verificación de la precisión de la solución para finalmente pasar a una cuarta etapa donde se valida el modelo con el propósito de corroborar el comportamiento obtenido del sistema.

4.1.1 Propiedades Ópticas

Los valores del coeficiente de absorción (μ_a), el coeficiente de esparcimiento (μ_s), el factor de anisotropía g , así como el índice de refracción n y la velocidad de la luz c de la epidermis, músculo y el tumor fueron obtenidos con la longitud de onda de 660 nm y se muestran en la tabla 4.1, estos datos fueron extraídos de la ref. [24].

Tipo de tejido	Propiedades ópticas a 660 nm				
	$\mu_a(1/m)$	$\mu_s(1/m)$	g	n	$c(m/s)$
Epidermis	20	16500	0.8	1.4	2.1429×10^8
Músculo	220	1960	0.8	1.4	2.1429×10^8
Tumor 4T1	76	9800	0.995	1.465	2.0478×10^8

Tabla 4.1: Valores utilizados de las propiedades ópticas de diferentes tipos de tejido a 660 nm [24].

Los valores obtenidos para el coeficiente de difusión D utilizando los datos obtenidos en la tabla 4.1 y sustituyéndolos en la ecuación (14) nos resulta en los valores de la tabla 4.2.

Tipo de tejido	Coficiente de difusión óptica $D(m^2/s)$
Epidermis	21515
Músculo	1.1671×10^5
Tumor 4T1	5.4608×10^5

Tabla 4.2: Valores del coeficiente de difusión óptica para tres diferentes tipos de tejido obtenidos con los valores de la tabla 4.1 y la ecuación (14).

Por otro lado, para la longitud de onda de 625 nm, tenemos los siguientes parámetros establecidos en la tabla 4.3 (datos extraídos de la ref. [24]).

<i>Tipo de tejido</i>	<i>Propiedades ópticas a 625 nm</i>				
	$\mu_a(1/m)$	$\mu_s(1/m)$	g	n	$c(m/s)$
Epidermis	33	16640	0.8	1.4	2.1429×10^8
Músculo	220	2050	0.8	1.4	2.1429×10^8
Tumor 4T1	94	8620	0.995	1.465	2.0478×10^8

Tabla 4.3: Valores utilizados de las propiedades ópticas de diferentes tipos de tejido a 625 nm [24].

En la tabla 4.4 se muestran los valores obtenidos para el coeficiente de difusión D utilizando los datos obtenidos y sustituyéndolos en la ecuación (14).

Tipo de tejido	Coeficiente de difusión óptica $D(m^2/s)$
Epidermis	1.0777×10^6
Músculo	1.1338×10^5
Tumor 4T1	71401

Tabla 4.4: Valores del coeficiente de difusión óptica para tres diferentes tipos de tejido obtenidos con los valores de la tabla 4.3 y la ecuación (14).

4.1.2 Geometría

Se han propuesto geometrías similares a la del artículo del modelo a validar [14] con el fin de observar la sección transversal de la piel en un modelo 2D (figuras 4.1 y 4.2), con un ancho de 6.5 mm y una profundidad de 3.5 mm, dimensiones congruentes con las condiciones de frontera que deben cumplirse. La radiación debe atravesar la epidermis antes de llegar a los tejidos viables y, por tanto, el grosor, la composición y la morfología de esta es siempre un factor de modificación [25]. La epidermis suele presentar un espesor variable dependiendo del área anatómica del cuerpo, tiene un valor medio de 0.1 mm, en el caso a estudiar, la epidermis está representada en la capa superior con una variación de 40 – 60 μm de espesor. Una vez alcanzado el tejido viable, la radiación es dispersada y absorbida por estructuras y cromóforos que varían dinámicamente y entre individuos, en este caso, seguido de la epidermis se encuentra el tejido muscular con un espesor de 3.44 mm.

Para el primer modelo geométrico denominado modelo geométrico A se localiza un tejido tumoral uniforme dentro del tejido muscular con dos diámetros variables, el primero de 2 mm, y el segundo de 1 mm con su centro localizado a 1 mm en el eje horizontal y 2.94 mm en el eje vertical, con una zona irradiada de 3.5 mm. Véase la figura 4.1.

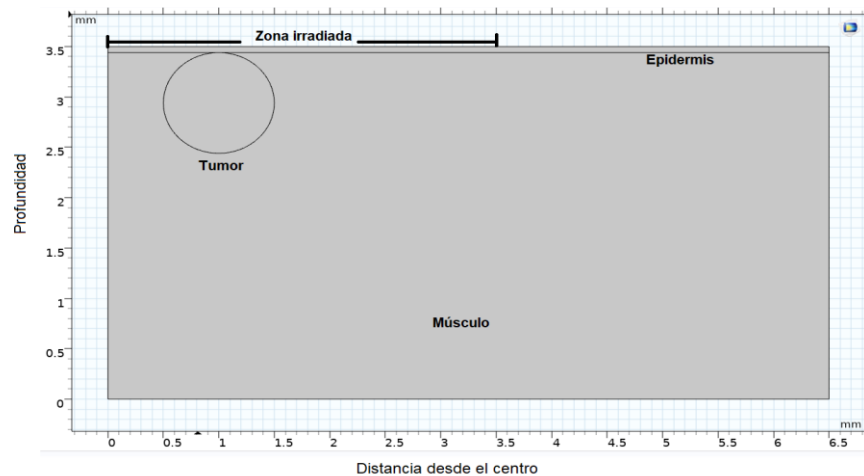


Figura 4.1: Geometría A propuesta de una sección transversal de una muestra de piel con un tumor dentro del músculo.

Para el segundo modelo geométrico denominado modelo geométrico B, se localiza un tejido tumoral protuberante que altera la epidermis, como se aprecia en la figura 4.2. Así mismo se modelará para dos diámetros distintos, de 1 mm y 2 mm con una zona irradiada hasta los 5 mm de la muestra.

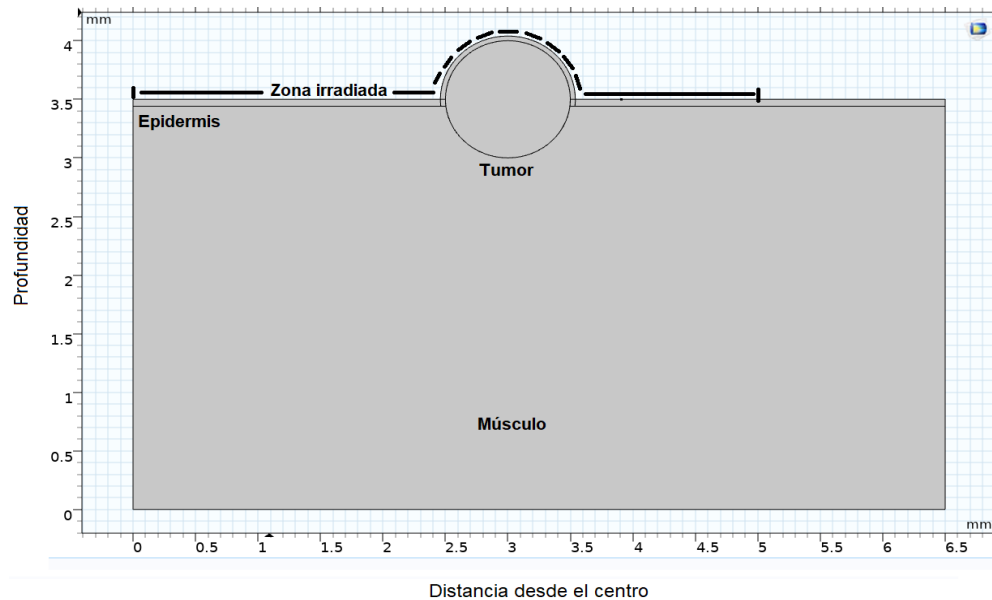


Figura 4.2: Geometría B propuesta de una sección transversal de una muestra de piel con un tumor protuberante que altera la ubicación de la epidermis.

Una vez que se tienen las geometrías a resolver, las propiedades ópticas de los tejidos involucrados y las ecuaciones a utilizar, se procede a definir las condiciones iniciales y de frontera de dichas ecuaciones.

4.1.3 Condiciones Iniciales y de Frontera para la Ecuación de Difusión

Dentro del realismo que se debe involucrar en un modelo a simular, se debe tomar como marco de referencia las condiciones que supone trabajar en una clínica o laboratorio por lo que existe una fuente de luz de fondo presente en el cuarto, produciendo una radiancia P_{bg} de valor promedio 106 W/m^2 representada como un flujo de fotones, para una condición inicial:

En $t = 0$ existe únicamente el flujo de fotones de la luz de fondo. La parte de este flujo que logra penetrar en la piel, obedece a la ley de Beer-Lambert representado por la siguiente ecuación donde el subíndice n se refiere a las diferentes capas del tejido donde se es aplicable:

$$\Phi(z, x, t)|_{z, x \geq 0, t=0} = \frac{P_{bg}}{h_p \nu_{bg}} e^{-\mu_a^n z}, \quad (20)$$

Donde h_p es la constante de Planck con valor de $6.6261 \times 10^{-34} J \cdot s$, y ν_{bg} es la frecuencia promedio de la luz de fondo $1/s$.

En el caso de condiciones de frontera, el flujo de fotones de la radiación láser incide sobre toda la superficie de la epidermis, para un tiempo $t > 0$, descrito por:

$$\frac{(1-r)P(t)_{laser}c_0}{h_p \nu_l} = -D^{epidermis} \nabla \Phi(x, z, t), \quad (21)$$

Aquí $r = 0.1$, que es la razón entre la luz reflejada por el tejido y la potencia del láser, ν_l es la frecuencia del láser $[1/s]$. La radiancia $P(t)_{laser}$ estará en función del tiempo en W/m^2 y la velocidad de la luz en el vacío $c_0 = 3 \times 10^8 m/s$.

Para el modelo geométrico A, cuando $z = 3.5 mm$ y $0 \leq x \leq 3.5 mm$ (ver figura 4.3).

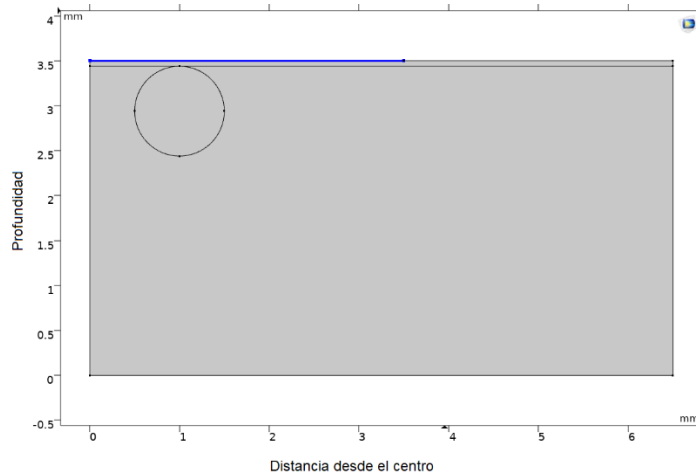


Figura 4.3: La zona radiada es la zona iluminada, corresponde a la superficie de la capa de la epidermis para $0 \leq x \leq 3.5 \text{ mm}$.

Para el modelo geométrico B, cuando $z = 3.5 \text{ mm}$ y $0 \leq x \leq 5 \text{ mm}$ (ver figura 4.4).

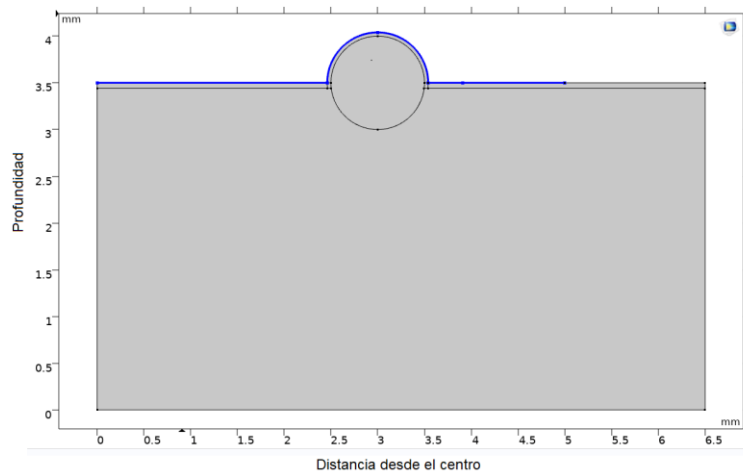


Figura 4.4: La zona radiada es la zona iluminada, corresponde a la superficie de la capa de la epidermis para $0 \leq x \leq 5 \text{ mm}$.

La frontera lateral izquierda para $t > 0$, en $x = 0$ y $0 \leq z \leq 3.5 \text{ mm}$, es considerado un eje de simetría, esto significa que el haz está centrado en este eje, por lo que hay un flujo de fotones neto igual a cero, es decir, debido a la simetría del modelo la cantidad de radiación que entra en esta parte del modelo es igual a la cantidad que sale de él; matemáticamente se representa por la ecuación siguiente:

$$\nabla\Phi(x, z, t) = 0, \quad (22)$$

En ambos modelos geométricos la ecuación (22) describirá el flujo de fotones neto en dicha frontera, para el modelo geométrico A se tiene la figura 4.5 a), mientras que para el modelo geométrico B la figura 4.5 b) es la correspondiente.

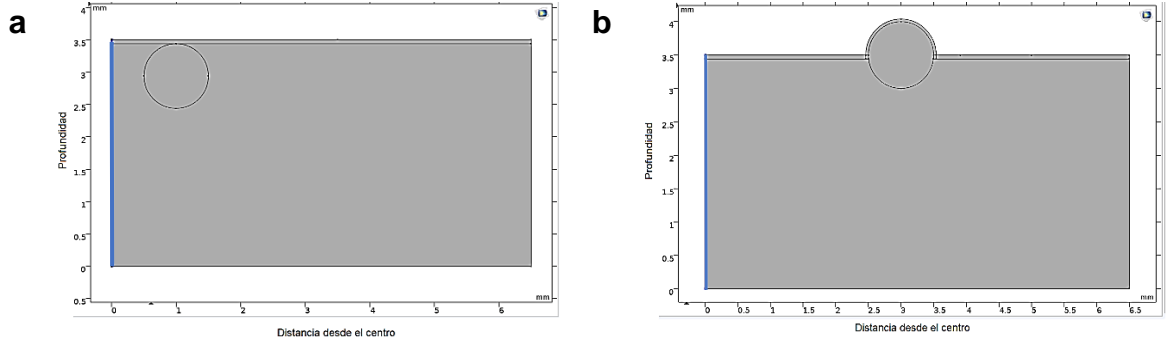


Figura 4.5: Debido a que la zona iluminada es un eje de simetría, hay un flujo de fotones neto igual a cero representado por la ecuación (22) en a) en el modelo geométrico A y b) modelo geométrico B.

Para $t > 0$, la ecuación (23) modela matemáticamente un flujo de fotones entre ciertas zonas consideradas y el tejido adyacente, está presente para ambos modelos geométricos donde la frontera inferior es en $z = 0 \text{ mm}$ y $0 \leq x \leq 6.5 \text{ mm}$, así como en la frontera lateral derecha con $x = 6.5 \text{ mm}$ y $0 \leq z \leq 3.5 \text{ mm}$, mientras que para el modelo geométrico A (figura 4.6, a)) la frontera superior será en $z = 3.5 \text{ mm}$ y $3.5 < x \leq 6.5 \text{ mm}$; y para el modelo geométrico B, (figura 4.6 b)) la misma ec. (23) estará rigiendo en $z = 3.5 \text{ mm}$ y $5 < x \leq 6.5 \text{ mm}$. Donde n representa las diferentes capas del tejido, ya sea, epidermis o músculo.

$$c_n \Phi(x, z, t) = -D_n \nabla\Phi(x, z, t), \quad (23)$$

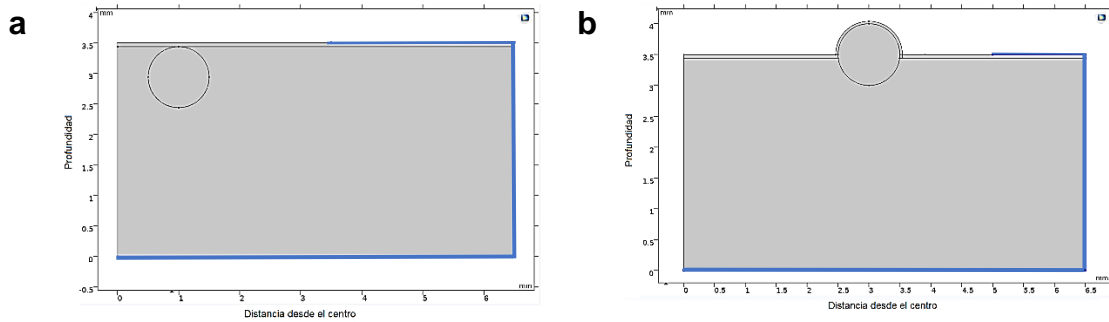


Figura 4.6 Flujo de fotones regido por la ec. (23) en las zonas de interés del a) modelo geométrico A y b) modelo geométrico B.

Recapitulando, se realizaron 4 modelos geométricos con condiciones de frontera e iniciales, así como ecuaciones similares utilizadas. Dos modelos geométricos (A) corresponden a una sección transversal de tejidos con tumor dentro del músculo sin invadir la epidermis, uno de ellos con un diámetro de 1 mm y el otro con un diámetro de 2 mm ; mientras que los otros dos modelos, [(B), corresponden a una sección transversal de tejidos con una protuberancia, debido a que un tumor (de diámetro 1 mm y, luego de 2 mm) invade el músculo y la epidermis.

4.1.4 Selección de Malla

Como se ha mencionado, la precisión de los resultados de la simulación es recíproco a la calidad de la malla. Por otro lado, en ciertas regiones la calidad de la malla no es la adecuada, resultando en soluciones incongruentes o bien, en problemas de convergencia; se indica el refinamiento de la malla sólo en regiones específicas del modelo y relajar la malla en zonas de menor interés, es el mejor método.

Se tomó el criterio de ir refinando la malla hasta que convergiera y obtener la solución estable que se deseaba. Siguiendo el método planteado anteriormente se consiguió el modelo simulado con la malla final que convergía con un mallado normal para ambos modelos geométricos, sin embargo, se optó por realizar un mallado más fino para el estudio, como se puede apreciar en las figuras 4.7 y 4.8, se utilizó una malla triangular y el refinamiento se realizó en la frontera del tumor, así como en la capa correspondiente a la epidermis.

Para el modelo geométrico A, la malla está compuesta por un total de 2104 elementos. El tamaño máximo de elemento fue de 0.241 mm y el tamaño mínimo de elemento fue de $8.13 \times 10^{-4} \text{ mm}$ con una tasa de crecimiento máxima de 1.2 y un factor de curvatura de 0.25.

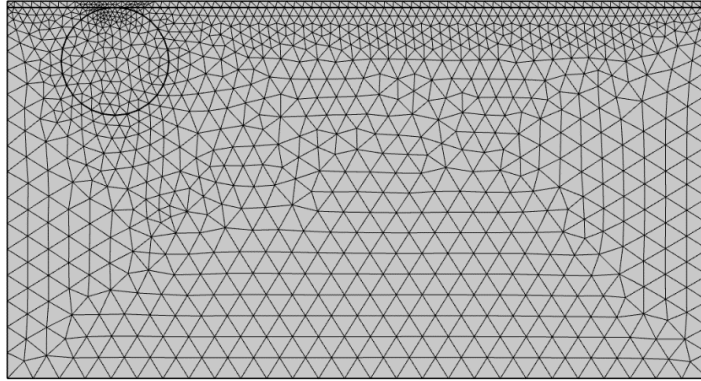


Figura 4.7: Modelo con una malla fina de 2104 elementos.

Para el modelo geométrico B, la malla está compuesta por un total de 2317 elementos. El tamaño máximo de elemento fue de 0.241 mm y el tamaño mínimo de elemento fue de $8.13 \times 10^{-4} \text{ mm}$ con una tasa de crecimiento máxima de 1.25 y un factor de curvatura de 0.25

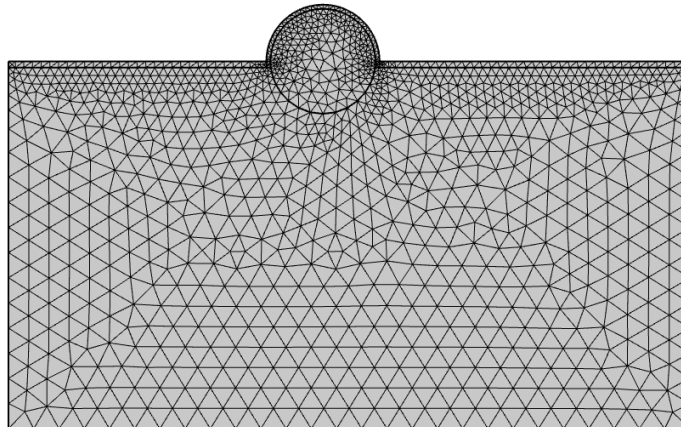


Figura 4.8: Modelo con una malla fina de 2317 elementos.

4.1.5 Resolución del Problema

Para la resolución del problema se simuló repetidamente la duración del pulso láser de 660 nm y para 625 nm así como el valor de su fluencia con distintos valores, reportados en la literatura. Con el fin de observar el caso más óptimo. El tiempo de exposición fue de 960 s .

Para el modelo geométrico A utilizando la longitud de onda de 660 nm con un pulso de 960 s , se obtuvieron los siguientes resultados con radio de 0.5 mm y de 1 mm como se muestra en las figuras 4.9 y 4.10, respectivamente.

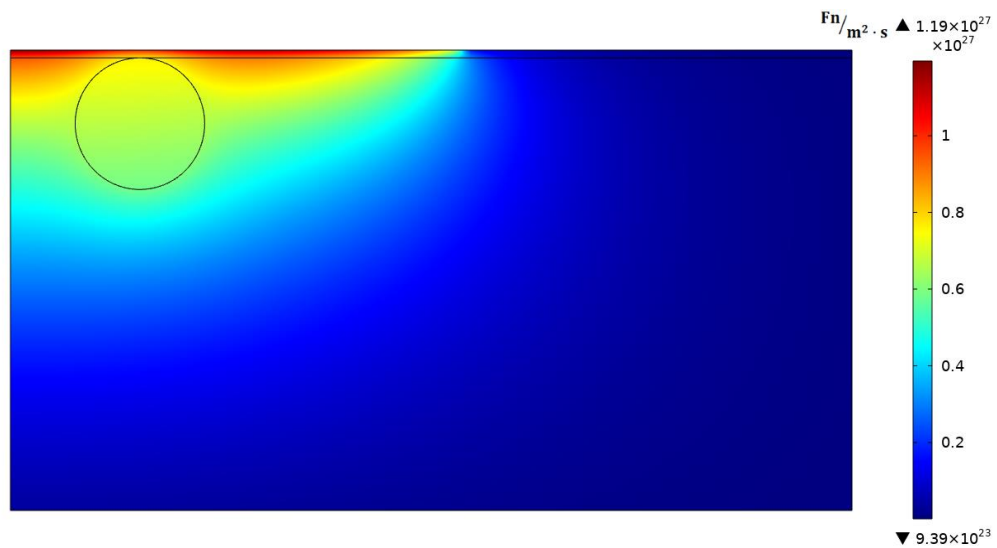


Figura 4.9: Distribución de fotones del estudio obtenido de la sección transversal de tejido con tumor tipo 4T1 de radio 0.5 mm a 660 nm .

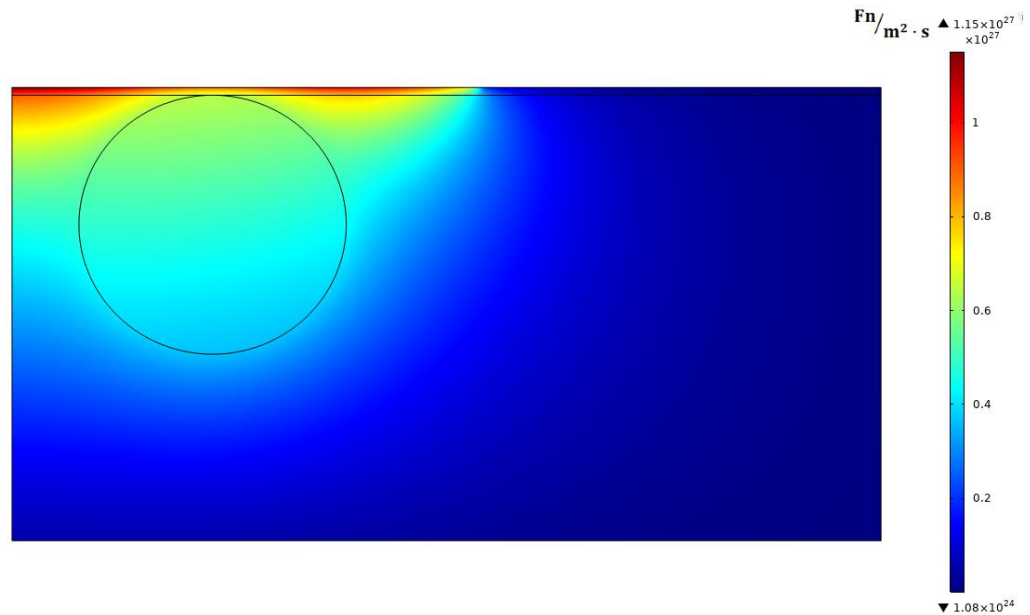


Figura 4.10: Distribución de fotones del estudio obtenido de la sección transversal de tejido con tumor tipo 4T1 de radio 1 mm a 660 nm .

Ahora bien, utilizando la longitud de onda de 625 nm con un pulso de 960 s , se obtuvieron los siguientes resultados con radio de 0.5 mm y de 1 mm como se muestra en las figuras 4.11 y 4.12, respectivamente.

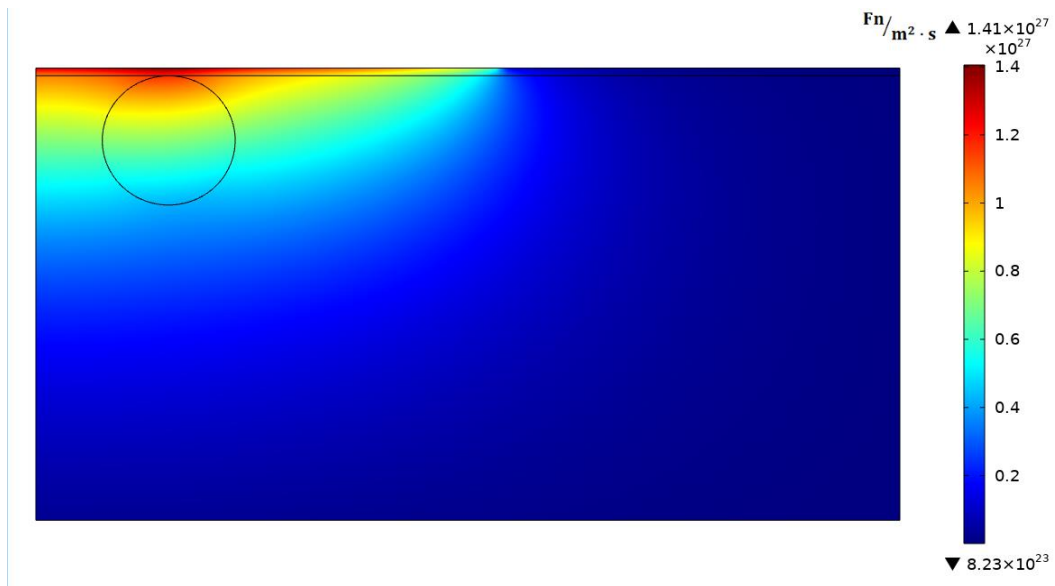


Figura 4.11: Distribución de fotones del estudio obtenido de la sección transversal de tejido con tumor tipo 4T1 de radio 0.5 mm a 625 nm .

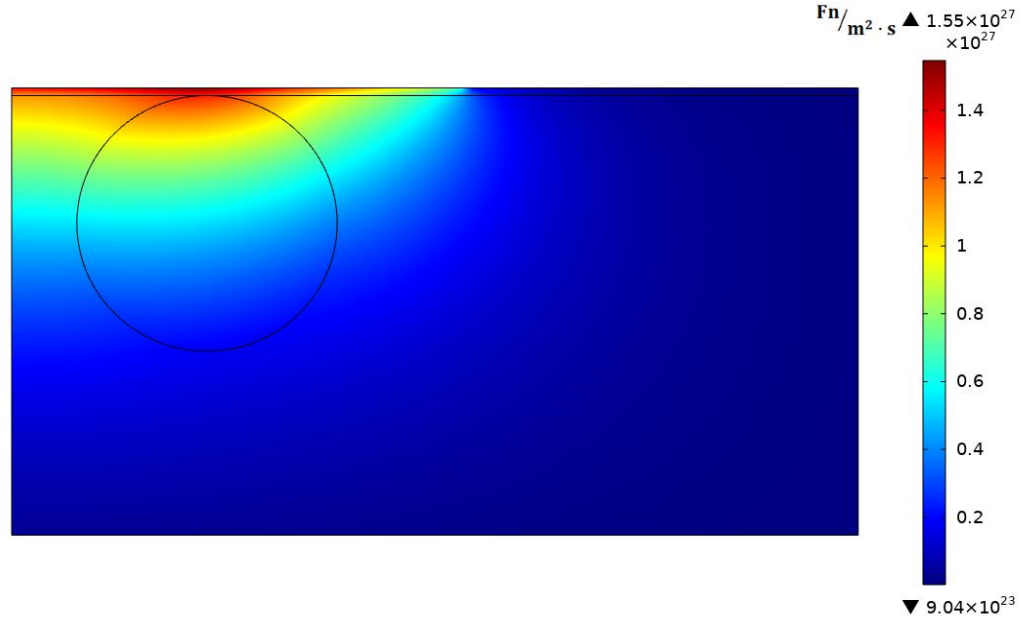


Figura 4.12: Distribución de fotones del estudio obtenido de la sección transversal de tejido con tumor tipo 4T1 de radio 1 *mm* a 625 *nm*.

Se obtuvo la siguiente tabla de valores con base en las simulaciones del modelo geométrico A.

Radio del tumor	Flujo de fotones (F_n/m^2_s) a			
	625 <i>nm</i>		660 <i>nm</i>	
	Valor máximo	Valor mínimo	Valor máximo	Valor mínimo
0.5 <i>mm</i>	1.41×10^{27}	8.23×10^{23}	1.19×10^{27}	9.39×10^{23}
1 <i>mm</i>	1.55×10^{27}	9.04×10^{23}	1.15×10^{27}	1.08×10^{24}

Tabla 4.5: Valores máximos y mínimos del flujo de fotones a 625 *nm* y 660 *nm* del modelo geométrico A.

Para el modelo geométrico B, con una longitud de onda de 660 nm con una duración de pulso de 960 s , se obtuvieron los siguientes resultados con radio de 0.5 mm (figura 4.13) y de 1 mm (figura 4.14).

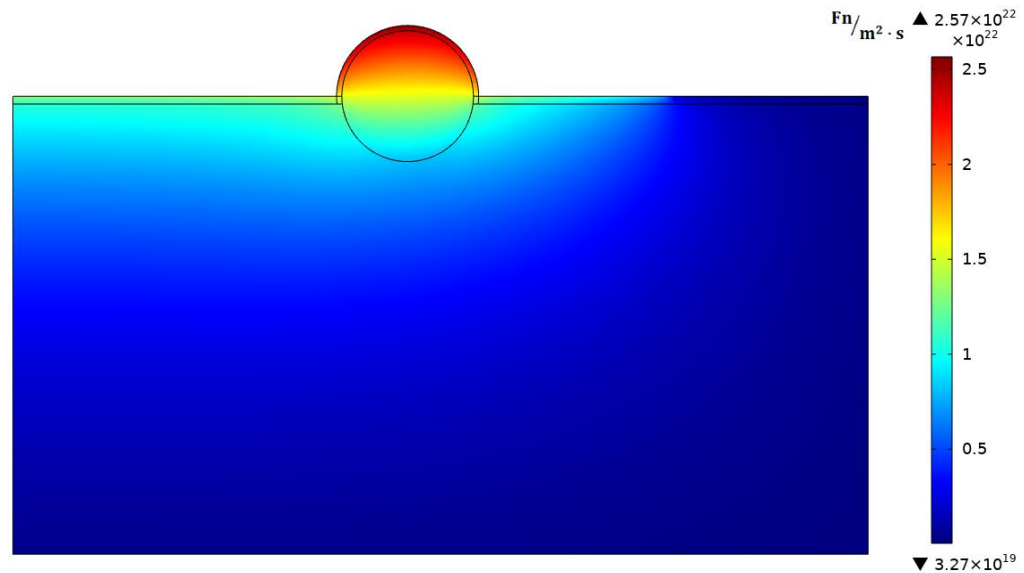


Figura 4.13: Distribución de fotones del estudio, obtenido de la sección transversal de tejido con tumor tipo 4T1 de radio 0.5 mm a 660 nm .

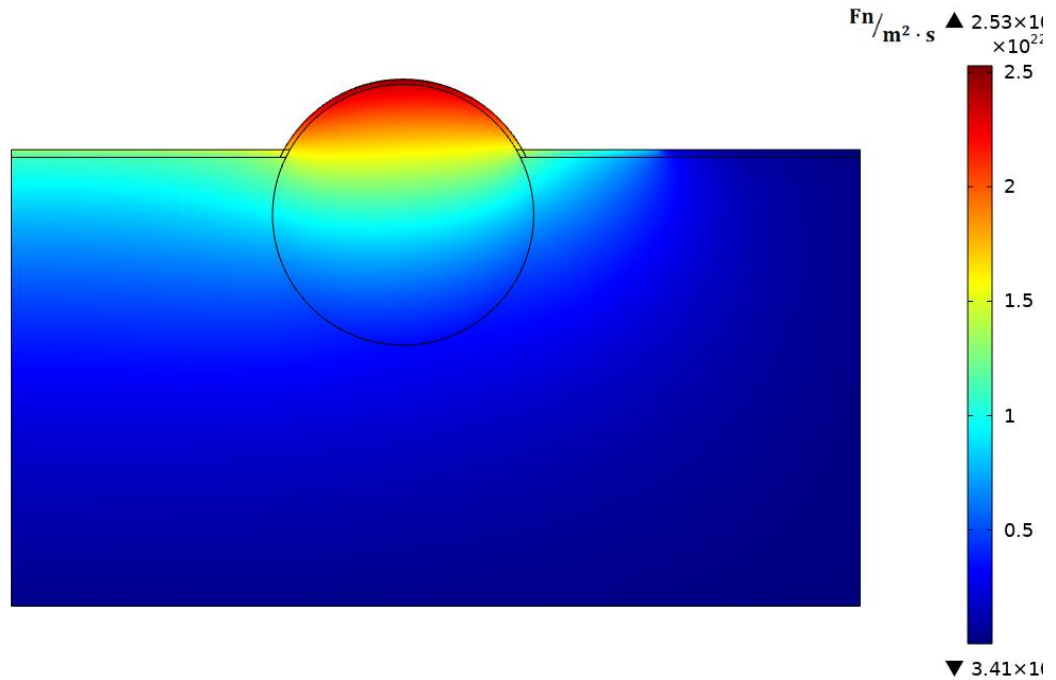


Figura 4.14: Distribución de fotones del estudio obtenido de la sección transversal de tejido con tumor tipo 4T1 de radio de 1 mm a 660 nm .

Por otra parte, para una longitud de onda de 625 nm con un pulso de 960 s , se obtienen los siguientes resultados con radio de 0.5 mm y de 1 mm como se muestra en las figuras 4.15 y 4.16, respectivamente.

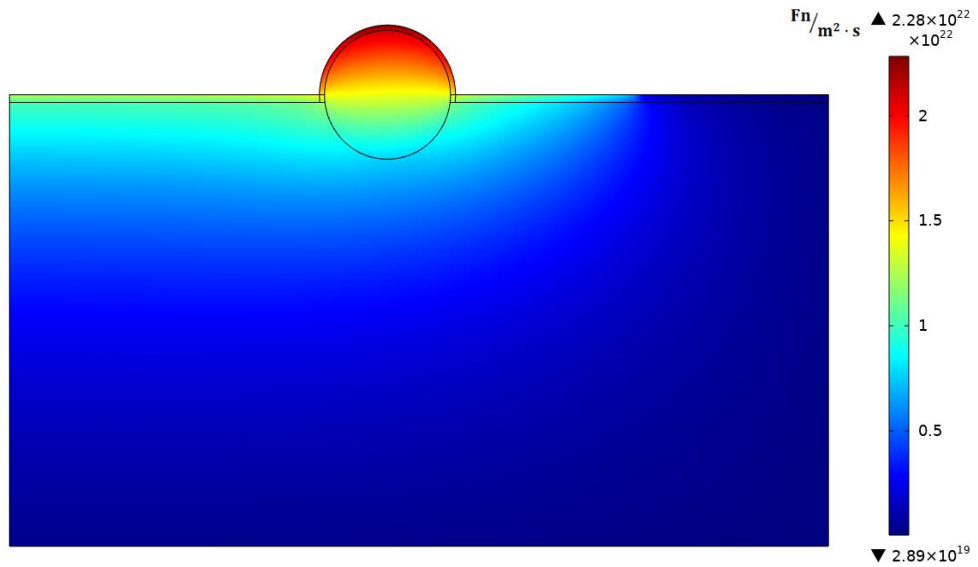


Figura 4.15: Distribución de fotones del estudio obtenido de la sección transversal de tejido con tumor tipo 4T1 de radio de 0.5 mm a 625 nm .

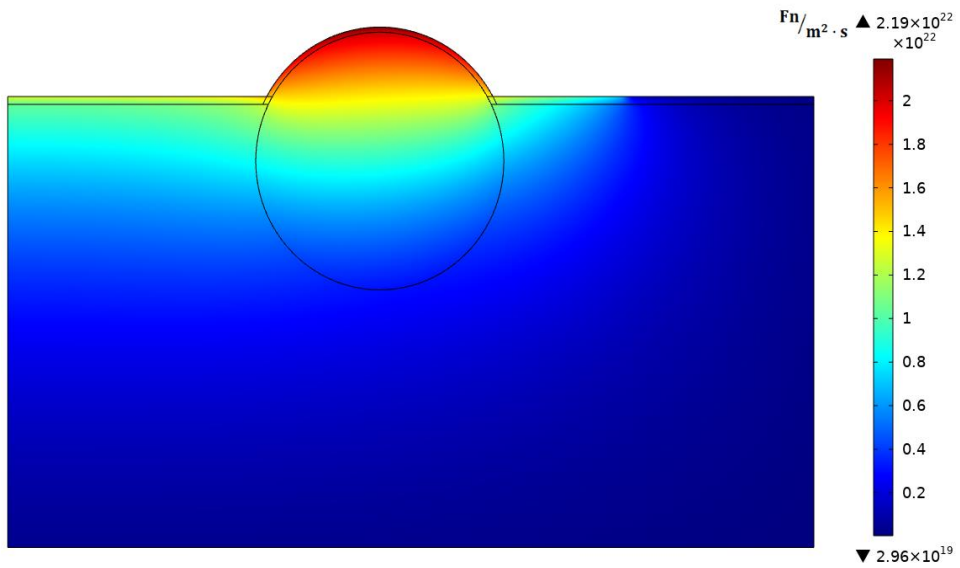


Figura 4.16: Distribución de fotones del estudio obtenido de la sección transversal de tejido con tumor tipo 4T1 de radio de 1 mm a 625 nm .

Los siguientes valores fueron obtenidos del modelo geométrico B.

Radio del tumor	Flujo de fotones (F_n/m^2s) a			
	625 nm		660 nm	
	Valor máximo	Valor mínimo	Valor máximo	Valor mínimo
0.5 mm	2.28×10^{22}	2.89×10^{19}	2.57×10^{22}	3.27×10^{19}
1 mm	2.19×10^{22}	2.96×10^{19}	2.53×10^{22}	3.41×10^{19}

Tabla 4.6: Valores máximos y mínimos del flujo de fotones a 625 nm y 660 nm del modelo geométrico B.

Capítulo 5. Discusión de resultados

La solución obtenida no se ve afectada significativamente por la calidad de la malla a partir de un mallado con calidad normal, por lo que hay una convergencia desde una malla normal inicial lo que indica que se está modelando adecuadamente el verdadero comportamiento del problema.

Se inició con una mallado grueso, luego se refinó sucesivamente la malla dividiendo los elementos en subelementos más pequeños, por ende, introduciendo más nodos, a partir de un mallado normal no hay cambios significativos en los resultados; además de que el modelo se ajusta bien al problema, esto es un buen indicativo de que la solución es independiente de la malla, haciendo que la solución permanezca estable y precisa.

Las características esenciales del problema se capturan independientemente de la malla; si bien, la convergencia de la malla no garantiza la exactitud de la solución es un paso esencial debido a que hay factores como las suposiciones iniciales del modelo, las propiedades físicas del tejido, las condiciones de contorno que influyen directamente en la solución.

Para ambos radios del modelo geométrico A, es claro que a 625 nm hay un mayor flujo de fotones en la superficie del tumor 1.41×10^{27} para un radio de 0.5 mm y 1.55×10^{27} para un radio de 1 mm , sin embargo, para el modelo irradiado con una longitud de onda de 625 nm , el flujo de fotones producido disminuye considerablemente mientras nos alejamos de la superficie, siendo así que al llegar a la parte final del tumor haya un flujo reducido casi en su totalidad.

A diferencia de la longitud de onda de 625 nm , al trabajar con los parámetros correspondientes a 660 nm no hay un flujo inicial mayor de 1.19×10^{27} para 0.5 mm y 1.15×10^{27} para 1 mm , a pesar de ello, el flujo de

fotones no se ve reducido drásticamente, sino más bien gradualmente, de tal forma que al finalizar la geometría del tumor existe un número de fotones suficiente, asegurando una total cobertura del tejido; contrastando los resultados observados con la otra longitud de onda, esto sucede debido al alto coeficiente de absorción que mantiene el tejido tumoral a 625 nm .

Para el tumor invasor del modelo geométrico B, a diferencia del modelo geométrico A, los valores más altos son 2.57×10^{22} para un radio de 0.5 mm y 2.53×10^{22} para un radio de 1 mm , ambos obtenidos con la longitud de onda de 660 nm . A pesar de estas diferencias en valor del número de fotones, la distribución de fotones es semejante en ambas longitudes de onda. Desde la superficie del tumor hasta llegar al centro de este existe una alta concentración de fotones, a partir del centro hacia abajo, el tumor está en contacto con el tejido muscular y la concentración de fotones empieza a disminuir. En el caso del modelo geométrico A las tasas de fluencia más altas se obtuvieron a 625 nm , mientras que en el modelo B fueron alcanzadas a la longitud de onda de 660 nm .

Aquí, es fundamental plantearse porqué existe un comportamiento semejante para ambas longitudes de onda, es posible que suceda porque la capa de la epidermis, a pesar de que su coeficiente de absorción para cada longitud de onda es distinto, es menos gruesa en el modelo B, por lo que influye muy poco en la diferencia del gradiente de concentración de fotones para ambas longitudes de onda; además de que su influencia es visible en la estrecha diferencia de los valores numéricos reportados.

Al llegar el tumor al centro de su geometría, se encuentra en contacto con otro tipo de tejido que es el tejido muscular, el comportamiento aquí es el mismo, no hay diferencias muy notables, esto debido a que sólo existe una diferencia entre ambas longitudes de onda hablando en términos del coeficiente de esparcimiento ya que, para ambas longitudes, el μ_a del músculo es el mismo por lo que el comportamiento en el músculo será semejante, pese a ello el coeficiente de absorción del tumor para la longitud de 625 nm es mayor que el de 660 nm razón por la que el flujo de fotones final sea menor para 625 nm que para 660 nm .

Para el radio de 1 mm el comportamiento es semejante que el analizado para 0.5 mm , no obstante, es visible que ninguna longitud de onda es capaz de llegar a la parte más baja del tumor, se tiene un mayor flujo de fotones finales para 660 nm que para 625 nm , pero para fines prácticos, el resultado es el mismo: no se logra una penetración suficientemente profunda, factores como el tamaño del tumor, la potencia utilizada, el tiempo de pulso, entre otros, son los causantes de este comportamiento.

Por otro lado, para ambos modelos de geometría, la longitud de onda de 660 nm , penetró más profundo en el tejido y como resultado, este tejido tumoral más profundo pudo absorber cantidades significativas de energía. A 625 nm los resultados son eficaces con tumores pequeños (0.5 mm) y superficiales y, además congruentes con el coeficiente de absorción alto que obtienen los tejidos en estas condiciones, mientras que la longitud de onda de 660 nm permite el tratamiento en tejidos tumorales más profundos siempre y cuando el tamaño del tumor sea de apenas unos cuantos milímetros.

De los resultados de las simulaciones computacionales presentadas en las figuras 4.15 y 4.16, la menor absorción a 625 nm podría compensarse con un mayor tiempo de irradiación, o una potencia mayor lo que supondría tomar en consideración otros factores, como el daño térmico del tejido. Diversos artículos sugieren que, en la práctica clínica, esto podría ser inconveniente tanto como para el paciente, como para la clínica por el consumo de tiempo y dinero.

En el modelo geométrico B, para ambos radios con las longitudes de onda de 625 y 660 nm , el flujo máximo de fotones del centro del tumor y la profundidad de penetración son muy similares entre radios (figs. 4.13 - 4.16). Esto quizá se deba al bajo grosor de la epidermis en el modelo B, por lo que su coeficiente de absorción no influye notablemente como en el modelo A, en cambio el coeficiente de absorción del tumor juega el papel predominante, como para 625 nm , este coeficiente es mayor, habrá un flujo de fotones menor que para 660 nm , como se puede observar en los resultados de la tabla 4.6.

De acuerdo a lo que enuncia la segunda ley de Fick, a medida que el tumor incrementa de tamaño y se localiza a mayor profundidad en el tejido, la velocidad de su flujo de fotones disminuirá, debido a que el gradiente de concentración de fotones disminuye con la profundidad y distancia desde la superficie. En consecuencia, el flujo de fotones será más limitado en las regiones más internas del tumor.

Es visible que la correcta elección de la longitud de onda del láser es crucial, presenta limitaciones, como una profundidad de penetración baja. Se requieren mayores investigaciones debido a que este tipo de estudios tienen el potencial de contribuir a la medicina significativamente, por ejemplo, en cierto estudio [24] los mejores resultados surgieron de la combinación adecuada de dos fuentes de luz (75 % - 25 % de división de haces de 625 *nm* - 660 *nm*) que parece ser más suficiente que manipular únicamente los parámetros del tratamiento, tal como el tiempo de irradiación o la longitud de la zona radiada; además no sólo se estudió el comportamiento del tejido con las longitudes de onda, sino con los diversos elementos que conforman la terapia fotodinámica y su reacción con estas longitudes, al tomar en cuenta estos factores, los resultados pueden cambiar drásticamente.

Pongamos por caso, en la terapia fotodinámica utilizada para tratar tumores cancerígenos, se emplea comúnmente el azul de metileno como fotosensibilizador. Se busca una longitud de onda específica que, al interactuar con el tejido, permita una buena penetración sin causar daño térmico significativo. Sin embargo, al estudiar cómo esta longitud de onda afecta al tejido cuando se le inyecta azul de metileno y se le irradia, los resultados difieren de las expectativas. Es decir, esta longitud de onda que resulta óptima para el tejido, no es la óptima al interactuar con azul de metileno. Esto plantea la necesidad de considerar otro fotosensibilizador más adecuado para esta longitud de onda, o bien, ajustar el valor de la longitud de onda para lograr resultados más satisfactorios en la aplicación del azul de metileno.

Capítulo 6. Conclusiones

El trabajo de esta tesis surge a partir del interés en el estudio de terapias menos invasivas para combatir un tumor cancerígeno. El conocimiento y resultados adquiridos a través de la experimentación en un cuerpo in vivo puede ser reemplazable con las herramientas computacionales que existen hoy en día. Con el software de simulación fue posible estudiar la propagación de luz a través del tejido, sin realizar un efecto o daño directo en un cuerpo. Dentro de este trabajo se realizó una validación de un modelo ya publicado en la literatura, primeramente, con el objetivo de familiarizarse con el software a trabajar, para finalmente obtener resultados fidedignos para el modelo del tumor propuesto.

A través de la metodología que se debe seguir para realizar una simulación de un fenómeno físico (Dokos, S., 2017) [20] utilizando el método de elementos finitos, a través del software de simulación “COMSOL Multiphysics”, se construyó un modelo para obtener la distribución de fotones inducidos por luz láser en una sección transversal de tejidos biológicos con un tumor cancerígeno a través de la ecuación de difusión. Al obtener los resultados, se analizó el comportamiento de este, cumpliendo así con los objetivos específicos planteados. Este modelo tiene una validez al tener reproducibilidad de resultados ya publicados.

En conclusión, a medida que el tumor aumenta su tamaño o bien, su profundidad dentro del tejido, tendrá un menor flujo de fotones para su tratamiento; siguiendo esta lógica, si continúa creciendo, una de las mayores limitantes para tratarlo será la ausencia de un flujo de fotones en el tejido tumoral. Esto resultará en la imposibilidad de desencadenar las reacciones fotoquímicas necesarias para dañar el tumor, de manera que será preciso considerar otros métodos alternativos de tratamiento que se adecúen a las nuevas condiciones.

A pesar de la profundidad de penetración más baja del haz de 625 nm debido a su coeficiente de absorción alto, los valores obtenidos se acercan a los de la

longitud de onda de 660 *nm*. Esta última longitud de onda se caracteriza por su mayor capacidad de penetración en el tejido. En este sentido la mayor tasa de flujo de fotones del haz de 660 *nm* compensa su bajo valor de coeficiente de absorción (μ_a), esto, tiene total congruencia con el enunciado asociado a la definición de coeficiente de absorción. “El recíproco del coeficiente de absorción es la distancia promedio que viajará un fotón antes de ser absorbido o esparcido por el medio”.

Por lo que se recomienda, que para tejidos epiteliales con tumores superficiales de un tamaño pequeño sea preferible el uso de la longitud de onda de 625 *nm*. En cambio, cuando se trate de tumores más profundos es más adecuado emplear la longitud de onda de 660 *nm*. Esta elección se basa en la capacidad de la longitud de onda de 660 *nm* para proporcionar un mayor flujo de fotones, lo cual compensa su coeficiente de absorción más bajo, alineándose con la definición del coeficiente de absorción en términos de la distancia promedio que un fotón puede recorrer antes de ser absorbido o dispersado por el medio.

6.1 Trabajos a futuro

Con base en lo que se observó durante el proceso de simulación, el modelo puede ser más preciso simulando más consideraciones que excedían los objetivos de esta tesis. Se recomienda:

- Agregar una serie de venas, arterias vénulas y arteriolas con radios variables que se encuentren dentro del músculo o bien del tumor maligno.
- Realizar simultáneamente con el estudio de propagación de luz un estudio de perfil de temperatura para analizar el daño térmico provocado al interactuar láser y tejido.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Dirección de Comunicación de la Ciencia. (2023, 20 de junio). Orígenes de la luz y la óptica. Universidad Veracruzana. <https://www.uv.mx/cienciauv/blog/origenesdelaluzylaoptica/>
- [2] Vo-Dinh, T. (Ed.). (2003). *Biomedical Photonics Handbook* (3rd ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9780203008997>
- [3] Splinter, R., & Hooper, B. A. (2006). *An Introduction to Biomedical Optics*. Taylor & Francis.
- [4] Juratli, H., & Karsai, S. (2011). *Laser and IPL Technology in Dermatology and Aesthetic Medicine*. Springer Publishing.
- [5] Boas, D. A., Pitris, C., & Ramanujam, N. (2016). *Handbook of Biomedical Optics*. Amsterdam University Press.
- [6] Daniell, M. D., & Hill, J. S. (1991). A history of photodynamic therapy. *Australian and New Zealand Journal of Surgery*, 61(1), 340–348. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.1991.tb00230.x>
- [7] Niemz, M. H. (2007). *Laser-tissue interactions* (Vol. 322). Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- [8] Rioja Zuazu, J., Toutziaris, V., Laguna Pes, M. P., de Reijke, T. M., & de la Rosette, J. J. (2008). Láser y tumores vesicales. *Archivos Españoles de Urología* (Ed. impresa), 61(9), 994-1003.
- [9] Pérez-Gallardo, A. D. la C. (2012). Estudio de la reflexión óptica difusa en tejido biológico. [Tesis de maestría, Instituto Politécnico Nacional]. Repositorio Digital IPN.
- [10] Soto Gómez, K. (2018). Estudio teórico de la ecuación de difusión (1.ª ed., Vol. 1). Editorial Académica Española.
- [11] PrahI, S. A., van Gemert, M. J., & Welch, A. J. (1993). Determining the optical properties of turbid media by using the adding–doubling method. *Applied optics*, 32(4), 559-568.

- [12] Ishimaru, A. (1978). Wave propagation and scattering in random media (Vol. 1). New York: Academic press.
- [13] Saleh, B. E. A., & Teich, M. C. (2007). Fundamentals of Photonics. Wiley.
- [14] Shafirstein, G., Bäumlner, W., Lapidoth, M., Ferguson, S., North, P.E. and Waner, M. (2004), A new mathematical approach to the diffusion approximation theory for selective photothermolysis modeling and its implication in laser treatment of port-wine stains. *Lasers Surg. Med.*, 34: 335-347. <https://doi.org/10.1002/lsm.20028>
- [15] Plaetzer, K., Krammer, B., Berlanda, J., y Berr, F.(2009). Photophysics and photochemistry of photodynamic therapy: fundamental aspects. *Laser Med. Sci.* 24:259-268.
- [16] Megías M.; Molist P.; Pombal M.A. (2019). «Tejidos animales». Atlas de Histología Vegetal y Animal. Depto. de Biología Funcional y Ciencias de la Salud, Facultad de Biología, Universidad de Vigo.
- [17] Covarrubias, G.V. (2017, enero). ¿Qué es carcinogénesis? Saber más, (27). <https://www.sabermas.umich.mx/>
- [18] Rivera, S. (Ed.). (2017). Oncología general para profesionales de la salud de primer contacto (1.a ed., Vol. 1). Permanyer.
- [19] Puente, J., & G, V. (2019, 16 diciembre). ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? Sociedad Española de Oncología Médica. <https://seom.org/>
- [20] Dokos, S. (2017). Modelling organs, tissues, cells and devices: using MATLAB and Comsol Multiphysics. Springer.
- [21] Salazar Hermenegildo, N. J. (2010). Cálculo de la distribución de temperatura en tejido biológico durante la cirugía láser [Tesis de Maestría, Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica].
- [22] Multiphysics, COMSOL. (2021). Introduction to COMSOL Multiphysics®. COMSOL Multiphysics, Burlington, MA.
- [23] Sánchez, N. C. (2013). Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(4), 553-562.

- [24] Kareliotis, G., Xanthopoulos, S., Drakaki, E., Papachristou, M., Datseris, I., Bouziotis, P., & Makropoulou, M. (2020). Photodynamic therapy of 4T1 tumors in NOD-SCID mice. arXiv preprint arXiv:2008.03537.
- [25] Robledo, H. (2001). Principios generales de la luz láser en la cirugía cutánea y su interacción tisular. *Cirugía Española*, 69(5), 486-489.
- [26] Anderson, R. R., & Parrish, J. A. (1981). The a of human skin. *Journal of investigative dermatology*, 77(1), 13-19.
- [27] Fotobiología cutánea: generalidades. (2002). *Revista Peruana de Dermatología*, 12(2), https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v12_n2/fotobiologia_cutanea.htm.
- [28] Young AR. Chromophores in Human Skin- *Phys Med Biol* 1997; 242: 789-802.
- [29] H. (2016). *Optica* (5.a ed.). Pearson Educación.
- [30] Prahl, S. A., Vitkin, I. A., Bruggemann, U., Wilson, B. C., & Anderson, R. R. (1992). Determination of optical properties of turbid media using pulsed photothermal radiometry. *Physics in Medicine & Biology*, 37(6), 1203
- [31] Duque, M. F., Castaneda, L., & Duque, C. A. (2008). Sobre la ecuación de transferencia radiativa relativista especial. *Revista mexicana de física E*, 54(1), 32-36.
- [32] Acuña, J. (2021). Solución de la ecuación de transferencia radiativa por el método de ordenadas discretas, diferencias finitas y la simulación del transporte de partículas por el método de Monte Carlo. [Tesis de pregrado, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Ciencias Físicas, Escuela Profesional de Física]. Repositorio institucional Cybertesis UNMSM
- [33] Binzoni, Tiziano & Leung, Terence & Gandjbakhche, Amir & Rüfenacht, Daniel & Delpy, D. (2006). The use of the Henyey-Greenstein phase function in Monte Carlo simulations in biomedical optics. *Physics in medicine and biology*. 51. N313-22. 10.1088/0031-9155/51/17/N04

- [34] Jacques S.L, Alter C.A and Prah S.A. (1987). Angular dependence of HeNe laser light scattering by human dermis *Lasers Life Sci.* 1 (309–33).
- [35] O. Hamdy, D. Youssef, J. El-Azab and N. H. Soluma. (2018). Detection of Breast Diseases using Numerical Study of Light Propagation. 2018 9th Cairo International Biomedical Engineering Conference (CIBEC), pp. 53-56, doi: 10.1109/CIBEC.2018.8641819
- [36] Vogel, A., & Venugopalan, V. (2003). Mechanisms of pulsed laser ablation of biological tissues. *Chemical reviews*, 103(2), 577-644.
- [37] Madsen, S., Patterson, M. S., Wilson, B. C., Park, Y. D., Moulton, J. D., Jacques, S. L., & Hefetz, Y. (1991, Mayo). Time-resolved diffuse reflectance and transmittance studies in tissue simulating phantoms: a comparison between theory and experiment. *Time-Resolved Spectroscopy and Imaging of Tissues*, 1431,42-51. SPIE.
- [38] Madsen, S., Patterson, M. S., Wilson, B. C., Park, Y. D., Moulton, J. D., Jacques, S. L., & Hefetz, Y. (1991, Mayo). Time-resolved diffuse reflectance and transmittance studies in tissue simulating phantoms: a comparison between theory and experiment. *Time-Resolved Spectroscopy and Imaging of Tissues* (Vol. 1431, pp. 42-51). SPIE.
- [39] Zhaohui Wang, Seunghan Ha, & Kang Kim. (2012). Evaluation of finite element-based simulation model of photoacoustics in biological tissues. *Medical Imaging 2012: Ultrasonic Imaging, Tomography, and Therapy*, 8320(1). <https://doi.org/10.1117/12.912152>.
- [40] Song, X., Teng, A., Wei, J., Chen, H., Zhao, Y., Chen, J., ... & Zhang, J. (2021). Interaction between optical pulse and tumor using finite element analysis. arXiv:2101.07705
- [41] Biophotonics Group, Lund University. (s/f). Light propagation modelling using Comsol Multiphysics. <https://www.atomic.physics.lu.se/fileadmin/atomfysik/Biophotonics/Education/MultiphysicsExercise.pdf>