UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

DEPARTAMENTO DE TECNOLOGÍA ELECTRÓNICA, INGENIERÍA DE SISTEMAS Y AUTOMÁTICA



TESIS DOCTORAL

Contribución a la terapia láser endoscópica gastrointestinal

Autora: Mª Luisa Pelayo Fernández
Directores: José Luis Arce Diego
Félix Fanjul Vélez

Santander 2016

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer su inestimable apoyo durante estos años al Grupo de Técnicas Ópticas Aplicadas, especialmente a José Luis Arce y a Félix Fanjul. Durante este tiempo en el que he compatibilizado el trabajo en la empresa privada y la investigación en la Universidad no han dejado en ningún momento de animarme y motivarme. Sin ellos, no hubiese llegado hasta aquí.

A mi compañero de vida, porque con su positivismo y paciencia ante mis intensivos horarios, me ha facilitado la existencia estos años y me ha ayudado a superar los momentos más oscuros.

A José, ejemplo de rectitud, que aunque me ha apoyado desde siempre en la distancia, ahora que está cerca no hace otra cosa que apoyarme y aconsejarme buscando siempre lo mejor.

A Paz, compañera de batallas perdidas y ganadas durante los últimos tiempos. Sin su cariño, tesón, aliento y profesionalidad, los últimos años no hubiesen tenido tanto color.

A mi abuela, porque con su capacidad de sacrificio por los demás, fue y es un ejemplo de vida que me motiva en cada momento.

Y por último, a todas aquellas personas que, durante estos años, de una u otra manera, no han dejado de creer en mí.

Resumen

Este trabajo de tesis trata sobre la aplicación de la radiación óptica al tratamiento mínimamente invasivo de patologías del tracto gastrointestinal. En el mismo se definen las propiedades ópticas de los medios biológicos, el concepto de ventana terapéutica asociado a su absorción, el de medios turbios debido a que presentan un elevado coeficiente de scattering, de Mie en general, respecto al de absorción, con una anisotropía de scattering cercana a uno. Se presentan los diferentes modelos de propagación de la luz por un medio biológico y se analizan las diferentes soluciones analíticas y numéricas, en concreto el método de Monte Carlo, el de difusión y el híbrido.

Además se exponen los fundamentos de la interacción luz-materia con el fin de describir los diferentes mecanismos y efectos de esta interacción sobre los medios biológicos. Entre ellos los efectos termo-ópticos que aparecen en toda terapia láser. Mediante la ecuación del biocalor se calcula la distribución de temperatura y el posible daño térmico asociado en función de los parámetros de los tejidos y de las fuentes de luz empleadas en el tratamiento.

A continuación se estudian los factores y efectos relacionados con el proceso de ablación láser, así se analizan los diferentes modelos teóricos de la ablación en busca del más adecuado para trabajar en un entorno clínico predictivo. Dicho modelo se aplica a un tejido del estómago con úlcera y a otro cancerígeno.

La aplicación no invasiva de técnicas ópticas para el tratamiento de tejidos biológicos se restringe en general a órganos externos o de fácil acceso. Esta limitación se puede salvar mediante el uso de endoscopios flexibles basados en fibra óptica, que permiten el acceso a cavidades y órganos internos del cuerpo humano de forma mínimamente invasiva. Estos dispositivos emplean tanto para el canal de imagen como para el de trabajo fibras ópticas o sondas de fibra óptica de pequeña longitud. En este trabajo se describen las características básicas de los endoscopios y las diferentes sondas de fibra óptica disponibles para la implementación clínica de las diferentes técnicas endoscópicas, así como los factores que limitan la calidad de estos dispositivos, debido principalmente a sus parámetros opto-geométricos y longitud. Así, se estudian la optimización del empaquetado de las fibras del canal de imagen, el efecto del acoplo entre fibras contiguas de cubierta reducida en el contraste y la influencia de la inhomogeneidad de sus núcleos, y se propone un método general de diseño optimizado y criterios para maximizar el área transversal activa y para evitar la degradación de la resolución producida por los modos *leaky*.

El Grupo de Técnicas Ópticas Aplicadas de la Universidad de Cantabria colabora desde hace años con el Servicio de Digestivo y de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) y el Hospital virtual Valdecilla en la búsqueda de soluciones personalizadas para el tratamiento y diagnóstico mediante técnicas ópticas. Una de estas colaboraciones se centra en el desarrollo de una plataforma láser quirúrgica gastrointestinal como alternativa a las técnicas asistenciales convencionales. En la actualidad son bastante comunes los tumores gastrointestinales en la práctica clínica. La ectasia gástrica vascular antral (GAVE) o la proctitis se tratan normalmente con la técnica de coagulación por plasma de gas argón (APC). Sin embargo, estas técnicas tienen desventajas como la reducida área tratada o la incompatibilidad

con la resonancia magnética. La cirugía láser endoscópica representa una alternativa ventajosa a estas técnicas en la resección de tumores de colon y el tratamiento de patologías en el estómago. El uso de láseres facilita tanto la ablación selectiva de pólipos con un efecto hemostático adicional en el tejido circundante como la coagulación de lesiones hemorrágicas. Además se pueden tratar áreas más amplias simultáneamente. Los efectos del láser en el tejido son fuertemente dependientes de varios parámetros. Esta dependencia es bastante compleja, incluyendo la propagación óptica, la ablación del tejido y los efectos térmicos. La relación entre los parámetros del láser y la consecución de los efectos deseados implica un adecuado análisis de todos los procesos involucrados. De otra manera, el paciente podría tener resultados terapéuticos insuficientes, que podrían conducir a una recaída del tumor o una perforación del colon que provocase graves complicaciones. En este trabajo, se estudia todo el proceso láser de terapia láser colonoscópica.

La propagación óptica se considera mediante una aproximación de Monte Carlo tridimensional. El procedimiento de ablación óptica se tiene en cuenta mediante el mecanismo principal de ablación inducida por plasma. Los efectos térmicos se analizan aplicando la ecuación de biocalor. El análisis se complementa con varias longitudes de onda, duraciones y energías de pulso, y áreas irradiadas. Los resultados muestran diferencias claras entre el volumen de ablación y los efectos térmicos, que son críticos para un tratamiento adecuado. La longitud de onda adecuada del láser, irradiancia y duración y energía del pulso se pueden seleccionar de acuerdo a la geometría y la localización del tumor. Teniendo en cuenta lo anterior, se podría emplear este análisis en la práctica clínica para obtener los parámetros idóneos del haz del láser para tratar cierto tipo de patologías gastrointestinales.

Abstract

This doctoral thesis deals with the application of optical radiation to minimally invasive treatment of gastrointestinal tract pathologies. In this work optical properties of biological tissues are defined, as long as the therapeutic window, which is strongly related with absorption. The concept of turbid media is also exposed, that is, media with high scattering coefficient, mainly in the Mie regime, when compared with the absorption coefficient, and anisotropy of scattering near one. Several light propagation models through biological tissues are presented. Analytical and numerical approaches to solve them are exposed, particularly the Monte Carlo method, diffusion approach and a hybrid model.

The fundamentals of light-matter interaction are also described, as long as the mechanisms and effects of radiation on biological tissues. Special attention is paid to thermo-optical effects, which are present in all laser therapies. Temperature distribution is calculated by means of the bio-heat equation, and also the potential thermal damage, as a function of tissue and source parameters employed in the treatment technique.

Afterwards laser ablation factors and effects are studied. Different theoretical ablation models are analyzed, in order to choose the most appropriate for a predictive clinical environment. That model is applied to peptic ulcer and cancerous stomach tissues.

The application of non-invasive optical techniques for biological tissues treatment is limited in general to external or easy-reachable organs. This limitation could be solved by using flexible fiber-based endoscopes, which allow non-invasive access to cavities and internal organs of the human body. These devices employ short optical fibers and optical fiber probes, either for the imaging or for the working channels. In this work the basic endoscope characteristics and the different available optical fiber probes for clinical implementation of several endoscopic techniques are presented. The factors that limit the quality of the devices are also analyzed, which are mainly due to opto-geometrical parameters and length. Consequently packaging optimization of fibers in the image channel, crosstalk effect between neighbor reduced-cladding fibers and its influence in image contrast and the effect of core inhomogeneity are studied. A general optimization design method and criteria for cross sectional active area maximization are proposed. These methods try to avoid the resolution degradation by leaky modes.

The Applied Optical Techniques Group of the University of Cantabria collaboration with Digestive and Pathological Anatomy Departments of the Marqués de Valdecilla University Hospital, and with the Valdecilla Virtual Hospital, has been developed for several years. The main aim of the collaboration is searching for personalized treatment and diagnostic optical techniques. One of these collaborations is focused on the development of an endoscopic surgical gastrointestinal laser platform as an alternative to conventional clinical techniques. Nowadays gastrointestinal tumors are quite common. Gastric Antral Vascular Ectasia (GAVE) or proctitis are usually treated by Argon Plasma Coagulation (APC). However these techniques present disadvantages, such as a reduced treated area or Magnetic Resonance incompatibility. Endoscopic laser surgery presents an advantageous alternative to those techniques, particularly for colon tumor resection and stomach pathologies treatment. The use of lasers

makes selective polyps ablation easier, and adds an additional hemostatic effect in the surrounding tissue. It also provides coagulation of hemorrhagic lesions and is able to treat wider areas simultaneously.

Laser effects on biological tissues are strongly dependent on several parameters. This dependency is quite complex, as it includes optical propagation, tissue ablation and thermal effects. The relationship between laser parameters and the desired effects implies an appropriate analysis of all the processed involved. Otherwise the patient could suffer from insufficient therapeutic results, which could lead to tumor recurrence or colon perforation, a very severe complication. In this work all the process regarding colonoscopic laser therapy is studied.

Optical propagation is considered by means of a 3D Monte Carlo approach. The process of optical ablation is taken into account by the main mechanism of plasma-induced ablation. Themal effects are analysed by applying the bio-heat equation. The analysis is applied with several wavelengths, pulse durations and energies, and irradiated areas. The results show clear differences in the ablated volume and thermal spatial distribution, which are critical for an adequate treatment. The appropriate laser wavelength, irradiation, pulse duration and energy can be chosen according to the geometry and localization of the tumor. With all the previously mentioned issues, this analysis could be employed in clinical praxis as a tool to obtain optimal laser source parameters to treat particular gastrointestinal pathologies.

Índice

Agradecimientos ..... **I**
Resumen ..... **III**
Abstract ..... **V**
Índice ..... **VII**
Capítulo 1. Introducción **3**
1.1. Introducción **3**
1.2. Motivación **7**
1.3. Objetivos **8**
1.4. Estructura **9**
Capítulo 2. Fundamentos de la interacción de la radiación óptica con los tejidos biológicos **13**
2.1. Introducción **13**
2.2. Propiedades ópticas de los tejidos biológicos **14**
2.2.1 Índice de refracción 14
2.2.2 Absorción 15
2.2.3 Esparcimiento 18
2.2.4 Medios turbios 21
2.3 Métodos para resolver el transporte de radiación óptica **22**
2.3.1 Esparcimiento de primer orden 24
2.3.2 Teoría de Kubelka-Munk 25
2.3.3 Aproximación de Difusión 26
2.3.4 Método inverso de doble-suma (*adding-doubling*) 27
2.3.5 Método de Monte Carlo 27
2.4 Método de Monte Carlo **27**
2.4.1 Parámetros ópticos de las capas 28
2.4.2 Sistemas de coordenadas 28
2.4.3 Propagación de los fotones a través del medio 29
2.4.4 Tamaño del paso del fotón 30
2.4.5 Convolución con un haz de tamaño finito 33
2.5 Ecuación de transferencia de radiación y teoría de difusión **35**
2.5.1 Definición de las magnitudes físicas 35
2.5.1.1 Radiancia espectral 35
2.5.1.2 Energía radiada 36
2.5.1.3 Tasa de fluencia (Intensidad) 36
2.5.1.4 Fluencia 37
2.5.1.5 Densidad de corriente 37
2.5.1.6 Densidad de energía 37

2.5.1.7 Densidad de Fotones 37
2.5.1.8 Tasa de absorción específica 37
2.5.1.9 Absorción específica energía 38
2.5.2 Deducción de la ecuación de transporte de radiación 38
2.5.2.1 Contribución 1 - Divergencia 39
2.5.2.2 Contribución 2 - Extinción 39
2.5.2.3 Contribución 3 - Esparcimiento 39
2.5.2.4 Contribución 4 - Fuente de luz 40
2.5.2.5 Conservación de Energía 40
2.5.3 Teoría de difusión 41
2.5.3.1 Expansión difusa de la radiancia 41
2.5.3.2 La fuente 43
2.5.3.3 Ecuación diferencial escalar 44
2.5.3.4 Ecuación diferencial vectorial 44
2.5.3.5 Ecuación de difusión 44
2.5.3.6 Respuesta al impulso en un medio dispersivo infinito 46
2.5.4 Condiciones de contorno 48
2.5.4.1 Interfase adaptada 48
2.5.4.2 Interfase no adaptada 50
2.5.5 Modelo híbrido de Monte Carlo y teoría de difusión 51
2.6 Mecanismos de interacción luz tejido biológico 52
2.6.1 Interacción fotoquímica 53
2.6.2 Interacción térmica 54
2.6.2.1 Coagulación 54
2.6.2.2 Vaporización 55
2.6.2.3 Carbonización 55
2.6.2.4 Fusión 56
2.6.2.5 Efectos del calor 57
2.6.3 Fotoablación 59
2.6.4 Ablación inducida por plasma 60
2.6.5 Fotorruptura 60
2.7 Conclusiones 62
Capítulo 3. Interacción opto-térmica en tejidos biológicos 65
3.1 Introducción 65
3.2 Propiedades térmicas de los tejidos biológicos 65
3.2.1 Parámetros fundamentales 65
3.2.2.1 Conductividad térmica 66
3.2.2.2 Calor específico 66
3.2.2.3 Difusividad térmica 67
3.2.2.4 Perfusión del tejido 68
3.2.2.5 Medida de las propiedades térmicas de los tejidos 68
3.2.2 Propiedades térmicas dependientes de la temperatura 69
3.2.3 Dependencia de la temperatura con la perfusión 70
3.3 Ecuación de biocalor 70
3.3.1 Principio de conservación de la energía 71
3.3.2 Procesos de conducción 73
3.3.3 Procesos de convección 74
3.3.4 Procesos de radiación 76

3.3.5 Ecuación de tranferencia de Biocalor 78
3.3.6 Condiciones de contorno 78
3.3.7 El término de perfusión de sangre 79
3.3.8 Solución de la Ecuación de Biocalor 80
3.4 Daño térmico en tejidos biológicos 84
3.4.1 Fisiología y génesis de las lesiones fototérmicas 84
3.4.2 Cinética de los procesos de daño térmico 85
3.4.2.1 Modelo de Arrhenius 85
3.4.2.2 Dosimetría térmica y modelo 43ºC 88
3.4.2.3 Comparación del modelo de Arrhenius y el CEM 43ºC 89
3.5 Aplicación a la distribución térmica en el tracto gastrointestinal: el colon 91
3.5.1 Variación del radio del haz 92
3.5.2 Variación de la potencia 93
3.5.3 Variación de la longitud de onda 93
3.6 Conclusiones 95
Capítulo 4. Ablación en tejidos biológicos 97
4.1 Introducción 97
4.2 Respuesta termomecánica a la radiación pulsada 98
4.2.1 Aumento de temperatura y difusión térmica 98
4.2.2 Propagación y generación de estrés termoelástico 99
4.2.3 Implicaciones para la ablación precisa de tejidos 100
4.3 Termomecánica y cinética de las transiciones de fase 100
4.3.1 Vaporización 100
4.3.2 Ebullición 101
4.3.3 Nucleación de burbujas y descomposición espinodal 102
4.3.4 Ebullición confinada 103
4.3.5 Efectos de la matriz extracelular de tejido sobre la interacción de explosiones de fase y de ebullición confinada 104
4.3.6 Efecto del estrés confinado en el proceso de ablación 105
4.3.6.1 Estrés confinado y transiciones de fase 105
4.3.6.2 Estrés confinado y fractura de tejidos 105
4.3.6.3 Estrés confinado y umbral de ablación 105
4.3.7 Descomposición fotoquímica 106
4.4 Comportamiento de la pluma de ablación 107
4.4.1 Formación y expansión 107
4.4.1.1 Dinámica de pluma de ablación para pulsos de nanosegundos 108
4.4.1.2 Dinámica de pluma de ablación para pulsos de microsegundos 109
4.4.1.3 Ablación posterior al pulso 110
4.4.2 Tensiones de retroceso 110
4.4.2.1 Forma temporal y amplitud 110
4.4.2.2 Expulsión de material por retroceso inducido 111
4.4.2.3 Efectos colaterales inducidos por tensiones de retroceso 111
4.4.3 Flujo inducido de material re-depositado 112
4.4.4 Protección de la pluma de ablación 112

4.5 Clasificación de los modelos de ablación 113
4.5.1 Modelos heurísticos 113
4.5.1.1 Modelo de expulsión 113
4.5.1.2 Modelo de estado estacionario 113
4.5.1.3 Comparación entre el modelo de expulsión y de estado estacionario .. 114
4.5.1.4 Aplicabilidad del modelo de expulsión y de estado estacionario 114
4.5.1.5 Unificación del modelo de expulsión y de estado estacionario 114
4.5.2 Métricas de ablación y su relación con las predicciones de los modelos heurísticos 115
4.5.2.1 Umbral de ablación 115
4.5.2.2 Entalpía de ablación 116
4.5.2.3 Eficiencia de ablación 116
4.5.3 Modelos mecanicistas 117
4.5.3.1 Modelos de vaporización de estado estable 117
4.5.3.2 Modelos termomecánicos 117
4.5.4 Simulaciones de dinámica molecular 118
4.6 Modelo de ablación 118
4.6.1 Ablación inducida por plasma y densidad de electrones 119
4.6.2 Cálculo del umblal de ablación 121
4.7 Ablación ultravioleta e infrarroja 123
4.7.1 Coeficientes de absorción del tejido 123
4.7.2 Ablación sin tensiones de confinamiento 124
4.7.2.1 Aumento de temperatura y difusión térmica 124
4.7.2.2 Cinética de la descomposición del tejido 124
4.7.2.3 Eyección de material 125
4.7.3 Ablación con tensiones de confinamiento 125
4.7.3.1 Reducción del umbral de ablación 125
4.7.3.2 Cinética de descomposición de tejidos y eyección de material 126
4.7.3.3 Precisión conseguida en la ablación en condiciones de confinamiento 126
4.8 La ablación en un entorno líquido 126
4.8.1 Formación de burbujas 127
4.8.2 Amplificación de efectos mecánicos por confinamiento líquido 127
4.8.3 Influencia de la dinámica de burbujas sobre la eficiencia de la ablación 128
4.9 Ablación inducida por plasma 129
4.9.1 Cinética de formación de plasma en tejidos biológicos 129
4.9.2 Umbral para la formación de plasma 130
4.9.3 Formación de plasma por encima del umbral de ruptura 130
4.9.4 Absorción de plasma 131
4.9.5 Densidad de energía de plasma 131
4.9.6 Efectos termomecánicos y químicos 132
4.9.7 Implicaciones para la ablación de tejidos 132
4.10 Control de precisión, daños térmicos, mecánicos y extirpación de masa 133
4.10.1 Control de la precisión 133
4.10.2 Control de los efectos térmicos secundarios 134
4.10.3 Control de los efectos mecánicos secundarios 134

4.10.4 Maximización de la extirpación de masa 135
4.10.5 Ablación selectiva 135
4.11 Aplicación del método a tejido gástrico 135
4.11.1 Estructura y propiedades ópticas del estómago 136
4.11.2 Valoración de resultados 137
4.11.2.1 Caso úlcera gástrica 137
4.11.2.2 Caso adenocarcinoma superficial 139
4.12 Conclusiones 142
Capítulo 5. Sondas y fibras para terapia de tejidos biológicos 145
5.1. Introducción 145
5.2 Endoscopios 146
5.2.1 El endoscopio 146
5.2.1.1. Fundamentos ópticos 147
5.2.1.2 Óptica para iluminación e imagen 148
5.2.2 Endoscopios rígidos 149
5.2.3 Endoscopios flexibles 151
5.2.4 Videoendoscopios 152
5.2.5 Endoscopios según el área del cuerpo 153
5.2.6 Colonoscopios 154
5.2.7 Alternativas a la endoscopia 154
5.2.7.1 Cápsula endoscópica 154
5.2.7.2 Endoscopia virtual 155
5.3 Sondas de fibra óptica 155
5.3.1 Composición de las sondas 155
5.3.2 Sondas de reflectancia 157
5.3.3 Sondas fluorescentes 159
5.3.4 Sondas para espectroscopía Raman 160
5.3.5 Sondas de reflexión total atenuada, ATR 161
5.3.6 Sondas de fibra no ordenadas para guiado de luz 162
5.3.7 Sondas de fibra ordenadas para dispositivos de imagen 162
5.4 Propagación en fibras y sondas de fibra 163
5.4.1 Fibras ópticas de salto de índice 163
5.4.1.1 Expresiones de campo 163
5.4.1.2 Ecuación de autovalores 165
5.4.1.3 Guiado débil 166
5.4.2 Modos leaky 168
5.4.2.1 Parámetros modales 168
5.4.2.2 Caustica de radiación 169
5.4.2.3 Potencia guiada 169
5.4.2.4 Número de modos leaky 169
5.5 Factores limitantes en el diseño de endoscopios 170
5.5.1 Análisis del efecto de los modos leaky para la optimización de la resolución lateral 171
5.5.2 Acoplo en agrupaciones de fibras ópticas 174

5.5.3 Influencia de la inhomogeneidad de los núcleos en la calidad de los endoscopios de fibra 176
5.5.4 Diseño óptimo de las agrupaciones de fibra para imagen médica. 178
5.5.4.1 Modelo básico 179
5.5.4.2 Modelo general 180
5.6 Fibras de alta potencia 183
5.6.1 Fibras activas 183
5.6.2 Fibras pasivas 183
5.7 Conclusiones 184
Capítulo 6. Aplicación a técnicas colonoscópicas de tratamiento 187
6.1 Introducción 187
6.2 Modelado óptico del colon 188
6.2.1 Morfología del colon 188
6.2.2 Propiedades ópticas del colon 189
6.3 Métodos empleados para la implementación del sistema 192
6.3.1 Método de Monte Carlo 192
6.3.2 Modelo de propagación 193
6.3.3 Modelo de ablación 194
6.3.4 Efectos opto-térmicos 194
6.4 Aplicación al tratamiento de patologías del colon 195
6.5 Conclusiones 204
Capítulo 7. Conclusiones 207
7.1 Conclusiones 207
7.2 Líneas futuras 210
Anexo A 213
A.1 Tejidos biológicos 213
A.1.1 Tejido epitelial 214
A.1.2 Tejido conjuntivo 215
A.1.1.1 Composición 215
A.1.1.2 Tipos de tejidos conjuntivos 216
A.1.3 Tejido muscular 218
A.1.4 Tejido nervioso 219
A.2 Sistema gastrointestinal 223
A.3 Anatomía e histología del colon 225
A.3.1 Concepto del colon 225
A.3.2 Composición y descripción de sus capas 226
A.3.3 Enfermedades del colon 226
A.3.3.1 Cáncer colorrectal 226
A.3.3.2 Pólipos del colon 226
A.3.3.3 Colitis ulcerativa 227
A.3.3.4 Diverticulitis 227
A.3.3.5 Síndrome del intestino irritable 228

A.3.4 Tratamientos para el cáncer colorectal 228
A.3.4.1 Cirugía de colon 228
A.3.4.2 Tratamientos no quirúrgicos 229
A.4 Anatomía e histología del estómago 229
A.4.1 Histología del estómago 230
A.4.2 Propiedades ópticas del estomago 231
A.4.3 Patologías de interés 231
A.4.3.1 Caso de úlcera gástrica 231
A.4.3.2 Caso de adenoma de estómago 232
A.4.4 Modelado de los experimentos 233
A.4.4.1 Caso de úlcera gástrica 233
A.4.4.2 Caso de adenoma de estómago 233
Publicaciones 235
Proyectos de investigación relacionados con la tesis 237
Referencias 238

Parte I

Introducción

En esta parte, compuesta por un único capítulo, se realiza una breve introducción a las técnicas ópticas aplicadas al tratamiento de tejidos biológicos. Tras una breve historia de la óptica biomédica se describen las ventajas de las técnicas ópticas frente a los procedimientos convencionales de tratamiento. Se expone de forma sintética la problemática planteada en este trabajo de tesis. Esta parte contiene también la motivación y los objetivos del trabajo, así como la estructura del mismo.

Capítulo 1. Introducción

1.1. Introducción

Desde tiempos remotos, el hombre ha explorado todos los campos de la medicina y la ciencia, pero la inquietud de investigar los órganos internos del cuerpo humano trajo consigo uno de los mayores desafíos para la medicina.

La historia de la endoscopia se remonta a tiempos del inicio de las civilizaciones, donde ya se utilizaban tubos e instrumentos para tratar de tener acceso al interior del cuerpo. Se sabe que griegos, egipcios y romanos ya introducían líquido en el colon y recto a través de cánulas.

En las ruinas de Pompeya se descubrió un espéculo vaginal del siglo I, aparato considerado como un prototipo de los futuros endoscopios. Por lo que es correcto asegurar que en Roma ya se conocía y utilizaba este tipo de instrumento.

En 1580 Wilhelm Fabry de Hilden inventa el “speculum auris”, todavía en uso hoy en día. A comienzos del siglo XIX, Philip Bozzini realiza un gran adelanto en materia de endoscopia, un tubo conocido como lichtleiter o conductor de luz, que es una cámara doble que utiliza como fuente una vela común que refleja el rhaz luminoso en un espejo. Este invento es considerado como el precursor del endoscopio moderno. Gracias a este adelanto Bozzini en 1805 logró visualizar el recto, la faringe, la uretra, la vejiga y realizó hallazgos como cálculos y neoplasias en el aparato urinario. Sin embargo su invención fue descartada por sus contemporáneos por ser considerado “como un juguete”.

Comienza con esto un gran avance para las colonoscopias, pero a causa de la rigidez de los instrumentos utilizados se complicaban las tareas de maniobra y los riesgos de perforación eran muy altos.

En 1815 el francés Antoine Jean Desomeaux desarrolló un aparato diseñado especialmente para visualizar y examinar el tracto urinario, posteriormente en 1853 presentó su uretroscopio en la Académie de Médecine. En 1869 el doctor Adolph Kussmaul logró observar por primera vez el estómago de una persona. En 1879 los médicos Max y Josef Leiter crearon un cistouretroscopio y en 1881 Johann von Mikulicz creó el primer gastroscopio rígido, lo que no era muy práctico. Sin embargo en 1932 el doctor Rudolph Schindler inventó una versión flexible de éste, dando inicio a un nuevo periodo en endoscopia.

Por eso la historia a través del tiempo los separa en períodos: período del endoscopio rígido (1868-1932), del endoscopio semiflexible (1932-1957), del fibroscopio (1957-actualidad) y de la videoendoscopia (1983-actualidad).

El instrumento actual, creado por Basil Hirschovitz en 1957, utiliza fibras ópticas para flexibilizar el endoscopio y así poder usarlo más cómodamente en cirugías.

El primer láser de Rubí apareció en 1960, y con él comenzó una revolución en las técnicas utilizadas en biomedicina para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades. Existe un rango del espectro electromagnético, conocido con el nombre de *Ventana Terapéutica*, debido a que a esas longitudes de onda, las propiedades ópticas de los tejidos son las más adecuadas para utilizar la luz en

técnicas de diagnóstico y tratamiento de enfermedades localizadas a cierta profundidad. El rango que comprende dicha ventana va desde los 600 a los 1300 nm, es decir incluye las zonas del infrarrojo cercano (NIR), el visible y el ultravioleta (UV).

La primera aplicación de fibra óptica para la colonoscopia fue establecida en 1963 por Robert Turell, quien reportó su experiencia con un sistema de iluminación con fibra óptica en la Revista Americana de Cirugía. La capacidad de ampliar la utilidad del colonoscopio fue de una gran relevancia clínica, no solo para la toma de biopsias, sino también para eliminar pólipos. Este proceder tuvo sus inicios en el Hospital Beth Israel de New York por William I. Wolff e Hiromi Shinya, con la utilización del colonoscopio de fibra óptica. En un año, fueron capaces de realizar más de 300 polipectomías con complicaciones mínimas y sin mortalidad [Web01].

Un nuevo método de examen endoscópico del intestino delgado se desarrolló en el año 2002 por Yamamoto, un gastroenterólogo de Japón. Yamamoto desarrolló la técnica de endoscopia con doble balón, la cual utiliza un endoscopio delicado, con un balón en su extremo distal y un tubo separado de este. Yamamoto reportó una serie de 178 enteroscopias realizadas con este método.

Otro método similar a la cápsula endoscópica, fue diseñado con el objetivo de diagnosticar sangrados ocultos en el tracto gastrointestinal y otras patologías asociadas.

En la actualidad, las técnicas con endoscopios flexibles son utilizadas por muchos especialistas médicos y quirúrgicos para el tratamiento de enfermedades de las cavidades orgánicas, que antes eran inaccesibles a menos que se realizaran incisiones quirúrgicas amplias. El gran desarrollo alcanzado por la endoscopia en los últimos años se debe a que la técnica no se limitó al diagnóstico, sino que pasó a ser importante en el pronóstico de muchos procesos y a ser un método terapéutico de primera línea. Por ello estos procederes endoscópicos cumplen una triple misión en el manejo de las enfermedades digestivas: diagnóstica, pronóstica y terapéutica.

En todos los casos, el carácter no invasivo y no ionizante de la radiación óptica la convierten en una herramienta ideal para aquellas intervenciones que requieran gran precisión, actuando de manera selectiva sobre la lesión, dañando minimamente los tejidos adyacentes y produciendo, por tanto, pocos efectos secundarios en cuanto a la destrucción del tejido sano del entorno. Todas ellas de un gran interés a la hora de aplicar este tipo de técnicas para el tratamiento de patologías que afectan al tracto gastrointestinal como lesiones superficiales de la mucosa esofágica potenciales premalignas como el Esófago Barrett, o lesiones vasculares de la mucosa gástrica y rectal cuya aplicabilidad clínica podría ser extrapolable a patologías frecuentes como la ectasia vascular antral o la proctitis actínica. Actualmente existen diferentes alternativas terapéuticas para tratar este tipo de patologías que van desde el tratamiento farmacológico hasta las modalidades quirúrgicas o las de ablación endoscópica [Pol2006]. Entre estas últimas, existen algunas modalidades que pueden utilizarse además en intervenciones de terapia hemostática endoscópica [Mug2012]. Las intervenciones de ablación endoscópica más comunes se basan en el uso de sondas de electrocauterización multipolar (MPEC) o coagulación por plasma de gas Argón (APC) [Lai1990, Wat2000]. Otras modalidades menos comunes que las anteriores, incluyen el uso de sondas de calentamiento [Jen1997], tecnología

láser [Fan2015], Terapia Fotodinámica [Sal2012] y otras emergentes como la radiofrecuencia [Dun2006] y la crioterapia [Asg2008]. Frente a las primeras, la crioterapia, la terapia fotodinámica, la radiofrecuencia y la tecnología láser permiten tratar zonas superficiales más amplias, lo que las hace especialmente relevantes en numerosas intervenciones del tracto gastrointestinal [Asg2008]. Estudios con animales han demostrado que la crioterapia podría llegar a ser una alternativa viable en los procesos de ablación, limitando en un principio la zona de actuación únicamente a la mucosa [Raj2005] tras tres o cuatro ciclos de congelación-descongelación sobre la misma área para lograr la ablación. Por lo que a pesar de su incipiente uso se precisa la realización de un mayor número de estudios comparativos y un análisis más preciso de la selectividad del tratamiento. En estos casos, la Terapia Fotodinámica presenta como ventaja una gran selectividad, sin embargo la necesidad de administrar fotosensibilizadores sistémicos para tratar afecciones del tracto gastrointestinal podría suponer en un principio un inconveniente que haría preferible el uso de otra técnica que no precise la utilización de sustancias exógenas [Sal2014]. Por otra parte, a pesar de que los dispositivos de ablación de balón de radiofrecuencia parecen ser adecuados para producir una zona de ablación amplia con una profundidad uniforme, las técnicas de ablación láser presentan como ventaja una mejor compatibilidad con técnicas de imagen de resonancia magnética que permiten guiar la intervención sin necesidad de incorporar filtros RF para el control termométrico en tiempo real [Ros2012]. Los resultados a largo plazo y los perfiles de morbidez en ambos casos son similares, salvo la presencia de quemaduras en la piel asociadas con la radiofrecuencia. Por lo que teniendo en cuenta la necesidad de incorporar técnicas de monitorización en tiempo real a las intervenciones del tracto gastrointestinal, sería deseable implementar técnicas terapéuticas compatibles con modalidades de imagen tanto estructural como funcional que permitan monitorizar la evolución de la intervención. La tecnología láser no sólo es compatible con el guiado mediante resonancia magnética sino que también permite un control preciso de la zona de tratamiento para evitar daños colaterales en el tejido sano adyacente. Permitiendo no sólo ampliar la superficie a tratar con cada pulsión del láser frente a otras alternativas terapéuticas sino también un control preciso de la profundidad del tratamiento para evitar perforaciones. Otro de sus grandes potenciales reside en su gran versatilidad, pudiéndose emplear una misma fuente láser funcionando en diferente régimen de operación para desencadenar diferentes tipos de interacción entre la radiación óptica y el tejido biológico.

La evolución de la tecnología láser empleada en la práctica clínica se ha centrado en el desarrollo de fuentes láser de onda continua y pulsada de nanosegundos que basan su funcionamiento en una absorción lineal de la radiación óptica [Hoy2014]. Lo que provoca que el fotodaño producido por este tipo de fuentes dependa fuertemente de la longitud de onda de la radiación y permita por lo tanto producir un efecto selectivo en el tejido deseado. Aunque en ciertos casos se puede producir un corte impreciso cuando el tejido es muy heterogéneo y se puede limitar su eficacia en muestras de tejido transparentes o con baja absorción. Por otra parte aunque el efecto térmico del láser se ha empleado en el ámbito clínico tanto para la cauterización como para la realización de incisiones y soldadura de tejidos. La difusión del calor fuera del volumen focal del láser puede en ciertos casos producir daños fuera de éste, y como consecuencia la cicatrización de los tejidos biológicos. A principios de los

años 80, el desarrollo de láseres pulsados ultrarrápidos con duraciones de pulso en el rango de 100 fs a 10 ps supuso disponer de nuevos regímenes de fotodaño predominantemente no térmicos que permiten incrementar la precisión terapéutica. El potencial de este tipo de láseres se ha comenzado a emplear en microcirugía láser tanto en tejidos blandos como duros, siendo los mecanismos que provocan el daño en el tejido de origen fotoquímico, debido a un confinamiento de estrés termoelástico o a la ruptura óptica. Su potencial clínico se ha comenzado a aprovechar en microcirugía láser oftalmológica, aunque persisten ciertas barreras para la implantación de esta tecnología debido a la inexistencia de un medio de entrega adecuado para la radiación óptica. Entre los diferentes tipos de fuentes ópticas, el láser Nd:YAG se propuso como alternativa en la ablación de mucosa con alto grado de displasia o adenocarninoma siempre dentro de ensayos clínicos que incluían escaso número de pacientes [Wes2002, Nor2004]. Los resultados parecían prometedores con tasas de ablación que alcanzaban el 95% en pacientes seleccionados y con escasas complicaciones si bien, en todos ellos se insistía en la necesidad de diseñar estudios controlados con mayor número de pacientes que permitiesen obtener resultados más significativos. Pronto la investigación viró a favor de otras técnicas que, bien de forma aislada o combinada, han mostrado ser igualmente eficaces en el tratamiento endoscópico del esófago de Barrett. En la actualidadad dentro de dichas técnicas se incluyen la resección endoscópica de la mucosa (ERM), la Terapia Fotodinámica (TFD), la coagulación con láser argón (APC) y ablación por radiofrecuencia (RFA) [Asg2013]. Todas ellas se aplican en casos de displasia de alto grado evitando la morbilidad y la mortalidad de la esofaguectomía. Además de las limitaciones anteriormente comentadas, estas técnicas presentan otros inconvenientes como su complejidad y laboriosidad si hablamos de la ERM o la APC que además requieren una larga curva de aprendizaje por parte del endoscopista y del elevado costo y escasa disponibilidad de centros si pensamos en la radiofrecuencia. Actualmente el desarrollo de nuevas fuentes láser que aprovechan nuevos mecanismos de interacción se presenta como una alternativa útil para el tratamiento de este tipo de patologías de forma sencilla, universal y costo-efectiva. En el caso de las lesiones vasculares, el principal objetivo terapéutico se centra sobre la ectasia vascular antral gástrica (GAVE). Hasta ahora, en ambos casos la fotocoagulación con láser argón se ha postulado como técnica de elección aunque se han descrito otras terapias tales como la escleroterapia, la crioterapia o, incluso la radiofrecuencia [Swa2014, Gor2013]. La limitación viene determinada por la escasa superficie abordable con la sonda de aplicación que dispone de diámetros de 1.5mm, 2.3 mm y 3.2 mm.

Al igual que ocurría con el esófago de Barrett, en las lesiones vasculares antrales se ha investigado la utilidad del láser Nd:YAG siempre dentro de ensayos con un número muy escaso de pacientes e incluso en forma de *case report*. En estos casos también se mostraba como terapia efectiva disminuyendo los requerimientos de transfusiones sanguíneas [Aza2010, Tsa1991]. No obstante estos ensayos se remontan a más de una década no llegando a consolidarse como alternativa efectiva en la práctica clínica habitual. Debido en parte a complicaciones tales como la perforación, la aparición de pólipos hiperplásicos como consecuencia de la aplicación de láser de forma reiterada sobre la mucosa antral o la recurrencia del sangrado [Sar1993, Gel1996, Aza2010]. El tratamiento de este tipo de lesiones vasculares también se puede

abordar mediante el aprovechamiento de fuentes láser novedosas y mecanismos de interacción controlados que eviten las complicaciones anteriormente indicadas. Los mecanismos fundamentales del fenómeno de ablación láser pulsada han permanecido sin esclarecerse hasta recientemente a pesar de la fuerte implantación clínica de la tecnología láser desde sus primeras aplicaciones quirúrgicas en diversos campos clínicos como la oftalmología [Fan2003], la dermatología [Tan2003] o la otorrinolaringología [Oss1994]. A lo largo de los últimos años, el estudio de dichas interacciones ha permitido identificar y comprender mejor los complejos mecanismos fundamentales involucrados en la ablación láser pulsada como la ablación inducida por plasma o la fotoablación. Para lo cual ha sido necesario un análisis exhaustivo desde una aproximación multidisciplinar que integra desde fundamentación termodinámica, fotoquímica y física de plasmas hasta biomecánica de tejidos [Vog2003]. A raíz del conocimiento adquirido se abre la posibilidad de explotar dichos mecanismos en nuevas aplicaciones clínicas. Concretamente en el ámbito de la gastroenterología sería posible además aunar en un mismo dispositivo la posibilidad de inducir diferentes mecanismos de interacción que resulten en efectos terapéuticos basados tanto en coagulación como en ablación a partir de una adecuada elección del régimen de funcionamiento láser. Este hecho sumado al desarrollo de nuevos láseres que han permitido en gran medida la superación de las barreras técnicas y logísticas que propiciaron su abandono en este ámbito clínico a pesar de sus prometedores resultados iniciales, suscita el interés por retomar su aplicabilidad terapéutica en el tracto gastrointestinal. Emergiendo así actualmente la posibilidad de ablacionar y coagular mayores superficies de tejido gastrointestinal con una profundidad controlada mediante sistemas láser endoscópicos ultrarrápidos que además no produzcan daños colaterales.

1.2. Motivación

En las últimas décadas las posibilidades terapéuticas frente a los diversos tumores han sufrido un gran avance debido a las nuevas tecnologías aplicadas en el campo de la medicina. La mayoría de los tratamientos consiguen muy buenos resultados pero son demasiado invasivos y agresivos. Por ello, la aplicación de fuentes ópticas a través de la fibra óptica para dichos procesos constituye un aspecto fundamental en los procedimientos mínimamente invasivos. La luz láser ha sufrido un gran desarrollo tecnológico, lo que ha repercutido favorablemente en las posibilidades terapéuticas de estas patologías. Se ha convertido en un tratamiento muy efectivo dado que el diseño del mismo le permite actuar de una forma muy selectiva sobre el tejido tumoral, lo que nos permite reducir al mínimo los efectos no deseados sobre los tejidos colindantes.

En el marco de trabajo del grupo de Técnicas Ópticas Aplicadas, reflexionando sobre los avances que han experimentado las distintas posibilidades terapeúticas frente a los diversos tumores, los efectos secundarios que siguen a la mayor parte de los tratamientos terapeúticos que implican la extirpación del tumor, y aprovechando todos los avances técnicos y tecnológicos descritos, parece lógico llegar a la conclusión que debiera ser posible utilizar terapia láser para eliminar tejidos tumorales en el interior del cuerpo mediante el

uso de endoscopios de fibra óptica, de forma mínimamente invasiva, y con una reducción significativa de los efectos secundarios no deseados. Permitiendo además, disponer de imágenes en tiempo real del tratamiento aplicado. Dada además la relación interdepartamental con la Unidad de Endoscopía Gástrica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y su conocimiento demográfico de la incidencia de cada patología del sistema digestivo, su gravedad y la problemática de tratamiento, la idea de realizar terapia láser endoscópica se concreta en su caracterización en el sistema digestivo, focalizándolo tanto en el estómago como en el colon.

Así, este trabajo intenta analizar en profundidad el problema susodicho, definiendo un entorno para la parametrización de un sistema de radiación láser que permita preveer los resultados del tratamiento y los posibles efectos no deseados en los tejidos sanos circundantes, disponiendo así de una herramienta de parametrización láser pre – tratamiento. El análisis se extenderá a diferentes tipos de láseres, teniendo en cuenta que el láser de Nd:YAG ha sido ya utilizado anteriormente, aunque en estudios clínicos con bajo número de pacientes.

1.3. Objetivos

En particular, los objetivos principales de este trabajo de tesis son los siguientes:

- Analizar los fundamentos de la interacción entre la radiación óptica y los tejidos biológicos, tanto en lo que se refiere a la propagación de la radiación en medios turbios, como a los efectos de la radiación sobre los tejidos.

- Estudiar en profundidad el mecanismo de interacción opto-térmico, y establecer modelos predictivos que permitan estimar la distribución de temperatura en un medio turbio para una fuente dada, en concreto el colon, así como el posible daño térmico.

- Analizar la interacción ablativa mediante fuentes de radiación óptica, teniendo en cuenta los principios opto-mecánicos implicados y los diferentes mecanismos físicos de ablación de tejidos biológicos, y proponer modelos predictivos que permitan predecir el volumen ablacionado y los posibles efectos de coagulación, aplicados a úlcera gástrica y adenoma de estómago.

- Describir el funcionamiento de endoscopios gastrointestinales, para analizar el canal de videoendoscopia y su distribución óptima de fibras ópticas, teniendo en cuenta el acoplo entre fibras y el empaquetado, así como las fibras ópticas de potencia.

- Aplicar el análisis anterior, particularmente en lo que se refiere a las interacciones opto-térmica y ablativa, al caso de terapia láser colonoscópica, tanto a tejido sano, con adenocarcinoma superficial y con adenocarcinoma profundo, mediante diferentes fuentes láser pulsadas de distintas longitudes de onda, duración y energía del pulso, de tal manera que se pueda obtener el

volumen ablacionado y la distribución de temperatura, y proponer los parámetros de la fuente óptima.

1.4. Estructura

La estructura de este trabajo de tesis se articula de acuerdo a la Tabla 1.1.

Parte I. Introducción	*Capítulo 1. Introducción*
Parte II. Fundamentos de la interacción luz-medio biológico	*Capítulo 2. Fundamentos de la interacción de la radiación óptica con los tejidos biológicos*
Parte III. Técnicas de tratamiento óptico de tejidos biológicos	*Capítulo 3. Interacción opto-térmica en tejidos biológicos* *Capítulo 4.* Ablación en tejidos biológicos
Parte IV. Aplicaciones en terapias mínimamente invasivas	*Capítulo 5. Sondas y fibras para terapia de tejidos biológicos* *Capítulo 6. Aplicación a técnicas colonoscópicas de tratamiento*
Parte V. Conclusiones	*Capítulo 7. Conclusiones*

Tabla 1.1. Estructura del trabajo de tesis y capítulos de que se compone.

En la primera parte, compuesta por este capítulo de introducción, se realiza una exposición general introductoria a este trabajo de tesis, se presenta la motivación principal de la misma, así como los objetivos principales y la estructura del documento.

La segunda parte, dedicada a la fundamentación, se articula mediante el capítulo segundo. En él se presentan los aspectos básicos de la interacción entre la radiación óptica y los tejidos biológicos. Se describen las principales propiedades ópticas de los tejidos, y se analizan en profundidad las diferentes aproximaciones al estudio de la propagación de la luz en medios turbios. Asimismo se estudian los principales tipos de interacción entre la radiación óptica y los tejidos biológicos, tanto de tipo fotoquímico, opto-térmico y de ablación óptica, estableciendo sus principios fundamentales.

La tercera parte de este trabajo de tesis se compone de dos capítulos. En el capítulo tercero se estudia en profundidad el mecanismo de interacción opto-térmico. Se describen los principios físicos de dicha interacción, y se tratan de modelar. Se explicita la ecuación del biocalor, especialmente indicada para este tipo de interacción. Esta ecuación integro-diferencial debe resolverse mediante métodos numéricos, que se estudian en el capítulo. El análisis realizado se aplica a la obtención de distribuciones de temperatura en tejido de colon sano, irradiado mediante fuentes ópticas de potencia, radio y longitud de onda variables.

El capítulo cuarto, dentro de la tercera parte, está dedicado al estudio de las interacciones que dan lugar a efectos de ablación inducida por fuentes ópticas. En el capítulo se exponen los principios físicos, fundamentalmente opto-mecánicos, que regulan la citada interacción. Se establece también una tipología de interacciones ablativas, que abarca desde la fotoablación hasta la ablación inducida por plasma, pasando por la fotorruptura. Estos mecanismos básicos dan lugar a modelos de ablación diversos, de tipo heurístico o mecanicista, que se estudian. Se propone un modelo de ablación adecuado para las aplicaciones de terapia láser gastrointestinal. Este modelo se emplea en la estimación del volumen ablacionado y coagulado en aplicaciones de cáncer de estómago y úlcera gástrica, respectivamente.

La Parte IV de este trabajo de tesis contiene las aplicaciones al ámbito de la terapia láser colonoscópica, y se subdivide en dos capítulos. En el primero de ellos, el capítulo 5, se estudian los diferentes tipos de endoscopios, particularizando para el caso de los colonoscopios. El canal videoendoscópico se analiza en detalle, de tal manera que se proponen aproximaciones para el acoplo óptimo entre las fibras del mazo de imagen, así como sus implicaciones en cuanto al empaquetado óptimo. Se analizan también los principales tipos de fibras de potencia, que se pueden emplear en el canal de trabajo.

El capítulo sexto trata de aplicar el análisis anterior, especialmente en lo que se refiere a las interacciones de tipo ablativo y opto-térmico, al caso particular de la terapia láser endoscópica del colon. Para ello se aplica el estudio a colon sano, colon con adenocarcinoma superficial, y colon con adenocarcinoma localizado en profundidad. Se consideran diferentes tipos de fuentes láser pulsadas, con longitudes de onda, duración y energía del pulso variables. Los resultados obtenidos, tanto de volumen de ablación como de distribución de temperatura, permiten seleccionar los parámetros de la fuente óptima, teniendo en cuenta la completa supresión del tejido patológico, así como el control de los efectos perniciosos del daño térmico.

Por último, el capítulo de conclusiones contiene las conclusiones principales del trabajo de tesis, así como las líneas futuras que deja abiertas para su posible continuidad.

Parte II

Fundamentos de la interacción luz-medio biológico

Esta segunda parte está compuesta por un capítulo y pretende tratar los fundamentos de la interacción entre la radiación óptica y los medios biológicos. Estos fundamentos son necesarios para abordar convenientemente el estudio de las técnicas de terapia óptica. Se describen los parámetros ópticos que definen dichos medios y se describen los posibles efectos de la interacción luz medio biológico. Mediante esas propiedades se puede modelar la propagación de la radiación en tejidos biológicos, de gran importancia para estimar el efecto del tratamiento óptico. Un estudio comparado de los métodos de Monte Carlo, difusión e híbrido se lleva a cabo en la parte central del mismo.

Capítulo 2. Fundamentos de la interacción de la radiación óptica con los tejidos biológicos

2.1. Introducción

La radiación electromagnética interacciona con los medios biológicos y hace posible el desarrollo de técnicas de tratamiento, diagnóstico o cirugía para detectar y tratar patologías en el entorno clínico-asistencial, como se vio en el capítulo de introducción [Mar04][Vod03].

Los mecanismos de interacción luz-materia pueden ser descritos desde el punto de vista “clásico” o “cuántico”. En la teoría clásica, la luz es considerada como un campo electromagnético (EM) que puede tener un rango de energías continuo. En el modelo cuántico, las ondas de luz se consideran paquetes de energía llamados fotones. Cada fotón tiene una energía proporcional a la frecuencia de la onda EM.

En lugar del enfoque directo EM se suele emplear un modelo conocido como teoría del transporte de radiación (RT), que ignora explícitamente la polarización y la interferencia de las ondas y en su lugar sólo considera el transporte de la energía de la luz a través del medio. En la descripción electromagnética, la luz es una onda transversal vectorial.

La descripción general de la propagación de la luz en los tejidos incluye ambas teorías. Utiliza la teoría clásica para definir matemáticamente la dinámica del transporte de luz, por ejemplo, el cálculo de secciones transversales de esparcimiento. Y el concepto de fotón es utilizado para dar cuenta, entre otros, de procesos de transición molecular tales como absorción, luminiscencia y el esparcimiento de Raman.

En este capítulo se exponen los fundamentos de la interacción de la radiación óptica con los tejidos biológicos, que serán ampliamente utilizados en los capítulos posteriores. Para ello, en la sección 2 se realiza una revisión de las propiedades ópticas fundamentales de los tejidos biológicos, necesarias para analizar el transporte de luz a través de los mismos. En la sección 3 se describe la ecuación del transporte de la radiación, así como las principales aproximaciones para su resolución. Debido a su relevancia en este trabajo, la sección 4 describe el método de Monte Carlo, aplicado a lo largo del trabajo para obtener los resultados estadísticos de las variables de las que es necesario disponer para conocer el comportamiento de los tejidos frente a la aplicación de radiación óptica. . La sección 5 considera la aproximación basada en la teoría de la difusión, y su posible empleo en sistemas de tipo híbrido. En la sección 6 se realiza una revisión de los mecanismos de interacción que se producen entre la luz y el tejido, incluyendo interacciones fotoquímicas, térmicas y ablativas.

2.2. Propiedades ópticas de los tejidos biológicos

Para poder abordar en profundidad los efectos de la luz en los tejidos biológicos, debemos comprender cómo interaccionan la luz y la materia. Para ello, es necesario conocer los fenómenos que ocurren cuando la materia es expuesta a la luz y explicar cuatro efectos que pueden interferir en la propagación de la luz: reflexión, refracción, absorción y esparcimiento, como podemos ver en la Figura 2.1.

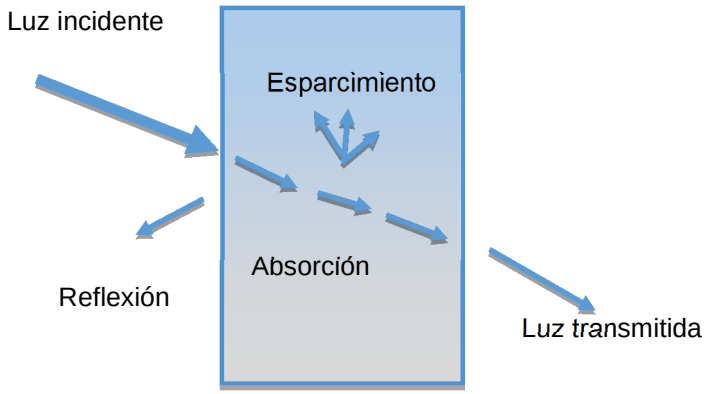


Figura 2.1. Efectos de la luz y la materia.

Debido a que la reflexión y la refracción están definidas por las leyes de Fresnel, las trataremos en un mismo apartado. En aplicaciones láser, la refracción toma más importancia cuanto más transparente es el medio en el que actúa, siendo casi despreciable en medios opacos y obteniendo en estos casos más importancia los efectos de la absorción y el esparcimiento.

Para responder a la cuestión de cuál de las pérdidas tiene mayor importancia, debemos estudiar la situación y fijarnos en el tipo de medio y la longitud de onda, principalmente. Como veremos más adelante, la longitud de onda es un parámetro muy importante, que determina entre otros parámetros, el índice de refracción, al igual que los coeficientes de esparcimiento y absorción.

En el caso de la cirugía láser, es imprescindible el conocimiento de las propiedades de absorción y esparcimiento para obtener el éxito esperado en el tratamiento.

2.2.1 Índice de refracción

El índice de refracción ***n* (λ)**, es una propiedad fundamental en los medios homogéneos. Todos los medios están caracterizados por su *índice de refracción complejo*, cuya forma es la siguiente:

$$\tilde{n}(\lambda) = n(\lambda) - i\alpha(\lambda) \tag{2.1}$$

La parte real de esta expresión se denomina simplemente “índice de refracción”, y puede definirse en términos de velocidad de fase de la luz, en el medio que nos encontramos mientras que la parte imaginaria representa la

atenuación debida a la absorción, y en el caso de medios heterogéneos, también el esparcimiento.

La intensidad de la luz trasmitida y reflejada dependerá de los índices de refracción de los materiales, el ángulo de incidencia y la polarización. Para el cálculo de las trayectorias se utiliza la ley de Snell; que nos da la relación entre el ángulo de incidencia y el de refracción de la luz trasmitida.

El agua constituye una parte importante en la mayoría de los tejidos, y su índice de refracción (n = 1.33) representa el valor mínimo para fluidos y componentes de tejido blando. Entre los otros componentes de los tejidos blandos, las partículas de melanina, se encuentran en la capa epidérmica de la piel, con índices refractivos de valores obtenidos por encima de 1.6. Los índices de refracción para otros tejidos (incluidas partes del cerebro, aorta, pulmón, estómago, riñón y vejiga) están en el rango de 1.36 a 1.40. Los fluidos extracelulares y el citoplasma intracelular están en el rango de 1.35 a 1.38. El índice de refracción para tejidos grasos está alrededor de 1.45. Las membranas que recubren las células y los orgánulos subcelulares se componen en gran parte de los lípidos, y la diferencia de índice entre el citoplasma y las estructuras de lípidos son la causa de que se produzca dispersión en tejidos celulares. En tejidos duros como el esmalte dental, el índice de refracción medido es aproximadamente de 1.62.

2.2.2 Absorción

La absorción es el fenómeno por el cual la intensidad de la onda electromagnética incidente es atenuada al pasar a través de un medio. Este hecho se produce por la conversión de la energía luminosa en energía calorífica o energía eléctrica debido a vibraciones de las moléculas del material absorbente.

Medimos la *absorbancia* como la relación de intensidades absorbidas e incidentes y es a su vez la forma de medir la absorción en un medio.

En el caso de un medio transparente, la luz incidente es igual a la luz emergente puesto que no entra en juego el efecto de la absorción. Ejemplos de estos medios son los tejidos de la córnea y la lente que se consideran transparentes para la luz visible. Por otro lado, están los medios en los que la radiación emergente es prácticamente cero debido a la opacidad del medio.

Los términos de transparencia y opacidad son relativos, ya que realmente son dependientes de la longitud de onda de la luz incidente. Por ejemplo, la córnea y el cristalino se conforman principalmente por agua, pero en el espectro infrarrojo presentan una gran absorción. Por ello decimos que son dependientes de la longitud de onda, puesto que para unas longitudes son medios opacos y para otras son medios transparentes. En realidad, no hay ningún medio que sea completamente transparente u opaco a todas las longitudes de onda del espectro electromagnético.

Aquella sustancia que muestra absorción en todas las longitudes de onda del espectro se la considera como una sustancia de absorción general. En el caso de la luz, estas sustancias tienden a ser grises ante nuestros ojos. La absorción selectiva, por otra parte, es la que se da sólo a ciertas longitudes de onda. De hecho, la existencia de colores es debida a este fenómeno.

En general distinguimos entre el color del cuerpo y el color de la superficie. Mientras que el color del cuerpo es generado por la luz que penetra a una cierta distancia en la sustancia, desviándose hacia atrás debido a la retrodispersión y siendo absorbido parcialmente por las longitudes de onda concretas, el color de superficie se origina a partir de la reflexión en la propia superficie, dependiendo de la reflectancia del medio.

La absorción de la radiación electromagnética de un medio depende de varios factores como pueden ser la constitución electrónica de sus átomos y moléculas, la longitud de onda de la radiación, el espesor de la capa absorbente y parámetros internos tales como la temperatura o la concentración de agentes absorbentes. Mediante las leyes de Lambert y Beer, podemos describir el efecto de la absorción en el medio.

$$I(z) = I_o(-\mu_a z)$$
$$I(z) = I_o exp(-k' c_{ab} z) \tag{2.2}$$

Donde z denota el eje óptico, siendo I(z) la intensidad dependiente de la distancia, I_o es la intensidad incidente, μ_a es el coeficiente de absorción del medio, c_{ab} es la concentración de agentes de absorción y *k'* depende de parámetros internos de la concentración. Puesto que ambas leyes describen el mismo comportamiento, también son conocidas de forma compuesta como la ley de Lambert-Beer. Podemos calcular la distancia mediante la siguiente fórmula:

$$z = \frac{1}{\mu_a} ln \frac{I_o}{I}(z) \tag{2.3}$$

Siendo la longitud de absorción, la inversa del coeficiente de absorción:

$$l_a = \frac{1}{\mu_a} \tag{2.4}$$

La longitud de absorción mide la distancia en la que la intensidad se ha reducido 1/e de la intensidad incidente.

La ventana terapéutica se extiende de 600nm a 1300nm (Figura 2.2). Los tejidos biológicos absorben poca cantidad de luz y por ello su penetración es sutil. En el extremo de menor longitud de onda (ʎ) la ventana está limitada por la absorción de la hemoglobina en su forma oxigenada y desoxigenada. A medida que disminuye aún más el valor de la longitud de onda muchas otras biomoléculas absorbentes se vuelven importantes, incluyendo al ADN y los aminoácidos triptofán y tirosina. En el extremo infrarrojo de la ventana, la penetración está delimitada por las propiedades de absorción del agua.

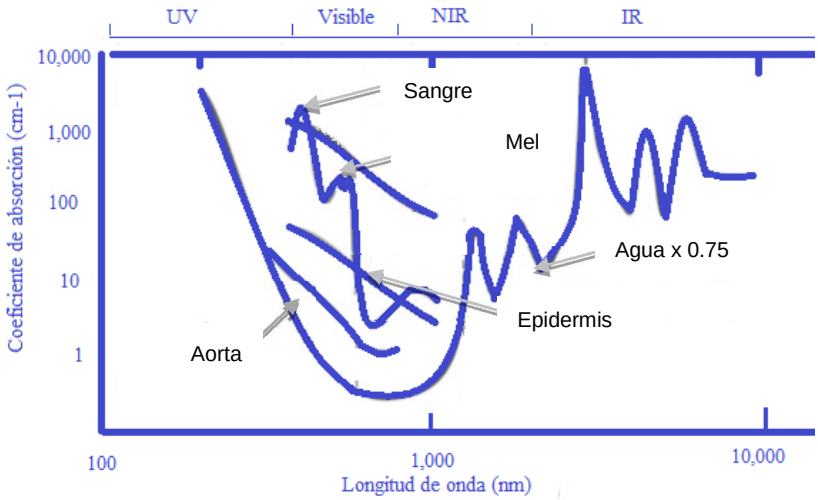


Figura 2.2**.** Espectro electromagnético de 100nm a 1µm y representación de la ventana terapéutica (delimitada por las líneas punteadas verticales) de 600nm a 1300nm.].

Puntualizando, la influencia del agua es notoria más que por su absorción por la alta concentración que tiene en los tejidos biológicos. Dentro de la ventana terapéutica, el esparcimiento o scattering domina frente a la absorción, lo que produce que la propagación sea difusa. No en todos los casos se llega al caso extremo de límite de difusión.

En los tejidos biológicos, la absorción es principalmente causada por cualquiera de las moléculas de agua o macromoléculas tales como proteínas o pigmentos. En el espectro infrarrojo la absorción es causada principalmente por las moléculas del agua, mientras que en el espectro ultravioleta visible la absorción es causada por las proteínas y pigmentos. Las proteínas en particular tienen un pico de absorción a aproximadamente 280 nm y el pico de absorción del agua será abordado más adelante.

El ADN, los aminoácidos aromáticos (triptófano y tirosina), proteínas, melaninas y porfirina (hemoglobina, mioglobina, vitamina B12, y citocromo C) son algunos de los componentes que mayores fenómenos de absorción producen en el ultravioleta.

Ácidos nucleicos: El ADN tiene un pico de absorción a 258 nm, pero su absorción disminuye unos cuatro órdenes de magnitud al aumentar la longitud de onda y llegar a tomar un valor de 300 nm. Su actividad en el espectro óptico visible y NIR no es destacable. Podemos comprobarlo observando la gráfica expuesta a continuación.

Aminoácidos y proteínas: Algunas cadenas laterales de aminoácidos tienen transiciones alrededor de 200 nm. Estas transiciones no se pueden observar normalmente en las proteínas al encontrarse ocultas por otras bandas de mayor absorción correspondientes a grupos de amidas que producen una gran absorción alrededor de 230 nm. Los aminoácidos triptófano, tirosina y fenilalanina contienen un anillo aromático que los distingue de otros aminoácidos. Generan importantes absorciones en torno a longitudes de onda menores a 300 nm y contienen picos locales de absorción alrededor de 260 a 280 nm.

El rango espectral del ultravioleta encontramos para longitudes de onda superiores a 230 nm las bandas de absorción para las cadenas laterales aromáticas de fenilalanina y tirosina. El triptófano posee una mayor absorción y por ello suele usarse como medida para la concentración de proteínas.

Agua: En el extremo NIR de la ventana, el agua domina las absorciones debido a las transiciones entre sus estados de energía vibracional. La absorción de agua en el rango espectral de 700 a 1100nm se muestra en la Figura 2.3.

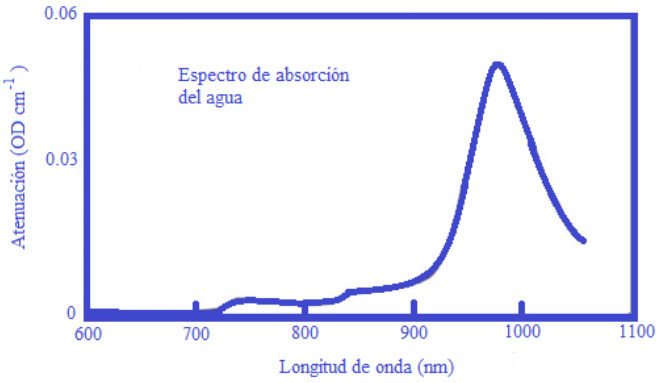


Figura 2.3. Espectro de absorción del agua.

Podemos observar que incluso dentro de la ventana de transmisión de agua (UV a 930 nm), donde la absorción es más bien baja, sigue contribuyendo significativamente a la atenuación de los tejidos en general y su concentración es muy alta en los tejidos biológicos.

2.2.3 Esparcimiento

Si incidimos luz sobre un material y dentro de él existe una región de partículas de diferente naturaleza se produce el fenómeno de esparcimiento o esparcimiento de la luz. En los tejidos biológicos se produce por la diferencia de los índices de refracción entre los orgánulos subcelulares y el citoplasma que los rodea.

En óptica biomédica este proceso es muy importante y de él se derivan aplicaciones de diagnóstico y terapia:

- Diagnóstico: El esparcimiento depende del tamaño, forma y estructura de los componentes del tejido biológico. Por ello, cualquier variación en estos componentes producida por una patología afecta directamente a la dispersión y nos servirá para definir la problemática que pueda existir.

- Terapia: Se puede medir la luz dispersada y en función de ella controlar exactamente la luz requerida para un tratamiento, por ejemplo, operaciones con láser.

Podemos cuantificar la magnitud de esparcimiento o dispersión que produce un objeto calculando la sección transversal de esparcimiento, a partir de los índices de refracción de los materiales y el tamaño y forma de las partículas que producen la dispersión. Si I_0 es la intensidad de la onda plana monocromática

incidente, $\hat{s}$ la dirección de la onda incidente relativa a la partícula que produce la dispersión y $P_{scattering}$ la potencia resultante que es redirigida espacialmente.

$$\sigma_s(\hat{s}) = \frac{P_{scattering}}{I_0} \tag{2.5}$$

Para simplificar los cálculos asumiremos que la sección transversal de esparcimiento es independiente de $\hat{s}$ y por tanto simétricamente esférica.

$$\sigma_s(\hat{s}) = \sigma_s \tag{2.6}$$

La sección transversal de esparcimiento diferencial es la distribución angular de la radiación dispersada. Donde $\hat{s}'$define el eje de un cono de ángulo sólido dΩ que tiene como origen la partícula de dispersión. Si aplicamos la suposición anterior también a este término tomaremos como única dependencia la orientación relativa de las direcciones incidente y dispersada.

$$\frac{d\sigma_s}{d\Omega}(\hat{s}, \hat{s}') = \frac{d\sigma_s}{d\Omega}(\hat{s} \cdot \hat{s}') \tag{2.7}$$

La Figura 2.4 ayuda a esclarecer los conceptos anteriores.

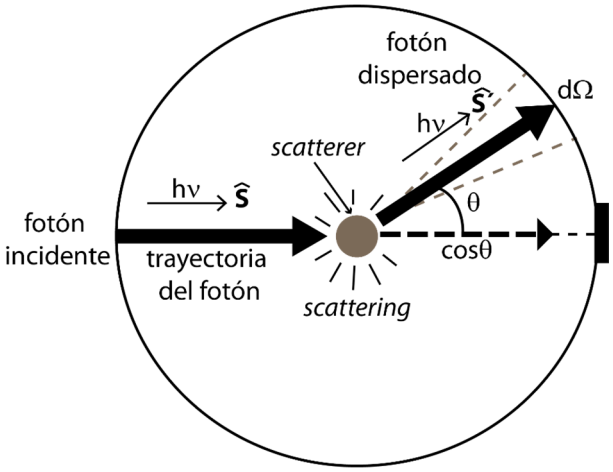


Figura 2.4**.** La sección transversal de scattering diferencial expresa la dependencia angular de la luz dispersada respecto de la onda incidente. El fotón incidente viaja en la dirección $\hat{s}$ y el fotón esparcido en la dirección $\hat{s}'$.

Mediante el coeficiente de scattering podemos caracterizar un medio que contenga una distribución uniforme de elementos dispersivos idénticos. Tomando como ρ la densidad de los elementos en el medio.

$$\mu_s = \rho \cdot \sigma_s \tag{2.8}$$

Por último, podemos determinar el camino medio libre de scattering como la distancia media que viaja un fotón entre dos eventos dispersores consecutivos.

$$l_s = \frac{1}{\mu_s} \tag{2.9}$$

La intensidad de luz de una onda de scattering tras ser atravesado el material una distancia z, cuando la intensidad radiada por el haz incidente es I_0 y el coeficiente de esparcimento del medio es μ_s, queda definida tras la siguiente expresión.

$$I = I_0 \cdot \exp(-\mu_s \cdot z) \tag{2.10}$$

El fenómeno de scattering se clasifica en tres categorías en función de la relación del tamaño del elemento dispersor con la longitud de onda: límite de Rayleigh, régimen de Mie y límite geométrico.

- **Límite de Rayleigh:** El tamaño de las partículas es menor que la longitud de onda. Desde el punto de vista biomédico, también es producido en estructuras de tejidos biológicos mucho menores que la longitud de onda de los fotones. Estas estructuras pueden ser componentes celulares tales como membranas, regiones celulares y componentes extracelulares. Un ejemplo son las bandas de las fibrillas de colágeno. Es importante destacar que este fenómeno es omnidireccional, es decir, se distribuye por igual en todas las direcciones.

- **Régimen de Mie:** El tamaño de las partículas es comparable a la longitud de onda. Las células sanguíneas, componentes extracelulares como las fibras de colágeno y algunas estructuras celulares como las mitocondrias y los núcleos tienen dimensiones próximas a las longitudes de onda que generalmente se utilizan en aplicaciones biomédicas. Su distribución predomina hacia delante.

- **Límite geométrico:** Es el punto en el que se produce reflexión y refracción, esto sucede cuando un haz de luz incidente pasa de un medio a otro con diferente índice de refracción y su longitud de onda es pequeña en comparación con la interfaz de separación de ambos medios.

En medios celulares, las partículas más importantes que producen dispersión son los orgánulos subcelulares. Las dimensiones de estos orgánulos abarcan el rango de longitudes de onda de menos de 100nm a 6µm, incluyendo por tanto la ventana terapéutica. La mayoría de estas estructuras sufren dispersión de Mie, debido a que muestran esparcimiento anisótropo (dirigido hacia delante).

Algunos de los orgánulos subcelulares que merecen ser destacados por su contribución a la dispersión son:

- Las **mitocondrias** son los orgánulos celulares encargados de suministrar la mayor parte de la energía necesaria para la actividad celular. Tienen estructuras cilíndricas de tamaño variable en función del tipo de célula al que pertenezcan, aproximadamente unos 0.5 ó 2 µm y se encuentran cubiertas por una membrana lipídica (membrana delgada formada por dos capas de moléculas de lípidos). Estas estructuras les proporcionan un alto contraste óptico respecto al citoplasma que las rodea y causa una gran dispersión, haciendo de las mitocondrias uno de los orgánulos que mayor poder de dispersión puede llegar a generar.

- El **núcleo celular** es el orgánulo celular de mayor tamaño aproximadamente 4 ó 6 µm, seguido del retículo endoplasmático y el aparato de Golgi. Están formados por vesículas que transportan sus compuestos moleculares a través de la célula y que a su vez incluyen lisosomas y perioxisomas de 0.25 ó 0.5 µm.

- En la piel destacan los **melanosomas**. Estos orgánulos contienen melanina, el pigmento absorbente de luz más común en el reino animal. Estas estructuras producen también grandes dispersiones con dimensiones entre los 100nm y 2µm.

- Las **células o glóbulos rojos** son el tipo más común de células de la sangre y constituyen el principal modo para transportar el oxígeno por medio de la sangre hacia los diferentes tejidos del cuerpo. Las propiedades de esparcimiento de la sangre dependen del hematocrito y su grado de aglomeración.

- Los **tejidos de soporte** constituidos por células y proteínas extracelulares (por ejemplo, la elastina y el colágeno) proporcionan fuerza mecánica y estabilidad. Sus características dispersivas son producidas por:

    - Inhomogeneidades de pequeña escala caracterizadas por tamaños inferiores a la longitud de onda y esparcimiento de tipo Rayleigh. Un ejemplo son las fibras de colágeno con estructura de banda que producen dispersión de Rayleigh y tiene una periodicidad de 70nm.

    - Inhomogeneidades a gran escala que se encuentran en las estructuras que forman las células y proteínas extracelulares, con tamaños superiores a la longitud de onda.

2.2.4 Medios turbios

En las secciones anteriores hemos tratado las propiedades por separado, pero en el caso de los medios turbios, el efecto de absorción y el efecto de esparcimiento están presentes simultáneamente en la mayoría de los tejidos. El coeficiente total de atenuación puede ser expresado por

$$\mu_t = \mu_a + \mu_s \tag{2.11}$$

Por lo tanto, el camino óptico de los fotones incidentes de determina como:

$$L_T = \frac{1}{\mu_t} = \frac{1}{\mu_a + \mu_S} \tag{2.12}$$

En algunos casos uno de los dos coeficientes puede ser despreciable respecto al otro por lo tanto definimos el “albedo” como

$$a = \frac{\mu_S}{\mu_t} = \frac{\mu_S}{\mu + \mu_S} \tag{2.13}$$

Para una a = 0, la atenuación es exclusivamente debido a la absorción, mientras que en el caso de a = 1 es debido al esparcimiento.

2.3 Métodos para resolver el transporte de radiación óptica

La mayoría de tejidos humanos se consideran medios turbios. Son estructuras heterogéneas y en consecuencia tienen variaciones espaciales en las propiedades ópticas. La variación espacial y la densidad de estas fluctuaciones hacen que estos tejidos produzcan gran esparcimiento de luz. En ausencia de absorción, una fracción de los fotones en estos tejidos se difunde en múltiples ocasiones, dando lugar a un campo difuso de luz.

La descripción matemática de las características de la absorción y el esparcimiento de la luz puede realizarse de dos maneras diferentes: teoría analítica o la teoría del transporte. La primera se basa en la física de las ecuaciones de Maxwell y es el enfoque fundamental, pero su aplicabilidad es limitada debido a la complejidad del proceso al elaborar soluciones analíticas exactas. Por otra parte la teoría del transporte se enfoca en el transporte de fotones sin entrar en las ecuaciones de Maxwell, mediante un carácter heurístico y sin entrar en teorías analíticas. Esta segunda teoría, es usada ampliamente para tratar las interacciones entre el láser y los distintos tipos de tejido ya que mediante experimentos, se demuestra que las predicciones son satisfactorias en muchos casos. Es por ello que en esta sección vamos a tratar la teoría del transporte de fotones para explicar las características de la absorción y esparcimiento de la luz.

La cantidad fundamental en la teoría del transporte se llama *radiación J(r,s)* y se expresa en unidades de $Wcm^{-2}sr^{-1}$. Nos da la potencia de flujo por densidad en una dirección específica s dentro del ángulo unidad sólido $d\omega$. La ecuación diferencial de transporte de radiación está dada por

$$\frac{dJ(r,s)}{ds} = -\mu_t J(r,s) + \frac{\mu_s}{4\pi}\int_{4\pi} p(s,s')J(r,s')d\omega' \qquad (2.14)$$

Donde $p(s,s')$ es la función de fase de un fotón que se dispersa en la dirección s.

La mayoría de las complicaciones en la solución de la ecuación de transporte de luz surgen de tratar con los límites en las interfases de tejido, los aspectos geométricos de los tejidos y fuentes de luz. La Teoría de Transporte de Radiación proporciona las ecuaciones que describen cómo se propoaga la energía media de la luz a través de un tejido, ignorando efectos de interferencia. En el modelo RT se estudia la *intensidad específica* **(** $I(r,\hat{s},t)$ **)** en lugar del campo electromagnético. La intensidad específica se define mediante la siguiente relación:

$$dP = I(r,\hat{s},)d\omega da \qquad (2.15)$$

donde dP es la potencia de la luz en el instante t y en el punto r dirigida en un cono de ángulo sólido $d\omega$, desde una superficie de área da normal a $\hat{s}$.

Ya se ha comentado que un medio se caracteriza óptimamente mediante sus coeficientes de absorción y de scattering. Se suelen relacionar estos coeficientes en un único parámetro, el *coeficiente de atenuación* **(** μ_t **)**.

$$\mu_t = \mu_a + \mu_s \tag{2.16}$$

Esto permite definir otro parámetro, el *camino medio total libre* **(** l_t **)**.

$$l_t = \frac{1}{\mu_a + \mu_s} = \frac{1}{\frac{1}{l_a} + \frac{1}{l_s}} \tag{2.17}$$

Existe un tercer parámetro en la caracterización de la propagación de la luz, la *función de fase de esparcimiento (SPF),* $p(\hat{s} \cdot \hat{s}')$, que describe la fracción de energía de luz incidente en una partícula de esparcimiento desde la dirección $\hat{s}'$ que es redireccionada según $\hat{s}$ después de interaccionar con la partícula. Se utiliza una expresión aproximada de SPF, la función de Henyey-Greenstein:

$$p_{HG}(\cos\theta) = \frac{4\pi\sigma_s}{\sigma_a + \sigma_s} \frac{1-g^2}{\left(1+g^2-2g\cos\theta\right)^{\frac{3}{2}}} \tag{2.18}$$

La constante g es el coseno medio ponderado del esparcimiento, conocido normalmente como *anistropía de scattering o esparcimiento*. Su valor en los tejidos oscila entre 0.4 y 0.99, lo cual indica que el esparcimiento es hacia delante. Este parámetro permite definir el coeficiente de esparcimiento reducido $\mu_s' = \mu_s(1-g)$

El coseno medio de esparcimiento se utiliza como un cuarto parámetro a la hora de caracterizar un medio biológico, y se tendrá en cuenta al calcular la matriz de absorción en el tejido.

El esparcimiento múltiple y los efectos no coherentes asociados en medios turbios eliminan la naturaleza ondulatoria de la luz, por lo que en lugar de analizar las ondas de luz, nos encargaremos solamente de observar la energía media que contienen. Esto supone no tener en cuenta los efectos de interferencia. En el modelo RTT asumimos que un único tipo de partícula es responsable tanto del esparcimiento como de la absorción.

La energía de la luz en un haz monocromático es proporcional al número de fotones que contiene el campo que abarca, por lo que la intensidad específica es representativa del número de fotones que pasan por un punto r dentro de un cono de ángulo determinado.

En el modelo RTT, se asume que las partículas son isotrópicas, y en ese caso, se describe la función de fase del esparcimiento (SPF, *Scattering Phase Function*). Mide la fracción de la energía luminosa incidente en un material dispersor procedente de una dirección concreta (ŝ') que es dispersada en otra dirección (ŝ).

Las constantes de un material pueden ser calculadas usando la teoría de ondas electromagnéticas, siempre que las propiedades de las partículas y el medio de fondo sean conocidos. Así que incluso aunque el modelo de estudio RT ignora la naturaleza ondulatoria de la luz, el fenómeno de ondas electromagnéticas está incluido explícitamente en todos esos parámetros materiales.

La ecuación que describe la propagación de la luz según el modelo RTT es la ecuación de Boltzmann. En ella, la luz se trata como una colección de fotones incoherentes. Se observa un pequeño paquete de luz, definido por su posición (t) y su dirección de propagación (ŝ), el cual seguimos en el tiempo, en un intervalo dt, según se propaga en el espacio. Vemos cómo progresivamente va perdiendo energía debido a la absorción y el esparcimiento, pero también gana energía de la luz dispersada en su dirección desde otros puntos. Este proceso se puede cuantificar con la siguiente ecuación:

$$\frac{1}{c}\frac{\partial I(r,\hat{s},t)}{\partial t} = -\hat{s}\cdot\vec{\nabla}I(r,\hat{s},t) - (\mu_a+\mu_s)I(r,\hat{s},t) + \frac{\mu_s}{4\pi}\int_{4\pi} p(\hat{s}\cdot\hat{s}')I(r,\hat{s}',t)d\Omega' + Q(r,\hat{s},t) \quad (2.19)$$

Donde c es la velocidad de la luz en el medio.

Una simplificación importante de esta ecuación es el estado estacionario, donde las pérdidas y las ganancias se compensarían:

$$\frac{\partial I(r,\hat{s},t)}{\partial t} = 0 \quad (2.20)$$

Este estado se alcanza cuando la fuente de luz se ha encendido y ha iluminado la muestra durante el tiempo suficiente para que los niveles de luz alcancen el equilibrio. Este estado estacionario es aplicable en muchas situaciones, incluso cuando la fuente de luz es pulsada o modulada.

El principal problema con la teoría de transporte es evaluar la radiancia difusa, ya que los fotones esparcidos no siguen un camino determinado. Por lo tanto, se deben elegir aproximaciones adecuadas dependiendo del albedo, por ejemplo, si la absorción o el esparcimiento es el proceso dominante de atenuación. Cada método se basa en ciertas asunciones iniciales y condiciones d contorno y, en general, la complejidad de cada método está relacionada con su precisión y con su tiempo de computación. Los principales métodos son:

2.3.1 Esparcimiento de primer orden

Se puede obtener una solución analítica únicamente si la radiancia difusa es más pequeña que la radiancia coherente, asumiendo por tanto que $J_c + J_d = J_c$. En este caso, se puede tratar la luz esparcida como la luz absorbida. La intensidad a una distancia z desde la superficie del tejido viene dada por la ley de Lambert, que como se ha expresado anteriormente viene dada por:

$$I(z) = I_o \exp[(-(\mu_a+\mu_s)z) \quad (2.21)$$

Donde z denota el eje del haz incidente. Por tanto, el esparcimiento de primer orden se limita al plano del haz incidente, y no se tiene en cuenta el esparcimiento múltiple. Sin embargo, en la ventana terapéutica, entre 600 nm y 1300 nm, donde la mayoría de los tejidos son altamente transparentes, el albedo es cercano a la unidad. Luego la solución de primer orden a menudo no es aplicable.

2.3.2 Teoría de Kubelka-Munk

Un modelo más adecuado pero restringido a geometrías lineales se desarrolló por Kubelka y Munk en 1931. En este modelo, la principal asunción es que la radiancia sea difusa, por ejemplo, J_c=0. En la figura se muestran que dos flujos difusos pueden distinguirse dentro del tejido: un flujo J_1 en la dirección de la radiación incidente y un flujo J_2 retroesparcido en la dirección opuesta. Se definen dos coeficientes, AKM y SKM para la absorción y el esparcimiento de la radiación difusa, respectivamente. Con estos dos parámetros se forman dos ecuaciones diferenciales:

$$\frac{dJ_1}{dz} = -S_{KM}J_1 - A_{KM} + S_{KM}J_2$$
$$\frac{dJ_2}{dz} = -S_{KM}J_2 - A_{KM}J_2 + S_{KM}J_1 \quad (2.22)$$

Donde z denota la dirección principal de la radiación incidente. Cada una de estas ecuaciones sostiene que la radiancia en cada dirección encuentra dos pérdidas debidas a la absorción y el esparcimiento y una ganancia debida al esparcimiento de los fotones en la dirección opuesta. La solución general a las dos ecuaciones se puede expresar como:

$$J_1(z) = c11\exp(-\gamma\,\mathrm{z}) + c12\exp(+\gamma\,\mathrm{z})$$
$$J_2(z) = c21\exp(-\gamma\,\mathrm{z}) + c22\exp(+\gamma\,\mathrm{z}) \quad (2.23)$$

Con

$$\gamma = \sqrt{A_{KM}^2 + 2A_{KM}S_{KM}} \quad (2.24)$$

El principal problema de la teoría de Kubelka-Munk es la descripción de A_{KM} y S_{KM} en términos de α y α_s.

La teoría de Kubelka-Munk es un caso especial de la también conocida como teoría de varios flujos, donde la ecuación de transporte se convierte en una ecuación matrix diferencial considerando la radiancia en varios ángulos discretos. En la Figura 2.5 se muestra la geometría de dos flujos según la teoría de Kubelka-Munk.

En general, todas las teorías de varios flujos se restringen a una geometría unidimensional y asumen que la luz incidente es difusa.

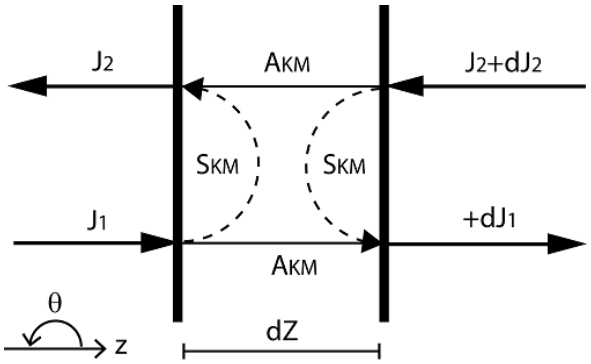


Figura 2.5. Geometría de dos flujos en la teoría de Kubelka-Munk

2.3.3 Aproximación de Difusión

Para albedo a>>0.5, por ejemplo, si esparcimiento domina la absorción, la parte difusa tiende a ser isotrópica. De acuerdo con Ishimaru (1989) [Ish1989], podemos expandir la radiancia difusa J_d en series por:

$$J_d = \frac{1}{4\pi}(I_d + 3F_d s + \cdots) \tag{2.25}$$

donde I_d es la intensidad difusa y el vector de flujo F_d se determina por:

$$F_d(r) = \int_{4\pi} J_d(r,s)s\, d\omega \tag{2.26}$$

Los dos primeros términos de expansión de la 2.25 constituyen la aproximación de difusión. La intensidad difusa I_d satisface en sí misma la siguiente ecuación:

$$(\nabla^2 - k_{dif}^2)\, I_d(r) = -Q(r) \tag{2.27}$$

Donde k_{dif}^2 es el parámetro de difusión, y Q representa la fuente de fotones esparcidos. Ésta sugiere una introducción a la longitud efectiva de difusión l_{eff} y a un coeficiente de atenuación efectivo μ_{eff} de la luz difusa, dependiente del parámetro $\mu_t' = \mu_a + \mu_s'$ que se define por:

$$l_{eff} = \frac{1}{k_{dif}^2} = \frac{1}{\sqrt{3\mu_a\mu_t'}} \tag{2.28}$$

$$\mu_{eff} = \frac{1}{l_{eff}} = \sqrt{3\mu_a\mu_t'} \tag{2.29}$$

En general, la aproximación de difusión sostiene que:

$$I = I_c + I_d = Aexp(-\mu_t z) + Bexp\left(-\mu_{eff} z\right) \tag{2.30}$$

Donde $A+B=I_0$.

2.3.4 Método inverso de doble-suma (*adding-doubling*)

Otra aproximación numérica a la ecuación de transporte se conoce como inversa doble-suma que fue introducido por Prahl en 1993. El término "inverso" implica un reverso del proceso habitual de cálculo de la reflectancia y transmitancia desde las propiedades ópticas. Este método asume que la reflexión y transmisión de la luz incidente en un cierto ángulo es conocida por una capa de un bloque del tejido. Las mismas propiedades para una capa de doble grosor se encuentran dividiéndola en dos bloques iguales y sumando las contribuciones de la reflexión y la transmisión de cada trozo.

Además, la reflexión y la transmisión de un trozo de tejido se pueden calcular comenzando por un trozo de propiedades conocidas, y doblándolo hasta que se alcance el grosor deseado. Este método también es extensivo a trozos no similares de tejido, por lo que permite que también se pueden simular capas de tejidos con diferentes propiedades ópticas.

2.3.5 Método de Monte Carlo

Una aproximación numérica a la ecuación de transporte se basa en las simulaciones de Monte Carlo. El método de Monte Carlo ejecuta una simulación computacional de un número N aleatorio de fotones, por lo que es una aproximación estadística. La exactitud de los resultados es proporcional a $\sqrt{N}$ con lo que es necesario utilizar un gran número de fotones. Esto implica un alto consumo de tiempo y la necesidad de llevarlo a cabo en computadores avanzados con capacidades de procesado altas. El método de Monte Carlo se propuso por primera vez por Metropolis y Ulam en 1949 y ha significado una poderosa herramienta en muchas disciplinas. El método utilizado se describe en la sección siguiente, dada su importancia en este trabajo de tesis.

2.4 Método de Monte Carlo

El método se basa en los caminos aleatorios que los fotones pueden seguir a lo largo del tejido. Los parámetros se calculan usando funciones cuyos argumentos son números aleatorios, y cuando el número de fotones en la simulación tiende a infinito, nuestra aproximación se acerca a una solución igual a la de la ecuación RT. Determinar cuál es el número óptimo de fotones necesario varía en función de la simulación concreta, pero suele oscilar entre 300 y 100.000 fotones.

El planteamiento inicial del problema parte de un haz infinitamente estrecho que incide perpendicularmente en un medio multicapa dispersivo. Este haz se representa por una función impulso espacio – temporal. El resultado obtenido ante tal estímulo son repuestas impulsionales o funciones de Green.

En el presente trabajo de tesis se describe y emplea la implementación de Wang y Jacques [Wan1995].

2.4.1 Parámetros ópticos de las capas

El medio multicapa está formado por finos estratos paralelos entre sí. Los parámetros que definen cada uno de estos son los siguientes:

1. Espesor - 'd'.
2. Índice de refracción – 'n'.
3. Coeficiente de absorción – 'μ_a'.
4. Coeficiente de *scattering* – 'μ_s'.
5. Factor de anisotropía de *scattering* – 'g'.

Tanto la frontera superior como la inferior de la muestra con el medio exterior también se caracterizan por sus índices de refracción, considerando estos medios sin pérdidas y no dispersivos. Aunque en la realidad la superficie de la muestra no es infinita, esta aproximación es válida para un ancho de haz extremadamente estrecho.

2.4.2 Sistemas de coordenadas

Este modelo maneja tres sistemas de coordenadas, dependiendo del efecto a tratar se utiliza uno u otro. Tanto la relación entre los sistemas de coordenadas como su elección utilizan criterios que simplifican el cálculo.

1. **Sistema cartesiano global** (x, y, z)**:** El plano $x - y$ coincide con la superficie de la muestra y el eje 'z' se alinea con la fuente de luz. Ver Figura 2.6.
2. **Sistema cilíndrico de coordenadas** (r, ϕ', z)**:** La componente 'z' se hace corresponder con su homóloga del sistema cartesiano. La absorción de los fotones por el medio se almacenan en función de 'r' y 'z'. Esto es posible por dos razones, primero la homogeneidad de las capas y segundo el alineamiento del haz con el sistema cartesiano y cilíndrico, incidiendo de forma normal a la superficie. La reflectancia y transmitancia difusa se almacenan en función de la componente radial 'r' y polar 'α'. Donde 'α' es el ángulo polar en la dirección de propagación del fotón reemitido respecto al vector normal a la superficie de salida del medio dispersivo ('$-z$' para la frontera superior y '$+z$' para la inferior).
3. **Sistema esférico de coordenadas** (r, θ, ϕ)**:** Este sistema se alinea dinámicamente con la dirección de propagación del fotón y se usa para registrar el ángulo de *scattering*. Tanto el ángulo polar 'θ', como el azimutal 'ϕ', se muestrea para ser convertidos en cosenos directores referidos al sistema de coordenadas cartesiano global.

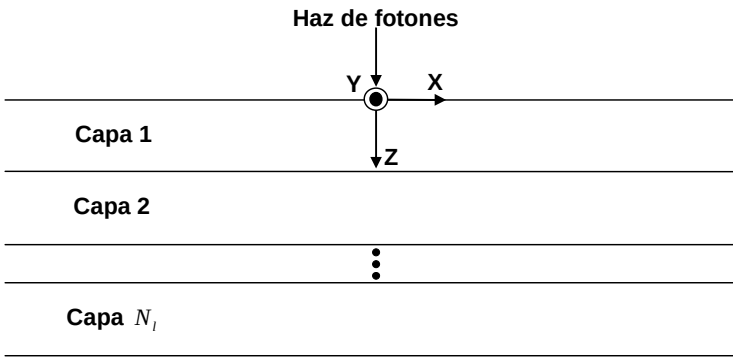


Figura 2.6. Esquema de un medio multicapa dispersivo con N_l. El punto representa la componente en 'y' hacia fuera del plano '$x-z$'.

2.4.3 Propagación de los fotones a través del medio

La Figura 2.7 muestra el diagrama de flujo básico que sigue la propagación de los fotones para la simulación de Monte Carlo en un medio multicapa dispersivo.

El método de Monte Carlo realiza un muestreo de las variables aleatorias a partir de la función distribución de probabilidad. La función densidad de probabilidad '$p(\chi)$' define la distribución de 'χ' sobre el intervalo '(a,b)', el cual puede ser abierto o cerrado sin que existan diferencias en la práctica. Para obtener el valor de 'χ', nos basamos repetidamente en la PDF. Lo primero es obtener un número pseudo-aleatorio uniformemente distribuido entre 0 y 1 generado por computador. El valor de 'χ' lo obtenemos resolviendo la siguiente ecuación:

$$\int_a^{\chi} p(\chi)\cdot d\chi = \xi \tag{2.31}$$

El primer miembro de la ecuación representa la función de distribución acumulativa $P(\chi)$ (CDF):

$$P(\chi) = \xi \tag{2.32}$$

Esta expresión significa que si $P(\chi)$ es uniformemente muestreada por 'ξ' en el intervalo 0 y 1, su función inversa corresponde al valor de 'ξ':

$$\chi = P^{-1}(\xi) \tag{2.33}$$

Este método para el muestreo de variables aleatorias se denomina método de distribución inversa (IDM), el cual se ilustra en la Figura 2.6.

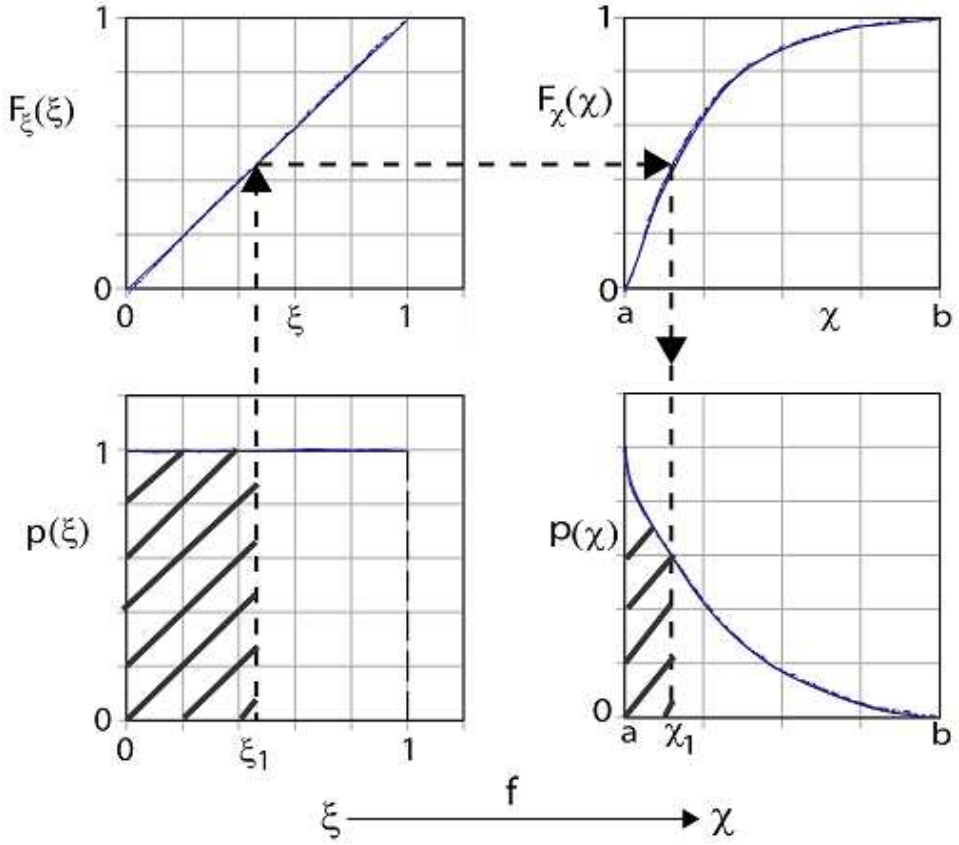


Figura 2.7. Muestreo de la variable aleatoria 'χ' basado en la distribución uniforme de la variable aleatoria 'ξ'.

2.4.4 Tamaño del paso del fotón

El cálculo del tamaño del paso se basa en el muestreo de la función distribución de probabilidad para el camino libre de los fotones 's $\in$ [0, ∞)'. De acuerdo a la definición de coeficiente de interacción 'μ_t', la probabilidad de interacción por longitud de camino unitario en el intervalo $(s', s'+\partial s')$ es:

$$\mu_t = \frac{-\partial P\{s \geq s'\}}{P\{s \geq s'\} \cdot \partial s'} \tag{2.34a}$$

En el Figura 2.8 se muestra el flujograma del método de Monte Carlo para la propagación de los fotones en un medio multicapa dispersivo.

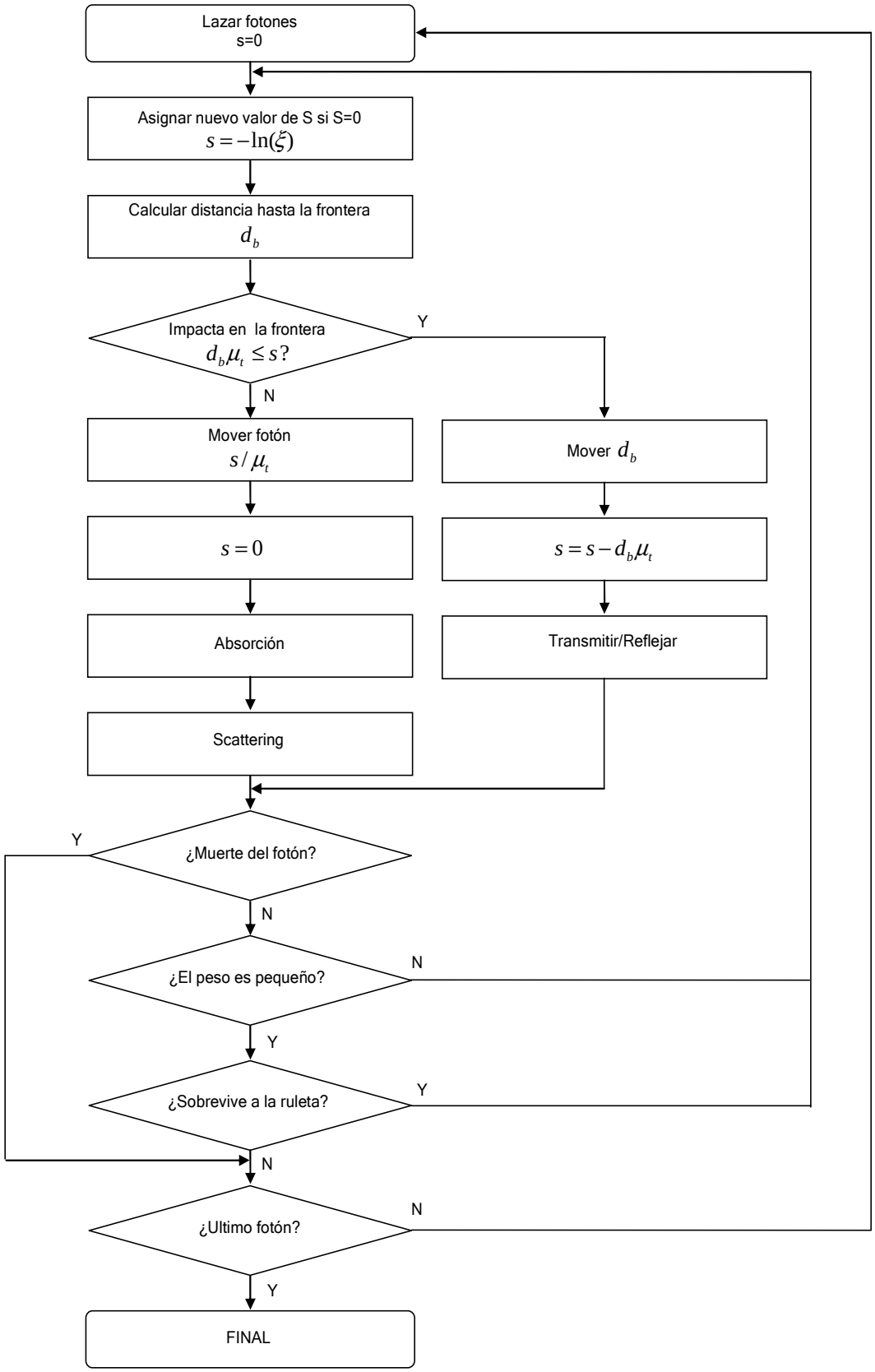


Figura 2.8. Diagrama de flujo de Monte Carlo para la propagación de los fotones en un medio multicapa dispersivo. Donde 's' es el tamaño del paso.

$$\partial\left(\ln\left(P\{s \geq s'\}\right)\right) = -\mu_t \cdot \partial s' \tag{2.34b}$$

La expresión (2.34b) se integra sobre la variable 's' ' en un intervalo $(0, s1)$ dando lugar a una distribución exponencial, donde $P\{s \geq 0\} = 1$:

$$P\{s \geq s1\} = e^{-\mu_t \cdot s1} \tag{2.35}$$

Reescribiendo la expresión anterior obtenemos la función de distribución del camino libre 's':

$$P\{s < s1\} = 1 - e^{-\mu_t \cdot s1} \tag{2.36}$$

Sustituyendo y reescribiéndo la ecuación anterior obtenemos la expresión que proporciona el tamaño del paso:

$$s1 = \frac{-\ln(1-\xi)}{\mu_t} \tag{2.37a}$$

Como $(1-\xi)$ y 'ξ' son variables aleatorias equivalentes, podemos sustituirla en la expresión anterior, quedando finalmente:

$$s1 = \frac{-\ln(\xi)}{\mu_t} \tag{2.37b}$$

La ecuación (2.45b) da el camino medio libre entre la interacción fotón-tejido y es $1/\mu_t$, dado que la media estática de $\langle -\ln(\xi) \rangle = 1$. Se puede llegar al mismo resultado empleando la ecuación (2.36), la función densidad de probabilidad del camino libre 's' es:

$$p(s_1) = \frac{dP\{s < s_1\}}{ds_1} = \mu_t \cdot e^{-\mu_t \cdot s_1} \tag{2.38}$$

Para un medio turbio multicapa, el fotón puede experimentar un desplazamiento libre a través de varias capas antes de que ocurra una interacción. En este caso la expresión homóloga a la expresión (2.35) es:

$$P\{s \geq s_{sum}\} = e^{-\sum_i \mu_{ti} \cdot s_i} \tag{2.39}$$

Donde:

'i': representa el índice de la capa.

μ_{ti}: Coeficiente de interacción para la capa de índice 'i'.

s_i: Tamaño del paso para la capa de índice 'i'.

s_{sum}: Tamaño total del paso ($s_{sum} = \sum_i s_i$).

El sumatorio de la ecuación (2.39) no considera la reflexión o transmisión en las fronteras porque estás son procesadas independientemente. La ecuación de muestreo se obtiene equiparando la ecuación (2.39) a 'ξ':

$$\sum_i \mu_{ti} \cdot s_i = -\ln(\xi) \tag{2.40}$$

Como se puede ver, la expresión (2.37b) es un caso particular de la (2.40). El muestreo puede ser interpretado como el paso total adimensional $-\ln(\xi)$, que es definido como el producto del paso dimensional 's_i' por el coeficiente de interacción 'μ_{ti}' para la capa de índice 'i'.

Si la capa externa a la muestra de tejido está constituida por un cristal cuyo coeficiente de absorción y esparcimiento es nulo vemos que no contribuye al lado izquierdo de la ecuación (2.40). El fundamento teórico de la ecuación (2.40) puede parecer complicado pero su tratamiento para el algoritmo MCML es realmente simple.La distribución de probabilidad para el coseno del ángulo de deflexión es descrita por la función de esparcimiento de Henyey y Greenstein (1941) originalmente propuesta para el esparcimiento galáctico, esta es una buena aproximación al esparcimiento simple en los tejidos:

$$p(\cos\theta) = \frac{1-g^2}{2\cdot\left(1+g^2-2\cdot g\cdot\cos\theta\right)^{3/2}} \tag{2.41}$$

Donde tanto la constante de anisotropía 'g' como el coseno del ángulo deflector $<\cos\theta>$ están comprendidos dentro del rango $[-1,1]$. Un valor de 'g' igual a '0' implica un medio isotrópico y para 'g' igual a '1' sería fuertemente directivo hacia delante. Los valores típicos de 'g' para los tejidos están dentro del intervalo $[\,0.3\,,\,0.98\,]$, pero para el espectro visible (ventana terapéutica) está en torno a '0.9'.

2.4.5 Convolución con un haz de tamaño finito

En este apartado se discutirán los principios de la convolución, aplicada a los resultados de la simulación de Monte Carlo para un haz de luz infinitamente estrecho, obteniendo su respuesta para un haz de tamaño finito.

Hasta ahora sólo se ha tratado con la respuesta de un haz de fotones infinitamente estrecho que incidente perpendicularmente con la superficie del tejido. Ha esta respuesta se le denomina respuesta impulsional. Sin embargo, en la práctica todas las fuentes de luz tienen un tamaño finito. En teoría se puede utilizar la simulación de Monte Carlo para calcular directamente la respuesta para un haz de fotones real. El método sería utilizar una distribución espacial para los paquetes de fotones lanzados al medio. El problema estriba en que se requiere lanzar una mayor cantidad, siendo computacionalmente más costoso que obtener la respuesta impulsional para posteriormente convolucionar con un tipo de haz dado. Esta forma de resolver el problema es en ocasiones la única para tejidos que dada su constitución no permiten la convolución.

Afortunadamente, el sistema que se trata es lineal e invariante. La linealidad significa que si la entrada se multiplica por un factor, la respuesta se multiplicará por el mismo factor. También significa que la respuesta de dos fuentes de luz se puede obtener como la suma de las respuestas de cada una de las fuentes por separado. Es invariante cuando el estímulo se desplaza horizontalmente una distancia en una dirección y la respuesta se desplaza horizontalmente en la misma dirección y distancia. Por ejemplo, si asumimos que el haz de fotones de tamaño finito es colimado, su respuesta será la suma de un sistema de funciones de Green en el tejido.

Las respuestas que se obtendrán, como distribución de la absorción, reflectancia y transmitancia, serán el resultado de la convolución y se denotarán como $C(x, y, z)$. No se debe olvidar que las respuestas impulsionales obtenidas, funciones de Green que escribiremos de forma general como $G(x, y, z)$, se simplificaron a dos dimensiones dada la simetría del problema. Pero si se cumple la perpendicularidad de la fuente de luz sobre la superficie del tejido, la simetría cilíndrica se mantiene. Bajo estas condiciones el perfil de intensidad de la fuente se representa como $S(x, y)$. La expresión que nos permite calcular la convolución espacial es la siguiente:

$$C(x, y, z) = \int_{-\infty}^{\infty}\int_{-\infty}^{\infty} G(x - x', y - y', z) \cdot S(x', y') \cdot \partial x' \partial y' \qquad (2.42)$$

Haciendo el cambio de variable $x'' = x - x'$ y $y'' = y - y'$ la nueva expresión resulta:

$$C(x, y, z) = \int_{-\infty}^{\infty}\int_{-\infty}^{\infty} G(x'', y'', z) \cdot S(x - x'', y - y'') \cdot \partial x'' \partial y'' \qquad (2.43)$$

En la ecuación (2.42), la función de Green es función de la distancia entre el punto de la fuente (x', y') y el de observación (x, y), donde la distancia es:

$$d' = \sqrt{(x - x')^2 + (y - y')^2} \qquad (2.43)$$

Si el perfil de intensidad de la fuente $S(x', y')$ tiene simetría cilíndrica, $S(x', y')$ es función sólo del radio entre el punto de la fuente (x', y') respecto al origen del sistema de coordenadas, donde este radio viene dado como:

$$r' = \sqrt{x'^2 + y'^2} \qquad (2.44)$$

Por tanto, las ecuaciones (2.42) y (2.43) se pueden reformular considerando esta simetría:

$$C(x, y, z) = \int_{-\infty}^{\infty}\int_{-\infty}^{\infty} G(\sqrt{(x - x')^2 + (y - y')^2}, z) \cdot S(\sqrt{x'^2 + y'^2}) \cdot \partial x' \partial y' \qquad (2.45)$$

$$C(x, y, z) = \int_{-\infty}^{\infty}\int_{-\infty}^{\infty} G(\sqrt{x'' + y''}, z) \cdot S(\sqrt{(x - x'')^2 + (y - y'')^2}) \cdot \partial x'' \partial y'' \qquad (2.46)$$

A partir de considerarse la respuesta $C(x,y,z)$ con simetría cilíndrica, el problema puede ser fácilmente manipulado con coordenadas cilíndricas, donde las ecuaciones (2.45) y (2.46), pueden ser escritas de la siguiente forma:

$$C(r,z)=\int_0^{\infty} S(r')\cdot r'\left[\int_0^{2\pi} G(\sqrt{r^2+r'^2-2rr'\cos\theta'},z)\cdot\partial\theta'\right]\cdot\partial r' \qquad (2.47)$$

$$C(r,z)=\int_0^{\infty} G(r'',z)\cdot r''\left[\int_0^{2\pi} S(\sqrt{r^2+r''^2-2rr''\cos\theta''})\cdot\partial\theta''\right]\cdot\partial r'' \qquad (2.48)$$

La expresión (2.47) presenta mayores ventajas computacionales que la (2.48), debido a que la integración sobre 'θ'' es independiente de 'z', luego esta integral sólo tiene que ser calculada una vez para todas las profundidades a lo largo de la componente 'z'. En ocasiones se puede obtener el valor analítico de esta integral en 'θ'', por lo que la integral pasa de dos a una dimensión.

2.5 Ecuación de transferencia de radiación y teoría de difusión

La propagación de los fotones en tejidos biológicos puede ser modelado analíticamente por la ecuación de transferencia de radiación (RTE), la cual es numéricamente equivalente al método de Monte Carlo. La difícil resolución de la RTE hace necesario considerar la aproximación de la ecuación de difusión, la cual ofrece una solución computacionalmente más eficiente pero menos precisa que la obtenida con el método de Monte Carlo.

2.5.1 Definición de las magnitudes físicas

A continuación se presentará las definiciones de las magnitudes físicas involucradas en la RTE.

2.5.1.1 Radiancia espectral

Se trata de la cantidad física más general a tratar en este apartado, 'L_v' es definida como el flujo de energía por unidad de superficie normal (el área es perpendicular al flujo que se propaga a través de esta), por unidad de ángulo sólido, por unidad de tiempo y por unidad de ancho de banda frecuencia-tiempo. Integrando la radiancia 'L' sobre un rango frecuencial estrecho $[\nu,\nu+\Delta\nu]$ obtenemos la radiancia espectral:

$$L(\vec{r},\hat{s},t)=L_v(\vec{r},\hat{s},t)\cdot\Delta\nu \qquad (W/m^2\cdot sr) \qquad (2.49)$$

Donde:

$\vec{r}$: Posición del punto de observación.

$\hat{s}$: Vector unitario en la dirección de propagación.

t : Tiempo.

2.5.1.2 Energía radiada

Es el diferencial energía 'dE' que es transportada a través de un elemento diferencial de área 'dA' dentro de un elemento diferencial de ángulo sólido '$d\Omega$', ver Figura 2.9, y durante un diferencial de tiempo 'dt' esto lo define la siguiente expresión:

$$dE = L(\vec{r},\hat{s},t)\cdot(\hat{s}\cdot\hat{n})\cdot dA\cdot d\Omega\cdot dt \qquad (J) \qquad (2.50)$$

Donde:

$\vec{r}$: Posición del punto de observación.

$\hat{s}$: Vector unitario de la dirección de propagación.

t : Tiempo.

$\hat{n}$: Vector unitario normal a la superficie.

dA: Diferencial de área.

$d\Omega$: Diferencial de ángulo sólido.

dt : Diferencial de tiempo.

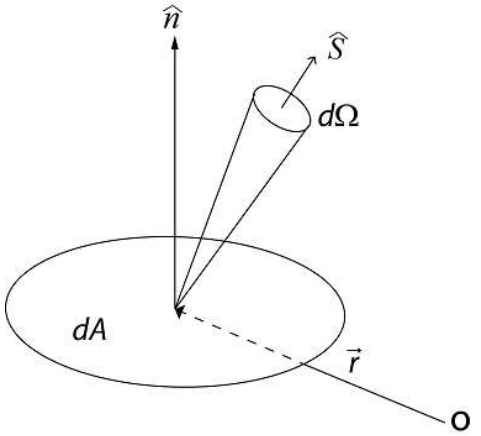


Figura 2.9. Esquema del flujo de energía a través de un elemento diferencial de área 'dA' dentro de un elemento diferencial de ángulo sólido '$d\Omega$'.

2.5.1.3 Tasa de fluencia (Intensidad)

Se define como la energía que fluye por unidad de área y por unidad de tiempo independientemente de la dirección de propagación del flujo. Esta se expresa como la integral de la radiancia sobre el total del ángulo sólido 4π :

$$\Phi(\vec{r},t) = \int_{4\pi} L(\vec{r},\hat{s},t)\cdot d\Omega \qquad (W/m^2) \qquad (2.51)$$

La cantidad de potencia recibida por una superficie infinitesimal esférica se define como $\Phi(\vec{r},t)\cdot dS$. Lo que en coordenadas esféricas se expresa:

$$\Phi(\vec{r},t) = \int_{\theta=0}^{\pi}\int_{\phi=0}^{2\pi} L(\vec{r},\hat{s},t)\cdot\sin\theta\cdot d\phi\cdot d\theta \qquad (2.52)$$

Siendo el vector unitario a la superficie en coordenadas esféricas:

$$\hat{s} = (\sin\theta \cdot \cos\phi, \sin\theta \cdot \sin\phi, \cos\theta) \tag{2.53}$$

Donde:
θ: Ángulo de colatitud pertenece al intervalo [0 ,π].
ϕ: Ángulo de acimut pertenece al intervalo [0, 2π].

2.5.1.4 Fluencia

Es la integral de la tasa de fluencia con el tiempo, tal como se muestra en la siguiente expresión:

$$F(\vec{r}) = \int_{-\infty}^{+\infty} \Phi(\vec{r},t) \cdot dt \qquad (J/m^2) \tag{2.54}$$

2.5.1.5 Densidad de corriente

Es la cantidad de energía que fluye por el tejido por unidad de área y unidad de tiempo. Puede expresarse como:

$$\vec{J}(\vec{r},t) = \int_{4\pi} \hat{s} \cdot L(\vec{r},\hat{s},t) \cdot d\Omega \qquad (W/m^2) \tag{2.55}$$

Esta magnitud es homologa a la tasa de fluencia, ecuación (2.51). El vector densidad de corriente apunta a la dirección de flujo predominante y se puede considerar como un flujo de energía. Sin embargo el termino flujo hace referencia a una cantidad vectorial integrada sobre un área.

2.5.1.6 Densidad de energía

Se define como la energía de la onda electromagnética que se propaga por el medio por unidad de volumen.

$$u_e = \frac{\Phi}{c} \quad (J/m^3) \tag{2.56}$$

Donde *c* es la velocidad de la luz en el medio.

2.5.1.7 Densidad de Fotones

Es el número de fotones que se propagan por unidad de volumen. Para una fuente monocromática esta se expresa como:

$$U = \frac{u_e}{h \cdot \upsilon} = \frac{\Phi}{c \cdot h \cdot \upsilon} \quad (m^{-3}) \tag{2.57}$$

Donde 'h' es la constante de Planck y '$h \cdot v$' la energía de un fotón.

2.5.1.8 Tasa de absorción específica

También denominada deposición de potencia específica. Es definida como la energía óptica absorbida por el medio por unidad de volumen y tiempo. Se expresa como:

$$A_p = \mu_a \cdot \Phi \qquad (W/m^3) \tag{2.58}$$

Donde 'μ_a' es el coeficiente de absorción en el medio.

2.5.1.9 Absorción específica energía

Conocida también como deposición específica energía, es definida como la integral en el tiempo de la tasa de absorción específica:

$$A_e(\vec{r}) = \int_{-\infty}^{+\infty} A_p(\vec{r},t)\cdot dt \qquad (J/m^3) \qquad (2.59)$$

2.5.2 Deducción de la ecuación de transporte de radiación

Con las definiciones físicas definidas en el apartado anterior, se deducirá heurísticamente la RTE a partir el principio de conservación de la energía, donde se dejaran de lado efectos como la coherencia, polarización y no linealidades. Las propiedades ópticas como el índice de refracción 'n', coeficiente de absorción 'μ_a', coeficiente de esparcimiento 'μ_s' y constante de esparcimiento anisotrópico 'g' serán considerados invariantes en el tiempo pero variantes en el espacio. Sólo se considerará en este apartado la dispersión "elástica".

Tomando un elemento diferencial de volumen cilíndrico estacionario como el que se muestra en la Figura 2.10.

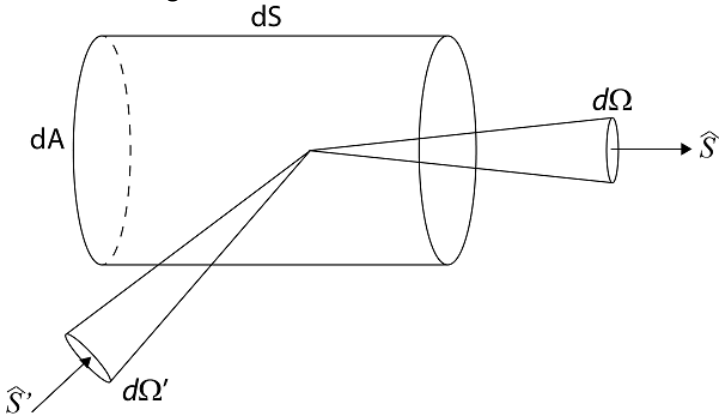


Figura 2.10. Esquema del elemento diferencial de volumen cilíndrico estacionario.

Donde:

$\hat{s}$: Vector unitario en la dirección de propagación-salida del fotón.
ds: Longitud del cilindro diferencial en la dirección $\hat{s}$.
dA: Diferencial de área perpendicular a $\hat{s}$.
$d\Omega$: Diferencial de ángulo sólido en la dirección $\hat{s}$.
$\hat{s}'$: Vector unitario en la dirección de propagación-entrada del fotón.
$d\Omega'$: Diferencial de ángulo sólido en la dirección $\hat{s}'$.

Donde se toma en cuenta todas las posibles contribuciones de cambios de energía en este elemento diferencial de volumen dentro del ángulo sólido diferencial '$d\Omega$' a lo largo de la dirección '$\hat{s}$'.

2.5.2.1 Contribución 1 - Divergencia

Para un haz de fotones local no colimado se toma una divergencia no nula. La energía divergente que sale fuera del elemento de volumen o de ángulo sólido viene dado por:

$$dP_{div} = \frac{\partial L(\vec{r},\hat{s},t)}{\partial s} \cdot ds \cdot dA \cdot d\Omega = \frac{\partial L(\vec{r},\hat{s},t)}{\partial s} \cdot d\Omega \cdot dV \qquad (2.60)$$

Donde '$dV = ds \cdot dA$'.

Cuando esta contribución es positiva se denomina divergencia, convergencia para el caso de ser negativa. Reescribiendo la ecuación anterior se tiene:

$$dP_{div} = \hat{s} \cdot \nabla L(\vec{r},\hat{s},t) \cdot d\Omega \cdot dV = \nabla \cdot \left[L(\vec{r},\hat{s},t) \cdot \hat{s}\right] \cdot d\Omega \cdot dV \qquad (2.61)$$

Esta contribución se debe a la propagación no interactiva del haz local. Esta puede existir en medios sin esparcimiento. El esparcimiento en otro lugar dentro del medio, puede afectar la divergencia local producida por un haz en el punto de observación. Por ejemplo, un esparcimiento distante a un haz colimado puede original una divergencia local.

2.5.2.2 Contribución 2 - Extinción

Es la perdida de energía por unidad de tiempo en un elemento de volumen dentro del elemento diferencial de ángulo sólido debido a la absorción y al esparcimiento. La expresión que modela este fenómeno viene dada por:

$$dP_{ext} = (\mu_t \cdot ds) \cdot \left[L(\vec{r},\hat{s},t) \cdot dA \cdot d\Omega\right] \qquad (2.62)$$

Donde '$\mu_t \cdot ds$' representa la probabilidad de extinción, por absorción o esparcimiento indistintamente, dentro del elemento 'ds'. La luz esparcida dentro del elemento de ángulo sólido '$d\Omega$' se considerará en el próximo apartado.

2.5.2.3 Contribución 3 - Esparcimiento

La energía incidente desde cualquier dirección '$\hat{s}'$' dentro del elemento de volumen puede ser esparcida hacia un elemento diferencial de ángulo sólido '$d\Omega$' en la dirección '$\hat{s}$'. Esta energía esparcida por unidad de tiempo se expresa de la siguiente manera:

$$dP_{sca} = (N_s \cdot dV) \cdot [\int_{4\pi} L(\vec{r},\hat{s}',t) \cdot P(\hat{s}',\hat{s}) \cdot \sigma_s \cdot d\Omega'] \cdot d\Omega \qquad (2.63)$$

Donde:

N_s: Número de densidad del esparcimiento.

σ_s: Sección transversal el esparcimiento.

El producto de '$N_s \cdot dV$' representa el número de eventos dispersivos en el elemento diferencial de volumen. '$L(\vec{r},\hat{s}',t) \cdot \sigma_s \cdot d\Omega'$' denota la energía interceptada por esparcimientos simples dentro del elemento diferencial de ángulo sólido incidente '$d\Omega'$' por unidad de tiempo. La función de fase '$P(\hat{s}',\hat{s})$'

es una función distribución de probabilidad, cuya integral dentro del ángulo sólido total es igual a la unidad:

$$\int_{4\pi} P(\hat{s}', \hat{s}) \cdot d\Omega = 1 \tag{2.64}$$

El producto '$P(\hat{s}', \hat{s}) \cdot d\Omega$' representa la probabilidad de la luz que se propaga en la dirección '$\hat{s}'$' y que puede llegar a ser esparcida dentro del ángulo sólido de salida '$d\Omega$' en la dirección '$\hat{s}$'. Típicamente, la función de fase sólo depende del ángulo entre la dirección de incidencia y el de esparcimiento, esto implica la siguiente igualdad:

$$P(\hat{s}', \hat{s}) = P(\hat{s}' \cdot \hat{s}) \tag{2.65}$$

Donde:
$\hat{s}' \cdot \hat{s}$: Coseno del ángulo entre los dos vectores unitarios.

La anisotropía del esparcimiento puede ser expresado como:

$$g = \int_{4\pi} (\hat{s}' \cdot \hat{s}) \cdot P(\hat{s}' \cdot \hat{s}) \cdot d\Omega \tag{2.66}$$

Con la igualdad '$\mu_s = N_s \cdot \sigma_s$' y la ecuación (2.65), se puede reescribir la expresión (2.63) como:

$$dP_{sca} = (\mu_s \cdot dV) \cdot [\int_{4\pi} L(\vec{r}, \hat{s}', t) \cdot P(\hat{s}' \cdot \hat{s}) \cdot d\Omega'] \cdot d\Omega \tag{2.67}$$

2.5.2.4 Contribución 4 - Fuente de luz

La energía producida por la fuente en el interior del elemento de volumen dentro del diferencial de ángulo sólido por unidad de tiempo viene dado por:

$$dP_{src} = S(\vec{r}, \hat{s}, t) \cdot dV \cdot d\Omega \tag{2.68}$$

Donde las unidades de 'S' son W/m^3.

2.5.2.5 Conservación de Energía

El cambio de energía en el interior del elemento de volumen dentro del diferencial de ángulo sólido por unidad de tiempo sigue la expresión:

$$dP = \frac{\partial L(\vec{r}, \hat{s}, t) / c}{\partial t} \cdot dV \cdot d\Omega \tag{2.69}$$

El cociente 'L/c' es la energía propagada por unidad de volumen y ángulo sólido. Esta razón de cambio es el resultado del balance entre las contribuciones negativas y positivas descritas anteriormente. El principio de conservación de energía verificará:

$$dP = -dP_{div} - dP_{ext} + dP_{sca} + dP_{src} \tag{2.70}$$

Sustituyendo las ecuaciones (2.60), (2.61) y (2.66)-(2.68) en la ecuación (2.70) obtenemos:

$$\frac{dL(\vec{r},\hat{s},t)\big/_{c}}{dt} = -\hat{s}\cdot\nabla L(\vec{r},\hat{s},t) - \mu_t \cdot L(\vec{r},\hat{s},t) + \mu_s \int_{4\pi} L(\vec{r},\hat{s}',t)\cdot P(\hat{s}'\cdot\hat{s})d\Omega' + S(\vec{r},\hat{s},t) \tag{2.71}$$

Esta expresión es conocida como RTE o ecuación de Boltzmann. Cuando la respuesta es independiente del tiempo, el miembro izquierdo de la ecuación es igual a cero:

$$\frac{dL(\vec{r},\hat{s},t)}{dt} = 0 \tag{2.72}$$

Alcanzar un estado de independencia temporal requiere el uso de una fuente de estas características, es decir, un haz de luz de potencia constante y continua. Para el caso de una fuente de luz pulsada, la independencia temporal puede ser aplicada integrando en el tiempo las magnitudes físicas como una absorción específica de energía.

2.5.3 Teoría de difusión

La dificultad de encontrar la solución a la ecuación RTE estriba en que esta contiene seis variables independientes $(x, y, z, \theta, \phi, t)$. Lo normal es realizar la aproximación de difusión para abordar este problema. Esta aproximación asume que la radiancia en un medio dispersivo con elevado albedo es prácticamente isotrópica a partir de cierta cantidad de esparcimiento.

2.5.3.1 Expansión difusa de la radiancia

Los armónicos esféricos '$Y_{n,m}$' constituyen un grupo básico sobre el cual la radiancia puede ser desarrollada. En la aproximación de la difusión, la radiancia es una aproximación de primer orden:

$$L(\vec{r},\hat{s},t) \approx \sum_{n=0}^{1}\sum_{m=-n}^{n} L_{n,m}(\vec{r},t)Y_{n,m}(\hat{s}) \tag{2.73}$$

Donde '$L_{n,m}$' representan los coeficientes de expansión. La componente isotrópica la obtenemos para valores de '$n=0$' y '$m=0$' y las anisotrópicas para '$n=1$' y '$m=0,\pm1$'.

En términos de polinomios asociados de Legendre '$P_{n,m}$' y para una función periódica de periodo 'ϕ', se tiene:

$$Y_{n,m}(\hat{s}) = Y_{n,m}(\theta,\phi) = (-1)^m \sqrt{\frac{(2n+1)(n-m)!}{4\pi(n+m)!}} P_{n,m}(\cos\theta)\cdot e^{im\phi} \tag{2.74}$$

Donde:

$$P_{n,m}(x) = \frac{(1-x^2)^{m/2}}{2^n n!} \frac{d^{m+n}}{dx^{m+n}} (x^2 - 1)^n \tag{2.75}$$

Para '$m = 0$', '$P_{n,m}$' se reduce a los polinomios desasociados de Legendre 'P_n'. Si hacemos el desarrollo de 'L' en la ecuación (2.73) hasta '$n = N$', se tiene la aproximación 'P_N'. Razonando de la misma manera para el caso de la aproximación de primer orden de la difusión se tiene la 'P_1'.

Los armónicos esféricos para '$n = 1$' son:

$$Y_{0,0}(\theta, \phi) = \frac{1}{\sqrt{4\pi}} \tag{2.765a}$$

$$Y_{1,-1}(\theta, \phi) = \sqrt{\frac{3}{8\pi}} \sin(\theta) \cdot e^{-i\phi} \tag{2.76b}$$

$$Y_{1,0}(\theta, \phi) = \sqrt{\frac{3}{4\pi}} \cos(\theta) \tag{2.76c}$$

$$Y_{1,1}(\theta, \phi) = -\sqrt{\frac{3}{8\pi}} \sin(\theta) \cdot e^{i\phi} \tag{2.76d}$$

Se puede aplicar la simetría y ortogonalidad siguiente:

$$Y_{n,-m}(\theta, \phi) = (-1)^m \cdot Y^*_{n,m}(\theta, \phi) \tag{2.77}$$

$$\int_{4\pi} Y_{n,m}(\hat{s}) \cdot Y^*_{n',m'}(\hat{s}) \cdot d\Omega = \delta_{nn',mm'} \tag{2.78}$$

En las expresiones anteriores el '*' representa el complejo conjugado; El término '$\delta_{nn',mm'}$' denota la función delta de Krönecker, la cual es '1' sólo cuando se cumple la condición '$n = n'$' y '$m = m'$'. La integral de la ecuación (2.78) representa un producto escalar similar al producto interno entre dos vectores.

Sustituyendo la ecuación (2.73) dentro de la ecuación (2.51), se obtiene:

$$\Phi(\vec{r}, t) = 4\pi \cdot L_{0,0}(\vec{r}, t) \cdot Y_{0,0}(\hat{s}) \tag{2.79}$$

o

$$L_{0,0}(\vec{r}, t) Y_{0,0}(\hat{s}) = \frac{\Phi(\vec{r}, t)}{4\pi} \tag{2.80}$$

Lo cual significa que el término isotrópico de la ecuación (2.73) es igual a la tasa de fluencia dividida por el ángulo sólido entero '4π'.

El vector unitario '$\hat{s}$' se puede expresar en términos de armónicos esféricos:

$$\begin{aligned}\hat{s} &= (\sin\theta\cos\phi, \sin\theta\sin\phi, \cos\theta) = \\ &= \sqrt{\frac{2\pi}{3}}(Y_{1,-1}(\hat{s}) - Y_{1,1}(\hat{s}),\, i[Y_{1,-1}(\hat{s}) + Y_{1,1}(\hat{s})],\, \sqrt{2}\cdot Y_{1,0}(\hat{s}))\end{aligned} \tag{2.81}$$

Multiplicando la ecuación (2.73) por '$\hat{s}$' y sustituyendo el resultado en la expresión (2.55), queda el resultado siguiente:

$$\vec{J}(\vec{r},t)\cdot\hat{s} = \frac{4\pi}{3}\sum_{m=-1}^{1} L_{1,m}(\vec{r},t)\cdot Y_{1,m}(\hat{s}) \tag{2.82}$$

o

$$\sum_{m=-1}^{1} L_{1,m}(\vec{r},t)\cdot Y_{1,m}(\hat{s}) = \frac{3}{4\pi}\vec{J}(\vec{r},t)\cdot\hat{s} \tag{2.83}$$

Se debe hacer notar que $\vec{J}(\vec{r},t)\cdot\hat{s} = \left|\vec{J}(\vec{r},t)\cdot\cos\alpha\right|$, donde '$\alpha$' es el ángulo comprendido entre '$\vec{J}(\vec{r},t)$' y '$\hat{s}$'. Por lo tanto, el término anisotrópico en la ecuación (2.73) es proporcional a la proyección de '$\vec{J}(\vec{r},t)$' sobre '$\hat{s}$'.

Sustituyendo las ecuaciones (2.72) y (2.73):

$$L(\vec{r},\hat{s},t) = \frac{1}{4\pi}\Phi(\vec{r},t) + \frac{3}{4\pi}\vec{J}(\vec{r},t)\cdot\hat{s} \tag{2.84}$$

La Figura 2.11 que sigue ilustra cómo se distribuye cada uno de los términos que contribuyen a la radiancia espectral en el modelo.

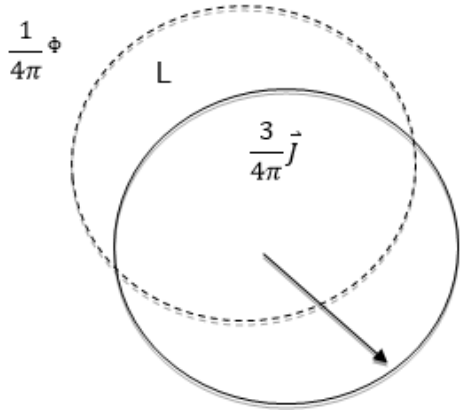


Figura 2.11. Ilustración del efecto de la densidad de corriente '$\vec{J}$' sobre la radiancia. Donde la línea a puntos representa el término isotrópico y la continua la radiancia total.

2.5.3.2 La fuente

Se asume que la fuente 'S' es isotrópica, es decir, '$S(\vec{r},\hat{s},t)$' es independiente de la dirección de propagación cuyo vector unitario es '$\hat{s}$':

$$S(\vec{r},\hat{s},t)=\frac{S(\vec{r},t)}{4\pi} \tag{2.85}$$

Es importante resaltar que la aproximación de un haz colimado por una fuente isotrópica es en la práctica posible.

2.5.3.3 Ecuación diferencial escalar

Sustituyendo la expansión difusa de la radiancia espectral $L(\vec{r},\hat{s},t)$, ecuación (2.84), en la RTE, ecuación (2.71) e integrando sobre el ángulo sólido completo, se obtiene la siguiente ecuación diferencial escalar:

$$\frac{\partial\Phi(\vec{r},t)}{c\cdot\partial t}+\mu_a\cdot\Phi(\vec{r},t)+\nabla\cdot\vec{J}(\vec{r},t)=S(\vec{r},t) \tag{2.86}$$

2.5.3.4 Ecuación diferencial vectorial

De forma similar al apartado anterior, pero en esta ocasión tomando en cuenta la dirección de propagación. Se sustituye en la expansión difusa de la radiancia espectral '$L(\vec{r},\hat{s},t)$', ecuación (2.84), en la RTE, ecuación (2.73), multiplicando ambos miembros por el vector unitario en la dirección de propagación '$\hat{s}$' e integrando sobre el ángulo sólido completo se obtiene la siguiente ecuación diferencial vectorial:

$$\frac{\partial\vec{J}(\vec{r},t)}{c\cdot\partial t}+(\mu_a+\mu'_s)\cdot\vec{J}(\vec{r},t)+\frac{1}{3}\nabla\Phi(\vec{r},t)=0 \tag{2.87}$$

Donde:

$$\mu'_s=\mu_s(1-g) \tag{2.88}$$

La expresión anterior hace referencia al coeficiente de esparcimiento de transporte o reducido. Y la suma de '$\mu_a+\mu'_s$' se denomina el coeficiente de interacción de transporte o reducido 'μ'_t':

$$\mu'_t=\mu_a+\mu'_s \tag{2.89}$$

El término reciproco de 'μ'_t' de define como el camino medio libre de transporte 'l'_t':

$$l'_t=\frac{1}{\mu'_t} \tag{2.90}$$

2.5.3.5 Ecuación de difusión

Tal y como se ha comentado anteriormente, las expresiones (2.62) y (2.63) no dependen de las dirección de propagación '$\hat{s}$' a diferencia de la ecuación (2.71), pero si dependen de dos magnitudes físicas '$\vec{J}(\vec{r},t)$' y '$\Phi(\vec{r},t)$'. Ahora se obtendrá una expresión equivalente, pero que sólo dependa de la tasa de fluencia '$\Phi(\vec{r},t)$'. Para ello se hará la siguiente aproximación: La fracción de cambio en la densidad de corriente '$\vec{J}(\vec{r},t)$' para longitudes próximas al camino

medio libre de transporte 'l'_t' es muy pequeño. La siguiente expresión refleja la aproximación expuesta:

$$\left(\frac{l'_t}{c}\right)\left(\frac{1}{\left|\vec{J}(\vec{r},t)\right|}\left|\frac{\partial\vec{J}(\vec{r},t)}{\partial t}\right|\right)<<1 \tag{2.91}$$

Donde el primer paréntesis representa el tiempo que tarda en cruzar el fotón la distancia 'l'_t'. Y el segundo paréntesis representa la fracción de cambio normalizada de la densidad de corriente por unidad de tiempo. Esta expresión se puede reescribir de la siguiente manera:

$$\left|\frac{\partial\vec{J}(\vec{r},t)}{c\cdot\partial t}\right|<<(\mu_a+\mu'_s)\cdot\left|\vec{J}(\vec{r},t)\right| \tag{2.92}$$

Bajo estas condiciones, el término temporalmente dependiente en ecuación (2.63) es despreciable, quedando:

$$\vec{J}(\vec{r},t)=-D\cdot\nabla\Phi(\vec{r},t) \tag{2.93}$$

La cual hace referencia a la Ley de Fick. El signo negativo expresa que la densidad de corriente de difusión es siempre opuesta al gradiente de la tasa de fluencia. La constante 'D' se denomina coeficiente de difusión y depende de los siguientes términos:

$$D=\frac{1}{3\cdot(\mu_a+\mu'_s)} \tag{2.94}$$

La ley de Fick describe la difusión de los fotones en un medio dispersivo. De hecho, esta ley es válida para modelar otros fenómenos de dispersión como la contaminación atmosférica, la difusión de la tinta en el agua y la propagación del calor en metales. Sin embargo no es aplicable a movimientos provocados por fuerzas externas, como por ejemplo, el desplazamiento de un electrón en el interior de un campo magnético o el flujo de partículas producido por una presión externa.

Sustituyendo la ecuación (2.93) dentro de la ecuación (2.84), se obtiene la radiancia espectral únicamente en función de la tasa de fluencia:

$$L(\vec{r},\hat{s},t)=\frac{1}{4\pi}\Phi(\vec{r},t)-\frac{3}{4\pi}D\nabla\Phi(\vec{r},t)\cdot\vec{s} \tag{2.95}$$

Tomando la aproximación (2.93) y sustituyendo en la ecuación diferencial escalar de la RTE (2.86), se obtiene la ecuación de difusión:

$$\frac{\partial\Phi(\vec{r},t)}{c\partial t}+\mu_a\Phi(\vec{r},t)-\nabla\cdot\left[D\nabla\Phi(\vec{r},t)\right]=S(\vec{r},t) \tag{2.96}$$

Cuando el coeficiente de absorción es nulo, la ecuación de difusión de reduce a la bien conocida ecuación del calor. Además si el coeficiente de difusión es invariante en el espacio, la expresión (2.96) se simplifica de la siguiente manera:

$$\frac{\partial\Phi(\vec{r},t)}{c\partial t}+\mu_a\Phi(\vec{r},t)-D\nabla^2\Phi(\vec{r},t)=S(\vec{r},t) \tag{2.97}$$

La ecuación de difusión no depende de la dirección de propagación '$\hat{s}$', y se ha simplificado a 4 los 6 grados de libertad que presenta la RTE. El problema ahora se reduce a resolver la razón de fluencia en lugar de la radiancia espectral. Se debe notar también que la ecuación de difusión no depende de 'μ_s' y 'g' de forma independiente y directa, pero si su combinación a través de coeficiente del coeficiente de esparcimiento reducido. Esto hace referencia a su relación de similitud, la cual sólo es válida en el contexto de la aproximación de difusión

La ecuación de difusión se deriva de dos aproximaciones realizadas sobre la RTE:

1. La expansión de la radiancia espectral sólo es aproximada al armónico esférico de primer orden. La interpretación de esta aproximación de primer orden es considerar propagación de la radiancia prácticamente isotrópica (omnidireccional).
2. La fracción de cambio producida por la densidad de corriente de fotones a lo largo de la longitud del camino medio libre es menor que la unidad.

Ambas aproximaciones son consecuencias de los múltiples eventos de esparcimientos que ocurren en la propagación de la luz a través de un medio con elevado albedo. Las dos ideas anteriores se pueden sintetizar en una simple condición $\mu'_s >> \mu_a$, la cual significa que todos los fotones deben sufrir un número suficiente de eventos de dispersión antes de ser absorbidos. Además el punto de observación debe estar lo suficientemente lejos de la fuente e interfase tejido-medio externo. Para añadir precisión al modelo se deben incorporar las condiciones de contorno.

2.5.3.6 Respuesta al impulso en un medio dispersivo infinito

La solución de la ecuación de difusión para una fuente de luz tipo delta de Dirac espacio-temporal, $S(\vec{r},t)=\delta(\vec{r},t)$, es la siguiente:

$$\Phi(\vec{r},t)=\frac{c}{\sqrt{(4\pi Dct)^3}}e^{-\frac{r^2}{4Dct}-\mu_a ct} \tag{2.98}$$

Esta expresión es la respuesta impulsional, denominada función de Green, para un medio infinito, homogéneo y dispersivo. El término de la expresión exponencial decreciente, $\exp(-\mu_a ct)$, representa la absorción respecto

al tiempo de la ley de Beer-Lambert. El resto de términos modelan el comportamiento dispersivo.

A continuación se estudiará la solución a la ecuación de difusión para una fuente de tipo delta de Dirac espacio-temporalmente arbitraria, localizada en el punto '$\vec{r}$' ' y en el instante 't'':

$$\frac{\partial\Phi(\vec{r},t;\vec{r}',t')}{c\partial t}+\mu_a\Phi(\vec{r},t;\vec{r}',t')-D\nabla^2\Phi(\vec{r},t;\vec{r}',t')=\delta(\vec{r}-\vec{r}')\delta(t-t') \tag{2.99}$$

Esta nueva función de Green para $t>t'$ quedaría:

$$\Phi(\vec{r},t;\vec{r}',t')=\frac{c}{\sqrt{\left(4\pi Dc(t-t')\right)^3}}e^{-\frac{|\vec{r}-\vec{r}'|^2}{4Dtc}-\mu_a c(t-t')} \tag{2.100}$$

Es importante señalar que la solución depende de la distancia entre el punto de observación '$\vec{r}$ ' y la fuente '$\vec{r}$' ', pero independiente del papel que juega la fuente y el detector, es decir, se puede aplicar el principio de reciprocidad. Por lo que se pueden intercambiar uno por otro y el resultado analítico obtenido es el mismo.

El teorema de Green proporciona la solución para cualquier tipo de fuente espacio-temporalmente arbitraria '$S(\vec{r}',t')$':

$$\Phi(\vec{r},t)=\int_0^t\int_0^\infty\Phi(\vec{r},t;\vec{r}',t')S(\vec{r}',t')\partial\vec{r}'\partial t' \tag{2.101}$$

Esta integral representa la superposición de la respuesta impulsional ponderada por la distribución espacial de la fuente de luz, que en este caso se trata de una convolución porque la función de Green es invariante en el espacio.

Para un estado de independencia temporal, la ecuación de difusión (2.97) queda de la siguiente forma:

$$\Phi(\vec{r})-\frac{1}{\mu_{eff}^2}\nabla^2\Phi(\vec{r})=\frac{S(\vec{r})}{\mu_a} \tag{2.102}$$

Donde, 'μ_{eff}' representa el coeficiente efectivo de atenuación, que depende de las propiedades del material a través del coeficiente de absorción 'μ_a' y la constante de difusión 'D':

$$\mu_{eff}=\sqrt{\frac{\mu_a}{D}}=\sqrt{3\mu_a(\mu_a+\mu'_s)} \tag{2.103}$$

Para una fuente puntual temporalmente independiente, $S(\vec{r})=\delta(\vec{r})$, la solución para la ecuación (2.102) es:

$$\Phi(\vec{r})=\frac{1}{4\pi Dr}e^{-\mu_{eff}r} \tag{2.104}$$

La expresión anterior es la respuesta impulsional temporalmente independiente para las tres dimensiones o la también llamada función de Green para un medio dispersivo homogéneo e infinito.

Para una fuente de luz idealmente isotrópica y resolviendo la ecuación (2.102) para el caso concreto en una sola dimensión, $S(z) = \delta(z)$, se tiene:

$$\Phi_{1D}(z) - \frac{1}{\mu_{eff}^2}\frac{\partial^2 \Phi_{1D}(z)}{\partial^2 z} = \frac{\delta(z)}{\mu_a} \tag{2.105}$$

Nuevamente el resultado anterior se simplifica para el caso de un medio dispersivo, homogéneo e infinito, de la siguiente manera:

$$\Phi_{1D}(z) = \frac{\mu_{eff}}{2\mu_a} e^{-\mu_{eff}|z|} \tag{2.106}$$

La profundidad de penetración se define cuando la razón de fluencia decae a un 63.2% de su valor en el origen, es decir, aquel valor de 'z' que fija el término exponencial a 'e^{-1}':

$$\delta = \frac{1}{\mu_{eff}} \tag{2.107}$$

Se puede comprobar la gran similitud en la forma de la ecuación (2.106) con la ley de Beer-Lambert para medio absorbentes no dispersivos:

$$\Phi_{1D}(z) = \Phi_{1D}(0) e^{-\mu_a|z|} \tag{2.108}$$

La siguiente razón se podría interpretar como la longitud del camino "medio" libre para un medio dispersivo a la profundidad de penetración 'δ':

$$\mu_{eff} \Big/ \mu_a = \sqrt{3(\mu_a + \mu'_s) \Big/ \mu_a} \tag{2.109}$$

Sin embargo, para un medio no dispersivo donde '$\mu_s = 0$', se obtiene $\mu_{eff} = \sqrt{3}\mu_a$, lo que implica erróneamente que el camino "medio" libre del fotón es mayor que la profundidad de penetración para un medio sin dispersión. Este error se produce porque en la teoría de la difusión se debe satisfacer siempre la condición $\mu'_s >> \mu_a$.

2.5.4 Condiciones de contorno

Las condiciones de contorno, para obtener una solución práctica de la propagación de la luz en tejidos biológicos, son una pieza clave que aporta precisión al modelo. Se estudiarán dos casos, uno cuando el índice de refracción está a adaptado con la interfase y el otro cuando esta desadaptado, ver Figura 2.10.

2.5.4.1 Interfase adaptada

Cuando el medio externo no dispersivo y el tejido biológico dispersivo tienen el mismo índice de refracción se dice que la interfase está adaptada. Un ejemplo de adaptación es la frontera entre el agua y la piel, ya que sus índices de refracción son muy próximos. En este tipo de interfaces la luz que incide en la superficie del tejido no es reflejada al medio exterior. Esta condición de contorno es matemáticamente descrita con la expresión que sigue:

$$L(\vec{r},\hat{s},t)=0 \qquad para \qquad \hat{s}\cdot\hat{n}>0 \tag{2.110}$$

Donde:

$\vec{r}$: Vector de posición sobre la frontera.

$\vec{n}$: Vector unitario normal a la frontera, apuntando hacia el medio dispersivo.

En la Figura 2.12 se muestra la representació esquemática de las condiciones de contorno.

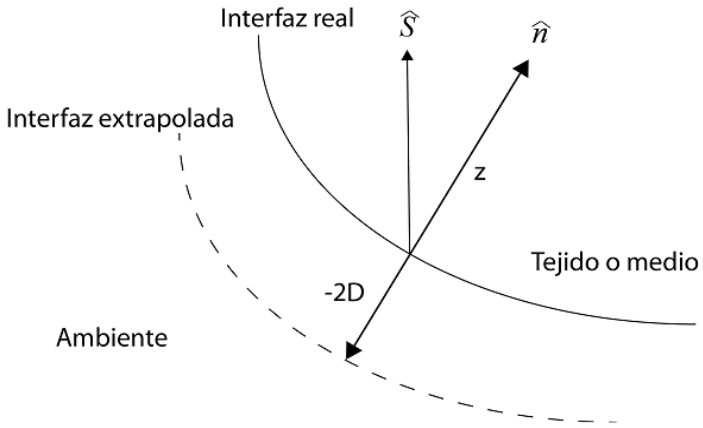


Figura 2.12. Representación esquemática de las condiciones de contorno.

Si el eje de coordenadas en 'z' coincide con '$\vec{n}$', se tiene que $\hat{s}\cdot\hat{n}=\cos\theta$, donde 'θ' es el ángulo polar en la dirección de propagación '$\hat{s}$'. Al no ser negativa la radiancia espectral se cumple:

$$\int_{\hat{s}\cdot\hat{n}>0} L(\vec{r},\hat{s},t)\cdot\hat{s}\cdot\hat{n}\cdot\partial\Omega=0 \tag{2.111}$$

Esta expresión significa que la integral direccional de la radiancia espectral hacia el medio dispersivo es nula. En la aproximación de difusión la condición de contorno queda:

$$\Phi(\vec{r},t)+2\vec{J}(\vec{r},t)\cdot\hat{n}=0 \tag{2.112}$$

Haciendo uso de la ley de Flick, ecuación (2.93), y sustituyendo en la expresión anterior, obtenemos:

$$\Phi(\vec{r},t)-2D\nabla\Phi(\vec{r},t)\cdot\hat{n}=0 \tag{2.113}$$

o

$$\Phi(\vec{r},t)-2D\frac{\partial\Phi(\vec{r},t)}{\partial z}=0 \tag{2.114}$$

Esta condición de contorno se clasifica matemáticamente dentro de la categoría de condiciones de contorno homogéneas de Cauchy, porque la combinación lineal de la razón de fluencia y su derivada normal sobre la frontera es nula. Usando el desarrollo en series de Taylor de primer orden, se obtiene:

$$\Phi(z=-2D,t)=\Phi(z=0,t)-2D\left.\frac{\partial\Phi(\vec{r},t)}{\partial z}\right|_{z=0}=0 \tag{2.115}$$

Esto significa que la razón de fluencia para $z = -2D$ es aproximadamente cero. Se puede extrapolar la frontera a $z_b = -2D$, donde la razón de fluencia se anula. Esta condición de contorno matemáticamente de clasifica dentro de la categoría de condiciones de contorno homogéneas de Dirichlet, ya que la razón de fluencia en la interfaz es nula.

2.5.4.2 Interfase no adaptada

Pertenecen a este tipo aquellos casos en el que la interfase ambiente – medio dispersivo tienen diferente índice de refracción. Es el ejemplo entre la interfase aire – tejido. En este caso las condiciones de contorno se modifican debido a las reflexiones de Fresnel:

$$\Phi(\vec{r},t) - 2C_R D \nabla\Phi(\vec{r},t)\cdot\hat{n} = 0 \tag{2.116}$$

o

$$\Phi(\vec{r},t) - 2C_R D \frac{\partial\Phi(\vec{r},t)}{\partial z} = 0 \tag{2.117}$$

Donde:

$$C_R = \frac{1+R_{eff}}{1-R_{eff}} \tag{2.118}$$

El coeficiente de reflexión efectivo representa el porcentaje de radiancia que sale hacia exterior integrada sobre todas las direcciones que apuntan al medio externo, de tal manera, que es convertida en radiancia entrante integrada sobre todas las direcciones que apuntan al medio dispersivo. Se puede calcular con la siguiente expresión:

$$R_{eff} = \frac{R_\Phi + R_J}{2 - R_\Phi + R_J} \tag{2.119}$$

Donde:

$$R_\Phi = \int_0^{\pi/2} 2\sin\theta\cdot\cos\theta\cdot R_F\cdot\cos\theta\cdot\partial\theta \tag{2.120}$$

$$R_J = \int_0^{\pi/2} 3\sin\theta\cdot(\cos\theta)^2\cdot R_F\cdot\cos\theta\cdot\partial\theta \tag{2.121}$$

$$R_F(\cos\theta) = \frac{1}{2}\left(\frac{n_{rel}\cos\theta' - n_{rel}\cos\theta}{n_{rel}\cos\theta' + n_{rel}\cos\theta}\right)^2 + \frac{1}{2}\left(\frac{n_{rel}\cos\theta - n_{rel}\cos\theta'}{n_{rel}\cos\theta + n_{rel}\cos\theta'}\right)^2 \quad para \quad 0 \le \theta < \theta_c \tag{2.122}$$

$$R_F(\cos\theta) = 1 \quad para \quad \theta_c \le \theta \le \frac{\pi}{2} \tag{2.123}$$

El ángulo de incidencia se determina con la expresión:

$$\theta = \cos^{-1}(\hat{s} \cdot \hat{n}) \tag{2.124}$$

La ley de Snell-Descartes determina el ángulo de refracción:

$$\theta' = \sin^{-1}(n_{rel} \cdot \sin\theta) \tag{2.125}$$

Donde el índice de refracción relativo el porcentaje entre el índice del medio dispersivo y el del ambiente. El ángulo crítico viene dado por:

$$\theta_C = \sin^{-1}\frac{1}{n_{rel}} \tag{2.126}$$

Del mismo modo que en el caso de interfase adaptada, la distancia entre la frontera real y la extrapolada es:

$$z_b = -2C_R D \tag{2.127}$$

2.5.5 Modelo híbrido de Monte Carlo y teoría de difusión

El método de Monte Carlo y la teoría de difusión tienen atributos complementarios para modelar la propagación de fotones en un medio turbio y de alto albedo. El método de Monte Carlo es preciso pero su eficiencia computacional es baja, mientras que la teoría de difusión es menos precisa pero muestra una eficiencia computacional mayor. Ante esta situación se ha desarrollado un modelo híbrido que combina las ventajas de ambos métodos. Así, el modelo híbrido requiere tiempos de computación hasta dos órdenes de magnitud menores que el método de Monte Carlo, mejorando cualitativamente los resultados de la teoría de difusión.

La conversión precisa del haz incidente a una fuente de luz emisora isótropa a una cierta profundidad dentro del tejido puede mejorar la precisión de la teoría de difusión. Tal conversión puede ser obtenida mediante el método de Monte Carlo. Esta combinación entre el método de Monte Carlo y la teoría de difusión se conoce como Modelo Híbrido.

En la fase inicial llevada a cabo mediante el método de Monte Carlo, el haz incidente es transformado en una fuente isótropa. Debido a que la teoría de difusión es poco precisa cuando los fotones se encuentran entre la interfase medio externo - tejido y una cierta profundidad crítica z_c, ver Figura 2.13, el comportamiento de los fotones se modela por el método de Monte Carlo hasta superar la profundidad crítica.

La fase inicial del modelo híbrido se basa en el método de Monte Carlo descrito es este capítulo. La idea consiste en utilizar este método hasta que el fotón supere esta profundidad crítica, momento en el cual se cambia de modelo y se aplica la teoría de difusión. En este momento el paquete de fotones pasa a considerarse una fuente de luz isotrópica.

La conversión está basada en una relación se similitud que convierte el medio dispersivo anisotrópico en isotrópico, conservando el coeficiente de *scattering* reducido. Después de tomar el paso 'l_t'', el paquete de fotones

interactúa con el medio dispersivo isotrópico según el albedo de propagación del medio 'a''. Reduciendo el peso por el factor '$1-a$'' debido a la absorción, el paquete de fotones experimenta un esparcimiento isotrópico. En este momento el paquete de fotones esparcido pasa a ser una fuente isotrópica puntual. El peso de los fotones se incorpora directamente a la función que representa la fuente de luz, $S(r,z)$, en el modelo de difusión.

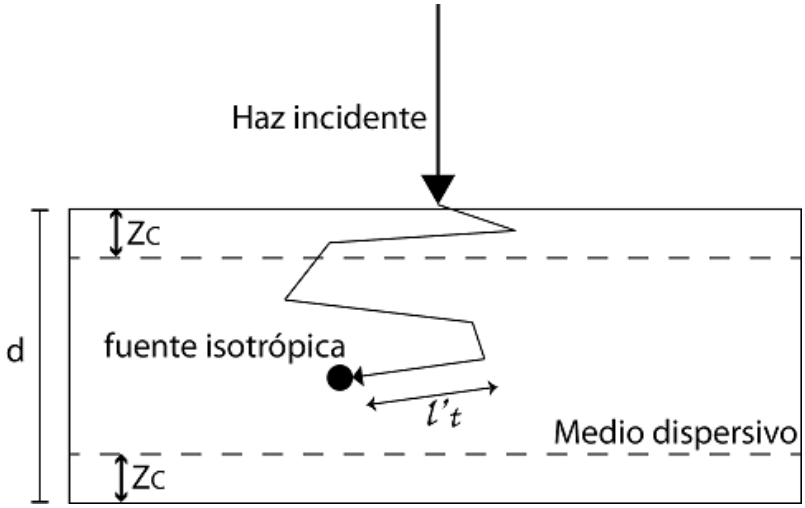


Figura 2.13. Ilustración donde se representa la transformación de un paquetes de fotones a una fuente isotrópica, momento en el que se cambia de modelo de Monte Carlo a híbrido. El último paso es 'l'_t' la longitud que debe recorrer el paquete de fotones para ser transformada en una fuente puntúan isotrópica.

2.6 Mecanismos de interacción luz tejido biológico

Existe una gran variedad de mecanismos de interacción cuando se aplica luz láser en el tejido biológico. De hecho, depende de las características de los tejidos biológicos así como de los parámetros del láser para comprender la gran diversidad de los mecanismos de interacción. Algunas de las propiedades ópticas más importantes en cuanto a los tejidos biológicos se refiere, son los coeficientes de reflexión, absorción y esparcimiento que ya se discutieron en el tema anterior. Todos ellos juntos, determinan la transmisión total del tejido a una cierta longitud de onda. Otras propiedades térmicas de los tejidos – como la conducción de calor y la capacidad de calor – serán tratadas en este apartado.

Por otra parte, los parámetros del láser como la longitud de onda, el tiempo de exposición, la energía aplicada, el tamaño del punto focal, la densidad de energía y la densidad de potencia también serán tratados, siendo el más crucial el parámetro del tiempo de exposición cuando se selecciona un tipo de interacción.

Durante las primeras décadas desde la invención del láser por Maiman (1960), se llevaron a cabo muchos estudios con el fin de investigar los posibles efectos de la interacción entre los sistemas láser y los distintos tipos de tejido biológicos. Aunque la cantidad de posibles combinaciones para todos los

parámetros existentes es ilimitada, hoy en día se clasifican los tipos de interacción principalmente en cinco categorías. Estas son las interacciones fotoquímicas, interacciones térmicas, fotoablación, ablación inducida por plasma y fotorruptura.

En la Figura 2.14 podemos ver un mapa doble-logarítmico con los cinco tipos básicos de interacción, donde el eje de ordenadas expresa la densidad de potencia o irradiancia en W/cm^2y en el eje de abcisas, el tiempo de exposición en segundos. También se muestran dos diagonales que representan la densidad de energía característica para ver el fenómeno comentado anteriormente.

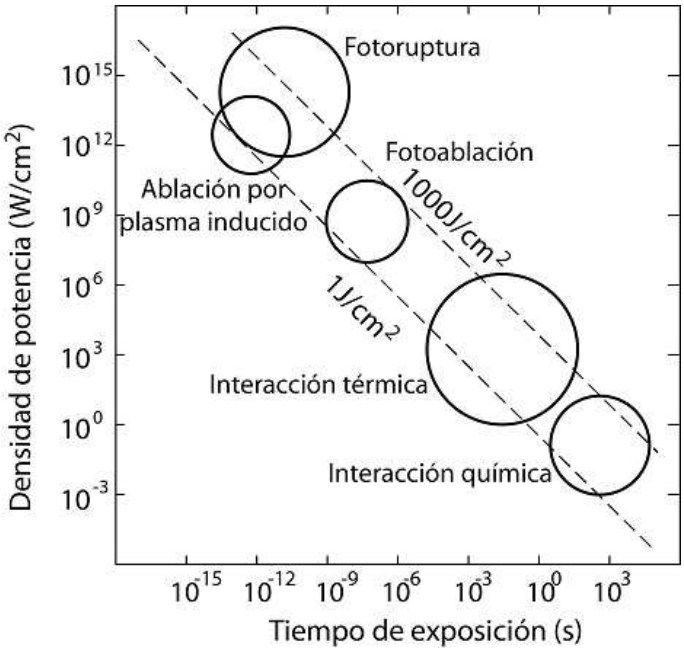


Figura 2.14. Mapa de las interacciones láser-tejido.

Como podemos ver en la Figura 2.14 anterior, la correlación recíproca entre la densidad de potencia y el tiempo de exposición demuestra que se requiere aproximadamente la misma densidad de energía para cualquier tipo deseado de interacción, con lo cual recalcamos que el tiempo de exposición es el parámetro principalmente responsable de la variedad de los mecanismos de interacción.

Tipos de interacción adyacentes no pueden ser siempre estrictamente separados. Como se puede apreciar, los efectos térmicos pueden desempeñar un papel importante durante la interacción fotoquímica, e incluso pulsos láseres ultracortos pueden tener un aumento de la temperatura si se aplica en tasas de repetición superiores a alrededor de 10-20 Hz, dependiendo del láser.

2.6.1 Interacción fotoquímica

Este tipo de interacción se deriva de observaciones empíricas en las que la luz puede inducir efectos y reacciones químicas dentro de macrocélulas y tejidos. Uno de los ejemplos más populares es el efecto natural de la liberación de energía en la fotosíntesis. En el campo de la medicina láser, los mecanismos

de interacción fotoquímicos juegan un papel significativo durante la terapia fotodinámica (PDT) [Sal2012]. La bioestimulación es normalmente atribuida a las interacciones fotoquímicas aunque este hecho no está científicamente comprobado.

Las interacciones fotoquímicas tienen lugar a densidades muy bajas de potencia (normalmente $1\,W/c\,m^2$) y tiempos de exposición largos que van desde segundos hasta la onda continua. Estos parámetros del láser hay que seleccionarlos con cuidado ya que determinan la radiación que llega al interior del tejido. En la mayoría de los casos, se utilizan longitudes de onda en el rango visible, debido a su eficiencia y sus altas profundidades ópticas de penetración.

2.6.2 Interacción térmica

El término interacción térmica representa un gran grupo de tipos de interacción donde el aumento de temperatura local es el parámetro significativo. Los efectos térmicos pueden ser inducidos por láseres de onda continua o láseres pulsados. Si bien los procesos fotoquímicos a menudo se rigen por un camino de reacción específico, los efectos térmicos en general tienden a ser indeterminados de acuerdo con Parrish y Deutsch (1984). Sin embargo, dependiendo del valor de la duración y el pico de la temperatura lograda en el tejido, diferentes efectos como la coagulación, vaporización, carbonización y la fusión, pueden ser distinguidos. En las siguientes secciones, estos efectos se visualizarán con fotografías tomadas ya sea con microscopía de luz o electrónica de barrido (SEM) y serán explicados más al detalle. En el capítulo siguiente el análisis se centra en este tipo de interacción.

2.6.2.1 Coagulación

En la Figura 2.15*,* podemos ver el aspecto histológico de tejido coagulado. En el primer caso, se muestra tejido uterino coagulado mediante un láser de onda continua Nd: YAG. En una sección histológica, podemos detectar fácilmente, mediante el uso de hematoxilina y eosina, el área coagulada. El tejido coagulado aparece significativamente más oscuro que otros tejidos. En la segunda fotografía, podemos ver una córnea extirpada, a la que se la han aplicado 120 pulsos con un láser Er: YAG. Una vez más, las temperaturas alcanzan al menos 60ºC y el tejido coagulado se necrosa.

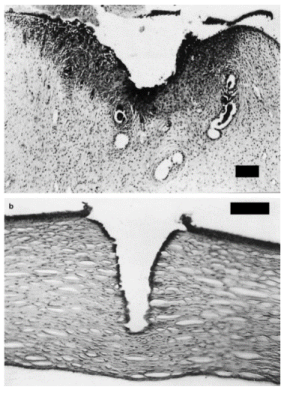


Figura 2.15. a) Coagulación de un tejido con láser Na: YAG b) Coagulación de una córnea con láser Er: YAG. [Nie1996]

2.6.2.2 Vaporización

La vaporización es otro ejemplo importante de efecto térmico. En la Figura 2.16, podemos ver un diento expuesto a 20 pulsos de un láser Er: YAG. Durante el proceso de ablación, se retiraron capas completas de sustancia dental dejando estructuras similares a una escalera. Esto se debe a la existencia de las llamadas estrías de Retzius que son capas con un alto contenido de moléculas de agua. El agua absorbe fuertemente el Er: YAG, lo que conduce a la vaporización dentro de estas capas. Al aumentar la presión inducida, el agua intenta expandirse en volumen, y conduce a microexplosiones localizadas como se puede ver en la segunda imagen. La vaporización también es conocida como un efecto termomecánico debido a la acumulación de presión en cuestión. La ablación resultante se denomina descomposición térmica y debe distinguirse de la fotoablación de la que hablaremos más adelante.

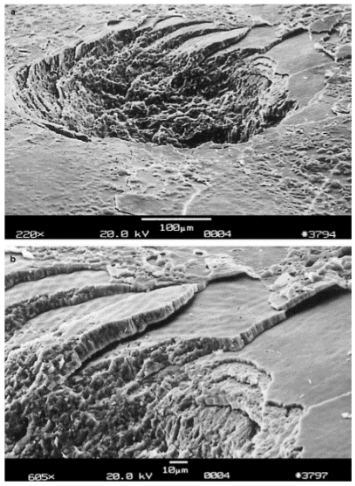


Figura 2.16. Efecto de la vaporización en un diente con láser Er: YAG. [Nie1996]

2.6.2.3 Carbonización

La carbonización se puede ver en la Figura 2.17. La imagen superior muestra la carbonización de una muestra de piel que se expuso a un láser de onda continua con el fin de tratar la metástasis. En este caso, se aplicó demasiad energía y se produjo la carbonización. Así, la temperatura local del tejido expuesto se incrementó drásticamente, llegando a temperaturas aproximadas de 100ºC y comenzando la carbonización cuando se libera el carbono y se ennegrece la piel. En la segunda foto, se observa un diente expuesto al mismo tipo de láser, en el que también se ha llegado a la carbonización. Para aplicaciones médicas, la carbonización, es un efecto que debe evitarse en cualquier caso ya que el tejido se necrosa a temperaturas más bajas sin necesidad de llegar a temperaturas a las que se produce este efecto.

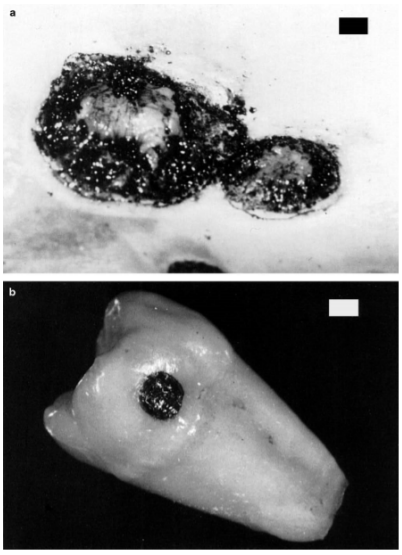


Figura 2.17. La carbonización de una muestra de piel y un diente, ambas con un láser de onda continúa. [Nie1996]

2.6.2.4 Fusión

La Figura 2.18 muestra la exposición de un diente después de 100 pulsos con un láser de Ho: YAG. En la primera imagen se pueden apreciar varias grietas que se originan a partir de la tensión térmica inducida por un gradiente de temperatura local a través de la superficie del diente. El borde de la zona de interacción, se muestra ampliado en la fotografía de abajo, donde se observan burbujas de gas similares a la solidificación de la lava. La temperatura alcanzada es superior a los 100ºC y a esa temperatura se ha conseguido fundir la sustancia dental que se constituye principalmente de hidroxiapatita, un compuesto químico de calcio y fosfato.

Como hemos podido ver, la temperatura es sin duda un parámetro fundamente de todas las interacciones térmicas entre los tejidos y el láser. Con el fin de predecir la respuesta térmica, es necesario un modelo de distribución de la temperatura en el interior del tejido a tratar.

La extensión espacial y el grado de daño a los tejidos dependen principalmente de la magnitud, el tiempo de exposición y la ubicación del calor depositado en el interior del tejido. No sólo son importantes las características del láser tales como la longitud de onda, densidad de potencia, tiempo de exposición, tamaño del punto y tasa de repetición, también los coeficientes de absorción y esparcimiento y las propiedades térmicas de los tejidos como la capacidad de calor y conductividad térmica son importantes.

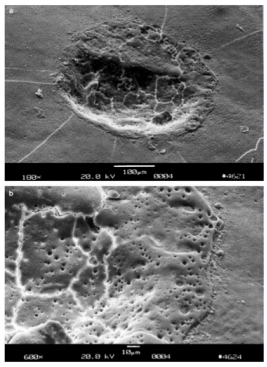


Figura 2.18. Fusión de un diente mediante un láser Ho: YAG. [Nie1996]

En el rango visible, así como en el UV, el espectro de absorción del agua es extremadamente pequeño, dependiendo la absorción en esta sección del espectro del contenido de macromoléculas tales como la melanina y la hemoglobina. Sin embargo, hacia el rango IR del espectro, las moléculas de agua son los absorbentes dominantes y aumentando varios órdenes de magnitud.

La generación de calor está determinada por los parámetros de láser y las propiedades del tejido óptico, siendo las principales la irradiancia, el tiempo de exposición y el coeficiente de absorción, siendo este en sí, una función de la longitud de onda del láser. El transporte de calor está exclusivamente caracterizado por las propiedades de los tejidos térmicos tales como la conductividad térmica y la capacidad calorífica. Efectos de calor, por último, dependen del tipo de tejido y la temperatura alcanzada en el interior.

2.6.2.5 Efectos del calor

Generalmente se predice la distribución espacial y temporal de la temperatura en el interior del tejido muy bien si su valor inicial y las condiciones de contorno son apropiadas. En general, los valores de las temperaturas alcanzables pueden ser estimados.

Si suponemos una temperatura corporal de 37ºC, no se observan efectos cuantificables, al igual que a una temperatura 5ºC superior. El mecanismo por el cual el tejido se ve afectado térmicamente se puede atribuir a los cambios de conformación de las moléculas. A temperaturas de 42-50ºC, se produce una hipertermia que destruye los enlaces y altera la membrana. Si se mantiene el cuerpo a esta temperatura durante varios minutos, un porcentaje significativo del tejido se someterá a necrosis. Más allá de 50ºC, se observa una reducción medible en la actividad de la enzima, lo que provoca una reducción de la transferencia de energía dentro de la célula y la inmovilidad de la célula. Por otra parte, ciertos mecanismos de recuperación de la célula se desactivan, reduciéndose la fracción de células aún más.

A 60ºC se produce la desnaturalización de proteínas y colágeno, lo que conduce a la coagulación del tejido y necrosis de las células. A temperaturas más altas de 80ºC, la permeabilidad de la membrana se incrementa drásticamente y se destruye el equilibrio de las concentraciones químicas.

A 100ºC, las moléculas de agua contenidas en la mayoría de los tejidos comienzan a vaporizar. La vaporización es ventajosa, ya que el vapor generado

se lleva el exceso de calor y ayuda a prevenir cualquier aumento adicional de la temperatura del tejido adyacente. Debido al gran aumento de volumen durante esta fase, las burbujas de gas que se forman inducen roturas mecánicas y descomposición térmica de los fragmentos de tejido. Al superar los 100ºC de temperatura, se lleva a cabo la carbonización, que se observa debido al ennegrecimiento del tejido adyacente y el escape de humo. Y a 300ºC aproximadamente, tiene lugar la fusión, dependiendo del tejido tratado.

En general, la temperatura exacta de la aparición de la necrosis celular es difícil de determinar. No sólo la temperatura alcanzada es significativa, sino que también la duración temporal de esta temperatura, juega un papel fundamental para la inducción de daño irreversible. Cuando se alcanzan valores por encima de los 60ºC, se produce la coagulación y las células de los tejidos irradiados se vuelven necróticas.

La radiación láser actúa térmicamente si las densidades de potencia son superiores a $10\,W/c\,m^2$ y su duración de radiación o pulso de onda continua es superior a 1 µs. Los láseres típicos de coagulación son Nd: YAG o láser de diodo. En el caso de la vaporización, los láseres de CO_2 son los utilizados, ya que poseen un corte preciso de los tejidos. Y para el caso de la carbonización y la fusión, se puede usar cualquier tipo de láser si se proporciona densidades de potencia y duraciones de exposición suficientes.

Con frecuencia, no sólo uno sino varios efectos térmicos son inducidos en el tejido biológico, en función de los parámetros del láser. Estos efectos pueden variar de la carbonización a la hipertermia con unos pocos de milímetros de penetración en el tejido. Sin embargo, en la mayoría de las aplicaciones, sólo se dirigen a un efecto específico. Por lo tanto, la evaluación cuidadosa de los parámetros del láser es esencial, ya que se puede distinguir entre daño tisular reversible o irreversible. La carbonización, vaporización y coagulación son procesos irreversibles, debido a que inducen daños irreparables. La hipertermia, sin embargo, puede llegar a ser un proceso reversible dependiendo del tipo de parámetros del tejido y del láser. En la Figura 2.19 podemos ver que la temperatura crítica para la necrosis de las células, se determina por el tiempo de exposición, diferenciando los efectos reversibles de los irreversibles. Por lo tanto, la energía de exposición, el volumen de la exposición y la duración de la exposición, determinan el grado y la extensión del daño tisular.

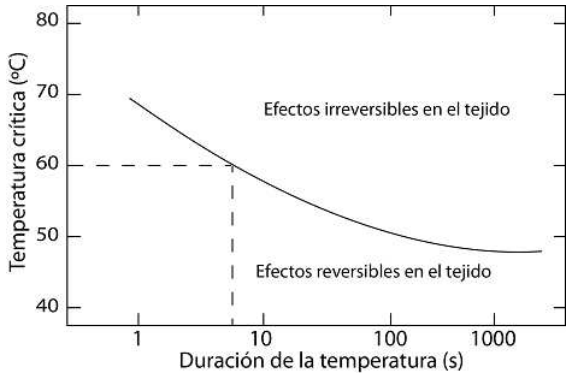


Figura 2.19. Diferenciación de los efectos reversibles de los irreversibles

En la Figura 2.20 podemos ver la coincidencia de varios procesos térmicos y la ubicación y extensión espacial de cada uno de ellos, que depende de la temperatura alcanzada localmente durante y después de la exposición láser.

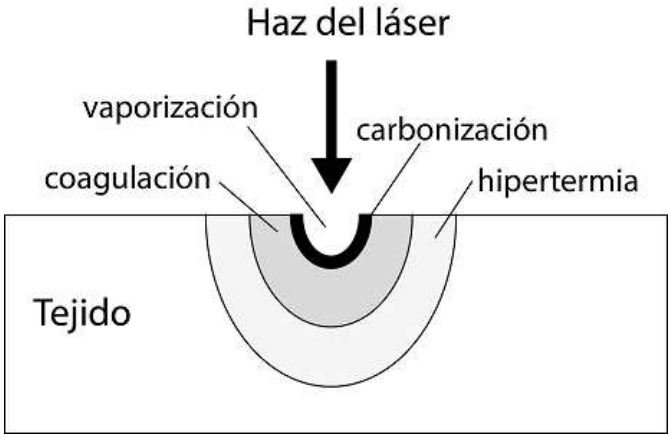


Figura 2.20. Diferentes efectos posibles ante una radiación láser.

2.6.3 Fotoablación

En la Figura 2.21, se muestra la sección transversal de una córnea que ha sido expuesta a un láser excímero de ArF. La extracción de tejido se realizó de una manera muy limpia y exacta sin ningún indicio de daño térmico tales como coagulación o vaporización. En su lugar, la evidencia se encuentra en que el tejido fue "grabado" de forma muy precisa. Este tipo de mecanismo de interacción entre la luz UV y el tejido se llama fotoablación.

La fotoablación fue descubierta por primera vez por Srinivasan y Mayne-Banton (1982). Ellos lo identifican como foto-descomposición ablativa, lo que significa que el material se descompone cuando se expone a la radiación láser de alta intensidad. Los valores típicos del umbral de este tipo de interacción son 10^7-10^8 W/cm^2 para una duración del pulso láser en el rango de los nanosegundos. La profundidad de ablación, es decir, la profundidad de la eliminación del tejido por impulso, está determinada por la energía de impulso hasta un cierto límite de saturación. La geometría del patrón de ablación en sí está definida por los parámetros espaciales del haz del láser. Las principales ventajas de esta técnica de ablación se encuentran en la precisión del proceso de grabado como se demuestra en la Figura 3.9, su excelente previsibilidad, y la falta de daño térmico al tejido adyacente.

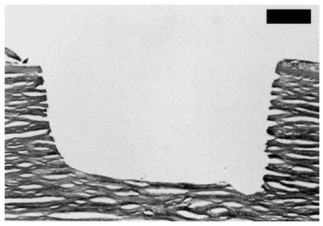


Figura 2.21. Fotoablación de tejido corneal lograda con un láser excimer ArF (duración del impulso: 14 ns, la densidad de energía: 180 mJ/cm2, un bar: 100 micras). [NIE 2004]

Hoy en día, la fotoablación es una de las técnicas más exitosas para la cirugía refractiva corneal, cuando se modifica el poder refractivo de la córnea en la miopía, la hipermetropía o el astigmatismo

Sólo los fotones láser UV (normalmente láser excimer) proporcionan una energía suficiente para producir una disociación en el tejido que lleve a la ablación. Por lo tanto, el mecanismo de interacción de la fotoablación se limita a la aplicación de la luz UV.

2.6.4 Ablación inducida por plasma

Cuando se obtienen densidades de potencia superiores a 10^{11} W/cm^2 en los sólidos y líquidos o 10^{14} W/cm^2 en el aire se produce un fenómeno conocido como colapso óptico. Este efecto se demuestra en la Figura 2.22. Un pulso láser con duración de 30 ps proveniente de un láser Nd: YLF Q-switched y amplificado fue enfocado en un diente humano extraído. Una chispa de plasma brillante, apuntando hacia la fuente láser, es claramente visible. Cuando se aplican varios impulsos de láser se escucha un ruido típico de chisporroteo que se repite a la frecuencia de los pulsos.

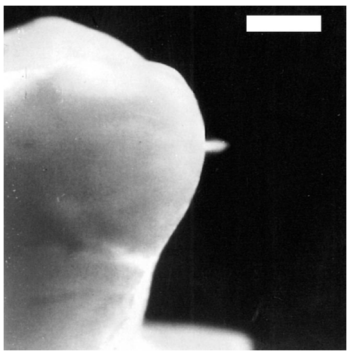


Figura 2.22. Efecto del plasma inducido por láser en la superficie del diente causado por un solo pulso de láser Nd: YLF (duración del pulso: 30 ps, energía del pulso: 1 mJ). Con estos parámetros se obtiene una densidad de potencia de aproximadamente 5x10^{12} W/cm2. [NIE 2004]

Por medio del plasma inducido por ablación, se puede lograr una extracción de tejido muy limpia, bien definida y sin evidencias de daño térmico o mecánico siempre que se elijan los parámetros adecuados para el láser. En las siguientes imágenes damos fe de ello tanto para tejidos blandos como duros.

2.6.5 Fotorruptura

Los efectos físicos asociados con la ruptura óptica son la formación de plasma y la generación de ondas de choque. Si la ruptura se produce dentro de los tejidos blandos o fluidos, se crea también la cavitación y la formación de chorros. Sin embargo, cuando se habla de ablación inducida por plasma, no tenemos en cuenta ninguna de los efectos secundarios del plasma. A energías de pulso más altas (y, por tanto, energías más altas de plasma) las ondas de choque y otros efectos secundarios mecánicos se vuelven más importantes, e incluso podría determinar el efecto global sobre el tejido. Principalmente, esto es debido al hecho de que los efectos mecánicos están a escala lineal respecto a

la energía absorbida. Luego, debido al impacto mecánico, el término disrupción es más apropiado.

La cavitación es un efecto que se produce cuando se enfoca el haz del láser no en la superficie de un tejido, sino dentro del tejido. Por ejemplo, en la Figura 2.23 se ve la cavitación dentro de una córnea humana. Las burbujas de cavitación son vapores gaseosos, principalmente vapor de agua y óxidos de carbono, que finalmente se difunden de nuevo en el tejido circundante.



Figura 2.23. Burbujas de cavitación en una córnea humana provocada por un láser de femtosegundos y 1053 nm de longitud de onda [Www07]

La fotodisrupción se ha convertido en una herramienta bien establecida de la cirugía mínimamente invasiva (MIS), desde que se introdujo por Krasnov (1973). Dos de las aplicaciones más importantes de la interacción fotodisruptiva son la capsulotomía posterior de la lente (con frecuencia siendo necesaria después de la cirugía de cataratas) y la litotricia inducida por láser en los cálculos urinarios.

Puesto que ambos mecanismos de interacción (fotodisrupción así como ablación inducida por plasma), se basan en la generación de plasma no siempre es fácil de distinguir entre estos dos procesos. La Figura 2.24 muestra la posible distinción de ambos efectos en función de la duración del pulso láser.

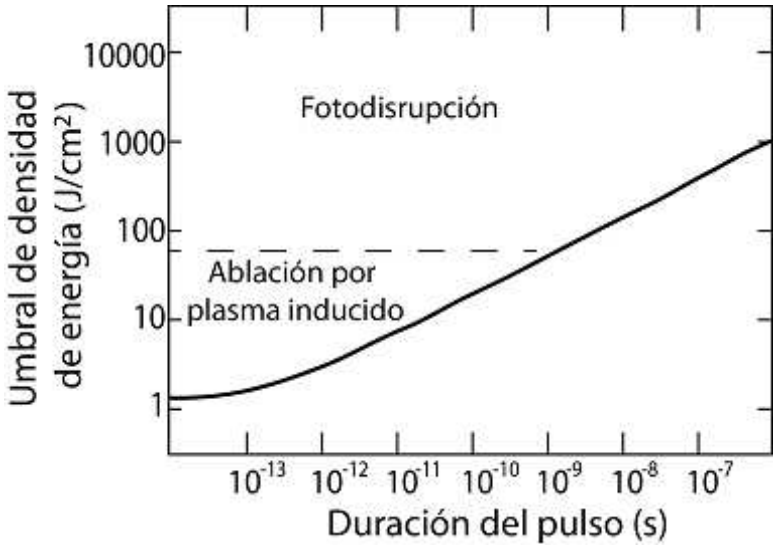


Figura 2.24. Distinción de ablación inducida por plasma y fotodisrupción según la densidad de energía aplicada.

2.7 Conclusiones

En este capítulo se han revisado los mecanismos de interacción posibles cuando la radiación óptica se propaga por un medio biológico. En primer lugar se han descrito las propiedades ópticas de dichos medios. Los tejidos biológicos blandos se pueden ver a grandes rasgos como un material que consiste en células que residen y se adhieren a una matriz extracelular, y la mayoría de estos tejidos están dominados por agua (55-99%) y colágeno (0-35%). La ventana terapéutica es la región espectral donde los tejidos biolóigicos presentan habitualmente baja absorción, lo que es de gran relevancia en aplicaciones que requieren cierta profundidad.

La descripción matemática de las características de la absorción y el esparcimiento de la luz puede realizarse de dos maneras diferentes: mediante la teoría analítica o la teoría del transporte. Esta segunda se usa ampliamente para tratar las interacciones entre la radiación óptica y los distintos tipos de tejido, ya que mediante experimentos se demuestra que las predicciones son satisfactorias. La mayoría de las complicaciones en la solución de la ecuación de transporte de la radiación surgen de tratar con las interfases del tejido, los aspectos geométricos de los mismos y los parámetros de las fuentes de luz. Debido a esto, para obtener soluciones prácticas a la propagación de la luz en medios turbios se acude a métodos numéricos. El método más usado es el de Monte Carlo, mediante el que se traza la ruta de cada fotón paso a paso. La trayectoria del fotón se calcula mediante funciones con argumentos aleatorios. La distribución de la luz en el tejido será más exacta cuanto mayor sea el número de fotones del estudio.

El método de Monte Carlo es preciso pero su eficiencia computacional es baja, mientras que la teoría de difusión es menos precisa pero muestra una eficiencia computacional mayor. Ante esta situación se ha desarrollado un modelo híbrido que combina las ventajas de ambos métodos. Así, el modelo híbrido requiere tiempos de computación hasta dos órdenes de magnitud menores que el método de Monte Carlo, mejorando cualitativamente los resultados de la teoría de difusión.

Cuando se aplica radiación láser a un tejido biológico se producen una serie de interacciones fotoquímicas, térmicas e incluso ablativas que provocan cambios en los tejidos biológicos. Entre los efectos que provocan estas interacciones se encuentra la ablación inducida por plasma, causada por la ionización de los fotones. Ésta permite una extracción de tejido muy limpia, bien definida y sin evidencias de daño térmico o mecánico siempre que se elijan los parámetros adecuados para el láser. Estos efectos serán tratados en profundidad en los capítulos siguientes.

Parte III

Técnicas de tratamiento óptico de tejidos biológicos

Esta tercera parte se divide en dos capítulos que se corresponden con las dos técnicas ópticas analizadas. El capítulo 3 trata sobre la Termoterapia aplicada a tejidos biológicos. En él se analiza el efecto termo-óptico que produce la interacción luz-tejido, y se predice la distribución térmica y la del posible daño térmico en función de los parámetros del tratamiento. El objetivo es conseguir una adecuada planificación del mismo, maximizando su eficacia y minimizando los efectos nocivos colaterales, bien al mismo tejido o bien a tejidos sanos adyacentes. El capítulo 4 analiza la Ablación Láser. Se analizan los mecanismos y efectos involucrados en este complejo mecanismo quirúrgico. Se estudian los diferentes modelos de foto-ablación, se selecciona el más idóneo para trabajar en el contexto clínico y se aplica a tejido estomacal con diferentes patologías.

Capítulo 3. Interacción opto-térmica en tejidos biológicos

3.1 Introducción

De entre todas la interacciones entre la radiación óptica y los tejidos biológicos tratadas en el capítulo 2, la interacción opto-térmica es una de las fundamentales, ya que siempre tiene lugar, en mayor o menor medida. En el caso particular de este trabajo de tesis, el análisis de la relevancia de la interacción opto-térmica es del máximo interés, por cuanto podría dar lugar a fenómenos como la hipertermia. En este caso, la aplicación del proceso de terapia láser daría lugar a la aparición de efectos de daño térmico no deseados, bien al propio tejido o a tejido sano adyacente.

Comprender los mecanismos de transferencia de calor que suceden en los biomateriales requiere el conocimiento de las propiedades térmicas de los tejidos biológios, así como de las tasas de perfusión. Las aplicaciones de la transferencia de biocalor incluyen procesos de quemado de heridas, criopreservación, crioprotección, angioplastia láser, termografía o electrocirugía. Ya que muchas funciones biológicas dependen de la temperatura, la conductividad y la difusividad térmica juegan un papel importante en la comprensión de los fenómenos fisiopatológicos y patofisiológicos que se producen al aplicar radiación láser en un tejido biológico.

En este capítulo se describen en primer lugar las propiedades térmicas básicas de los tejidos biológicos, necesarias para la adecuada consideración de la distribución de la energía calorífica. Con objeto de conocer la distribución de temperatua resultante es preciso recurrir a la ecuación del biocalor, que se presenta en la sección 3. La interacción térmica puede dar lugar a la aparición de daño térmico no deseado, lo que se analiza en la sección 4. Por último se lleva a cabo la aplicación a la distribución de temperatura en tejido gastrointestinal, particularmente en colon sano.

3.2 Propiedades térmicas de los tejidos biológicos

3.2.1 Parámetros fundamentales

El transporte de energía térmica en tejidos vivos es un proceso complejo que involucra muchos mecanismos físicos que incluyen la conducción, la convección, la radiación, el propio metabolismo del cuerpo, la evaporación y el cambio de fase.

3.2.2.1 Conductividad térmica

La conductividad térmica, k, se define como la capacidad de un objeto para conducir el calor cuando lo sometemos a un gradiente de temperatura entre dos de sus superficies. En un modelo de tipo plano (por ejemplo las primeras capas de la piel), en estado estacionario el flujo de calor a través de un objeto sólido viene dado por:

$$q = \frac{dQ}{dt} = -kA\frac{\Delta T}{\Delta L} \tag{3.1}$$

Donde Q es la energía térmica, q es el flujo de calor, k es la conductividad térmica del objeto, A es el área de la superficie del objeto, y ΔT/ΔL es el gradiente de temperatura a través del objeto (Figura 3.1). El signo negativo se debe a la segunda ley de la termodinámica que indica que el calor fluye desde el lado caliente hacia el lado frío.

Si se asume una superficie cilíndrica (por ejemplo para el caso de una arteria) el estado estacionario del flujo de calor a través de un área determinada viene dado por:

$$q = dQ/dt = -2\pi kL\,\frac{\Delta T}{\ln(r_2/r_1)} \tag{3.2}$$

Donde L es la longitud del cilindro, r_2 es el radio exterior y r_1 el radio interno.

La conductividad térmica se expresa en unidades de energía por unidad de longitud, tiempo y diferencia de temperatura $[\mathrm{Wm^{-1}\cdot K^{-1}}]$.

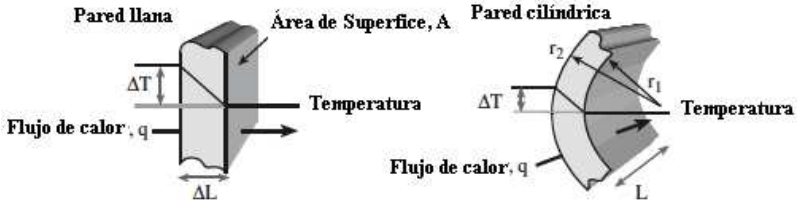


Figura 3.1. Conductividad a través de un medio estacionario.

3.2.2.2 Calor específico

El calor específico, C, determina la cantidad de energía térmica que almacenará un material a una cierta temperatura. Desde la termodinámica, el calor específico se define como el cambio en la entalpía, h, con respecto a la temperatura, T, a presión constante. El calor específico a presión constante está relacionado con su conductividad térmica, difusividad térmica y densidad.

$$\mathrm{C} = \frac{\partial h}{\partial T}\Big|_{\,p} = \frac{k}{\rho\alpha} \tag{3.3}$$

Para un objeto con propiedades homogéneas a temperatura constante, la energía térmica total es función de su densidad, calor específico, volumen y temperatura absoluta.

$$\mathrm{Q} = \rho\mathrm{CVT} = \frac{k}{\alpha} \tag{3.4}$$

Donde V es el volumen y T es la temperatura en Kelvin.

3.2.2.3 Difusividad térmica

La difusividad térmica, α, se define como la capacidad transitoria de un objeto para conducir el calor cuando se le somete a una variación espacial de temperatura. La ecuación general de conducción es:

$$\frac{\partial}{\partial x}\left(k\frac{\partial T}{\partial x}\right)+\frac{\partial}{\partial y}\left(k\frac{\partial T}{\partial y}\right)+\frac{\partial}{\partial z}\left(k\frac{\partial T}{\partial z}\right)+S=\rho C\frac{\partial T}{\partial t} \tag{3.5}$$

Donde S es la generación interna de calor (W/cm^3), ρ es la densidad del medio y C es el calor específico a presión constante. Asumiendo que la conductividad térmica es homogénea, la ecuación de conducción de calor se puede expresar como:

$$\frac{\partial^2 T}{\partial x^2}+\frac{\partial^2 T}{\partial y^2}+\frac{\partial^2 T}{\partial z^2}+\frac{S}{k}=\frac{1}{\propto}\frac{\partial T}{\partial t} \tag{3.6}$$

Donde

$$\alpha=\frac{k}{\rho C} \tag{3.7}$$

En coordenadas cilíndricas, la ecuación de la conducción es:

$$\frac{\partial^2 T}{\partial r^2}+\frac{1}{r}\frac{\partial T}{\partial r}+\frac{1}{r^2}\frac{\partial^2 T}{\partial \phi^2}+\frac{\partial^2 T}{\partial z^2}+\frac{S}{k}=\frac{1}{\alpha}\frac{\partial T}{\partial t} \tag{3.8}$$

En coordenadas esféricas, la ecuación de la conducción se expresa:

$$\frac{1}{r}\frac{\partial^2}{\partial r^2}(rT)+\frac{1}{r^2\sin\psi}\frac{\partial}{\partial\psi}\left(\sin\psi\frac{\partial T}{\partial\psi}\right)+\frac{1}{r^2\sin\psi}\frac{\partial^2 T}{\partial\phi^2}+\frac{S}{k}=\frac{1}{\propto}\frac{\partial T}{\partial t} \tag{3.9}$$

Si consideramos un medio semiinfinito donde la temperatura inicial es T_i y en el momento cero la temperatura de la superficie se fija a T_s, la solución de la ecuación 3.6 sería:

$$\frac{T(x,t)-T_s}{T_i-T_s}=erf\left(\frac{x}{\sqrt{4\propto t}}\right) \tag{3.10}$$

Donde x es la distancia desde la superficie y erf() se define como:

$$\mathrm{erf}(x)=\frac{2}{\sqrt{\pi}}\int_0^x e^{-u^2}du \tag{3.11}$$

La solución de la ecuación 3.10 es lo que motiva el concepto de longitud característica l= $\sqrt{4\alpha t}$. De hecho, si el grosor del objeto es comparable a su longitud característica, podremos considerarlo semiinfinito y aplicar la ecuación 3.10.

Es importante considerar que el tiempo de difusión es altamente dependiente de la geometría. Para una geometría semiinfinita, el tiempo de difusión viene dado por:

$$\tau = \frac{l^2}{4\alpha} \tag{3.12}$$

3.2.2.4 Perfusión del tejido

Uno de los mecanismos presentes en tejidos biológicos, a diferencia de en materiales en general, en la irrigación sanguínea. El flujo de sangre es el volumen de sangre en movimiento por unidad de tiempo. Normalmente se mide a través de una superficie e incluye dirección y amplitud. En las terminaciones de las arteriolas, de aproximadamente 50-100 µm de diámetro, se produce una transferencia de calor significativa. Desafortunadamente, en un tejido típico hay millones de arteriolas. En consecuencia, los efectos térmicos de estos vasos se agrupan en un parámetro no direccional llamado perfusión. Clínicamente la perfusión se mide a menudo como tasa de volumen de flujo de sangre por masa de tejido, con unidades de $ml_{sangre}/100\ g_{tejido}{\cdot}min$. Sin embargo, cuando se analiza la transferencia de calor, a veces se define la perfusión como la tasa de flujo de masa de sangre por unidad de volumen del tejido:

$$w \equiv \frac{masa_{sangre}}{volumen_{tejido}\, tiempo}\left(g\ cm^{-3}s^{-1}\right) \quad \text{ó} \quad w \equiv \frac{volumen_{sangre}}{masa_{tejido}\, tiempo}\left(\frac{ml}{100}\, g \cdot min\right) \tag{3.13}$$

La perfusión de sangre a través de la red vascular y la distribución local de temperatura son interdependientes. La diferencia de temperatura provoca transporte de calor mediante convección, que altera las temperaturas tanto de la sangre como del tejido. La perfusión es crítica en varios procesos fisiológicos como la termorregulación y la inflamación.

La transferencia de calor convectivo depende de la tasa de perfusión y de la anatomía vascular, que varía ampliamente entre los diferentes tejidos, órganos del cuerpo y patologías.

3.2.2.5 Medida de las propiedades térmicas de los tejidos

Las técnicas de sonda térmica se usan a menudo para determinar la conductividad y la difusividad térmica de los biomateriales [Val1985]. En todas ellas se usa un termistor como fuente de calor o un sensor de temperatura. El calor se introduce en el tejido en una localización determinada y se disipa por conducción a través del tejido y por convección con la perfusión de la sangre. El volumen del tejido sobre el que se realiza la medida depende del área de la superficie del termistor. Se entrega potencia eléctrica simultáneamente al termistor esférico situado en el interior del tejido de interés que se asume es homogéneo en un volumen de al menos 1 ml alrededor de la sonda. Se realizar la medida de la potencia eléctrica y del aumento de temperatura resultante. En medidas in vivo los instrumentos efectivos de medida de las propiedades térmicas consisten en la combinación de la transferencia de calor convectiva y conductiva. Las propiedades térmicas se derivan de las medidas de temperatura y potencia usando ecuaciones que describen la transferencia de calor en el sistema que describe el conjunto tejido/sonda.

La medida de las propiedades térmicas constituye una tarea técnicamente difícil por varios motivos. El primero es que la transferencia de calor incluye conducción, convección, radiación, el influjo del metabolismo del cuerpo, evaporación y cambio de fase, siendo difícil pero necesario desacoplar estos

mecanismos. El segundo es que las interacciones entre sonda y tejido son complejas, y es necesario modelarlos para alcanzar medidas fiables. Al insertar la sonda en un tejido in vivo, es probable que se forme un coágulo de sangre alrededor de ésta debido al trauma mecánico que podría alterar significativamente los resultados. En tercer lugar la estructura del tejido es bastante heterogénea incluso en una muestra. Además, la sonda mide una media espacial de las propiedades del tejido. Desafortunadamente la media espacial es no uniforme. La sonda es más sensible al tejido inmediatamente adyacente. El cuarto punto es que existen diferencias significativas entre muestras con lo que es necesario tener mucho cuidado al extrapolar los resultados. Por último, el quinto punto es que el manejo del tejido es crítico. Las propiedades térmicas dependen de la temperatura y del contenido de agua [Bow1985, Dil2004, Cha1985, Tou1970, Tou1970b, Tou1973, Eck1959, Duc1991]. El flujo de sangre, el agua extracelular, y el metabolismo local son factores que afectan fuertemente a la transferencia de calor en un tejido vivo, pero que son muy difíciles de determinar y controlar experimentalmente.

3.2.2 Propiedades térmicas dependientes de la temperatura

Cuando se modela la transferencia de calor en situaciones donde el rango de temperatura excede los 10ºC, es importante considerar la dependencia de las propiedades térmicas del tejido con la temperatura. Valvano midió las propiedades térmicas del tejido en función de la temperatura usando la constante ΔT con la técnica de calentamiento por termistor previamente descrita [Val1985, Val1987].

Los resultados para tejidos humanos mostrados en la tabla siguiente se obtuvieron de medidas in vitro tomadas a 3, 10 17, 23, 30, 37 y 45ºC.

Tejido	k_0 *mW/cmºC*	k_1 *mW/cm·ºC²*	α_0 *cm²/s*	α_1 *cm²/s·ºC*
Adenocarcinoma de pecho	4.194	0.03911	0.001617	-0.000049
Córtex cerebral	5.043	0.00296	0.001283	0.000050
Grasa del bazo	3.431	-0.00254	0.001321	-0.000002
Hígado	4.692	0.01161	0.001279	0.000036
Pulmón	3.080	0.02395	0.001071	0.000082
Pulmón	4.071	0.01176	0.001192	0.000031
Miocardio	4.925	0.01195	0.001289	0.000050
Pancreas	4.365	0.02844	0.001391	0.000084
Cortex renal	4.989	0.01288	0.001266	0.000055
Médula renal	4.994	0.01102	0.001278	0.000055
Pelvis	4.795	0.01923	0.001329	0.000011
Bazo	4.913	0.01300	0.001270	0.000047

Tabla 3.1 Parámetros de las ecuaciones 3.14 y 3.15 para estimar las propiedades térmicas como función de la temperatura [Val1987].

Los valores k_0, k_1, α_0, and α_1 están relacionados con las propiedades térmicas mediante la temperatura

$$k = k_0 + k_1 T \tag{3.14}$$

$$\alpha = \alpha_0 + \alpha_1 T \tag{3.15}$$

donde la temperatura T está en ºC.

Las propiedades térmicas del tejido congelado son diferentes a las del tejido normal. Valvano también midió las propiedades térmicas del tejido congelado usando la técnica de calentado constante con termistor [Val1988].

Otro factor clave a tener en cuenta de las propiedades térmicas del tejido cuando aplicamos técnicas láser es el contenido de agua del tejido. Cuando calentamos un tejido se van produciendo cambios significativos en las propiedades térmicas así como el tejido va perdiendo agua. Globalmente las características térmicas del tejido se determinan por concentraciones relativas de sus partes constituyentes. Spells encontró una relación lineal entre la conductividad térmica del tejido y el contenido de agua [Spe1990]:

$$k\,(\mathrm{mW/cm^oC}) = 0.54 + 5.73 m_{\mathrm{agua}} \qquad \text{para } m_{\mathrm{agua}} > 0.2 \tag{3.16}$$

donde m_{agua} es la fracción de masa de agua en el tejido. Cooper y Trezek encontraron una relación empírica entre la conductividad térmica y la fracción de masa de agua, proteínas y grasa [Coo1971].

$$\mathrm{k(mW/cm\ ºC)} = \rho \sum_n \frac{k_n m_n}{\rho_n} = \rho = (6.28\mathrm{m}_{agua} + 1.17 m_{proteinas} + 2.31 m_{grasas}) \tag{3.17}$$

También encontraron relaciones similares para el calor específico y la densidad.

$$\mathrm{c(J/gºC)} = \sum_n c_n m_n = (4.2\mathrm{m}_{agua} + 1.09 m_{proteinas} + 2.3 m_{grasas}) \tag{3.18}$$

$$\rho(\mathrm{g/cm^3}) = \frac{1}{\sum_n \frac{m_n}{\rho_n}} = \frac{1}{\mathrm{m}_{agua} + 0.649 m_{proteinas} + 1.227 m_{grasas}} \tag{3.19}$$

3.2.3 Dependencia de la temperatura con la perfusión

La perfusión depende de una variedad amplia de factores, algunos locales al tejido (pH, temperatura, O_2), otros externos pero controlados por el flujo local (sistema parasimpático, hormonas) y algunos afectados indirectamente por el flujo local (ritmo del corazón, presión de la sangre, temperatura de la piel, necesidades de otros órganos, …).

3.3 Ecuación de biocalor

El tejido, como se ha visto anteriormente, cuando es sometido a una radiación láser, experimenta variaciones temporales en sus propiedades. En primer lugar, a nivel molecular, se producen cambios térmicos y fotoquímicos. Más tarde se experimentan cambios en la perfusión del tejido producidos por la relajación vascular inducida térmicamente y/o por el daño en los vasos sanguíneos. El tejido modificado puede responder a la energía láser de forma

diferente. El calor depositado en el punto de aplicación se transfiere en parte a las estructuras adyacentes. Esto puede ser beneficioso para propósitos de coagulación aunque también puede causar un daño térmico inesperado al tejido adyacente al punto de aplicación. [Sil2006]

La tasa de transferencia de calor depende de los tejidos involucrados. La ecuación de Biocalor es un modelo matemático que describe esta transferencia. Dicha fórmula se basa en el principio de conservación de la energía y comprende las contribuciones debidas a las deposiciones de la energía láser, las pérdidas por convección y conducción, y las pérdidas por evaporación y radiación en los tejidos superficiales. La perfusión de la sangre puede tener efectos significativos a la hora de controlar el volumen de daño térmico durante y después de la irradiación.

3.3.1 Principio de conservación de la energía

Consideramos inicialmente el calor generado por el láser en el tejido desde la perspectiva de conservación de la energía aplicado al sistema del tejido de interés definiendo un sistema general compuesto de la superficie del tejido expuesto al medio externo y a la radiación del láser introducida en el interior del tejido. El sistema, con las propiedades más relevantes y las interacciones del entorno se muestra en la Figura 3.2 Es importante la geometría para especificar los requisitos de las condiciones de contorno y poder resolver la ecuación diferencial que describe la distribución de temperatura.

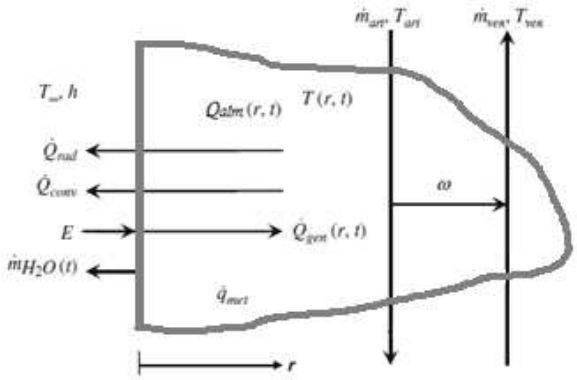


Figura 3.2. Representación esquemática del sistema de interacciones en un tejido durante la irradiación láser.

El estado del tejido se caracteriza por la energía E, que puede variar de posición, r, y tiempo, t. La energía es una función directa de la temperatura, T, pero también depende de la fase del sistema, que puede variar entre fundamentalmente sólido, líquido o gaseoso.

Para encontrar un modelo que describa la transferencia de calor en un organismo se podrían contemplar, entre otras, las siguientes variables:

- Geometría del organismo
- Capacidad térmica del organismo
- Propiedades termo-físicas y fisiológicas de los diferentes órganos (conductividad térmica, densidad, perfusión de la sangre) así como su dependencia con la temperatura y la posición

- Producción de calor debido a la absorción radiativa
- Conducción de calor debido a gradientes térmicos
- Perfusión sanguínea
- Intercambio de calor con el ambiente
- Mecanismos termo-regulatorios en los organismos y sus funciones (sudor, escalofríos, actividad pilomotora, …)
- Producción de calor debido a los procesos de metabolismo

También es necesario considerar los cambios de fase asociados a la desnaturalización proteica causada por el calentamiento, así como las alteraciones lipídicas. La cantidad de irradiancia láser E [W/m^2] que se absorbe en el tejido genera calor, Q_{gen} [W/m^3], que se trata como una fuente de energía distribuida. Q_{gen} es equivalente a la fuente de calor S reflejada en los apartados anteriores. Existen otras interacciones del entorno que pueden afectar a la energía almacenada, como son la radiación y convección desde la superficie del tejido, la pérdida de vapor del agua, y la convección con la sangre a través de la red vascular desde la sección arterial m_{art} [kg/s], a la venosa, m_{ven} [kg/s]. Esta red tiene una geometría específica única en cada tejido u órgano, y puede afectar significativamente a la capacidad para intercambiar calor con el tejido [Pen1948, WISS1998, CHA1998, DIL2005].

La tasa de perfusión de la sangre por unidad de tejido se refleja con el parámetro ω[ml$_{sangre}$/ml$_{tejido}$·s]. La pérdida de agua m_{H2O} [kg/s], involucra una componente de energía asociada con el cambio de fase de líquido a vapor con el correspondiente calor latente de vaporización. Q_{gen} [W/m^3] es la energía que se genera internamente en el volumen de tejido por el metabolismo. Las interacciones que se producen en el contorno del tejido suceden sobre la superficie y se suelen caracterizar como procesos convectivos, Q_{conv} [W/m^2], y procesos radiativos, Q_{rad} [W/m^2].

El proceso de irradiación láser provoca que la energía almacenada se incremente desde su estado inicial. Este incremento en la temperatura provoca la difusión del calor hacia afuera del área irradiada proporcionalmente al gradiente de temperatura que se desarrolla en el tejido. La caracterización cuantitativa de la formación de estos gradientes y el flujo del calor resultante es el objeto del análisis de la transferencia de calor. El principio de conservación de energía describe el cambio en la energía almacenada de un sistema como función de las interacciones experimentadas con el entorno. Para un subsistema interno de dimensiones elementales *dx*, *dy*, y *dz (dV)*, podemos escribir el principio de conservación de energía como:

$$\mathrm{Q_{ganado}} = \mathrm{Q_{almacenado}} + \mathrm{Q_{perdido}} + \mathrm{W} \tag{3.20}$$

dónde W representa el trabajo realizado por el tejido, que en problemas de irradiación láser es despreciable. O lo que es lo mismo:

$$Q_{alm} = Q_{gen} + (Q_{cond,in} - Q_{cond,out}) + \omega \rho_b C_b (T_a - T) \tag{3.21}$$

Donde ρ_b[kg/m^3] es la densidad de la sangre y c_b[J/kg · K] el calor específico de la sangre.

Los flujos de calor conductivo, Q, suceden internamente debido al gradiente de temperatura como describiremos después. Los flujos convectivo y radiativo que se muestran en la Figura 3.2 se incorporan en las condiciones de contorno aplicadas a la ecuación de difusión.

El aumento de temperatura puede ser tan grande que cause que un líquido pase a la fase de vapor, causando cambios en la energía latente del sistema. Esta energía puede ser absorbida o liberada mientras la temperatura se mantiene constante. Aunque el agua es el principal componente químico del tejido, la desnaturalización de las proteínas del tejido también genera un proceso de energía latente. Si se descartan los efectos de cambio de fase el término almacenamiento se puede expresar como:

$$Q_{\text{alm}} = \rho C_p \partial T/\partial t \, dx \cdot dy \cdot dz \tag{3.22}$$

Existen enfoques alternativos que tienen en cuenta los efectos de cambio de fase [Ale1993, Ton1997] en la ecuación de conservación de la energía. Estos efectos complican mucho la resolución de las ecuaciones, ya que el proceso de cambio de fase puede variar progresivamente dentro del tejido, dando lugar a un cambio de las condiciones de contorno [Cra1984].

3.3.2 Procesos de conducción

La conducción de calor es la transferencia de energía térmica a través de un medio sólido o fluido debido a un gradiente interno de temperatura. Es necesario que exista contacto físico directo entre sistemas interaccionando para que se produzca conducción. La transferencia de energía térmica se produce a nivel atómico y molecular, sin movimiento neto del material. En sólidos, la conducción de calor procede de la vibración de las capas y de la migración de electrones libres. En fluidos estacionarios, los movimientos aleatorios internos rotacional y vibracional de las moléculas provocan colisiones que transfieren calor desde regiones de mayor temperatura a regiones de menor temperatura.

La conducción de calor está gobernada por la ley de Fourier de conducción de calor. Esta ley afirma que$Q$, la cantidad de energía térmica conducida a través del medio, es directamente proporcional a A , $(T_2 - T_1)$ y Δt , e inversamente proporcional a ΔL y se define como $Q = -kA\frac{dT}{dr}$ siendo A el área expuesto al gradiente de temperatura, k la conductividad térmica y T la temperatura del tejido:

$$Q_c = -\int_A k \nabla T(r', t) \hat{n} dA' \quad [\text{W}] \tag{3.23}$$

En esta fórmula k es una constante de proporcionalidad denominada *conductividad térmica*; A es el área transversal perpendicular a la dirección de conducción; y $\hat{n}$ es un vector unitario normal al elemento diferenial de superficie dA' .

El signo negativo viene dictado por la segunda ley de la termodinámica, que explicita que el calor debe fluir desde regiones de mayor temperatura a regiones de menor temperatura. La conductividad térmica se expresa en unidades de energía por unidad de longitud, tiempo y diferencia de temperatura [W $m^{-1} \cdot K^{-1}$]. La conductividad térmica es generalmente dependiente de la temperatura y también es función de la estructura microscópica del material.

El flujo de calor es la tasa de calor que se conduce por unidad de área y por unidad de tiempo, de acuerdo a:

$$f_c = Q/(A\Delta t) = -K(T_2 - T_1)/\Delta L \ [\mathrm{W/m^2}] \tag{3.24}$$

En el caso limitante en que ΔL es infinitesimalmente pequeño, se obtiene la forma diferencial de la ley de Fourier de conducción:

$$f_c = -K\nabla T \ [\mathrm{W/m^2}] \tag{3.25}$$

donde f_c es el vector de flujo de calor, y ∇T es el gradiente de temperatura local. Esta ecuación es la que gobierna el flujo de calor en un medio estacionario.

El término de flujo de calor por conducción involucrado en la ecuación de biocalor viene dado por la forma integral de la ley de Fourier, Q_c, que representa la tasa de calor de conducción a través de un volumen de control, cuya superficie viene dada por dA.

$$Q_c = -\int_A k\nabla T(r',t)\cdot \hat{n}dA' \ [\mathrm{W}] \tag{3.26}$$

donde $\hat{n}$ representa el vector unitario normal a la superficie del tejido.

3.3.3 Procesos de convección

Se define la convección como la transferencia de energía térmica a través de un fluido debido a movimiento neto del fluido. Este es el mecanismo más importante en la transferencia de energía térmica entre un sólido y un fluido en movimiento. La convección es importante en muchos estudios de irradiación láser tales como Terapia Fotodinámica, irrigación de la superficie de los tejidos durante la radiación, irradiación de regiones superficiales o cercanas a la superficie durante períodos extendidos de tiempo y transferencia de calor posterior a la irradiación.

La convección es el resultado de la combinación de cuatro procesos intermedios:

- Conducción de calor desde la superficie del sólido a partículas de tejido inmediatamente adyacente.

- Absorción y almacenamiento de la energía conducida por estas partículas de fluido con elevación de su energía interna.
- Migración de estas partículas de fluido de mayor energía a regiones de menor energía, mezclándose con la energía almacenada.
- Transporte de la energía mediante el movimiento del fluido.

Estos procesos tienen lugar simultáneamente, y su combinación da como resultado el término de transferencia de calor por convección. Existen dos tipos de convección dependiendo de cuál sea la fuerza que origina el movimiento del fluido. Se conoce como *convección forzada* a aquella que se origina mediante un movimiento mecánico. Es muy importante en aquellos tejidos con una densidad grande de venas y arterias. En cambio, la *convección natural*, o libre, está originada por diferencias de densidad dentro del propio fluido. Estas diferencias de densidad son a su vez el resultado de las diferencias de temperatura dentro del fluido.

El flujo de calor en la capa de discontinuidad entre el sólido y el líquido se asocia a la convección, y se describe mediante la ley de Newton (*3.27*) tanto para procesos de convección forzada, como procesos de convección libre.

$$f = h(T_2 - T_1) \quad [\mathrm{W/m^2}] \tag{3.27}$$

donde T_2 y T_1 son las temperaturas en la superficie del sólido y del fluido, respectivamente. h es el coeficiente de transferencia de calor convectivo, característico de cada tipo de tejido. Esta situación aparece reflejada en la Figura 3.3.

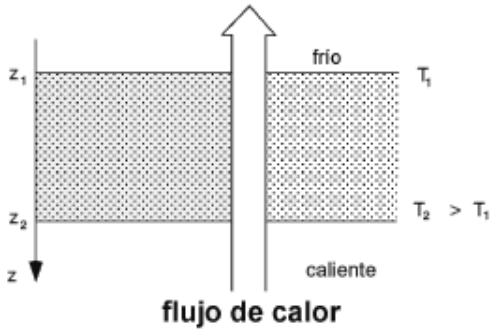


Figura 3.3. Conducción a través de un medio estacionario (sólido o fluido).

El sistema circulatorio es el mecanismo de termorregulación más importante del organismo, por ello resulta esencial considerar el término de *perfusión* en el estudio de la transferencia de calor en un tejido. El término de perfusión representa la convección debida al flujo sanguíneo. Es, por lo tanto, dependiente de la distribución de las células y vasos sanguíneos en el tejido.

Puesto que las vesículas de sangre y las venas y arterias se organizan de forma no regular en la mayor parte de los tejidos, y las tasas de flujo de sangre varían con el tiempo y la posición, es necesario llegar a un compromiso cuando se modela. De esta forma, se facilitará el análisis del efecto de la perfusión de la sangre en el balance de energía de los tejidos.

El principio de Fick es la aproximación más utilizada. Según este principio "la cantidad de sustancia que se extrae de un órgano (un fluido de control) por unidad de tiempo es igual al nivel arterial de la sustancia menos el nivel venoso, multiplicado por la tasa de flujo de sangre":

$$q_b = \rho_b \cdot C_b \cdot \omega_b (T_{art} - T_{ven}) \quad \text{(W)} \tag{3.28}$$

donde ω_b es la tasa de perfusión volumétrica media de la sangre; T_{ven} es la temperatura de la sangre venosa que abandona el tejido, que es función de la temperatura del tejido en el punto de salida. Esta interdependencia entre el tejido y la temperatura de la sangre no se conoce de forma explícita. Es necesario, por lo tanto, asumir que en la base capilar la condición de flujo muy lento con una componente oscilatoria superpuesta favorece casi completamente el equilibrio térmico entre el flujo de sangre que sale y el tejido que lo rodea.

Si se asume que el flujo capilar y precapilar es muy lento, entonces existe un equilibrio entre la temperatura de la sangre que sale (T_{ven}) y la del tejido (T), por lo tanto, $T_{ven} = T$.

La cantidad total de energía térmica en el volumen de control será:

$$\mathrm{Q_b} = \int \rho_\mathrm{b} \cdot \mathrm{C}_b \cdot \mathrm{w_b}[\mathrm{T_{art}}(\mathrm{r}', \mathrm{t}) - \mathrm{T}(\mathrm{r}', \mathrm{t})]\mathrm{dV}' \quad [\mathrm{W}] \tag{3.29}$$

Esta aproximación sólo es válida para venas sanguíneas pequeñas.

3.3.4 Procesos de radiación

Se define la radiación como la transferencia de energía térmica mediante ondas electromagnéticas entre sistemas con diferentes temperaturas que no están en contacto. La energía emitida en forma de calor proviene de la energía interna del sistema emisor.

La eficiencia de emisión de un emisor cualquiera se define en función de la de un *cuerpo negro (3.30)*. El cuerpo negro es un emisor perfecto que radia la máxima cantidad de energía posible a cualquier longitud de onda para una temperatura de emisión dada. Además, es un absorbente perfecto que no refleja energía térmica.

$$W(\lambda, T) = \varepsilon_\lambda W_b(\lambda, T) \tag{3.30}$$

donde $W_b(\lambda, T)$ es la potencia emisiva monocromática del cuerpo negro a la longitud de onda λ y temperatura absoluta T, expresada mediante la ley de Planck:

$$W_b(\lambda, T) = \frac{k_1 \lambda^{-5}}{e^{\frac{k_2}{\lambda T}} - 1} \tag{3.31}$$

Los valores de las constantes son $k_1 = 3{,}743 \times 10^8$ [W(μm)^4/m^2] y $k_2 = 1{,}4387 \times 10^4$ [μm K].

La energía total de emisión de un cuerpo negro se calcula integrando la potencia emisiva sobre todo el espectro de emisión.

$$E_b = \int_0^\infty W_b(\lambda, T) d\lambda = \sigma T^4 \ [\mathrm{W/m^2}] \tag{3.32}$$

Esta es la ley de Stefan-Boltzmann, donde $\sigma = 5.67\, x10^{-8}$ [W/m^2·K^4] es la constante de Stefan-Boltzmann.

En emisores reales la eficiencia de emisión no es tan alta como la de los cuerpos negros. La potencia emisiva monocromática, *W(λ,T),* es una fracción de la potencia emisiva de un cuerpo negro $W_b(\lambda, T)$ (3.31). La constante ε_λ es la emisividad térmica del emisor real. Su valor es menor que 1. La emisividad térmica es función de la longitud de onda de radiación, de la temperatura, la rugosidad y el material de la superficie.

Cuando una radiación térmica incide sobre la superficie de un medio, se rompe en varias componentes, dependiendo de la naturaleza del medio receptor. La ley de conservación de la energía implica que las componentes de energía de un medio cualquiera deben cumplir la siguiente relación:

$$r + a + t = 1 \tag{3.33}$$

Las componentes que aparecen en esta relación son respectivamente *radiación, absorción* y *transmisión*.

Según la ley de Kirchhoff para una longitud de onda determinada, la emisividad y el coeficiente de absorción en la superficie son iguales a la misma temperatura:

$$\varepsilon_\lambda(T) = a_\lambda(T) \tag{3.34}$$

La reflexión en la superficie es más difícil de especificar que la emisividad o la absorción. Hay dos tipos básicos de reflexión según cuál sea la dirección de la energía reflejada. La *reflexión especular* es el caso en que el ángulo de reflexión y el ángulo de incidencia son iguales, mientras que la *reflexión difusa* corresponde al caso en que el haz incidente se refleja uniformemente en todas las direcciones. Las reflexiones en superficies muy lisas tienen un comportamiento casi especular, mientras que aquellas superficies con un alto grado de rugosidad tienen un comportamiento difuso.

En tejidos biológicos se suele considerar la reflexión en la superficie como especular. Sin embargo, ésta no es la componente dominante. La componente de la radiación debida al esparcimiento hacia atrás desde regiones cercanas a

la superficie es generalmente mucho mayor que la debida a la componente de reflexión especular: estos fotones que son esparcidos hacia atrás asumen normalmente un comportamiento difuso. En todos los casos biológicos, la reflexión en la superficie (esparcimiento hacia atrás más reflexión especular) es altamente dependiente de la longitud de onda.

Al modelar tejidos biológicos se suele despreciar la contribución relativa intrínseca de este mecanismo en los procesos de transferencia de calor, y por lo tanto, no será considerado en la ecuación de biocalor. Sí se tendrá en cuenta en las condiciones de contorno.

3.3.5 Ecuación de tranferencia de Biocalor

Partiendo de la ecuación del balance de energía (3.20), se introducen los términos que se han ido desarrollando, hasta llegar a una expresión diferencial representada por la ecuación (3.35). Teniendo en cuenta que en una capa interna de tejido la radiación y la evaporación pueden despreciarse, la ecuación de balance de energía puede escribirse como:

$$\int S(r',t)dV' = \int \rho \cdot C \cdot \frac{\partial T(r',t)}{\partial t} dV' - \int k \cdot \nabla T(r',t)\hat{n}dA'$$

$$- \int \rho_b \cdot C_b \cdot w_b [T_{art}(r',t) - T(r',t)]dV' \qquad (3.35)$$

Al aplicar el teorema de la divergencia a esta expresión, y teniendo en cuenta que debe cumplirse para cualquier elemento de volumen arbitrario, se obtiene para cualquier coordenada $_r$ la siguiente expresión en forma de derivadas parciales.

$$\rho C \frac{\partial T(r,t)}{\partial t} = \nabla[k \cdot \nabla T(r,t)] + \rho_b \cdot C_b \cdot w_b [T_{art}(r,t) - T(r,t)] + S(r,t) \qquad (3.36)$$

En esta ecuación, que se conoce con el nombre de “Ecuación de Biocalor”, el término de la izquierda de la igualdad y los términos de la derecha representan los fenómenos de conducción y convección, respectivamente. El último término es la fuente de calor, en nuestro caso, la luz láser.

La evaporación y las pérdidas por calor convectivo generalmente se tienen en cuenta en forma de condiciones de contorno, que se desarrollan a continuación.

3.3.6 Condiciones de contorno

La Euación de Biocalor debe resolverse sujeta a una condición inicial y a unas condiciones de contorno adecuadas. La condición inicial consiste en especificar la temperatura en cada punto del tejido en el instante inicial.

Las condiciones de contorno pueden ser lineales o no lineales, y deben especificarse en todas las discontinuidades del tejido. Típicamente se tienen en cuenta las siguientes condiciones de contorno:

- La temperatura en la discontinuidad será constante, o función de una coordenada espacial de la discontinuidad o del tiempo.
- La tasa de intercambio de calor a través de la discontinuidad será constante o función de una coordenada de la discontinuidad o del tiempo.

En tejidos que se encuentran en la superficie, en contacto directo con el ambiente, se produce un intercambio de energía debido a las diferentes presiones entre la piel y los alrededores. Cuando estas superficies se someten a irradiación láser, el principal mecanismo de pérdida de calor es la evaporación.

La eficiencia de acoplo de estos mecanismos de pérdida de calor entre el tejido y el ambiente puede estar caracterizada por los coeficientes de transferencia de energía. Las contribuciones individuales de estos mecanismos son generalmente unidas en términos de un único parámetro, h', que se denomina *coeficiente de transferencia de calor*.

La cantidad total de calor intercambiado con el medio externo se representa por:

$$Q_{perdido} - Q_{ganado} = A \cdot h' \cdot (T_S - T_0) \quad [\mathrm{W}] \tag{3.37}$$

donde T_S es la temperatura media en la superficie de la piel, y T_0 es la temperatura del medio externo.

Para tejidos subcutáneos y situados en capas más internas, los efectos de la evaporación en la discontinuidad son despreciables, siendo la transferencia de calor el mecanismo dominante.

3.3.7 El término de perfusión de sangre

Un aspecto único de la transferencia de calor en tejidos biológicos es la interacción térmica entre el tejido y la sangre que fluye a través de él. La sangre que viene del núcleo del cuerpo tiene una temperatura diferente a la de las regiones periféricas del cuerpo. El flujo de sangre a través de la red vascular se comporta como un proceso de convección forzado. La vascularización se caracteriza por distintos diámetros, longitudes y velocidades de flujo así como geometrías tortuosas. Asímismo la perfusión de la sangre varía con el transcurso del día y con el nivel de actividad.

Los efectos de la perfusión de la sangre en el gradiente de temperatura del tejido se pueden modelar añadiendo términos específicos a la ecuación de balance de energía. Hay muchas aproximaciones para tener en cuenta la convección interna con la sangre [Cha1992, Dil2005]. Pennes publicó un trabajo en 1948 sobre los efectos térmicos de la perfusión de sangre [Pen1948], asumiendo el equilibrio entre la sangre arterial que es repartida a través de la micro vascularización local. Este efecto, junto con el metabolismo, dio como resultado una versión modificada de la ecuación de conducción conocida como la “Ecuación de biocalor de Pennes”, similar a la anteriormente mostrada.

$$\rho C \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(k\nabla T) + \omega\rho_b C_b(T_a - T) + Q_{met} \quad (3.38)$$

Se ha demostrado la eficacia de esta ecuación para describir los procesos de convección de la perfusion de la sangre en muchos tipos de aplicaciones [Wis1998]. La gran ventaja de esta ecuación es que tiene una formulación matemática simple con el término de perfusión de la sangre dependiente linealmente de la temperatura.

3.3.8 Solución de la Ecuación de Biocalor

Los apartados anteriores muestran que la Ecuación de Biocalor es una ecuación diferencial. Existen diferentes aproximaciones analíticas y numéricas para tratar de resolver la ecuación.

La idea básica de la función de Green es determinar el campo de temperatura real a partir de campos de temperatura simples o fuentes puntuales de energía instantánea ponderadas por la distribución espacial y temporal o por la fuente de calor. La función de Green es diferente en función del tipo de medio de que se trate. En el caso de tratamiento láser en dermatología, por ejemplo, el tejido debe ser representado por un medio semi-infinito, con un aumento de temperatura nulo en la superficie.

Las funciones de Green proporcionan, por lo tanto, solución a diferentes tipos de medio: infinito, semi-infinito, etc; así como a diferentes casos de fuente de calor: puntual, plana, etc. El principal inconveniente de este método es que en muchos casos se desconocen las funciones de Green. En tales situaciones hay que recurrir a otro tipo de soluciones.

Las soluciones analíticas se obtienen utilizando las funciones de Green para resolver la ecuación de conducción aplicada a diferentes tipos de elementos absorbentes, según como sea su forma: *discretos, una capa homogénea,...* Por otra parte, se distingue entre las soluciones que tienen en cuenta la perfusión y las que no la tienen en cuenta [WEL1995].

El Método de Elementos Finitos, normalmente referido como FEM (Finite Element Method), es una representación elemento por elemento de soluciones aproximadas. La ecuación diferencial que representa la transferencia de calor se transformará en una integral. El área de interés se divide en un número finito de subáreas de formas específicas: los elementos finitos. Se escriben ecuaciones de aproximación, generalmente polinomios simples, para cada elemento, y estas soluciones se ponen en la correspondiente ecuación integral, lo que lleva a una matriz de ecuación [Dia2002], [Moh2005, Fai1998].

Todos estos métodos presentan limitaciones, por ello se escoge el Método de Diferencias Finitas para resolver la Ecuación de Biocalor. La idea principal del Método de Diferencias Finitas es sustituir las derivadas parciales de la Ecuación de Biocalor por elementos diferenciales. Este método ha sido estudiado en profundidad por diferentes autores [Stu1995]. La sustitución transforma la ecuación diferencial en un conjunto de ecuaciones algebraicas, que pueden

resolverse si las condiciones iniciales y las condiciones de contorno se tienen en consideración.

La ecuación diferencial de la que se parte, tal y como se estudió en las secciones anteriores, es la siguiente:

$$\rho C \frac{\partial T(r,t)}{\partial t} = \nabla\left(k \nabla T(r,t)\right) + S(r,t) - \omega \rho_b C_b \rho (T(r,t) - T_a) \quad (3.39)$$

Los términos que intervienen en esta ecuación ya han sido comentados en profundidad. El término de densidad en la perfusión se ha descompuesto en densidad del tejido (ρ) y densidad de la sangre (ρ_b). T_a es la temperatura arterial.

El término de perfusión no tiene en cuenta la presencia de vesículas de sangre de gran tamaño, es decir, se desprecia la direccionalidad de las pérdidas convectivas. Sin embargo, resulta ser una aproximación útil a la distribución general de temperatura, y a la vez simplifica la resolución.

La técnica de diferencias finitas que se utiliza para resolver esta ecuación se basa en la formulación del volumen de control, que asume un tejido con propiedades térmicas constantes. Aquí se realizará un estudio en coordenadas cilíndricas, justificado por la geometría generalmente cilíndrica de la propagación de la luz láser en un tejido. El dominio cilíndrico se divide en un conjunto de volúmenes de control de forma anular. Cada volumen de control, de tamaño $V_{i,j}\left(m^3\right)$ está identificado por un único nodo cuyas coordenadas son (i,j).

La Ecuación de Biocalor en coordenadas cilíndricas tiene la siguiente forma:

$$\rho C \frac{\partial T}{\partial t} = S + \frac{k}{r}\frac{\partial T}{\partial r} + \frac{\partial}{\partial r}\left(k \frac{\partial T}{\partial t}\right) + \frac{\partial}{\partial z}\left(\frac{\partial T}{\partial z}\right) \quad (3.40)$$

Se utilizan aproximaciones de medio paso y media diferencia para cada volumen de control, y se sustituyen en la ecuación principal.

Aplicando la Ecuación de Biocalor a un volumen de control *interno*, es decir, un volumen de control que no esté localizado en la superficie superior, y usando el método de diferencias finitas se obtiene la temperatura del volumen de control mediante:

$$T_{i,j}^{n+1} = T_{i,j}^{n} - \frac{\omega\rho_b C_b \Delta t (T_{i,j}^{n} - T_a)}{C_j} + \frac{q_{i,j}\Delta t}{\rho_j C_j} - \Delta t \frac{\left[\frac{T_{i,j}^{n} - T_{i,j-1}^{n}}{\frac{\delta z_j}{k_j} + \frac{\delta z_{j-1}}{k_{j-1}}} + \frac{T_{i,j}^{n} - T_{i,j+1}^{n}}{\frac{\delta z_j}{k_j} + \frac{\delta z_{j+1}}{k_{j+1}}}\right]}{2\delta z_j \rho_j C_j} - 4\pi k_j \Delta t \frac{\left[\frac{T_{i,j}^{n} - T_{i-1,j}^{n}}{\ln\left(\frac{r_i}{r_{i-1}}\right)} + \frac{T_{i,j}^{n} - T_{i+1,j}^{n}}{\ln\left(\frac{r_{i+1}}{r_i}\right)}\right]}{\rho_j C_j V_{i,j}} \quad (3.41)$$

Los superíndices n y $n+1$ de las temperaturas del volumen de control representan instantes de tiempo sucesivos. El subíndice j representa la profundidad. La densidad y el calor específico pueden ser diferentes en cada capa, suponiendo que el tejido esté compuesto por diferentes capas térmicas. El subíndice i representa la coordenada radial, correspondiendo su valor nulo con el centro del haz láser. La Figura 3.4 muestra una representación de la geometría estudiada.

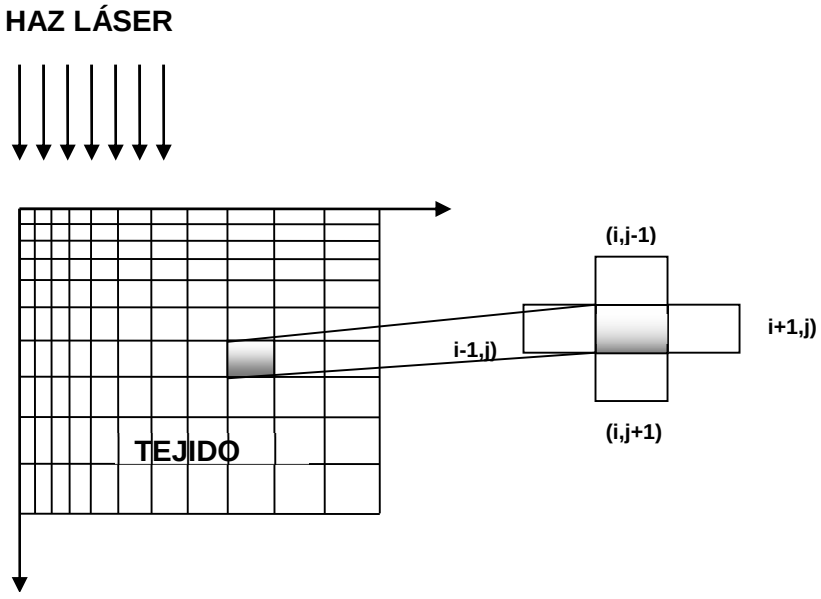


Figura 3.4. Modelo geométrico del volumen de control.

A continuación, se definen las condiciones de contorno. Debido a la geometría radial, el flujo a través de la línea central hará que $\partial T/\partial r = 0$ en $r = 0$. Las condiciones de contorno impuestas en las superficies lateral y en la base

del modelo cilíndrico, localizadas lejos de la fuente láser, serán $\partial T/\partial r = 0$ y $\partial T/\partial z = 0$ respectivamente.

Las condiciones de contorno en la superficie superior, irradiada directamente por el láser, incluyen las pérdidas de calor por convección, radiación y evaporación. Esta condición se describe matemáticamente como:

$$-k\frac{\partial T}{\partial z} = h_c\left(T_e - T_s\right) + \sigma\varepsilon\left(T_\varepsilon^4 - T_s^4\right) + q_e \qquad z = 0 \quad (3.42)$$

En esta expresión h_c es el coeficiente de transferencia de calor convectivo (W m^{-2} K^{-1}), T_ε y T_s son las temperaturas en el medio externo y en la superficie (K), respectivamente, σ es la constante de Stefan-Boltzmann y ε es la emisividad (sin dimensiones). El flujo de calor debido a la evaporación se representa por q_e (W m^{-2}).

El coeficiente de transferencia de calor convectivo bajo convección libre se calcula para un área cuadrada como:

$$h_c = 0.54k_f\left[\frac{g_{loc}\beta\left(T_s - T_\varepsilon\right)\mathrm{Pr}}{D\upsilon^2}\right]^{0.25} \qquad (3.43)$$

donde k_f es la conductividad térmica del aire, g_{loc} es la aceleración local debida a la gravedad, β es el coeficiente de volumen de expansión del aire evaluado en el valor medio invertido de la superficie a temperatura ambiente. P_r es el número de Prandtl para el aire (adimensional), D es la longitud característica igual a la longitud de uno de los lados de un área cuadrada, y υ es la viscosidad cinemática del aire.

La evaporación del agua en la superficie irradiada se describe según:

$$q_e = h_{fg}h_m\left(\rho_{\upsilon,e} - \rho_{\upsilon,sat}\right) \qquad (3.44)$$

En esta expresión h_{fg} es la entalpía del cambio de fase del agua a la temperatura de la superficie T_s, h_m es el coeficiente de transferencia de convección (m s^{-1}), $\rho_{\upsilon,e}$ es la densidad de vapor de agua en el aire (Kg m^{-3}) a temperatura ambiente y $\rho_{\upsilon,sat}$ es la densidad másica de vapor de agua saturado (Kg m^{-3}) a T_s.

El coeficiente de transferencia de convección se calcula a través de la siguiente expresión:

$$h_m = \frac{h_c}{\rho_a C_a Le^{2\beta}} \tag{3.45}$$

donde ρ_a y C_a son la densidad y el calor específico de aire, respectivamente. Le es el número de Lewis (adimensional) para la difusión del vapor de agua en el aire.

La ecuación que representa las pérdidas de calor en la superficie (3.42) se escribe según la formulación de diferencias finitas como:

$$q_{surf(i,j)} = h_c\left(T_e - T_{i,0}\right) + \sigma\varepsilon\left(T_e^4 - T_{i,0}^4\right) + \frac{h_c h_{fg}\left(\rho_{v,e} - \rho_{v,sat}\right)}{\rho_a C_a Le^{2/3}} \tag{3.46}$$

donde $q_{surf(i,0)}$ es el flujo de calor total que entra a través de la superficie del volumen de control representado por el nodo $(i,0)$.

Una de las limitaciones de este método es que no puede aplicarse a geometrías irregulares, o tejidos heterogéneos en sus discontinuidades. Cuando se quiere estudiar un problema de este tipo es mejor recurrir al Método de Elementos Finitos.

3.4 Daño térmico en tejidos biológicos

La interacción de la radiación óptica con un tejido biológico produce un aumento de la temperatura que, dependiendo de su magnitud, puede desencadenar un proceso de daño térmico en el tejido. El establecimiento de límites patológicos de irradiación láser constituye una tarea del máximo interés por cuanto permite delimitar rangos de funcionamiento seguro en terapias láser. Estos límites se pueden describir convenientemente mediante modelos cinéticos de los procesos de daño.

3.4.1 Fisiología y génesis de las lesiones fototérmicas

Se las heridas producidas por daño térmico se clasifican en herida térmica primario y herida térmica segundaria. Los mecanismos patológicos de heridas primarias térmicas son los que producen anormalidades estructurales y funcionales en las células y proteínas del tejido, las lipoproteínas y el agua. Estos efectos patológicos se detectan inmediatamente, durante o justo después de la exposición al calor de los tejidos.

Los mecanismos patológicos de heridas térmicas secundarias se basan en respuestas celulares patofisiológicas retardadas. Estas respuestas pueden darse con diferencias de segundos, minutos, horas o incluso meses desde la exposición al calor. Por esto, únicamente pueden estudiarse en tejidos u organismos vivos.

La extensión y severidad de los efectos patológicos producidos por interacciones del calor con el tejido biológico se determinan por (1) la geometría del volumen de la fuente de calor y los gradientes térmicos generados en el tejido

en el tiempo, (2) las propiedades térmicas y ópticas del tejido antes del calentamiento y sus cambios dinámicos durante y tras el calentamiento, (3) el historial térmico del tejido en cualquier punto a lo largo de los gradientes térmicos, (4) la composición del tejido objetivo y estructura (proteínas, lípidos, contenido de agua y anatomía estructural), (5) la viabilidad del tejido objetivo, (6) los mecanismos de daño térmico primarios y secundarios, y (7) las respuestas celulares al daño a lo largo del tiempo en los organismos que sobreviven.

Las células individuales son la unidad básica de vida. Todos los tejidos y órganos son una mezcla de células vivas que residen en una matriz extracelular no viva y más resistente al calor. A bajas temperaturas y tiempos de calentamiento, las células individuales pueden morir, pero la matriz extracelular permanece intacta, con lo que puede guiar la reconstrucción de ciertas estructuras funcionales. Sin embargo, con altas temperaturas y tiempos de calentamiento más elevados se producen colapsos en cascada que reemplazan el tejido necrótico por tejido cicatricial.

Las lesiones patológicas formarán zonas concéntricas de daño térmico alrededor de una fuente de calor con los efectos severos encontrados cerca del centro y menos severos en la periferia. Puesto que estas zonas están separadas por fronteras, los efectos patológicos no sólo pueden ser reconocidos y descritos (patología cualitativa), sino que sus fronteras de pueden medir y mapear (patología cuantitativa). Estos datos se pueden utilizar para generar modelos matemáticos de efectos térmicos en los tejidos.

3.4.2 Cinética de los procesos de daño térmico

A menudo modelar los procesos de daño como procesos de tasas de primer orden para las que experimentalmente se derivan unos coeficientes puede ser suficiente. En esta formulación, el daño térmico depende exponencialmente de la temperatura y linealmente del tiempo de exposición.

3.4.2.1 Modelo de Arrhenius

El trabajo original sobre aplicación de procesos de tasa de daño térmico fue presentado de manera formal por Moritz y Henriques en 1947 [Mor1947]. En su trabajo, el daño se cuantificaba utilizando un único parámetro Ω, cuyo rango abarcaba todos los números reales positivos y se calculaba mediante la integral de Arrhenius.

$$\Omega(\tau) = A \cdot \int_0^{\tau} \exp\left[-E_a / R \cdot T(t)\right] dt \tag{3.47}$$

En esta ecuación, τ es el tiempo total de calentamiento (s); A es una constante determinada empíricamente (s^{-1}) que indica cuántas colisiones entre reactivos tienen la orientación correcta para dar lugar a productos; E_a (J/mol) es la energía de activación determinada empíricamente; R es la constante universal de un gas (8,32 $Jmol^{-1}K^{-1}$); y T es la temperatura absoluta (K).

Una dificultad es que un solo parámetro de daño agrupa todos los procesos de daño en una única medida global. Así, en casos donde sucedan

múltiples procesos el de temperatura más baja saturará la medida del daño ya que su activación se producirá anteriormente a la del resto de los procesos.

Tradicionalmente el daño en un tejido se modela mediante la ecuación de Arrhenius, Siendo E_a la energía de activación y A el factor de frecuencia (s^{-1}), se ha añadido además la relación entre las células dañadas y las células sanas, para el proceso de daño.

$$\Omega(\tau) = \ln\left(\frac{C(0)}{C(\tau)}\right) = \int_0^{\tau} A \cdot e^{\left(\frac{Ea}{RT}\right)} \partial t \tag{3.48}$$

Donde C(0) es el porcentaje de células sin daño al inicio del proceso; y $C(\tau)$ es el porcentaje de células sin daño tras la irradiación.

Esta forma de la integral de Arrhenius tiene la ventaja de que puede ser fácilmente comparada con límites patológicos cuantitativos como pueden ser la pérdida de birrefringencia, daño en el colágeno o supervivencia celular. Utilizando esta descripción se pueden realizar comparaciones directas con modelos computacionales, así como medidas de daño térmico. En el modelo computacional se requiere un conjunto de coeficientes para cada proceso de daño. Para daños en tejidos en los procesos estudiados, A varía en el rango entre 10^{40} y 10^{105} (s^{-1}) [Ash1995], mientras que E_a varía en el rango entre 10^5 y 10^6 (J/mol). Este método asume que los procesos son termodinámicamente independientes.

El comportamiento característico del modelo de daño térmico es a grandes rasgos el siguiente. Por debajo de un umbral de temperatura, la tasa de acumulación de daño es prácticamente despreciable. Esta tasa se incrementa de manera apreciable una vez que se sobrepasa este umbral de temperatura. Este comportamiento se deriva de la naturaleza exponencial de la función. Para propósitos de discusión es útil definir la temperatura crítica como la temperatura a la cual la tasa de acumulación de daño, dΩ/dt es 1:

$$\frac{d\left(\Omega(\tau)\right)}{dt} = A \cdot e^{\left(-\frac{Ea}{RTcrit}\right)} = 1 \xrightarrow{asi} Tcrit = \frac{E_a}{R \cdot Ln(A)} \tag{3.49}$$

Por ejemplo, para un proceso con coeficientes representativos $A=10^{75}$ y $E_a=5\cdot10^5$, la temperatura crítica sería 74,99ºC. La Figura 3.5 muestra la evolución de la tasa de daño en función de la temperatura. Es evidente la fuerte naturaleza exponencial del proceso. Para evaluar el daño, se deben identificar los procesos independientes dañadores y después aplicar el modelo.

Exposiciones a temperatura constante en el proceso del ejemplo resultarán en un decremento de la concentración de células sanas dependiendo del tiempo de exposición.

Por encima del punto de ruptura de la gráfica de Arrhenius, la tasa de células que mueren se dobla por cada grado que se incrementa la temperatura. Esto significa que para un isoefecto dado (como un nivel de supervivencia definido) el tiempo de exposición necesario para alcanzar dicho isoefecto es la mitad por cada grado que aumenta la temperatura. Si nos encontramos a temperaturas por debajo del punto de ruptura, la tasa de muerte de células decrece en un factor de 4 a 6 por cada grado que decrece la temperatura.

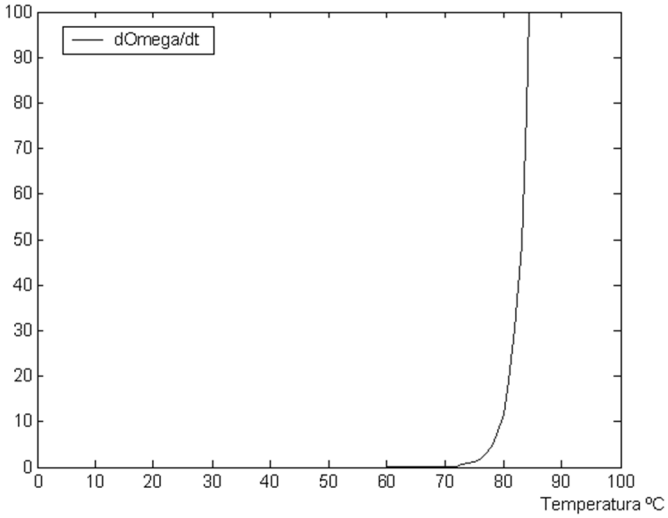


Figura 3.5. Tasa de daño en función de la temperatura [Fan2008].

Aunque el parámetro de daño Ω no puede ser medido directamente en la sección histológica, con frecuencia se puede obtener una imagen más clara del comportamiento funcional. La dependencia exponencial del daño con el inverso de la temperatura absoluta significa que la temperatura requerida para obtener niveles de daño térmico comparable es muy sensible con respecto al tiempo de exposición. Por ejemplo se puede definir una temperatura umbral o de disparo T_H como la temperatura para la cual el daño es 1, para una duración de tiempo determinada "t". Asumiendo exposición a temperatura constante se puede expresar de la forma:

$$T_H = \frac{E_a}{R \cdot \left[Ln(t) - Ln\left(\frac{1}{A}\right) \right]} \tag{3.50}$$

Se puede observar en la Figura 3.6 que la concentración de células sanas decrece gradualmente a medida que se incrementa la temperatura, para periodos de tiempo fijos. El eje de abscisas está representado en escala logarítmica, ya que la tasa de daño es aproximadamente exponencialmente dependiente con la duración.

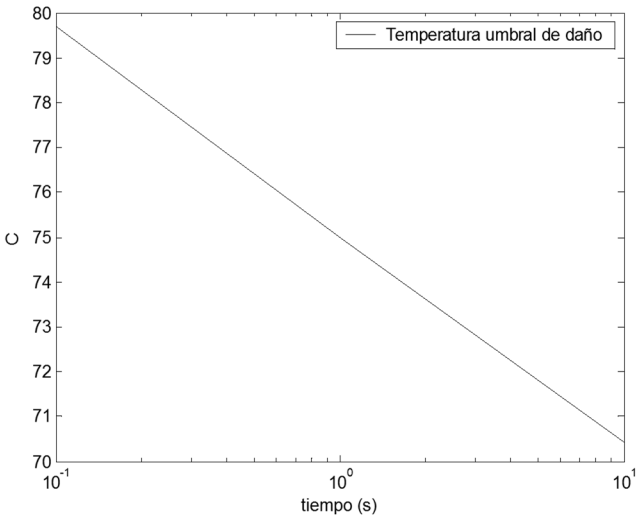


Figura 3.6. Temperatura umbral de daño en función del tiempo [Fan2008].

3.4.2.2 Dosimetría térmica y modelo 43ºC

En este apartado se introduce el concepto de CEM 43ºC (Cumulative Equivalent Minutes at 43ºC), que permite calcular el tiempo equivalente a 43ºC para un tiempo y una temperatura concretos.

Estudios experimentales han demostrado que una hora a una temperatura de 43ºC lleva a una muerte de células muy significativa (con una tasa de supervivencia en torno al 50-80%). Sin embargo, para una temperatura de 42ºC no se observan daños significativos, incluso después de que pasen varias horas [Dew2003]. Una vez que comienza la citotoxicidad, la tasa de muerte de células es dependiente de la temperatura.

Este análisis nos lleva al concepto de dosimetría térmica. En función de los tejidos, la temperatura y el tiempo de calentamiento, se establecen unos patrones con objeto de homogeneizar la medida del daño y obtener la dosis térmica. Un parámetro que se suele definir es el llamado CEM 43ºC. Cada temperatura T se relaciona con un tiempo t mediante el CEM de la siguiente manera:

$$CEM\ 43^{\circ}C = t \cdot R^{(43-T)} \tag{3.51}$$

donde CEM es el número de minutos equivalentes a 43ºC acumulados; t es el intervalo de tiempo de exposición; T es la temperatura media en ese intervalo de tiempo; y R es el número de minutos necesarios para compensar 1ºC de cambio de temperatura alrededor del punto de ruptura.

En el caso de que exista una variación temporal en la temperatura para un tejido específico se deberá determinar el tiempo a cada temperatura, y el CEM 43ºC se deberá sumar en esos intervalos en los que la temperatura es relativamente constante.

Por debajo de 43ºC (por debajo del punto de ruptura) el método de Sapareto y Dewey [Dew2003] asume que R es 0.25, indicando así que el tiempo necesario para conseguir un isoefecto a una temperatura definida se incrementa cada grado que se cae por debajo del punto de ruptura. En el caso de que nos encontremos por encima del punto de ruptura, R es aproximadamente 0.43-0.45. Esto significa que cada grado por encima de 43 reduce a la mitad

aproximadamente el tiempo de exposición, mientras que cada grado por debajo de 43 grados cuadriplica el tiempo de exposición.

Los valores que se derivan del estudio de Moritz y Henriques [Mor1947] implican valores de R para el caso de la piel por encima y por debajo del punto de ruptura de 0.71 y 0.13 respectivamente. Los datos para el caso de los roedores son 0.45 y 0.25.

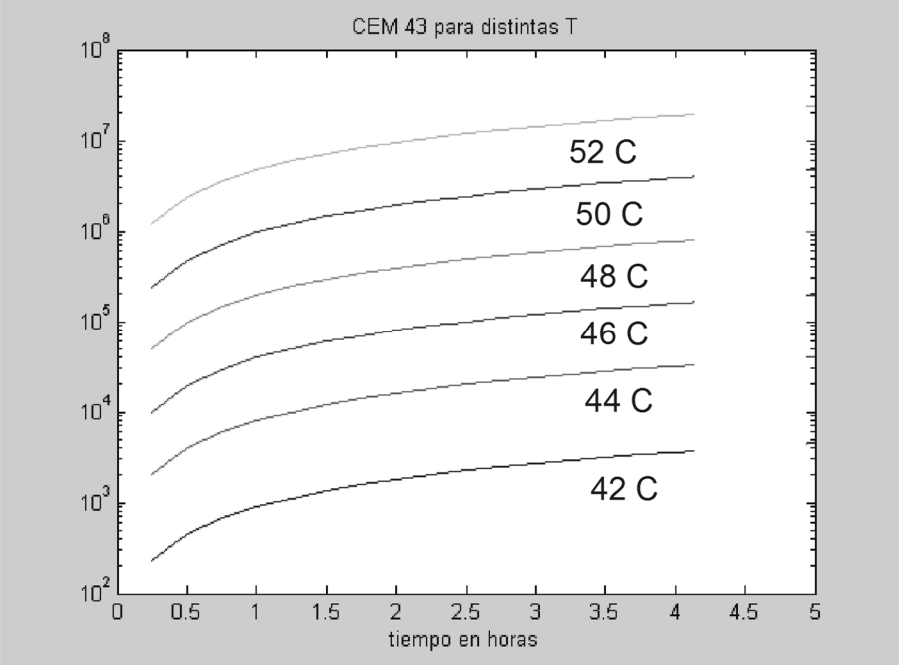


Figura 3.7. Variación del CEM en función de la temperatura [Fan2008].

La primera ventaja que presenta el uso del CEM 43ºC es que no es necesario determinar un umbral de daño para un tejido en particular, para todas las combinaciones de tiempo y de temperatura. Si está bien definido, para una combinación de tiempo-temperatura los resultados se pueden extrapolar para determinar la línea que establecerá los límites de lo que es considerado una exposición sin riesgo. Sin embargo, se pueden producir inexactitudes si utilizamos el CEM 43ºC en casos en que la temperatura sea muy baja o muy alta (por debajo de 39ºC o por encima de 57ºC). Además la pendiente es constante para el caso de estudios “in vitro” en el rango 43.5-57ºC.

La Figura 3.7 ilustra los valores del CEM 43ºC para distintas temperaturas constantes en función del tiempo. Se observa que para las distintas curvas representadas, los valores del CEM 43ºC aumentan con la temperatura, esto significa que para un mismo tiempo, el número de minutos equivalentes a 43ºC es considerablemente mayor, como cabría de esperar teniendo en cuenta la naturaleza exponencial de la relación.

3.4.2.3 Comparación del modelo de Arrhenius y el CEM 43ºC

A continuación se procederá a comparar los resultados de ambos modelos para el caso particular de la piel humana. Como ya se ha comentado a la hora de exponer el funcionamiento de los modelos, ciertos parámetros son

necesarios. La Tabla 3.2 refleja estos parámetros, básicamente la energía de activación para el modelo de Arrhenius y el valor de R para el CEM 43ºC. Se observa claramente la relevancia del punto de ruptura, ya que los parámetros son diferentes por encima o por debajo de él.

CEM 43ºC		Arrhenius	
R		Activation Energy (kcal/mol)	
<47ºC	>47ºC	44-47ºC	47-60ºC
0.13	0.72	182.2	95.78

Tabla 3.2. Parámetros de la piel humana para el modelo de Arrhenius y para el CEM 43ºC. [Fan2008]

En la Figura 3.8, donde se muestran los resultados proporcionados por el modelo de Arrhenius, se observa que para un tiempo de 60 segundos a 43ºC se obtiene un determinado daño de un valor cercano a 2. Los tiempos equivalentes para obtener ese mismo daño a temperaturas de 44ºC y 45ºC según la gráfica son aproximadamente 24 y 10 segundos respectivamente.

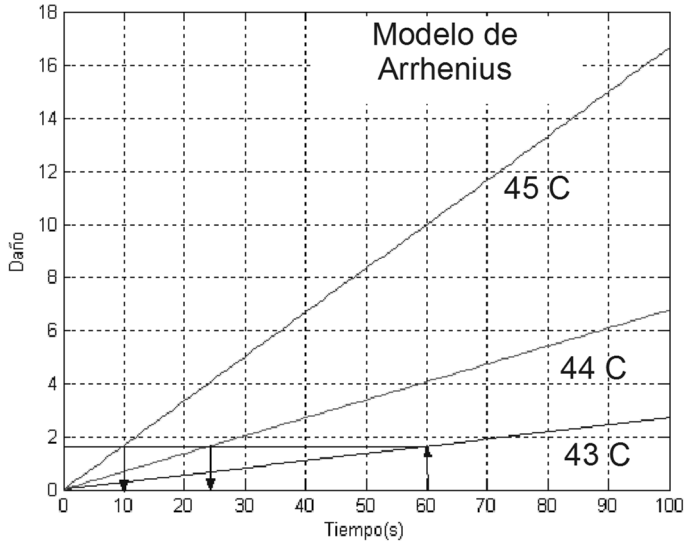


Figura 3.8. Representación del daño según el modelo de Arrhenius [Fan2008].

A continuación en la Figura 3.9, se ha representado el modelo de CEM 43ºC para esas mismas temperaturas. En ella se puede observar que 60 segundos a 43ºC equivalen, según este modelo, a aproximadamente 43 segundos en el caso de 44ºC y 32 segundos en el caso de 45ºC.

Comparando las figuras 3.7 y 3.8 las diferencias son sustanciales, debido a las inexactitudes de los parámetros y a las diferencias que presentan los modelos. Sin embargo, al poseer ambos métodos formas similares, podría establecerse una equivalencia entre ambos, donde los resultados tenderían a homogeneizarse. Esto requeriría simplificar el método de Arrhenius para el caso de temperatura constante:

$$\Omega = t \cdot A \cdot e^{\left(\frac{Ea}{RT}\right)} \tag{3.52}$$

Se puede observar además que el modelo de CEM 43ºC solo es válido con temperaturas constantes, y no llega a tasar el daño, solamente lo compara con una exposición a 43ºC, mientras que el de Arrhenius puede representar

temperaturas que varían en el tiempo, sin importar la forma que tenga, así como calcular el daño acumulado en un intervalo temporal.

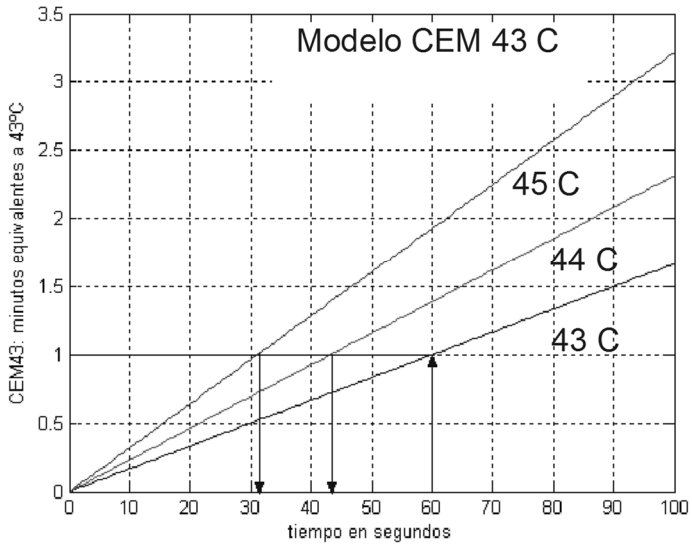


Figura 3.9. Representación de los resultados del modelo CEM 43ºC[Fan2008]

Los modelos cinéticos de primer orden de daño de tejidos son útiles para predecir la tendencia del daño en experimentos de interacción con láser. Desafortunadamente, existen pocos procesos para los que se hayan determinado los factores de frecuencia (A) y de energía de activación (E_a). Este tipo de modelos pueden utilizarse para realizar estudios a priori del daño y de los resultados histológicos que se obtendrán.

Comparando los modelos de daño térmico de Arrhenius y el modelo de dosimetría térmica basado en CEM 43ºC para unos parámetros dados, se obtuvieron notables diferencias entre ambos. Estas diferencias pueden explicarse suponiendo que existan incoherencias en los parámetros de los tejidos, o bien debido al hecho de que no esté perfectamente definida su temperatura umbral de daño, ya que cabría esperar resultados análogos en ambos casos.

El modelo de Arrhenius constituye una herramienta más completa de análisis, ya que permite introducir temperaturas variables en el tiempo, y debemos tener en cuenta que en estudios de daño inducido por láser no es posible obtener exposiciones a temperatura constante.

3.5 Aplicación a la distribución térmica en el tracto gastrointestinal: el colon

En esta sección se aplica el análisis anteriormente referido a la distribución de temperatura sobre un tejido biológico del tracto gastrointestinal cuando se aplica una fuente de luz láser. El tejido biológico al que se aplica el modelo es el del colon. Se escoge este tipo de tejido por estar bien caracterizado en cuanto a su estructura por capas, y a sus parámetros ópticos y térmicos [Jun2005]. Todo ello descrito ampliamente en el apéndice A, así como las distintas patologías que puede sufrir.

El colon es la porción del intestino grueso que abarca desde el punto final del ciego hasta el comienzo del recto. El ciego, el colon, el recto y el canal anal, conforman lo que se llama el intestino craso, penúltima porción del aparato digestivo. Está compuesto por cuatro capas, desde dentro hacia afuera, mucosa, submucosa, muscular y serosa. La capa de mayor grosor es las muscular, con alrededor de 1800 µ y la más fina es la serosa (76 µm). En la mucosa es donde aparecen habitualmente las patologías tumorales, al estar asociada a numerosas glándulas secretoras de moco.

Entre las propiedades ópticas se definen, coeficiente de absorción (μ_a), coeficiente de esparcimiento (μ_s), anisotropía de esparcimiento (g), índice de refracción (n) y espesor (d). [Fan2009b,Wei2005, Hui2008] (Tabla 3.3)

Capa del colon	μ_a (cm^{-1})	μ_s (cm^{-1})	g	n
Mucosa	2.7	39	0.91	1.38
Submucosa	2.3	117	0.91	1.36
Múscular	3.3	238	0.93	1.36
Serosa	0.4	261	0.94	1.36

Tabla 3.3 Propiedades ópticas del colon (λ=1064 nm)

El modelo térmico, de forma similar al óptico, se asume que está compuesto de dos capas (mucosa-submucosa y muscular), cuyas propiedades térmicas se encuentran en la literatura [Fan2009b, Val1985, Pel2016]

Utilizando la estructura geométrica, y sus propiedades ópticas y térmicas se utiliza el método de Monte Carlo implemento mediante la aproximación mcml, y se resuelve mediante la implementación en en Matlab® del método de diferencias finitas para obtener la distribución de temperatura [Fan2009b, Pel2016].

Como las características del tejido sano y adenomatoso son diferentes se realiza el análisis para ambos tipos de tejido para diferentes potencias, longitudes de onda, y radios del haz, de forma que nos permitan analizar la influencia de estos parámetros en la distribución térmica.

3.5.1 Variación del radio del haz

En la Figura 3.10 se muestran las distribuciones de temperatura para varios radios láser. El análisis se hace para un láser a 630 nm que irradia una potencia total de 1 W. Las gráficas en la Figura 3.10 muestran una sección transversal de tejido de colon sano, donde el eje x representa la dirección radial y el eje y la profundidad en el tejido. El punto central del área de iluminación de la radiación se sitúa en la esquina superior izquierda de los gráficos. El problema tiene simetría cilíndrica, luego se puede obtener información en 3D generando un sólido de revolución con el eje de revolución coincidente con el eje y. La distribución de temperatura se obtiene tras una irradiación de onda continua (CW, Continuous Wave) de 2 segundos para tres radios diferentes de 0.1, 0.2 y 0.25 cm que corresponden con las Figuras 3.10 a), b) y c), respectivamente.

La variación del radio del haz del láser influye en el máximo de temperatura espacial y la profundidad de penetración. Como se esperaba, un radio más bajo (Figura 3.10a) induce una mayor concentración espacial de la

radiación óptica cercana a la superficie del tejido. En consecuencia, el máximo de temperatura es mayor (322 K para 0.1 cm de radio, frente a 313K para un radio de 0.25 cm), pero la profundidad de penetración y amplitud se limitan.

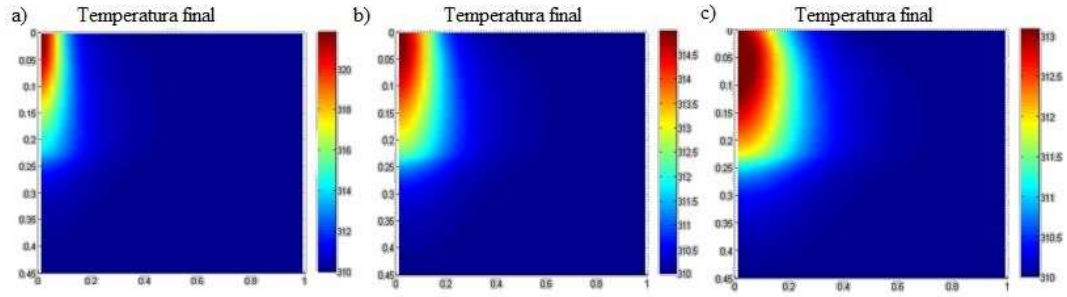


Figura 3.10. Distribución de temperatura (K) para tejido sano del colon irradiado con un láser de 1W a 630 nm. Los radios del haz del láser son a) 0.1, b) 0.2 y c) 0.25 cm [Pel2016].

3.5.2 Variación de la potencia

La irradiancia de la fuente óptica también se puede variar. La Figura 3.11 muestra un ejemplo similar en el que se irradia tejido sano del colon con un láser a 630 nm de 0.1 cm de radio. Se calcularon las distribuciones de temperatura para irradiancias ópticas continuas de 0.5, 1 y 2 W, después de 2 segundos.

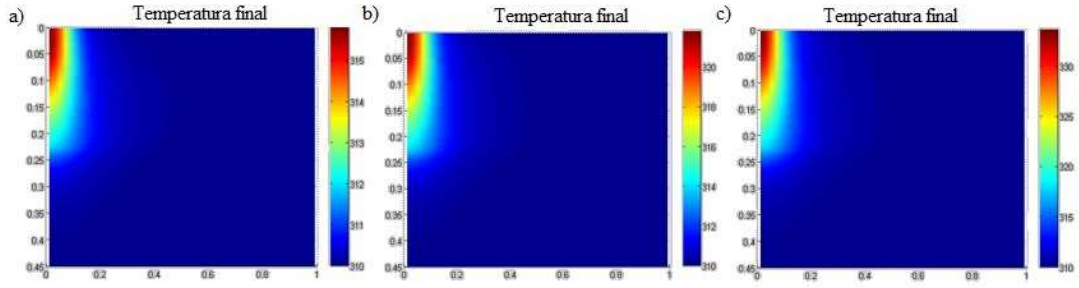


Figura 3.11. Distribución de temperatura (K) para tejido sano del colon irradiado por un láser a 630 nm con 0.1 cm de radio. La potencia del haz del láser es a) 0.5, b) 1 y c) 2 W [Pel2016].

En este caso, como se esperaba, el máximo de temperatura es proporcional a la irradiancia óptica, variando desde 316 K con 0.5W (Figura 3.11a) a casi 335 K con 2 W (ver Figura 3.10c). La distribución espacial de la temperatura permanece similar mientras el radio del láser es constante. Estos resultados también están en consonancia con el comportamiento esperado.

3.5.3 Variación de la longitud de onda

El siguiente parámetro óptico para variar es la longitud de onda. Como se conoce ampliamente, su influencia es crucial en la interacción láser-tejido. La Figura 3.12 muestra una comparación de la distribución de temperatura para cuatro longitudes de onda diferentes, en el visible e infrarrojo cercano (NIR), 415, 530, 630 y 1064 nm. Los resultados se obtienen para el mismo tejido sano de colon, con láser CW irradiando 1 W sobre un radio de 0.1 cm tras 2 segundos.

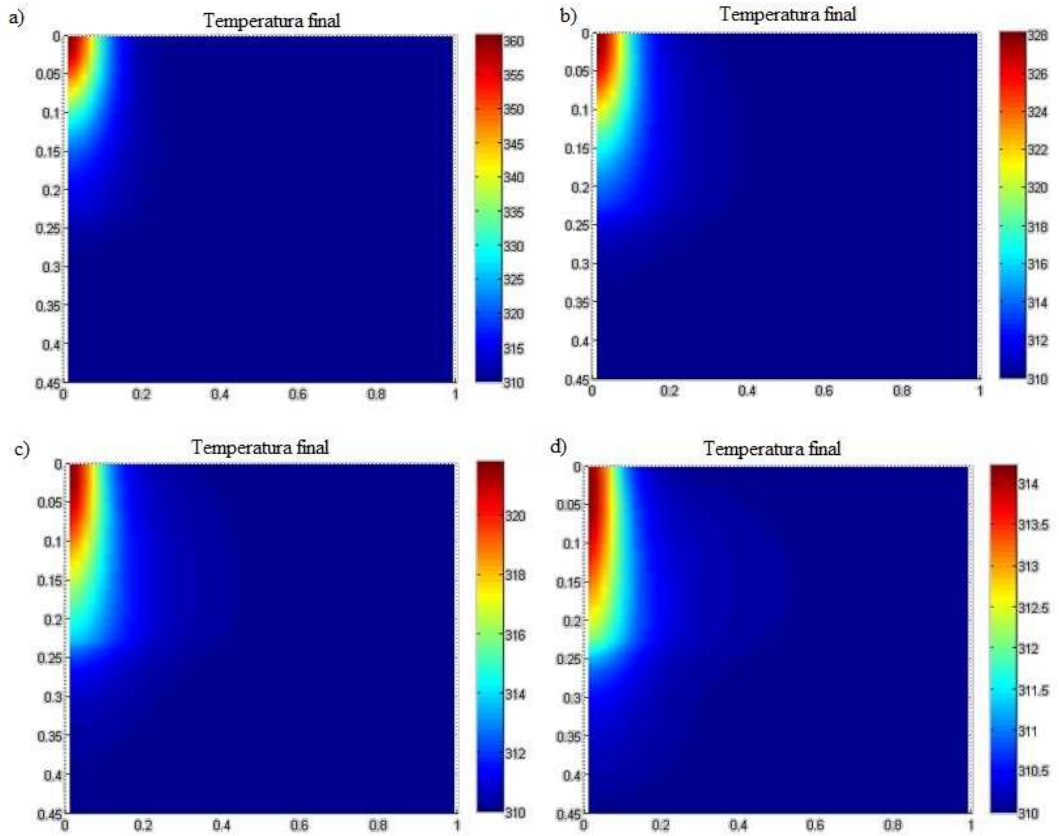


Figura 3.12 Distribución de temperatura (K) para tejido sano de colon irradiado por un láser de 1 W y 0.1 cm de radio.Longitud de onda, a) 415, b) 530, c) 630 y d) 1064 nm [Pel2016].

Se observan diferencias significativas en la Figura 3.12. Por un lado hay una gran disparidad en la temperatura máxima obtenida, va desde 360K a 415 nm (Figura 3.12a) a 314 K a 1064 nm (Figura 3.12d). Esta variación es monótona con el decremento de la longitud de onda, presentando valores más bajos para longitudes de onda más altas. Como en casos anteriores, este punto está relacionado con la distribución espacial de temperatura. Longitudes de onda más pequeñas implican en general una absorción más alta y, en consecuencia, la radiación láser es absorbida en localizaciones espaciales que están cerca de la superficie del tejido. El hecho de que la radiación óptica esté más concentrada espacialmente hace que el incremento de temperatura sea mayor. Se puede observar claramente que la distribución de temperatura alcanza localizaciones más profundas con valores iguales de temperatura para 1064 nm (Figura 3.12d) que para 425 nm (Figura 3.12a). Esto está en línea con la conocida ventana terapéutica [Vod2003], que asegura que la penetración óptica en los tejidos biológicos es mayor en el NIR comparado con el visible.

Con los análisis previos hemos asegurado que nuestro modelo puede considerar cambios en el radio, la potencia óptica y la longitud de onda incidente de la radiación láser sobre tejidos biológicos adecuadamente. Estos tres parámetros influyen en la distribución de la absorción óptica, cuyas implicaciones en la distribución de temperatura ya se han expuesto.

Sin embargo, en esta sección se han considerado fuentes láser CW que pueden no ser indicadas para interacciones de ablación óptica. Una razón relevante de ello es que el gran incremento de temperatura que podría suceder en el tejido (360K según la Figura 3.12a). Considerando la temperatura de un tejido normal 310 K (37ºC), dicho incremento implica 50 K (o 50ºC) sobre la

temperatura normal. En estos niveles aparece la hipertermia y el tejido puede sufrir desnaturalización o vaporización [Nie2004]. Incluso incrementos de temperatura más bajos pueden provocar daños irreversibles [Fan2009]. Además, el propio efecto ablativo buscado en las aplicaciones de cirugía impondrá otros requerimientos, como ser verá en el capítulo siguiente.

3.6 Conclusiones

La absorción de energía lumínica en un tejido provoca su calentamiento. Varios procesos están implicados en la variación de temperatura de un tejido, principalmente la conducción, la radiación y la perfusión y, si el tejido está en contacto con un medio externo gaseoso, también la evaporación. Todos estos procesos se relacionan mediante un balance de energía, que da lugar a la ecuación del biocalor, una expresión matemática integro-diferencial que permite caracterizar la variación de temperatura de un tejido cualquiera a través del conocimiento de la radiación aplicada, y de las propiedades térmicas del tejido, en particular la conductividad térmica, la perfusión sanguínea, la densidad del tejido y el calor específico.

Existen diferentes técnicas para resolver la ecuación del biocalor. Pueden distinguirse principalmente dos grupos: las técnicas analíticas, que se basan en las funciones de Green; y las soluciones numéricas, como el Método de Diferencias Finitas, y el Método de Elementos Finitos. La desventaja de las técnicas analíticas es que si el tejido bajo estudio no puede caracterizarse como un medio infinito o semi-infinito e isótropo, la resolución de la ecuación se complica en exceso. El Método de Elementos Finitos es útil en medios muy heterogéneos, pero requiere un gran conocimiento de las condiciones de contorno en cada una de las inhomogeneidades, y además su resolución es compleja computacionalmente. Puesto que los tejidos biológicos son en general estructuras de geometría regular, y en vista de que pueden tomarse condiciones homogéneas en las discontinuidades, el Método de Diferencias Finitas es el más adecuado para resolver la ecuación del biocalor. Se ha implementado el método mediante Matlab®, lo que permite obtener distribuciones de temperatura de un tejido cualquiera, introduciendo como parámetros de entrada la potencia del láser, la matriz de absorción obtenida mediante Monte Carlo, y las propiedades térmicas del medio. Si el medio es multicapa, éstas se diferenciarán para cada capa. Los resultados pueden presentarse en forma de gráficas que representen el incremento de temperatura a lo largo del eje radial y el eje z, que indicará profundidad.

Cuanto más estrecho es el haz láser, mayor es la confinación del aumento de temperatura. Esto es debido a que la potencia se reparte en un área de iluminación más pequeña, siendo mayor la cantidad de energía por unidad de área, y por lo tanto, mayor la absorción. El aumento de temperatura es proporcional al tiempo de radiación.

Capítulo 4. Ablación en tejidos biológicos

4.1 Introducción

Tras el estudio en capítulos anteriores de los diferentes mecanismos de interacción entre una exposición radiante y un tejido biológico, y el conocimiento de los posibles efectos térmicos que se desencadenan en dichos mecanismos en el capítulo 3, se exponen en este capítulo todos aquellos factores, efectos y fenómenos relacionados con el proceso de ablación.

En 1983, Anderson y Parish [And1983] introdujeron el concepto de que era posible alcanzar efectos microquirúrgicos confinados mediante el uso de exposiciones láser más cortas que el tiempo característico de difusión térmica.

A lo largo de este capítulo se tratará de analizar en profundidad el efecto ablativo inducido por radiación óptica en tejidos biológicos. Para ello en primer lugar se presentarán los fundamentos de la respuesta termomecánica a radiaciones pulsadas. Posteriormente se irán analizando los diferentes mecanismos físicos significativos, como las posibles transiciones de fase o el comportamiento de la pluma de ablación. La sección 5 presenta una clasificación de diferentes modelos de ablación, tanto heurísticos como mecanicistas. En la sección 6 se definirá un modelo de ablación que permite la obtención de la fluencia umbral para la ruptura en función de una serie de parámetros físicos del tejido biológico, así como de la fuente láser pulsada. Se analizarán también consideración sobre el proceso de ablación con radiación UV e IR, ablación en líquidos y uno de los mecanismos más relevantes, la ablación inducida por plasma. El control de los efectos ablativos se tratará en la sección 10.

Por último en la sección 11 el modelo desarrollado se aplicará al caso concreto de tejido de úlcera estomacal y tejido cancerígeno de la pared del estómago, para conseguir estimar los efectos de coagulación y ablación del tejido.

Tras el estudio en capítulos anteriores de los diferentes mecanismos de interacción entre una exposición radiante y un tejido biológico, y el conocimiento de los posibles efectos térmicos que se desencadenan en dichos mecanismos en el capítulo 3, se exponen en este capítulo todos aquellos factores, efectos y fenómenos relacionados con el proceso de ablación.

En 1983, Anderson y Parish [And1983] introdujeron el concepto de que era posible alcanzar efectos microquirúrgicos confinados mediante el uso de exposiciones láser más cortas que el tiempo característico de difusión térmica.

A lo largo de este capítulo se tratará de analizar en profundidad el efecto ablativo inducido por radiación óptica en tejidos biológicos. Para ello en primer lugar se presentarán los fundamentos de la respuesta termomecánica a

radiaciones pulsadas. Posteriormente se irán analizando los diferentes mecanismos físicos significativos, como las posibles transiciones de fase o el comportamiento de la pluma de ablación. La sección 5 presenta una clasificación de diferentes modelos de ablación, tanto heurísticos como mecanicistas. En la sección 6 se definirá un modelo de ablación que permite la obtención de la fluencia umbral para la ruptura en función de una serie de parámetros físicos del tejido biológico, así como de la fuente láser pulsada. Se analizarán también consideración sobre el proceso de ablación con radiación UV e IR, ablación en líquidos y uno de los mecanismos más relevantes, la ablación inducida por plasma. El control de los efectos ablativos se tratará en la sección 10.

Por último en la sección 11 el modelo desarrollado se aplicará al caso concreto de tejido de úlcera estomacal y tejido cancerígeno de la pared del estómago, para conseguir estimar los efectos de coagulación y ablación del tejido.

4.2 Respuesta termomecánica a la radiación pulsada

La distribución espacial de la densidad de energía volumétrica resultante de la radiación de un láser pulsado en el tejido genera transiciones térmicas y mecánicas significativas. Estas transiciones termomecánicas son el hilo conductor de los procesos de ablación que no son mediados por procesos fotoquímicos.

4.2.1 Aumento de temperatura y difusión térmica

En ausencia de procesos fotoquímicos o de transición de fase, la energía absorbida por el tejido como respuesta a la radiación de un láser pulsado se convierte completamente en un aumento de la temperatura en el mismo. Bajo condiciones adiabáticas el aumento local de la temperatura en un punto determinado r, $\Delta T(r)$ se relaciona directamente con la densidad de energía volumétrica local, $\in(r)$, según la expression:

$$\Delta T(r) = \frac{\epsilon(r)}{\rho C_v} \tag{4.1}$$

donde ρ es la densidad del tejido y C_v el calor específico a volumen constante. Una vez que esta energía es absorbida se redistribuye espacialmente por difusión térmica [Wel1995, Car1959].

Para ablación láser el volumen calentado se corresponde con una capa del tejido de grosor $1/\mu_a$ siendo el tiempo de difusión térmica, t_d:

$$t_d = \frac{1}{\kappa \mu_a^2} \tag{4.2}$$

donde κ es la difusividad térmica. El “confinamiento térmico” se alcanza cuando la razón entre la duración del pulso respecto del tiempo de difusión térmica satisface la condición $(t_p/t_d) \lesssim 1$. Definiendo una medida de menor

dimensión de la duración del pulso del láser relativa al tiempo característico de difusión térmica, $t_d^* = (t_p/t_d)$ y usando la ecuación anterior, podemos expresar la condición para confinamiento térmico como:

$$t_d^* = \kappa {\mu_a}^2 t_p \lesssim 1 \tag{4.3}$$

El concepto de confinamiento térmico se puede apreciar considerando la distribución de temperatura dentro de una muestra de agua irradiada con una radiación fija usando diferentes duraciones de pulso

El agua y los colágenos son los principales cromóforos para ablación pulsada IR y UV, respectivamente. Cuando usamos una longitud de onda que se absorbe por el agua y no por el colágeno (o viceversa), se debe considerar si el concepto de confinamiento térmico se aplica no sólo al volumen calentado como un todo sino también a las microscópicas estructuras individuales del tejido que absorben la radiación [Ven1995, Ven1996]. Como la mayoría de las matrices continuas que constituyen los tejidos blandos están formadas por fibras de colágeno sobre una sustancia hidratada, el confinamiento térmico en microescala está relacionado con la longitud de la escala comparada con el diámetro de las fibras de colágeno. Las fibras de colágeno en el estroma de la córnea y en la dermis poseen diámetros de 30 a 100 nm, respectivamente, que se corresponden con tiempos de difusión térmica característicos t_d de 6.3 a 69 ns. Estos tiempos son comparables a la duración de los pulsos láser UV tp 20-30 ns así como con láser IR Q-conmutados cuando tp 100 ns. Así, mientras un confinamiento térmico a microescala quizá influya en la ablación de la piel, es poco probable que influya en la ablación de la córnea a menos que se utilicen láseres pulsados de picosegundos o femtosegundos.

4.2.2 Propagación y generación de estrés termoelástico

El rápido calentamiento del tejido causado por la radiación láser también lidera la generación y propagación de estrés termoelástico conforme el tejido calentado reconfigura su nuevo estado de equilibrio. La magnitud y la estructura temporal del estrés termoelástico es gobernada por la velocidad longitudinal del sonido en el medio, c_s, la duración del pulso, t_p, la profundidad del volumen calentado $1/\mu_a$, y una propiedad intrínseca termofísica conocida como el coefiente de Grüneisen [Bus1968, Car1964, Din1991, Gus1993, Pal1996 Sig1986]. Este coeficiente es el estrés interno por unidad de densidad de energía generada al depositar energía en un objetivo bajo condiciones de volumen constante. Se define como:

$$\Gamma = \left(\frac{\partial \sigma}{\partial \in}\right) = \frac{\alpha}{\rho C_v k_T} \tag{4.4}$$

donde σ es el estrés interno, $\in$ es la densidad de energía volumetrica, v es el volumen específico, α la densidad de masa, C_v la capacidad de calor a volumen constante, y k_T la comprensividad isotérmica.

Los estrés termoelásticos son más significativos cuando la duración del pulso t_p es más pequeña o del orden del tiempo característico para que la onda de estrés se propague a través del volumen calentado, $t_m=(1/\mu_a C_a)$. El

confinamiento del estrés se alcanza cuando la razón entre la duración del pulso y el tiempo de propagación se acerca a uno, $(t_p/t_m) \lesssim 1$.

4.2.3 Implicaciones para la ablación precisa de tejidos

Para realizar ablación de tejidos de forma precisa es necesario usar longitudes de onda láser que posean una penetración pequeña en el tejido que sirve para confinar la energía en un volumen pequeño. Sin embargo, sólo esta condición no es suficiente. También es necesario el confinamiento térmico para realizar la ablación de forma precisa limitando así la extensión espacial de la difusión térmica durante la irradiación y maximizar las temperaturas en el volumen absorbido. El confinamiento del estrés provee un proceso de ablación más preciso ya que sirve para reducir la densidad de energía volumétrica necesaria para eliminar material.

Esto se traduce en un incremento de la eficiencia en la ablación y una reducción del daño térmico en el tejido que permanece. Estas cuestiones se aclaran en los siguientes apartados, donde se considera la termodinámica involucrada en los procesos de transición de fase y de eliminación de material.

4.3 Termomecánica y cinética de las transiciones de fase

Los procesos de ablación para corte o eliminación de material requieren la ruptura de los enlaces químicos. La rotura de estos enlaces conduce bien a una retirada de moléculas, de fragmentos moleculares, de agrupaciones de moléculas o a la formación de vacíos en el material. La formación de vacíos (por ejemplo una burbuja o grieta) resulta en la eyección de fragmentos del material no descompuesto. La vaporización, fragmentación molecular, y la formación de vacíos son transiciones de fase y se pueden modelar mediante mecanismos fotomecánicos, fototérmicos y fotoquímicos.

4.3.1 Vaporización

La vaporización de equilibrio tiene lugar en una interfase de vapor de líquido, donde el agua líquida en una superficie libre se transforma en vapor a la temperatura de saturación y presión [Alb1994, Alb1994b]. Por lo tanto, la vaporización de equilibrio puede ocurrir cuando el líquido está en cualquier estado termodinámico entre el vapor y el líquido. Como resultado, no se produce la vaporización a una temperatura predeterminada y todos los modelos teóricos que adoptan una "temperatura de vaporización" fija violan la física básica del proceso. La velocidad a la cual la energía se suministra al sistema dicta la tasa de vaporización.

Las tasas mejoradas de formación de vapor de la superficie libre de un líquido se pueden lograr en el inicio de la radiación láser pulsada a través del proceso de la interfase de transferencia de masa en no equilibrio. Si consideramos un sistema donde la superficie del líquido está en equilibrio con el vapor a una temperatura ambiente por debajo de la temperatura de saturación, obtenemos una mejora en la tasa de formación de vapor que se produce cuando

la temperatura de la superficie del líquido se eleva rápidamente y la superficie del líquido ya no está en equilibrio con el vapor circundante.

Esto se traduce en un alto flujo de masa neta desde la superficie del líquido al entorno, que se mantiene hasta que la presión de vapor ambiente alcanza la presión del vapor en equilibrio, correspondiente a la nueva temperatura del líquido de la superficie. Una vez que la presión de vapor vuelve al equilibrio, se restaura el intercambio equilibrado de la evaporación de las moléculas de líquido en la fase de vapor y la condensación de las moléculas de vapor de nuevo en la fase líquida.

4.3.2 Ebullición

La ebullición normal se refiere a un proceso que, como la vaporización de la superficie, se produce en un estado termodinámico entre el vapor y el líquido. Por lo tanto, para una presión dada, se define la correspondiente "temperatura de ebullición", que es 100 °C para el agua a presión atmosférica. La ebullición normal se basa en la presencia de cavidades de gas disuelto u otras heterogeneidades dentro del líquido que catalizan la nucleación y crecimiento de burbujas de vapor. La energía se deposita en el sistema a una velocidad suficiente para impulsar el crecimiento de los núcleos de vapor pre-existentes en estos lugares heterogéneos [Deb1996, Sri1988, Mio1995, Mio1996, Bre1995, Fre1955]. La tasa de deposición de energía volumétrica proporcionada por la radiación láser se equilibra con la energía del vapor que sale del sistema. En un proceso de ebullición normal impulsado por radiación láser de una superficie libre, la transición de líquido saturado a vapor saturado se produce necesariamente en una capa finita de fase mixta en la superficie de la muestra.

El espesor de esta capa 'de vapor del líquido' es comparable a la profundidad de penetración óptica de la radiación incidente y su composición varía de la de líquido saturado en la base, a vapor saturado en la superficie [Mio1995, Ven1994]. Como resultado, la temperatura de la superficie se fija a las condiciones de saturación correspondiente a la presión en la superficie del objetivo y no hay gradiente de temperatura dentro de la capa de vapor-líquido.

La temperatura y la presión a la que se produce la ebullición está influenciada por la velocidad de eliminación de masa desde la superficie objetivo.

Mientras la ebullición normal ha sentado las bases para los modelos utilizados para investigar los diversos aspectos de la ablación de tejido con láser [Ven1994, Olm1997], la densidad de puntos de nucleación de burbujas heterogéneos es probablemente insuficiente para proporcionar un proceso de ebullición suficientemente fuerte para equilibrar las altas tasas de deposición de energía obtenidas en la mayoría de procesos de ablación pulsados [Ven1996 Mio1995, Mio1996]. Otro factor que limita el papel de ebullición normal en la ablación con láser pulsado es el requisito de que las burbujas se mueven a la superficie objetivo en una escala de tiempo establecido por la velocidad de propagación del frente de ablación. En el tejido, la movilidad de las burbujas de vapor se inhibe adicionalmente por la presencia de la matriz extracelular.

Es importante tener en cuenta que una vez que se establece un proceso de ebullición normal, la presencia de densidades de energía volumétrica es

infinitesimalmente más alta que las correspondientes a los resultados de la temperatura de saturación en la formación y el crecimiento de una burbuja de vapor. Por lo tanto, la ebullición normal siempre implica la vaporización parcial de un volumen de líquido a través del crecimiento de burbujas de vapor. En estudios que consideran la ablación de tejidos biológicos, a veces se encuentra el concepto de que la vaporización se produce sólo una vez y todo el calor latente de vaporización se deposita en un volumen especificado de agua. Este concepto no es sostenible, ya que daría lugar al sobrecalentamiento del líquido a temperaturas mucho más allá del límite de la estabilidad.

4.3.3 Nucleación de burbujas y descomposición espinodal

Cuando la velocidad de deposición de energía volumétrica proporcionada por la radiación láser es más rápida que la velocidad de la energía consumida por la vaporización y la ebullición normal, el agua de los tejidos es conducida a un estado metaestable sobrecalentado. El líquido puede permanecer metaestable hasta que se alcanza la temperatura espinodal. A la temperatura espinodal, se viola el límite de estabilidad, y el líquido se somete a "descomposición espinodal", un proceso espontáneo por el cual un líquido termodinámicamente inestable se relaja hacia el equilibrio [Deb1996, Sri1988].

Para las condiciones de saturación de equilibrio, la energía libre muestra dos mínimos locales de igual magnitud localizada en volúmenes específicos correspondientes al líquido saturado y los estados de vapor saturado [Cal1985]. Para temperaturas superiores a la temperatura de saturación, el estado de vapor se ve favorecido, y por lo tanto el mínimo local correspondiente al volumen específico del vapor es menor que el mínimo local correspondiente al estado líquido.

La presencia del mínimo local correspondiente al estado líquido indica que el líquido, mientras que no es globalmente estable, reside en un estado metaestable. En consecuencia, la transición de líquido a vapor requiere que se supere una barrera de energía libre. Las diferencias de temperatura más grandes desde condiciones de saturación resultan en un mínimo local más superficial para el estado líquido y una reducción de la barrera de energía libre. A la temperatura espinodal, el mínimo de energía libre correspondiente a la fase líquida desaparece, el líquido sobrecalentado se vuelve inestable, y la transición a la fase de vapor a través de la descomposición espinodal es espontánea [Deb1996].

Por lo tanto, a diferencia de la nucleación de burbujas, la descomposición espinodal no es un proceso activo y no se ve obstaculizado por la presencia de una barrera de energía libre. Mientras que el resultado de nucleación de burbujas es la formación de grandes fluctuaciones de densidad de pequeña extensión espacial, la descomposición espinodal implica el rápido crecimiento espontáneo de las pequeñas fluctuaciones de densidad que se extienden sobre grandes escalas espaciales [Deb1996, Gib1961]. El resultado es un proceso de separación de fases que abarca todo el volumen de líquido inestable. Este proceso depende de la rigidez del tejido y se requiere la deposición de energía

adicional para aumentar aún más la temperatura y la presión para producir la ablación interna.

Para proporcionar una descripción completa del proceso de transformación de fase, también hay que considerar la contribución de la nucleación homogénea ya que el líquido se calienta hasta el límite espinodal [Ven1996, Mio1996, Mar1974, Mar1977, Apf1972]. Para un líquido sobrecalentado, la nucleación homogénea se refiere a la formación espontánea de inclusiones de vapor dentro del líquido a granel, únicamente a partir de las fluctuaciones termodinámicas y no catalizadas por la presencia de impurezas o gas disuelto. Mientras que la formación de tales "núcleos" de vapor es espontánea, su crecimiento no está garantizado y depende fuertemente de la temperatura de sobrecalentamiento. Por lo tanto, la transformación de líquido sobrecalentado a un estado de equilibrio de fase mixta puede implicar tanto la nucleación de burbujas como la descomposición espinodal, y se refieren los procesos de transición de fase colectivos como una "explosión de fase".

Para evaluar la probabilidad de una explosión de fase en función de la ebullición normal producida por la irradiación con láser, se debe determinar la tasa de consumo de energía por el crecimiento de los centros de nucleación y compararla con la velocidad a la cual la energía es depositada por la radiación láser. Para determinar la tasa de consumo de energía en los centros de nucleación en crecimiento, hay que considerar que, para los primeros tiempos, la tasa de crecimiento de la burbuja está limitada por la inercia de la masa de líquido que rodea las burbujas, y para tiempos posteriores está limitada por la transferencia de calor difusiva en la burbuja.

4.3.4 Ebullición confinada

En la ablación de los tejidos con láser pulsado, los procesos de transición de fase se alteran por la presencia de la matriz extracelular. Por lo tanto, para un proceso de ebullición dentro del tejido, la diferencia de potencial químico entre las fases vapor y líquido necesaria para impulsar el crecimiento de la burbuja, debe superar no sólo la tensión superficial, sino también la energía de deformación elástica necesaria para deformar la matriz de tejido que rodea el centro de nucleación. Por lo tanto, el crecimiento de la burbuja en el tejido requiere una mayor presión interna que en los líquidos puros, y la presión elevada está acoplada a un aumento en el punto de ebullición de temperatura. La acumulación de presión que se produce durante el proceso de ebullición, continúa hasta que se supera la resistencia a la tracción de la matriz extracelular y da como resultado la ablación del tejido explosivo [Wal1989, Wal1989b,Ven1995, Hib1991, Mai1999]. El proceso de ebullición confinada empieza con el calentamiento del tejido y termina cuando la presión de vapor saturado es igual a la última resistencia a la tracción del tejido. Por lo tanto, no es sorprendente que la eyección de material explosivo debida a la ebullición confinada, también se produce en la ablación con láser de onda continua.

En el escenario anterior, se puede imaginar que una matriz de tejido rígido puede suprimir el crecimiento de la burbuja hasta cierto punto tal que la vaporización se produce poco antes de la aparición de la ablación. Por lo tanto,

la densidad de energía volumétrica necesaria para la iniciación del proceso de ablación no puede ser mucho mayor que la requerida para un aumento de temperatura en el agua pura que produce una presión de vapor de saturación equivalente a la resistencia a la tracción del tejido.

En la Figura 4.1 podemos observar el camino del diagrama de fase termodinámico característico de la ebullición confinada (1,2,6) y la ablación (1,2,3,4',5,6) en tejidos en función de la presión y la temperatura.

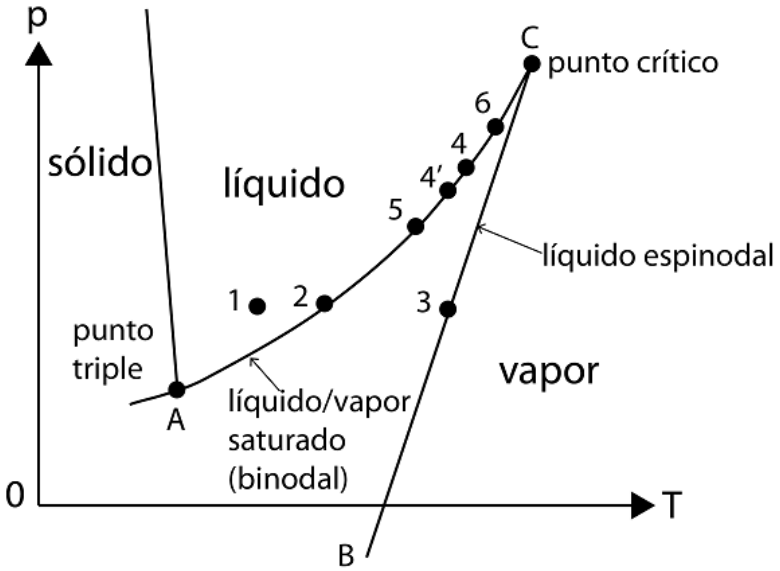


Figura 4.1. Trayectos en el diagrama de fase termodinámico.

4.3.5 Efectos de la matriz extracelular de tejido sobre la interacción de explosiones de fase y de ebullición confinada

Hay varios factores que determinan el papel de la ebullición confinada y de las explosiones de fase dentro de la dinámica de un proceso de ablación. Principalmente entre estos factores están la velocidad de deposición de energía volumétrica, la densidad de número de sitios de nucleación heterogénea dentro del tejido, y la resistencia y rigidez de la matriz extracelular de tejido.

Para los casos en los que la velocidad de deposición de energía volumétrica es lenta y la densidad del número de núcleos heterogéneos es alta, el proceso es independiente de las propiedades mecánicas del tejido. Sin embargo si el tejido se calienta rápidamente o la densidad de núcleos heterogéneos es baja, se induce una explosión de fase en el tejido.

En el caso de la ablación, esta se dará en aquellos tejidos que no son capaces de soportar las tensiones y deformaciones asociadas a la explosión de fase. En los casos en los que el tejido posea un alto contenido de colágeno, la resistencia del tejido será mayor y el proceso que se realiza es la ebullición confinada.

Los datos indican que las temperaturas superficiales máximas alcanzadas durante el proceso de ablación están muy por encima de la temperatura espinodal y los puntos críticos de agua pura y aumentan con la exposición radiante.

Hay que considerar la posibilidad de un debilitamiento mecánico de la matriz extracelular antes de los fallos del tejido debido a procesos térmicos impulsados por las altas temperaturas que acompañan el proceso de ablación láser. El debilitamiento mecánico de la matriz de tejido durante la irradiación láser es muy probable que desempeñe un papel más importante para duraciones de pulso láser de microsegundos que para las exposiciones de láser de nanosegundos a niveles de exposición radiantes cerca del umbral de ablación. Cuando se utilizan pulsos láser de nanosegundos de moderada a alta exposición radiante, las densidades de energía volumétricas son lo suficientemente altas como para dar lugar a una rápida disociación térmica de las moléculas de matriz extracelular.

4.3.6 Efecto del estrés confinado en el proceso de ablación

Los esfuerzos de tracción pueden afectar significativamente al proceso de ablación por catalizar los procesos de transición de fase o causando fractura directa del tejido y fallo mecánico.

4.3.6.1 Estrés confinado y transiciones de fase

Tradicionalmente, la "ruptura" o "fractura" de un líquido obtenido por el esfuerzo de tracción en condiciones isotérmicas se llama "cavitación", mientras que "la formación de burbujas" debido al calentamiento en condiciones isobáricas se llama "ebullición". Tal distinción no se cumple cuando los objetivos se calientan bajo condiciones de confinamiento de estrés, ya que tanto el aumento de la temperatura como las tensiones negativas generados por la respuesta termoelástica son responsables de los procesos de transición de fase siguientes. Se designa que la formación de burbujas que se lleva a cabo a temperaturas inferiores a 100°C como "cavitación" y el uso de "ebullición explosiva" se reserva para referirse a aquellos procesos que pueden ser catalizados por la presencia de tensiones de tracción, pero sin embargo se producen a temperaturas superiores a 100°C [Vog2003].

4.3.6.2 Estrés confinado y fractura de tejidos

En un principio, el uso de tensiones de tracción que se originan en la reflexión de las tensiones termoelásticas de compresión en una superficie libre para lograr la fractura del tejido a temperaturas inferiores a 100°C se denomina "espalación", en referencia a los procesos de fractura conocidos por resultar después de un impacto de alta velocidad de un sólido [Cu1987, Gra1988]. En los años siguientes, se descubrió que el logro de la eliminación de material de los tejidos a través de los transitorios de esfuerzos de tracción, es un proceso complejo que implica la formación de burbujas de cavitación en núcleos heterogéneos, coalescencia de estas burbujas, y la formación de chorro al colapso de la burbuja. [Pal1996, Ora1995, Ora1996]

4.3.6.3 Estrés confinado y umbral de ablación

Las consideraciones anteriores sugieren que las tensiones de tracción termoelásticas pueden reducir tanto el umbral de ablación como la entalpía de ablación. Esta reducción se logra probablemente por fractura directa de la matriz de tejido o, lo que es más importante, por su efecto catalítico sobre la nucleación y la ebullición explosiva. Esta reducción en el umbral se ha observado o medido

por muchos investigadores [Ven1995, Ven1996, Din1991, Pal1996, Cro1987, Pal1999]

En un primer instante se observó que para los tejidos aórticos las densidades de energía volumétrica en el umbral de ablación muestran una fuerte correlación con la duración del pulso láser normalizado por el tiempo de propagación de la tensión a través del volumen calentado. La densidad de energía volumétrica necesaria para la ablación fue comparable a la requerida para elevar el agua desde temperatura ambiente hasta 100°C.

En materiales frágiles y líquidos, la formación de grietas o cavitación se iniciará inmediatamente después de que la tensión termoelástica haya excedido la resistencia mecánica del material. Por el contrario, los tejidos biológicos blandos deben ser tensados significativamente antes de la fractura. Por lo tanto, el desgarro necesita un esfuerzo significativo de la matriz de tejido que requiere no sólo el desarrollo de una cierta magnitud de estrés sino la presencia de esta tensión durante una duración temporal suficiente para lograr ela deformación del tejido necesaria.

Estas consideraciones sugieren que uno no puede simplemente utilizar el criterio de confinamiento de estrés para determinar las condiciones en que los efectos fotomecánicos dejan de afectar a la reducción en la densidad de energía volumétrica necesaria para iniciar el proceso de ablación. Mientras que el estrés por confinamiento catalizará el inicio de la cavitación y el proceso de vaporización como se describe anteriormente se usa un criterio de "confinamiento inercial" en lugar del criterio de confinamiento de estrés para acomodar el esfuerzo significativo de la matriz de tejido que debe ocurrir antes del inicio de la eliminación de material [Alb1994].

4.3.7 Descomposición fotoquímica

En 1982, dos artículos informaron sobre el uso de pulsos intensos de radiación láser ultravioleta para grabar superficies de polímeros sintéticos con precisión submicrométrica y sin evidencia de daño térmico o mecánico con el material restante [Kaw1982, Sri1982]. Tal grabado limpio y preciso generó mucho interés tanto en el procesamiento de materiales como en las comunidades médicas. Un año después, la radiación láser excímera con fluoruro de argón (ARF) (λ 193 nm) se estaba estudiando para cortar o formar de nuevo la superficie de la córnea para la corrección de defectos visuales [Tro1983]. Estas características de ablación sin precedentes, fueron consideradas como mecanismos únicos debidos a la radiación láser ultravioleta.

La teoría asume que el material es ablacionado por encima de un cierto umbral de irradiancia que proporciona una tasa de disociación del enlace que supera la tasa de recombinación de enlaces rotos[Jen1984, Pal1989]. Los fragmentos moleculares requieren un volumen considerablemente mayor que las macromoléculas nativas, y este aumento en el volumen da como resultado un aumento de presión y la expulsión del material descompuesto [Sri1989, Ga1985].

Si el proceso de ablación se produce en escalas de tiempo comparables a la duración del pulso láser, la difusión térmica es mínima y siempre que la profundidad de penetración óptica de la radiación láser sea suficientemente pequeña, los daños térmicos en el sustrato también serán mínimos.

La discriminación entre los mecanismos fotoquímicos y fototérmicos para la ablación UV ha demostrado ser difícil. Las investigaciones de los mecanismos de ablación se han centrado en determinar ya sea la fracción de la energía láser incidente que da lugar a calentamiento térmico o la caracterización de los caminos de reacción químicos a través de análisis de los productos de reacción.

Los experimentos demostraron que en las exposiciones radiantes por debajo del umbral de ablación, la energía depositada se convierte en calor [Dye1985, Gor1985, Bru1992]. Por encima del umbral de ablación, la cantidad de energía térmica restante en el sustrato aumenta muy ligeramente con la exposición radiante, lo que indica que la mayoría de la energía en exceso del umbral de exposición radiante está contenida en los productos de ablación [Dye1985, Gor1985, Bru1992].

Se acepta generalmente que la ablación láser UV no implica exclusivamente la disociación fotoquímica sino que los procesos térmicos también están presentes. La contribución de la descomposición fotoquímica para el proceso de ablación cae rápidamente cuando se usan longitudes de onda más largas. Podemos concluir que la descomposición fotoquímica juega un papel significativo en la ablación de tejidos en longitudes de onda alrededor de 200 nm.

4.4 Comportamiento de la pluma de ablación

En este apartado se tratará la dinámica de la formación de la pluma y la expansión, así como las características de la pluma de ablación y las características generales de la ablación y sus diferentes efectos.

4.4.1 Formación y expansión

El proceso de ablación se caracteriza típicamente por una fase sub-ablativa seguida por el desarrollo de la pluma de vapor y la eyección del material. La pluma de ablación consiste en vapor de agua y productos gaseosos orgánicos, así como las gotitas de agua y / o fragmentos de tejido. La expansión de la columna de humo en el aire circundante está asociada con la generación de transitorios acústicos que, para densidades de energía volumétrica altas en el material sometido a ablación, evolucionan en ondas de choque.

Las partículas suspendidas en la pluma de ablación se han visualizado utilizando campo brillante o registro fotográfico de la luz dispersada. La fotografía Schlieren ha permitido la visualización de los productos de vapor y la ablación gaseosa además de las partículas expulsadas. Se han utilizado métodos de absorción de resonancia para detectar productos de ablación específicos y las reacciones químicas en la pluma.

Otras técnicas empleadas para analizar la composición de los productos de ablación incluyen espectrometría de masas y cromatografía de gases. Los datos específicos sobre la dinámica de ablación, incluyendo el retardo de tiempo entre la irradiación láser y el inicio de la eliminación de tejido, las velocidades de los transitorios acústicos, pluma de vapor, y las partículas en suspensión, y la duración del pulso posterior a la eyección de material, se han obtenido mediante técnicas fotográficas o mediante el uso de un haz láser paralelo a la superficie objetivo. Técnicas similares también han proporcionado información de resolución temporal cuantitativa de la transmisión de pluma y la forma y amplitud de los transitorios acústicos.

4.4.1.1 Dinámica de pluma de ablación para pulsos de nanosegundos

La ablación comienza con la formación de una pluma de vapor que impulsa la propagación de una onda de choque en el aire circundante. El proceso de ablación continúa con la eyección de material condensado que se mezcla con vapor. Esto se aplica tanto a los tejidos, en cuyo caso el material eyectado se compone mayoritariamente de fragmentos de partículas [Wal1991, Nah2002, Nah2002b, Pul1987, Noa1997, Hib1996], y para líquidos, en cuyo caso se expulsan pequeñas gotas [Emm1976, Jac1991]. En la Figura 4.2 se ilustra la secuencia de eventos en la fase temprana de la ablación de agua con un láser Q-switched de Er: YAG ($2{,}94\mu m$).

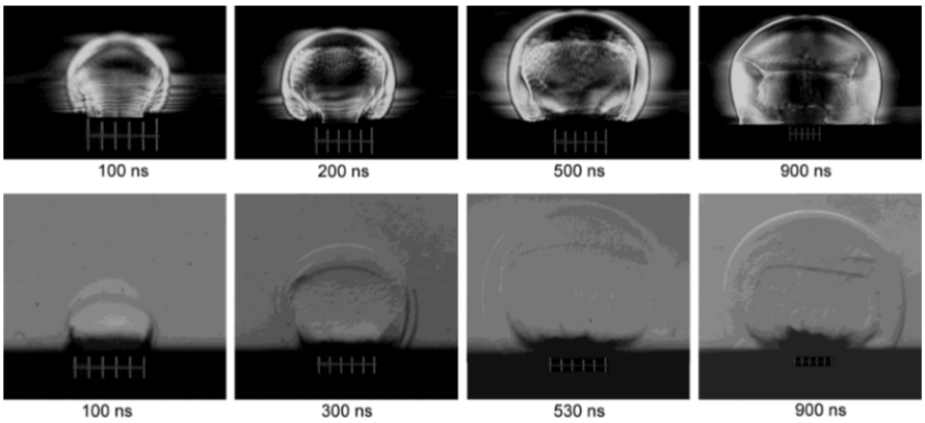


Figura 4.2 Ablación del agua con un láser Q-switched de Er: YAG ($\mathbf{2,94\mu m}$). [Vog2003]

En la parte superior de la Figura 4.2 podemos ver la pluma de vapor y la onda de choque externa impulsada por la expansión del vapor utilizando la fotografía Schlieren. A partir de los 200 ns se puede ver otra onda de choque dentro de la pluma que viaja de vuelta hacia la superficie. Esta onda de choque se origina en la parte de contacto entre la pluma y el aire ambiente, donde aumenta la densidad y la presión, debido a la colisión del vapor en expansión con el aire circundante. En la parte inferior podemos ver gracias a las imágenes de campo brillante la eyección de material que comienza después de 200 ns. En la tercera y cuarta imagen se puede ver una nube en forma de abanico que consiste en pequeñas gotas con tamaños por debajo del límite de resolución de la cámara.

La onda de choque se emite a menudo al finalizar la irradiación láser. Sin embargo, en las emisiones con alta exposición de radiación, se inicia durante el impulso láser [Cum1992]. En el caso de la ablación del agua y el tejido blando,

se caracterizan por una diferencia de 100-200 ns entre la emisión de las ondas de choque y la eyección de partículas, como se puede ver en la Figura *4.2*. Esta diferencia de tiempo indica que con exposiciones radiantes moderadas o altas, el agua de las capas superficiales de los tejidos entra en un estado supercrítico y se produce la disociación térmica de las moléculas de la matriz extracelular. Por lo tanto en la etapa temprana de la ablación, la pluma se compone sólo de los productos gaseosos.

Esta diferencia de tiempo se midió para el caso de un láser Q-switched de Er: YAG mediante la ablación de la piel y el hígado y se demostró que disminuye con el aumento de la exposición radiante [Wal1991].

4.4.1.2 Dinámica de pluma de ablación para pulsos de microsegundos

Los pulsos de haces láser de funcionamiento libre poseen una duración de $100\mu s$ por lo general. A diferencia de los láseres de nanosegundos, la formación de la pluma y la expansión se produce en gran parte durante la irradiación láser. La pluma de ablación influye en la transferencia de energía y también está influenciada por la interacción del haz láser con el material eyectado. Sin embargo, la fase subablativa y la eyección del material es similar que en el caso del pulso de nanosegundos, a pesar de que se produce en una escala de tiempo mucho más larga [Nah2002, Nah2002b].

Las velocidades de calentamiento disponibles en los pulsos láser de microsegundos son mucho más pequeñas que en el caso de los pulsos de nanosegundos. Estos láseres de funcionamiento libre se caracterizan por fluctuaciones de intensidad y los picos modulan las tasas de evaporación y la eyección de material. Durante la eyección del material se generan transitorios acústicos. Posteriormente, durante la fase de vaporización, la pluma de vapor en expansión produce de nuevo transitorios acústicos que se correlacionan con los picos de intensidad del pulso láser.

Los mecanismos que conducen a la eyección de material son los mismos que aquellos para los pulsos de nanosegundos. Anteriormente, se creía que la generación de la explosión de fase requería duraciones de pulso en el rango de nanosegundos [Ven1996]. Sin embargo, utilizando fotografía resuelta en el tiempo, se demostró que la explosión de fase se conseguía con un láser Er: YAG sobre agua, gelatina, y la piel con duraciones de pulso del orden de $300\mu s$. [Nah2002b, Pul1997]

La explosión de fase se produce al mismo tiempo en la ablación del agua y de la gelatina. La diferencia está en la eyección de material. Mientras en el agua se rompe la superficie desde un tiempo muy temprano, en la gelatina se deforma y sólo se produce una fractura de la superficie después de una acumulación de presión debida a la ebullición confinada. En el caso de la piel, la eyección de material se caracteriza por la sucesión de la explosión de fase, seguida de la ebullición confinada, pero la eyección se produce más tarde que en el caso de la gelatina debido a la mayor resistencia mecánica de la piel. En el caso de la gelatina y la piel a diferencia del agua, la expulsión de fragmentos es sólida.

Las velocidades de las partículas son aproximadamente un orden de magnitud menor que para los pulsos de nanosegundos [Nah2002b, Hib1996]. La dinámica es fundamentalmente diferente para las exposiciones de nanosegundos, en cuyo caso la ablación comienza sólo hacia el final del pulso de láser. En este caso, un aumento de la exposición radiante está relacionado con un aumento de la densidad de energía volumétrica antes del inicio de la eliminación de material y por lo tanto se traduce directamente en mayor temperatura, presión y velocidad de expulsión.

4.4.1.3 Ablación posterior al pulso

Tanto en la ablación de los tejidos blandos con el láser Q-switched como con el láser de funcionamiento libre, la eyección de material continúa durante un tiempo considerable después del final de la radiación láser. El período de tiempo durante el cual las partículas se detectaron cerca de la superficie del blanco después de la aplicación de pulsos de nanosegundos varía desde unos pocos microsegundos a varios milisegundos para longitudes de onda ultravioletas y de infrarrojos [Ora1995, Ora1996, Wal1991, Bor1993, Pul1987, Noa1997]. La ablación posterior al pulso dura entre 3 y 5 órdenes más de magnitud que la propia duración del pulso láser. La ablación posterior al pulso dura generalmente más en tejidos mecánicamente débiles y exposiciones radiantes más grandes [Wal1991, Bor1993, Vog2003].

Una posible fuerza impulsora para la continuación del proceso de ablación después del final del impulso de láser es el calor retenido en el tejido. Se va debilitando progresivamente la matriz de tejido a través de la desnaturalización térmica hasta conseguir la ablación. El alargamiento del proceso de ablación por la acción combinada de la difusión térmica y la desnaturalización es más pronunciado para longitudes de onda de láser con gran profundidad de penetración óptica, es decir, largos tiempos de relajación térmica, y para los tejidos o espectros de tejido mecánicamente débiles.

4.4.2 Tensiones de retroceso

4.4.2.1 Forma temporal y amplitud

Tanto la pluma de vapor en rápida expansión como las partículas expulsadas, generan tensiones de retroceso sobre el tejido. Se asume que la duración del proceso de ablación aumenta con la duración del pulso láser. Este supuesto descuida potenciales procesos de ablación, como es el caso de la ablación posterior al pulso y por lo tanto puede dar lugar a una sobreestimación de la tensión de retroceso.

Las investigaciones acerca de la tensión de retroceso producida por la ablación con láser de nanosegundos se realizan principalmente a través de mediciones de la presión eléctrica usando transductores piezoeléctricos [Ven1996, Cro1987, Dye1990, Ven1995, Cro1988]. A través de estas mediciones se pueden contemplar diferencias muy claras entre distintos tipos de tejido. Por ejemplo, utilizando un láser Er: YSSG para la ablación en funcionamiento libre con una exposición radiante de $50\,J/c\,m^2$, en el caso de la córnea revela picos de $2MPa$ [Kon1994], mientras que el valor promedio de la

presión para la ablación de la piel con la misma exposición radiante era sólo de $0{,}3MPa$ [Cum1993].

4.4.2.2 Expulsión de material por retroceso inducido

La tensión de retroceso producido tanto por la vaporización como por la eyección de material a través de explosión de fase y de ebullición confinada puede inducir un proceso de expulsión de material secundario que proporciona un fuerte aumento de la eficiencia de la ablación [Zwe1991, Bau2000]. La expulsión de material por retroceso inducido es más pronunciada durante la ablación de líquidos y de materiales para los que se forma una capa fundida durante el proceso de ablación. En la Figura 4.3 ilustra esquemáticamente el proceso de expulsión de material por retroceso inducido.

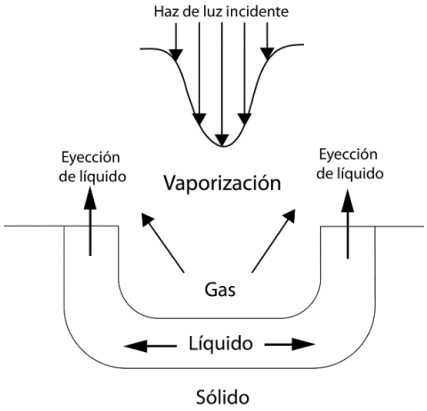


Figura 4.3. Proceso de expulsión de material por retroceso inducido

Mientras que la eyección de material primario, visible en tiempos de retardo cortos, se lleva a cabo a través de toda la zona de ablación, la expulsión de material por retroceso inducido se produce preferentemente en el borde del cráter de ablación e incluye la eyección de partículas mucho más grandes que las expulsadas durante la explosión de fase inicial.

La diferencia entre la fase inicial de ablación y la fase por retroceso inducido es que la expulsión de material por retroceso inducido se produce mucho más tarde que el proceso de expulsión primario, presentando un umbral muy por encima del umbral de ablación, debido a que el esfuerzo de retroceso debe superar la resistencia de tracción del tejido.

En el caso de tejidos mecánicamente fuertes, la tensión de retroceso no conduce a la expulsión de material, pero puede producir el desgarro del tejido.

4.4.2.3 Efectos colaterales inducidos por tensiones de retroceso

Aparte de desgarros en las paredes del cráter, se pueden producir otras formas de daño tisular. El tejido es más susceptible al daño de tensión de tracción y cizallamiento que a esfuerzo de compresión. Se ha demostrado que en la mayoría de los casos es más fácil obtener efectos colaterales en tejidos blandos, como por ejemplo en la córnea, aunque también en la utilización de láser para la ablación de la piel, con pulsos potentes.

4.4.3 Flujo inducido de material re-depositado

El flujo en la pluma de ablación se origina en todo el área del punto irradiado. Sin embargo, como la pluma se expande, adquiere una forma de seta, exhibiendo un vórtice de anillo en su parte superior, un vástago delgado con un diámetro menor que el punto de ablación, y un componente de flujo radial paralelo a la superficie en el pie de la columna de humo. Debido al flujo paralelo radial, se observa cómo las tasas de ablación son más pequeñas en el centro de la zona de ablación que en su periferia, creando “islas centrales” en el material en el que se realiza la ablación. Esto se debe a la atenuación de pulsos láser posteriores en la región central de la ablación.

4.4.4 Protección de la pluma de ablación

La absorción, el esparcimiento, y la reflexión difusa de la luz láser incidente por la pluma de ablación, conducen a una reducción de la energía suministrada al tejido diana y por lo tanto a una reducción de la eficiencia de la ablación. Hay dos enfoques para estimar las propiedades de protección de la pluma de ablación. El primer enfoque se basa en una comparación de la profundidad de grabado frente a los datos teóricos de exposiciones radiantes en el que el coeficiente de extinción de la pluma sirve como un parámetro de ajuste. El segundo enfoque es una medición directa de la reflectancia difusa de la pluma.

En todos los estudios que comparan las predicciones de los modelos de ablación con profundidad de ataque frente a los datos de exposiciones radiantes, la longitud de la interacción entre el haz láser y los desechos se supone que es igual a la profundidad del cráter de ablación. Sin embargo, esto es razonable sólo cuando no hay material expulsado de la muestra durante el pulso de láser, y sólo se aplica para los pulsos de nanosegundos, pero no para los pulsos de microsegundos.

Usando investigaciones fotográficas se ha demostrado que la ablación de agua, gelatina y la piel con un láser Er: YAG se acompaña siempre de eyección de material. Los restos expulsados atenúan la energía láser incidente hasta en un 40%, incluso a exposiciones radiantes moderadas. Sin embargo, la profundidad de ataque mostró una dependencia lineal sobre la exposición radiante debido a la combinación de dos efectos no lineales: la creciente atenuación del haz láser incidente por la pluma de ablación fue compensada por un aumento igualmente fuerte de la eficiencia de eyección de material. E investigaciones posteriores mostraron que la protección se mejora fuertemente cuando se utiliza una serie de pulsos seguidos en lugar de pulsos individuales.

El plasma se origina a partir de la superficie del tejido en lugar de la pluma de ablación porque las duraciones de los picos de intensidad responsables de la ignición del plasma son más cortos que el tiempo requerido para la expulsión de material. Una vez que comienza la formación de plasma, se extiende rápidamente en el espacio de la superficie del tejido y por lo tanto reduce la eficacia de la ablación.

4.5 Clasificación de los modelos de ablación

En esta sección vamos a examinar en primer lugar los primeros modelos de ablación, que eran heurísticos y por lo tanto no se diseñaron con un mecanismo de ablación particular en mente. El objetivo de estos modelos fue proporcionar predicciones aproximadas para la cantidad de eliminación de material, basándose en el conocimiento de los parámetros del láser. Predicciones para los parámetros del láser específicos dependen de las métricas determinadas empíricamente, como el umbral de ablación, la entalpía de ablación, y la eficiencia de ablación, que caracterizan las propiedades energéticas del proceso de ablación. Se examinarán las características de estos indicadores y los relacionaremos con las predicciones hechas por los modelos heurísticos, así como con los datos disponibles.

4.5.1 Modelos heurísticos

4.5.1.1 Modelo de expulsión

El modelo de expulsión fue desarrollado primero para predecir la profundidad de ataque resultante de la radiación ultravioleta pulsada en la ablación de polímeros con láser y también se ha aplicado a los datos de ablación del tejido. Para ello se requieren cuatro condiciones. En primer lugar, la ley de Lambert-Beer debe describir con precisión la distribución espacial de la energía láser absorbida en el tejido. En segundo lugar, se requiere un umbral finito de exposición radiante para iniciar la ablación y la exposición radiante por debajo del umbral sólo fijándose en el calentamiento del objetivo. En tercer lugar, la eliminación de material se asume sólo después del final de la irradiación con láser. Y en cuarto lugar, el cumplimiento de las condiciones de confinamiento térmico.

Estas condiciones se dan casi siempre cuando se realiza ablación láser utilizando duraciones de pulso en la escala de los 100 ns o menos. También se deben tener en cuenta fenómenos como la absorción ya que una absorción muy grande produce una penetración menor en el tejido objetivo y viceversa.

4.5.1.2 Modelo de estado estacionario

Para pulsos de láser en el dominio de microsegundos, la eliminación de material normalmente se produce simultáneamente con la irradiación del objetivo. Una descripción genérica de tales procesos es proporcionada por modelos que asumen que es necesaria una densidad de energía fija para la extracción de una unidad de masa de tejido. Esta suposición es adecuada para describir un proceso de ablación continua porque da lugar a una tasa de eliminación de material que equilibra la irradiancia suministrada al tejido. Se supone también que la eliminación de material comienza poco después del inicio de la irradiación con láser y continúa durante todo el pulso de láser.

Similarmente a los modelos de expulsión, estos modelos requieren la entrega de un umbral de exposición para iniciar la eliminación de material. Una vez superado este umbral, estos modelos predicen una dependencia lineal entre la profundidad de ataque y la exposición radiante incidente.

En el modelo de estado estacionario, no hay dependencia explícita entre la profundidad de ataque y el coeficiente de absorción y existe una relación directa entre la exposición radiante y la entalpía umbral.

La suposición de que la eliminación de material comienza a principios del pulso láser implica que los modelos de estado estacionario sólo son válidos para duraciones de pulso de microsegundos (o más) en exposiciones radiantes muy por encima del umbral. Esto es debido a que la aplicación de las exposiciones radiantes cercanas al umbral, a menudo, tienen efecto en el inicio de la eliminación de material hacia el final del pulso de láser, exhibiendo la ablación un carácter inestable.

4.5.1.3 Comparación entre el modelo de expulsión y de estado estacionario

Para predecir la eliminación de material, los modelos heurísticos necesitan conocimientos de la exposición umbral radiante (modelo de expulsión) o la entalpía de ablación (modelo de estado estacionario). Es instructivo comparar las predicciones de ambos modelos con respecto a la eficiencia de la ablación. La eficiencia de la ablación se define como la cantidad de masa eliminada por unidad de energía suministrada al tejido. En el caso del modelo de expulsión la eficiencia de la ablación alcanza un máximo con una exposición radiante incidente de aproximadamente 2,7 veces el umbral y disminuye monótonamente con exposiciones radiantes más grandes. En el modelo de estado estacionario, la eficiencia de ablación aumenta de forma continua y asintótica aproximándose a exposiciones radiantes incidentes mucho más grandes que el umbral. En ambos modelos la máxima eficiencia es independiente del coeficiente de absorción.

4.5.1.4 Aplicabilidad del modelo de expulsión y de estado estacionario

Es muy difícil discriminar entre los modelos de expulsión y estado estacionario en cuanto a la aplicabilidad. Esto se debe a que las hipótesis formuladas en los modelos heurísticos a menudo no satisfacen la aplicabilidad para toda la gama de exposiciones radiantes. Por ejemplo, aunque se espera que los modelos de estado estacionario sean válidos a altas exposiciones radiantes, es en estas exposiciones radiantes en las que el retroceso inducido por la expulsión de material y los efectos de protección de la pluma de ablación se vuelven más prominentes y no se contabilizan por la simple asunción de una entalpía de ablación constante. Otra característica que limita la aplicabilidad de los modelos de estado estacionario es que a exposiciones radiantes bajas, la eliminación de material puede constar de varias fases distintas y por lo tanto posee un carácter inestable. También hay pruebas de que, si bien la ablación de materiales altamente absorbentes puede ser considerada como un proceso de expulsión a exposiciones radiantes bajas, con exposiciones radiantes superiores la ablación exhibe un carácter de estado estacionario. Para conseguir una discriminación con certeza, estas conclusiones deben ser apoyadas por las investigaciones con resolución temporal del proceso de ablación, para confirmar los supuestos requeridos para la validez del modelo heurístico utilizado.

4.5.1.5 Unificación del modelo de expulsión y de estado estacionario

Hibst [Hib1996] unificó los modelos de expulsión y estado estacionario dentro de un mismo marco heurístico para dar cabida a los efectos de la

absorción de la pluma de ablación sobre el proceso de ablación. Dentro de este marco, las predicciones de un modelo de estado estacionario estándar se recuperan para casos en los que la pluma de ablación es transparente a la radiación incidente. Por otro lado, las predicciones de un modelo de ablación de expulsión se recuperan para un proceso en estado estacionario en el que la pluma de ablación posee un coeficiente de absorción.

4.5.2 Métricas de ablación y su relación con las predicciones de los modelos heurísticos

La correcta aplicación de los modelos heurísticos a los datos de eliminación de material requiere una comprensión de la métrica del umbral de ablación, la entalpía de la ablación, y la eficiencia de la ablación.

4.5.2.1 Umbral de ablación

Como se mencionó anteriormente, el umbral de ablación representa el mínimo de exposición radiante necesaria para lograr la eliminación efectiva de material ablativo. Por lo tanto, aunque consideramos que los procesos que dependen exclusivamente de la vaporización de superficie se producen por debajo del umbral de ablación, cualquier proceso de eyección de material, ya sea a través de una explosión de fase o de ebullición confinada, se considera que se produce a exposiciones radiantes por encima del umbral de ablación.

La irradiación de material por encima del umbral de ablación produce eyección volumétrica colectiva de grandes agrupaciones moleculares. Por lo tanto, se define el umbral de ablación como la exposición radiante necesaria para lograr la eyección volumétrica de material del tejido. Esto pone de relieve que la ablación de tejido con láser pulsado requiere la destrucción de la matriz extracelular y no se puede considerar que ocurre por simple deshidratación del tejido.
Varios métodos han sido aplicados para determinar la exposición radiante umbral para la ablación. El más básico está dado por la intersección de una extrapolación de datos experimentales para la eliminación de material o profundidad de ataque, frene exposición radiante incidente. Sin embargo, tal determinación no es muy precisa debido a la falta de sensibilidad de la medición de eliminación de masa. Para duraciones de pulso láser en la escala de tiempo de microsegundos, la fotografía de alta velocidad proporciona una fuente fiable para conocer el inicio de la eliminación de material durante la irradiación láser pulsado. Cuando estas mediciones se combinan con la grabación de resolución temporal, la integración temporal de la irradiancia láser hasta el inicio de eyección de material proporciona una medición precisa del umbral de exposición radiante.

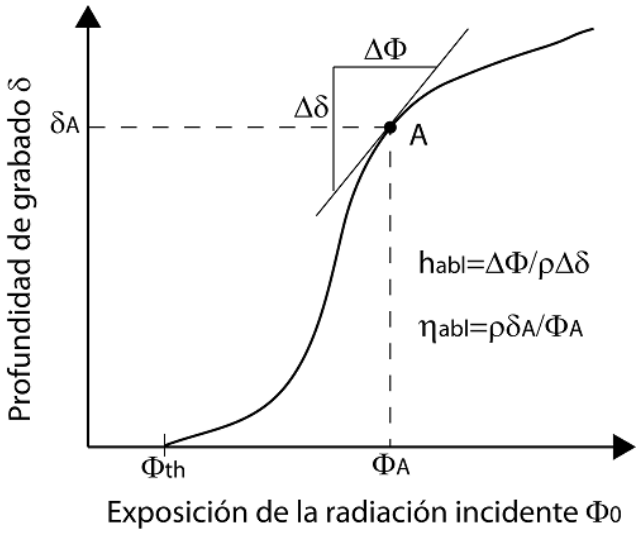


Figura 4.4. Profundidad del cráter frente a exposición radiante incidente

En la Figura 4.4 se puede apreciar la relación entre profundidad del cráter y exposición radiante para un hipotético proceso de ablación con el fin de ubicar los conceptos de umbral de ablación Φth, entalpia h_{abl} y eficiencia de ablación η_{abl}.

Pocos estudios empíricos han examinado sistemáticamente la dependencia del umbral de ablación con los parámetros del láser y las propiedades del tejido. En general, cuando la ablación se da en tejidos mecánicamente débiles, el umbral de ablación es típicamente menor que la suma de la sensibilidad y la entalpía latente para la vaporización del agua. Sin embargo, para los tejidos mecánicamente resistentes, se requieren temperaturas muy altas para producir las tensiones necesarias para lograr la ruptura de la matriz extracelular. Para este tipo de tejidos, los umbrales de densidades de energía volumétricas son similares o mayores que la entalpía de vaporización del agua.

4.5.2.2 Entalpía de ablación

La entalpía de ablación o el calor de la ablación es un concepto que se utiliza a menudo para describir el comportamiento energético del proceso de ablación. La entalpía de ablación es una cantidad diferencial que varía con la exposición radiante incidente y representa el tejido adicional de masa por ablación cuando se entrega una cantidad adicional de energía láser. En el modelo de estado estacionario, la entalpía de ablación es constante y puede determinarse mediante la instalación de una línea para grabar la profundidad frente a la exposición radiante incidente. Sin embargo, en el modelo de expulsión, la entalpía de ablación crece monótonamente con la exposición radiante.

Es útil distinguir la definición tradicional para la entalpía de ablación, en la que se considera toda la energía emitida por el láser, a partir de una definición que considera sólo la energía que en realidad es depositada en el tejido.

4.5.2.3 Eficiencia de ablación

La eficiencia de la ablación es una métrica para la energía total necesaria para eliminar una masa dada de tejido. Esta definición ya se ha explicado anteriormente.

Se ha demostrado una correspondencia directa entre la eficiencia de ablación y la resistencia de tracción del tejido. Para los tejidos que poseen alta resistencia a la tracción, la eficiencia de ablación alcanza un máximo para las exposiciones radiantes de aproximadamente 4 veces el umbral de ablación y se mantiene más o menos constante en las exposiciones radiantes más altas. Por el contrario, para el tejido mucho más débil, como el hígado, la eficiencia de ablación sigue aumentando para las exposiciones radiantes de hasta 14 veces el umbral de ablación.

4.5.3 Modelos mecanicistas

Teniendo en cuenta las limitaciones significativas de los modelos heurísticos, muchos investigadores trataron de desarrollar modelos que vinculan explícitamente parámetros del láser y tejidos con los efectos finales de la ablación, considerando los mecanismos subyacentes al proceso de ablación.

4.5.3.1 Modelos de vaporización de estado estable

Los primeros modelos para el proceso de ablación con láser en el tejido se inspiraron en los tratamientos desarrollados para describir la ablación de los metales. Estos modelos de ablación se trataban como un proceso de vaporización rápida, durante el cual la superficie metálica poseía una temperatura de vaporización fija. Sin embargo, la hipótesis de una temperatura de vaporización fija no puede justificarse por razones termodinámicas. Si bien este enfoque de modelado es incorrecto por motivos termodinámicos y la ablación explosiva de los metales es debida a una explosión de fase, en lugar de a la existencia de un pico de temperatura sub-superficial, el enfoque de los límites móviles resultó ser muy útil y fue utilizado por muchos investigadores para modelar diversos aspectos del proceso de ablación del tejido.

El primer modelo integral desarrollado específicamente para la ablación del tejido, fue presentado por McKenzie en la década de 1980 [Ken1983, Ken1986, Ken1989]. Desarrolló una relación general entre los parámetros del láser utilizados para crear una escisión láser y un perfil de temperatura dentro del tejido, para obtener el grado resultante de la lesión térmica. McKenzie descubrió que la lesión térmica puede ser reducida por el uso de altas irradiancias láser, debido a la eliminación de tejido a una velocidad mayor que la asociada con los resultados de difusión térmica, en una zona más delgada afectada por el calor.

4.5.3.2 Modelos termomecánicos

Al igual que los modelos de vaporización de estado estacionario, el primer intento completo para la integración de efectos mecánicos en un modelo de estado estacionario en el proceso de ablación del tejido, se basó en modelos desarrollados para la ablación de los metales.

El enfoque para la ablación de tejido fue iniciado por Zweig, Frenz, y compañeros, a finales de 1980 [Fre1990, Fre1989, Zwe1991]. En este modelo, el tejido se considera que es capaz de sufrir dos procesos de cambio de fase: una transición de sólido a una fase líquida y una transición de líquido a una fase de vapor. En la transición de fase sólido-líquido se produce la desnaturalización térmica, momento en el cual se cree que el tejido al carecer de integridad mecánica "fluye" bajo la acción de un esfuerzo de cizalla o gradiente de presión.

Esto abre la posibilidad de que las presiones de retroceso producidas por la vaporización del tejido provoquen la expulsión de tejido desnaturalizado "líquido", permitiendo la eliminación de material con entalpías de ablación más bajas que la entalpía de vaporización para el agua. El modelo termodinámico del proceso de vaporización, trata de describir la relación entre la presión de retroceso y la temperatura en la superficie del tejido.

Sin embargo, el modelo no considera explosiones de fase o la ebullición confinada como procesos que conducen al proceso de ablación, y por lo tanto la inyección de líquido o material no se plantea como un proceso primario de eliminación de material sino como un subproducto de las fuerzas de retroceso producidas por la vaporización de la superficie.

Un enfoque más realista fue demostrado por Majaron [Maj1999]. En este enfoque el proceso de ebullición confinada se modela considerando el comportamiento termodinámico del agua de los tejidos cuando se calienta dentro del tejido elástico de la matriz extracelular. Este fue el primer intento de modelar la eliminación de material explosivo como el proceso primario de la ablación del tejido. El modelo predice con exactitud que la eliminación de material explosivo se puede iniciar sin el suministro de toda la entalpía de vaporización. Además se predice, de acuerdo con la observación experimental, que el umbral de exposición radiante es débilmente dependiente de la rigidez del tejido, y varía significativamente con la resistencia a la tracción.

4.5.4 Simulaciones de dinámica molecular

Con desarrollos conceptuales en el modelado de la dinámica de los grupos de moléculas, así como los avances en la potencia de cálculo, las simulaciones de dinámica molecular se están convirtiendo en un enfoque complementario viable para modelar y entender los procesos de ablación. El cálculo de la dinámica molecular ofrece predicciones del movimiento de unidades moleculares producidas por la deposición de energía láser. En estos cálculos, las limitaciones termodinámicas macroscópicas no se imponen de forma explícita. En cambio, la ablación surge como una consecuencia natural de las interacciones moleculares que se rigen por la aplicación de las ecuaciones de movimiento, las interacciones intermoleculares, la transferencia de energía, y la excitación molecular en el sistema modelo.

El enfoque de la dinámica molecular produce una gran cantidad de información sobre la evolución en el tiempo, el tamaño y la velocidad de distribución de los productos de ablación, que es difícil de obtener por otros medios.

4.6 Modelo de ablación

La ablación óptica pude inducir varios mecanismos, principalmente efectos fototérmicos, fotoablación, ablación inducida por plasma y fotorruptura [Nie2004, Vog2003]. La ablación fototérmica se asocia normalmente a largos tiempos de exposición [Nie2004], por ejemplo por una onda continua de láser CO_2 [Zha2009]. Un modelo completo de ablación de tejido debería considerar las propiedades mecánicas del tejido biológico, el mecanismo de ablación dominante, la desnaturalización térmica, las transiciones de fase o las

propiedades ópticas dinámicas [Vog2003]. Como una aproximación general sería inabordable, es necesario realizar simplificaciones. Las aproximaciones dan como resultado otros modelos simplificados, por ejemplo de modelos mecánicos como el termomecánico o el modelo estacionario del estado de vaporización, o modelos heurísticos como los modelos de estado estacionario o de escape [Vog2003], vistos anteriormente. Los modelos heurísticos de estado estacionario son válidos para fuentes láser pulsadas de microsegundos, y asumen un límite de densidad de energía para ablación óptica. El modelo de escape establece un umbral de exposición radiante que permite que se inicie la ablación. Después de que termine la irradiación comenzará la eliminación del material. Estos supuestos requieren confinamiento térmico, que se consigue generalmente con pulsos por debajo de los 100 ns [Vog2003].

Los modelos de umbral de ablación son muy amplios, ya que permiten medir los parámetros directamente [Hux2001]. Aunque existe algo de controversia, la ablación óptica con pulsos de nanosegundos e inferiores puede explicarse por el principal mecanismo de ablación inducida por plasma [*Fan2004*]. La descripción de los procesos en un rango espectral de banda ancha requiere la consideración de la ionización multifotónica y la ionización por absorción de la luz.

4.6.1 Ablación inducida por plasma y densidad de electrones

Todos los efectos anteriormente descritos pueden incluirse en una ecuación de tasas para la densidad de electrones casi-libres ρ(t) [Fan2004]:

$$\frac{d\rho}{dt} = \eta\rho + \left(\frac{d\rho}{dt}\right)_{mp} + \left(\frac{d\rho}{dt}\right)_{ch} - g_{ab}\rho(t) \tag{4.5}$$

Los primeros dos términos en la parte derecha de la ecuación (4.5) representan, respectivamente, las tasas de ionización en cascada con una tasa de probabilidad η>0 y la ionización multifotón. El término referido a la ionización multifotón debe incluirse únicamente en los casos donde la ionización requiera absorción simultánea de dos o más fotones. El tercer término es la tasa de ionización a través de la absorción de la luz por los cromóforos y se define como tasa de ionización de cromóforos. El último término describe la pérdida de electrones casi libres debida a la recombinación, atrapamiento y la difusión, y serán despreciados en los cálculos para obtener el umbral de ruptura debido al largo tiempo de vida de los electrones en comparación con la duración del pulso τ.

La ecuación diferencial de primer orden (4.5) se puede resolver, teniendo en cuenta que g_{ab}<< η, según (4.7):

$$\rho(t) = \left\{\int_0^t \left[\left(\frac{\partial\rho}{\partial t'}\right)_{mp} + \left(\frac{\partial\rho}{\partial t'}\right)_{ch}\right] x\, exp\left(-\int_0^{t'} \eta dt''\right) dt'\right\} \exp\left(\int_0^t \eta dt'\right) \tag{4.6}$$

Donde se asume una condición inicial de una densidad de electrones casi libres preexistente al inicio del pulso láser $\rho(0) \approx 0$ y limitando t a τ para poder ignorar el último término.

Si asumimos que varios de los cromóforos se pueden representar por una sección transversal de absorción media σ_a, que es función de la longitud de onda, se relacionaría con el coeficiente de absorción a través de:

$$\mu_a = n_{ch}\sigma_a \tag{4.7}$$

Donde n_{ch} es la densidad de cromóforos en el tejido. Cuando un único cromóforo es sometido a una alta temperatura por el pulso láser, los electrones se liberan de las moléculas debido a la excitación térmica. Así podemos obtener la densidad de electrones casi libres como:

$$\rho_{ch} = n_{ch} N_b \mathrm{P} \tag{4.8}$$

Donde N_b es la media numérica de la agrupación de electrones por cromóforo disponible para la ionización y P es la probabilidad de que un electrón determinado sea ionizado térmicamente. Ambas expresiones (4.7 y 4.8) son válidas si la distancia media entre los cromóforos es mucho menor que sus tamaños.

Otra condición importante para la generación de electrones casi libres recae en el calentamiento adiabático de los cromóforos por el pulso láser de nanosegundos. La velocidad de la energía térmica transportada por un cromóforo iluminado se puede estimar considerando la difusión térmica sobre una distancia de $2R_{ch}$ como:

$$v_{th} = \frac{k_{ch}}{2\rho_{ch} c_{ch} R_{ch_{ch}}} \tag{4.9}$$

Donde asumimos que la conductividad térmica del cromóforo $k_{ch} \approx k_w$. De la misma manera, la presión inducida por el láser en el cromóforo tiene un tiempo de disipación similar y se pueden despreciar los cambios de volumen del cromóforo durante un pulso de nanosegundos.

Si asumimos que el equilibrio térmico local se alcanza en un cromóforo en nanosegundos, usando un modelo de dos bandas para describir la ionización del cromóforo en la que los electrones casi libres excitados térmicamente ocupan una banda con una energía más baja E_{ion}=4.60 eV, y asumiendo además que la distribución de energía de los electrones sigue el modelo de bandas de energía de semiconductores amorfos con el potencial químico μ situado en el medio del espacio entre las dos bandas, entonces $\mu = E_{ion}/2$. La densidad de electrones en estados ionizados en bandas superiores con energía $\varepsilon \geq \mathrm{E_{ion}}$ se puede escribir como:

$$g_i(\varepsilon) = 8\pi \left(\frac{2m_e}{h^2}\right) \sqrt{\varepsilon - \mathrm{E}_{ion}} \tag{4.10}$$

Así, la densidad de electrones casi libres con energía $\varepsilon \geq \mathrm{E_{ion}}$ se obtiene:

$$n(E_{ion}, \mathrm{T}) = \int_{\mathrm{E}_{ion}}^{\infty} g_i(\varepsilon) f(\varepsilon, T) d\varepsilon = 8\pi \left(\frac{2m_e}{h^2}\right)^{\frac{3}{2}} \int_{\mathrm{E}_{ion}}^{\infty} \frac{\sqrt{\varepsilon - \mathrm{E}_{ion}} d\varepsilon}{e^{(\varepsilon-\mu)/k_B T} + 1} \tag{4.11}$$

Donde los electrones siguen la función de distribución de Fermi-Dirac $f(\varepsilon \mathrm{T})$, m_e es la masa del electrón, h es la constante de Plank, y k_B es la constante de Bolzmann. Así, aproximando la función por la distribución de Boltzmann la ecuación anterior se convierte en

$$n(E_{ion}, \mathrm{T}) \approx 8\pi \left(\frac{2m_e}{h^2}\right)^{\frac{3}{2}} e^{\frac{\mu}{k_B T}} \int_{\mathrm{E}_{ion}}^{\infty} e^{-\frac{\varepsilon}{k_B T}} \sqrt{\varepsilon - \mathrm{E}_{ion}} d\varepsilon = 8\pi \left(\frac{2m_e}{h^2}\right)^{\frac{3}{2}} \frac{\sqrt{\pi}}{2} (k_B T)^{3/2} e^{(\mu - \mathrm{E}_{ion})/k_B T} \tag{4.12}$$

De forma similar podemos encontrar la densidad total de electrones, n_{total}, como:

$$n_{total}(T) = n_{total}(0) = \int_0^\infty g_i(\varepsilon) f(\varepsilon, 0) d\varepsilon = 8\pi \left(\frac{2m_e}{h^2}\right)^{\frac{3}{2}} \frac{2}{3} \mu^{3/2} \qquad (4.13)$$

Donde se ha despreciado la dependencia de μ con la temperatura. En base a estos resultados, obtenemos la probabilidad térmica de ionización de un electrón determinado con un cromóforo a temperatura T como:

$$P = \frac{n(E_{ion},\mathrm{T})}{n_{total}(T)} \approx \frac{3\sqrt{\pi}}{4} \left(\frac{k_B T}{E_{ion}/2}\right)^{\frac{3}{2}} e^{-E_{ion}/2k_B T} \qquad (4.14)$$

Con μ reemplazado por $E_{ion}/2$ en el último paso. Para un único pulso de nanosegundo del láser que comienza en t=0, la energía depositada en el cromóforo se determina por la fluencia del láser F(t), dada por la integral en el tiempo de la irradiancia I(t). Despreciando la dependencia de la temperatura de c_{ch} y ρ_{ch} debido a la condición de confinamiento, la temperatura local de un cromóforo iluminado se puede describir como:

$$T = T_0 + \frac{\sigma_a F(t)}{c_{ch} v_{ch} \rho_{ch}} = T_0 + \frac{\mu_a F(t)}{c_{ch} f_{ch} \rho_{ch}} \qquad (4.15)$$

Donde T_0 es la temperatura del medio externo. Combinando, encontramos:

$$\rho_{ch}(t) = \frac{3\sqrt{\pi} n_{ch} N_b}{4} \left[\frac{2k_B}{E_{ion}} \left(T_0 + \frac{F(t)\mu_a}{c_{ch}\rho_{ch} f_{th}}\right)\right]^{\frac{3}{2}} x\ exp\left\{-\frac{E_{ion}}{2k_B\left(\frac{F(t)\mu_a}{c_{ch}\rho_{ch} f_{th}}\right)}\right\} \qquad (4.16)$$

Para calcular ρ(t) de la ecuación 4.6 es necesario conocer las tasas de ionización en cascada y de ionización multifotón que se puede particularizar para los tejidos biológicos despreciando el último término debido a los largos tiempos de vida y difusión de los electrones en comparación con la duración del pulso láser, según los cromóforos normales de los tejidos, y despreciando la ionización multifotón, como ya se ha descrito. La ecuación 4.6 se puede resolver analíticamente con una simple aproximación de difusión en una dimensión, pudiéndose fijar un valor umbral [Fan2013].

4.6.2 Cálculo del umblal de ablación

Se propusieron modelos alternativos para el umbral de ablación con una duración de pulso más amplia [Loe1996], con una ecuación de tasas, despreciando la ionización multifotón:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = \tilde{\beta} \rho(t) - g_{ab} \rho(t) \qquad (4.17)$$

donde $\tilde{\beta}$ es la ionización por avalancha reducida y g incluye los efectos de pérdida de electrones casi libres debidos a la recombinación, atrapamiento y la difusión como se ha descrito. Despreciando en ésta los términos debidos al atrapamiento y la recombinación debido al largo tiempo de vida de los electrones en comparación con la duración del pulso τ podemos expresar la densidad como:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = \tilde{\beta}\rho(t) - \delta\rho(t) \tag{4.18}$$

donde δ es la difusión del electrón (decrece según el número de portadores debido a la región de descarga). La ionización por avalancha es un proceso en dos pasos. Primero los electrones ganan la energía en el campo electromagnético del pulso láser, a continuación más electrones se disocian por subsiguientes colisiones con átomos o iones.

Según [Smi1966], los dos mecanismos principales durante la ionización por avalancha son las colisiones inelásticas que no resultan en la generación de nuevos electrones libres, y la difusión de los electrones libres del volumen focal. El posterior mecanismo de pérdida se refleja en la ecuación anterior con el signo negativo. La energía perdida debido a las colisiones inelásticas sin producción de portadores libres se describe en la ecuación anterior como tasa de avalancha reducida, $\tilde{\beta}$, ya que esta energía se pierde para otros procesos de avalancha y por lo tanto reduce el parámetro de la tasa efectiva que puede definirse por:

$$\tilde{\beta} = \beta - \gamma\rho(t) \tag{4.19}$$

Siendo β la tasa de ionización por avalancha y γ la tasa de colisiones inelásticas sin generación de electrones libres. El parámetro de avalancha β depende de la intensidad incidente *I*. El parámetro de tasa γ se multiplica por ρ(t), ya que la sección transversal de ocurrencia de colisiones inelásticas escala linealmente con ρ(t). Sustituyendo u(t)=1/ρ(t) se convierte en:

$$\frac{\partial u}{\partial t} + (\beta - \delta)u(t) - \gamma = 0 \tag{4.20}$$

La ecuación diferencial tiene la solución general:

$$u(t) = c(t)\exp[-\int_0^t (\beta - \delta)\, dt'] \tag{4.21}$$

Con

$$c(t) = c_0 + \gamma \int_0^t \exp[-\int_0^{t'} (\beta - \delta)\, dt'']\, dt'] \tag{4.22}$$

La condición inicial se escribe como u(0)=1/ρ$_0$. Así, c$_0$=1/ρ$_0$, donde ρ$_0$ es la densidad inicial del electrón. Resustituyendo ρ(t) en 4.21, la solución general se deriva como:

$$\rho(t) = \frac{\exp[\int_0^t (\beta-\delta)dt']}{\frac{1}{N_0} + \gamma \int_0^t \exp[-\int_0^{t'} (\beta-\delta)dt'']dt'} \tag{4.23}$$

Asumiendo ahora que la duración del pulso del láser es τ y la intensidad constante I$_0$. Se puede aproximar el parámetro β por:

$$\beta = \begin{cases} \eta I_0 & para \quad 0 \le t \le \tau \\ 0 & en\ otro\ caso \end{cases} \tag{4.24}$$

Donde η se conoce como probabilidad de ionización y se expresa en $(J/cm^2)^{-1}$. En nuestro modelo, los procesos multifotón no se tienen en cuenta. Además se asume que los electrones iniciales para la avalancha vienen de la ionización térmica representada por [Blo1974], en la que la densidad inicial de electrones se asume de 10^8-10^{10} cm^{-3}. Como nuestro interés es en el umbral de

ruptura óptica inducida por láser, se limitan los cálculos al caso $0 \leq t \leq \tau$. Usando 4.23 y 4.24, transformaciones detalladas en [20] sostienen la siguiente ecuación para la fluencia umbral E_{th} para la ruptura:

$$\eta Fth = \frac{s}{2} + \sqrt{\left(\frac{s}{2}\right)^2 + \frac{\tau}{2\tau_c}} + \frac{\tau}{\tau_d} \tag{4.25}$$

Donde

$$s = ln\frac{N_{th}}{N_0} \cong 18 \tag{4.26}$$

Según (4.25), con la densidad umbral de electrones N_{th}. Las constantes de tiempo τ_c para colisión inelástica y τ_d para difusión se definen como $\tau_c = 1/N_{th}\,\gamma$ y $\tau_d = 1/\delta$ respectivamente

$$\eta F_{th} = \frac{1}{2}\ln\left(\frac{N_{th}}{N_0}\right) + \sqrt{\left(\frac{1}{2}\ln\left(\frac{N_{th}}{N_0}\right)\right)^2 + \frac{\tau}{\tau_c} + \frac{\tau}{\tau_d}} \tag{4.27}$$

Esta ecuación depende de la duración del pulso τ, las constantes para colisión inelástica y difusión τ_c y τ_d, respectivamente, la densidad inicial de electrones N_0, y la densidad umbral de electrones N_{th}.

4.7 Ablación ultravioleta e infrarroja

La aplicación clínica más común de la ablación del tejido láser pulsado es la cirugía refractiva corneal utilizando pulsos de láser excímero ArF de 20-30 ns a longitudes de onda de 193 nm precisa, suave y libre de daños en la primera ablación. Comparada con la ablación mucho menos precisa y limpia realizada por un láser Q-switched Er: YAG a longitudes de onda de 2940 nm. [Vog2003]

La explicación de la distinta calidad de la ablación lograda a longitudes de onda de ultravioletas y a longitudes infrarrojas, es debida a que en el caso de las longitudes de onda ultravioletas, la eliminación y la fragmentación de tejido se realizan mediante procesos fotoquímicos que permiten la escisión directa de los enlaces químicos de la córnea, mientras que en el caso de los infrarrojos, la ablación se rige sólo por procesos térmicos.

4.7.1 Coeficientes de absorción del tejido

La escala espacial en la que se deposita la energía del láser se determina por el coeficiente de absorción del tejido en la longitud de onda correspondiente. En la década de los 80 y 90, la profundidad de absorción característica de la radiación láser Er: YAG en el tejido corneal a 2940 nm se asumió que era de aproximadamente $1\mu m$. Se pensaba que la profundidad de absorción de este láser era menor que la del láser excímero ArF, que se estima en $3{,}7\mu m$. Esta profundidad de absorción medida a 193 nm no coincide en el caso del láser excímero ArF en la córnea.

Staveteig y Walsh confirmaron la sospecha de que la absorción de agua puede desempeñar un papel importante para la ablación de córnea con el láser excimer ArF, debido a que la córnea se compone en un 70% de agua [Sta1996].

En 1996, se realiza una medida del coeficiente de absorción para la ablación de la córnea, dando como resultado un coeficiente de absorción $\mu_a = 40000 \pm 10000 cm^{-1}$, a 193 nm, que era totalmente distinto al medido en la década de los 80 y 90 que había servido desde entonces como valor de referencia. Esta nueva medición demuestra que la disparidad entre los coeficientes de absorción en el infrarrojo y en el ultravioleta, puede deberse a errores en las primeras mediciones del coeficiente de absorción para el ultravioleta.

4.7.2 Ablación sin tensiones de confinamiento

4.7.2.1 Aumento de temperatura y difusión térmica

La ablación usando láser excímero ArF o Q-switched Er: YSGG proporciona densidades de energía volumétricas suficientes para considerar los procesos fototérmicos como procesos con un papel prominente, si no es el dominante, dentro del proceso de ablación. Es el caso del láser Q-switched Er: YSGG, ya que las energías de los fotones individuales son inadecuadas para iniciar el proceso fotoquímico. El protagonismo de los procesos térmicos en el caso de la ablación con láser excímero ArF depende de la fracción de energía absorbida.

La evidencia empírica que implica la presencia de efectos térmicos significativos durante ablación con láser excímero ArF de la córnea fue proporcionada en un informe reciente de Ishihara [Ish2002]. Mediciones de temperatura de resolución temporal detectan temperaturas de la superficie de la córnea superiores a 100 °C durante una exposición radiante de $80\, mJ/cm^2$, justo por encima del umbral de ablación, y superior a 240 °C durante radiaciones de $180\, mJ/cm^2$.

En el caso de la ablación con el láser Q-switched Er: YSGG, se estima la temperatura de la superficie 290 °C en el umbral de ablación. [Vog2003]

4.7.2.2 Cinética de la descomposición del tejido

El tiempo necesario para el inicio de la eliminación de material representa efectivamente la escala de tiempo requerida para la descomposición del tejido y se puede deducir a partir de mediciones de los transitorios acústicos generados por el retroceso de los productos de ablación. Para la ablación con el láser Q-switched de erbio, estas mediciones indican que el inicio de la eliminación de material se produce después del final de la irradiación láser. Este resultado está en marcado contraste con la ablación con láser excímero ArF, en el que el proceso ablativo comienza inmediatamente después del inicio de la irradiación.

El diferente inicio de eliminación de material parece estar relacionado con las diferentes cinéticas de la descomposición de la matriz de tejido. Para la irradiación con láser IR con exposiciones radiantes próximas al umbral de ablación, la integridad mecánica de la matriz de tejido se mantiene esencialmente durante el pulso láser. Esto se aplica incluso para la irradiación de láser IR que ocurre en la escala de tiempo de microsegundos. El inicio más rápido de la tensión de retroceso en la ablación UV indica claramente que la

integridad mecánica de la matriz de tejido se destruye en una escala de tiempo más rápida que en la ablación de IR. La desnaturalización térmica no es un mecanismo viable para explicar la temprana degradación de la matriz de tejido en la ablación UV. Es mucho más probable que la descomposición fotoquímica sea el mecanismo causante de la temprana degradación de la matriz de tejido durante la irradiación láser UV.

4.7.2.3 Eyección de material

El mecanismo y la cinética de la descomposición de la matriz de tejido afecta directamente a los procesos de eliminación de material. Para la ablación con láser UV, la descomposición fotoquímica significativa de la matriz de tejido probablemente se produce antes del calentamiento del agua de los tejidos a una alta temperatura. Esto reduce en gran medida el carácter explosivo del proceso de ablación, que en la radiación IR ocurre como una explosión de fase o proceso de ebullición confinado. Es muy notable que la ablación con láser excímero ArF de tejido, sea no sólo menos violenta que la ablación con láser IR de tejido, sino también menos violenta que la ablación con láser IR de agua pura, una muestra que no posee matriz estructural. En la ablación con láser IR del agua y de los tejidos, una explosión de fase juega un papel prominente en el proceso de eyección y fragmentación de la muestra y material. Por el contrario, en la ablación con láser excímero ArF, es probable que los productos gaseosos volátiles del proceso de fotodescomposición sirvan para evitar una explosión de la fase de agua de los tejidos. Por lo tanto, el proceso de ablación con láser excímero ArF puede ser iniciado por la descomposición fotoquímica combinada con energía térmica. En analogía a un proceso de ebullición confinado, la ablación probablemente ocurre cuando la presión excede la resistencia a la tracción de la ECM. Sin embargo, esta fuerza será reducida por procesos fotoquímicos, y el proceso de ablación es, pues, menos explosivo que el de la ablación IR

4.7.3 Ablación con tensiones de confinamiento

4.7.3.1 Reducción del umbral de ablación

Las tensiones de confinamiento en la radiación láser provocan el fallo de la matriz de tejido y puede llegar incluso a provocar la fractura. Esto quiere decir que es necesaria una reducción de la densidad de energía volumétrica umbral para ablación en ambas longitudes de onda IR y UV.

Venugopalan y colaboradores mostraron que la densidad de energía volumétrica en el umbral de ablación con láseres UV es ligeramente inferior para la ablación utilizando un láser $TEA-CO_2$ (láser de gas energizado por una descarga eléctrica de alto voltaje en una mezcla de gas generalmente en o por encima de la presión atmosférica; el acrónimo "TEA" viene de *Transversely Excited Atmospheric*.), con el que se consigue un pequeño grado de tensión de confinamiento, en comparación con un láser Q-switched de Er: YSGG, con el que la tensión de confinamiento está ausente. A pesar de los diferentes grados de tensión de confinamiento, los valores de densidad de energía son bastante similares dando lugar a temperaturas máximas en la superficie del tejido en el umbral de 260 y 294 °C durante la ablación con láser $TEA-CO_2$ y Q-switched de Er: YSGG, respectivamente.

En el caso de los láseres IR, para la ablación con láser excímero KrF se obtiene un umbral de densidad volumétrica de energía muy bajo y es equivalente a un aumento de temperatura en la superficie del tejido de tan sólo 20 °C, siendo los efectos térmicos insignificantes.

Por tanto, el umbral de ablación por tensiones de confinamiento es mucho más grande en el caso de los láseres UV. Las tensiones termoelásticas producidas por la radiación con láser excímero KrF interactúan con una matriz de tejido que está debilitada por los procesos fotoquímicos y ofrece poca resistencia. Por el contrario, en la ablación con láser IR, las tensiones termoelásticas interactúan con una matriz completamente intacta debido a la ausencia de daño térmico en estas escalas de tiempo.

4.7.3.2 Cinética de descomposición de tejidos y eyección de material

El inicio de la eyección de material para la ablación generada bajo condiciones de irradiación con tensiones de confinamiento se produce hacia el final del pulso, tanto para la ablación con el láser $TEA - CO_2$ como con el láser excímero KrF, como se puede comprobar realizando transitorios de tensión con resolución temporal.

El comienzo tardío de la tensión de retroceso no es sorprendente, debido a que las tensiones termoelásticas que facilitan la eliminación de material se generan a escalas de tiempo más largas que la irradiación láser. Sin embargo no se entiende del todo el hecho de que los datos experimentales para las tensiones de pico de retroceso generadas por la ablación con láser excímero KrF, muestren que la ablación comienza durante la radiación láser, mientras que con el láser $TEA - CO_2$ ocurre después de la radiación.

4.7.3.3 Precisión conseguida en la ablación en condiciones de confinamiento

Telfair [Tel1998, Tel2000] demostró que el uso de un oscilador paramétrico (OPO: optical parametric oscillator) es capaz de producir pulsos de 6 ns a longitudes de onda de $2{,}94\mu m$ cerca del umbral de ablación permitiendo la ablación de tejido de la córnea con una precisión comparable a la conseguida con una láser excímero ArF.

En este tipo de ablación se informó de una zona muy pequeña en la que se producía daño térmico, que probablemente es una consecuencia del grado significativo de tensiones de confinamiento alcanzadas por los parámetros del láser empleado. Un fenómeno similar se observa para la ablación con láser excímero KrF, sin embargo, el OPO proporciona una precisión de ablación mucho mayor.

4.8 La ablación en un entorno líquido

La ablación en un medio líquido se da más a menudo cuando se realiza la entrega de la radiación láser a través de fibras ópticas para aplicaciones médicas en el interior del cuerpo humano. La tecnología actual impone límites importantes en el uso de fibras ópticas para transmitir las longitudes de onda

láser más adecuadas para la ablación de tejido precisa en el aire, algunos ejemplos son: 193 nm para el excímero ArF, 248 nm para el excímero KrF, $2{,}79\mu m$ para el láser Er: YSSG, $2{,}94\mu m$ para el láser Er: YAG, y $10.6\mu m$ para el láser de CO_2. Por lo tanto, otras longitudes de onda se logran utilizando comúnmente fibras de cuarzo: 308 nm láser excímero XeCl, $2{,}01\mu m$ para el láser Cr: Tm: YAG, y $2{,}12\mu m$ para el láser Cr: Tm: Ho: YAG. Si bien estas longitudes de onda no son tan altamente absorbidas por la proteína o el agua, su profundidad de penetración óptica es bastante pequeña.

En un entorno líquido, suele haber una capa de fluido acuoso entre la punta de la fibra óptica y la superficie del tejido. Este líquido absorbe todas las longitudes de onda láser IR mencionadas anteriormente y por lo tanto necesita ser desplazado antes de la ablación de tejido. En el caso de la ablación UV, se encuentra un problema similar si el fluido es sangre, porque la hemoglobina absorbe fuertemente en el UV.

La diferencia más importante entre la ablación en el aire y la ablación en un ambiente líquido es que el líquido limita el movimiento de los productos de ablación. Por lo tanto, la ablación en un entorno líquido está acompañada por la formación de burbujas y por efectos mecánicos mucho más fuertes que los observados en un entorno gaseoso.

4.8.1 Formación de burbujas

La expansión de los productos gaseosos producidos durante la ablación de tejido crea una burbuja en el líquido que rodea el lugar de ablación. Cuando la fibra óptica no está en contacto con el tejido, también se forma una burbuja por absorción de la radiación láser en el líquido que separa la punta de la fibra y la superficie del tejido. Esta burbuja es esencial para la transmisión de energía óptica al objetivo.

Los experimentos han demostrado la formación de burbujas en la punta de una fibra óptica sumergida en agua a densidades de energía volumétrica más pequeñas que la entalpía de vaporización del agua a presión constante. Debido al gran volumen específico de vapor de agua, se forman burbujas de tamaño considerable, incluso cuando se vaporiza sólo una pequeña fracción del agua dentro de la profundidad de penetración óptica. Cuando se aplican muy grandes exposiciones radiantes y duraciones de pulso de nanosegundos, es posible producir condiciones supercríticas. La dinámi7a de la formación de burbujas y el crecimiento depende de la densidad y el tamaño de los núcleos heterogéneos y existe un umbral de temperatura general para el cual se define la formación de burbujas.

4.8.2 Amplificación de efectos mecánicos por confinamiento líquido

En un entorno líquido, la expansión del vapor caliente generado por la radiación láser se inhibe. Esto se aplica tanto a los productos gaseosos generados durante la ablación del tejido como a los productos de vaporización del líquido entre la punta de la fibra y la superficie del tejido. En los casos en los

que la punta de la fibra se pone en contacto con la superficie del tejido, los productos de ablación son más fuertemente confinados que cuando están rodeados solo por líquido. Para una exposición radiante dada, el efecto de confinamiento de los líquidos o sólidos da lugar a temperaturas considerablemente más altas y presiones dentro del objetivo de la ablación en un entorno gaseoso, debido a la expansión de los productos de ablación. Por lo tanto, en un entorno líquido, generalmente hay una transducción más eficaz de la energía láser en energía mecánica. Como resultado, el potencial de daño colateral mecánico es mucho mayor que para la ablación en el aire.

La energía de la burbuja está relacionada con el radio de la burbuja en su máxima expansión, $Rmax$, y la diferencia entre la presión hidrostática, p_0, y la presión de vapor, p_v, dentro de la burbuja por

$$E_B = \frac{4\pi}{3}(p_0 - p_v)R_{max}^3 \qquad (4.\ 28)$$

Mientras que los eventos durante la generación de burbujas están fuertemente influenciados por los parámetros del láser, la dinámica de burbujas posteriores está influenciada principalmente por las propiedades del fluido y las condiciones de contorno en la zona de enfoque del láser. La formación de burbujas durante el pulso de láser limita la densidad de energía máxima alcanzada en el líquido o tejido extirpado.

4.8.3 Influencia de la dinámica de burbujas sobre la eficiencia de la ablación

La dinámica de burbujas de cavitación influye en la eficiencia de la ablación de dos maneras. En primer lugar, la burbuja crea un canal de transmisión para la radiación láser desde la punta de la fibra al tejido. En segundo lugar, las fuerzas ejercidas sobre el tejido como consecuencia de la dinámica de burbujas puede contribuir a la eliminación de material.

La forma y el tiempo de vida del canal de transmisión dependen de la duración del pulso láser y la profundidad de penetración óptica y a su vez la forma de la burbuja que se crea con distintas formas dependiendo del láser utilizado, implica una eficiencia mayor o menor en la ablación.

Tres aspectos de la dinámica de burbujas de cavitación pueden contribuir a la ablación de tejido en un medio líquido: la erosión de material por el rebote elástico del tejido que se deforma durante la expansión de la burbuja, la fuerza de succión ejercida por la burbuja de colapso, y el impacto del chorro de alta velocidad generado durante el colapso de la burbuja.

Como podemos ver, la precisión y la eficiencia de la ablación están influidas sustancialmente por eventos que ocurren mucho después de la interacción directa entre la radiación láser y el tejido.

4.9 Ablación inducida por plasma

La ablación inducida por plasma mediante láser, también conocida como descomposición inducida por láser, se basa en la absorción no lineal en el objetivo que se logra cuando se excede un umbral específico de irradiancia en el material. La formación de plasma juega un papel importante en las interacciones de alta potencia de la irradiación láser con la materia. En los materiales que se calientan fuertemente a través de la absorción lineal de la radiación láser, la formación de plasma se inicia apoyada por la emisión termoiónica de electrones libres. En este caso, el plasma formado en la superficie del objetivo, por lo general, protege el objetivo e impide aún más deposición de energía por la absorción lineal.

La formación de plasma ofrece una posibilidad única para la deposición de energía localizada en materiales transparentes o de baja absorción. El volumen en el que se produce la deposición de energía puede ser controlado por el enfoque de la radiación láser, porque la formación de plasma se produce sólo en los lugares donde se supere el umbral de irradiancia para la descomposición inducida por láser. La descomposición inducida por láser en los medios transparentes, permite la cirugía no invasiva en el interior de las células, tejidos o incluso de todo un órgano del cuerpo humano, tales como el ojo. Las principales aplicaciones son la cirugía intraocular, cirugía refractiva corneal intraestromal y cirugía intracelular.

En la Figura 4.5 se representa la interacción de la ionización multifotón y el proceso de avalancha.

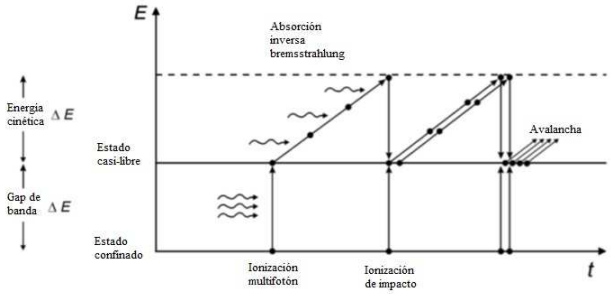


Figura 4.5. Interacción de la ionización multifotón y avalancha en el proceso de formación de plasma

4.9.1 Cinética de formación de plasma en tejidos biológicos

Los estudios experimentales han demostrado que el umbral de ruptura óptica en el agua es similar al de las partes transparentes del ojo y otros medios biológicos transparentes. Considerando que la ruptura óptica en los gases conduce a la generación de los electrones y los iones libres, los electrones en líquido o bien se unen a una molécula particular o se vuelven "cuasi-libres" cuando poseen suficiente energía cinética para moverse sin ser capturados por los potenciales de energía moleculares locales.

4.9.2 Umbral para la formación de plasma

La exposición umbral de ruptura de la radiación determina la precisión de los efectos del láser utilizados para la ablación o disección. Desde una perspectiva experimental, el umbral para la descomposición inducida por láser de nanosegundos y picosegundos en un medio acuoso, se define por la irradiación o exposición radiante que conduce a la observación de un plasma luminiscente en el foco del láser. Con pulsos láser más cortos, no hay luminiscencia de plasma en la región visible del espectro, y la descomposición se detecta experimentalmente mediante la observación de una burbuja de cavitación en el líquido que se produce por el plasma en expansión.

El umbral de irradiancia para la generación de plasma aumenta en 3 órdenes de magnitud cuando la duración del pulso láser se reduce de nanosegundos a la gama de femtosegundos. Se requiere un aumento de la irradiancia para compensar la reducción de tiempo disponible para llegar a la densidad de electrones crítica. El umbral para la formación de plasma en medios transparentes (agua o córnea) utilizando pulsos de unos pocos nanosegundos es del orden de $100 - 400\, J/c\, m^2$.

Es interesante observar que, incluso para los plasmas de femtosegundos, la ionización por avalancha es el mecanismo que produce la mayoría de los electrones libres durante el pulso de láser. La ionización multifotónica domina durante la parte inicial del pulso, pero la ionización por avalancha se hace cargo en los momentos posteriores, ya que su tasa depende tanto de la irradiancia como de la densidad de electrones libres, mientras que la tasa de ionización multifotónica sólo depende de la irradiancia.

4.9.3 Formación de plasma por encima del umbral de ruptura

En el umbral de ruptura, la formación de plasma se limita a la región focal del haz láser. Por el contrario, cuando la energía del pulso supera el umbral de descomposición y se centra dentro de un medio transparente, la formación de plasma se caracteriza por su gran crecimiento.

Una explicación realista para la expansión de plasma es proporcionada por el modelo de "ruptura en movimiento", originalmente propuesto por Raizer y más refinado por Docchio [Doc1988]. Este modelo asume que la degradación óptica es independiente de la formación de plasma anterior y se produce en todos los lugares donde la irradiancia es superior al umbral de ruptura. Esto da lugar a un plasma que alcanza su longitud máxima en el pico de intensidad del impulso de láser. La radiación láser entregada tras el pico de intensidad sólo sirve para calentar el plasma, pero no lo alarga. Para un haz gaussiano, Docchio deriva la siguiente predicción para la longitud de plasma, z_{max}:

$$z_{max} = z_R\sqrt{\beta - 1} \tag{4.29}$$

donde z_R es el rango de Rayleigh y β es la relación entre la radiación pico del pulso láser y la radiación umbral para la descomposición inducida por láser.

La validez de este modelo se demostró experimentalmente para un láser Nd: YAG con longitud de onda de 1064 nm y con duraciones de pulso en las gamas de nanosegundos y picosegundos. Las predicciones cuantitativas son muy buenas para los pulsos de picosegundos, pero se degradan para duraciones de pulso en el rango de nanosegundos.

4.9.4 Absorción de plasma

La absorción de plasma determina las cantidades de energía dentro del medio de destino y lo que se transmite más allá del volumen de destino. Además de influir en la eficacia del proceso quirúrgico del láser, la absorción de plasma es importante para la seguridad si la cirugía se lleva a cabo cerca de una zona sensible, absorbiendo fuertemente en estructuras biológicas tales como la retina. Los coeficientes de absorción de plasmas producidos en agua en grandes cantidades se han determinado mediante la medición de la transmisión de plasma, esparcimiento y la reflexión, junto con la longitud de plasma.

Las investigaciones experimentales cubren una amplia gama de exposiciones radiantes hasta 50 veces el umbral y arrojan valores entre 100 y 400 cm^{-1}, dependiendo de la duración del pulso (6 ns y 30 ps), longitud de onda, y la exposición radiante. Valores ligeramente más altos, entre 100 - 1000 cm^{-1} se obtuvieron mediante cálculos numéricos de los coeficientes de absorción de plasma para duraciones de pulso entre 100 fs y 100 ns.

4.9.5 Densidad de energía de plasma

La densidad de energía de plasma está estrechamente vinculada a la fuerza de los efectos mecánicos asociados a la ruptura. La densidad de energía determina el grado de perturbación creado por el evento de ruptura y la cantidad de daño mecánico producido en las proximidades del foco láser. La deposición de la energía óptica en el medio está mediada por la generación y la subsiguiente aceleración de electrones libres. La energía adquirida por los electrones se transfiere a las partículas pesadas de plasma a través de las colisiones y la recombinación, y esto resulta en un calentamiento de los constituyentes del plasma atómico e iónico. A densidad de electrones constante, el número de colisiones y eventos de recombinación y la transferencia de energía resultante para el medio son proporcionales a la duración del pulso láser.

Para las exposiciones de femtosegundos, la duración del pulso de láser es más corto que los tiempos de electrones de refrigeración y de recombinación. Por lo tanto, un mínimo de energía se transfiere durante el pulso, y la densidad de energía depositada en la región de ruptura es simplemente dada por el número de electrones libres producidos, multiplicado por la ganancia de energía media de cada electrón. Para duraciones de pulso más largas que el tiempo de enfriamiento de electrones, varios picosegundos, y el tiempo de recombinación, varias decenas de picosegundos, se establece un equilibrio dinámico entre la transferencia de energía a través de la colisión y la recombinación por un lado y la generación de electrones libres por la radiación incidente por otro. Por lo tanto, la densidad de energía es mayor que para los pulsos de femtosegundos.

4.9.6 Efectos termomecánicos y químicos

La formación de plasma en un entorno líquido o dentro del tejido biológico se acopla con la emisión de ondas de choque, la generación de burbujas de cavitación, y la formación del chorro bajo el colapso de la burbuja de una manera similar a la de la ablación con láser pulsado basada en la absorción lineal. Sin embargo, los efectos mecánicos inducidos por la formación de plasma son generalmente mucho más fuertes que los derivados de ablación basada en la absorción lineal, debido a que la densidad de energía de plasma volumétrica es extremadamente alta, en particular para pulsos de nanosegundos y picosegundos, para lo cual se corresponde con temperaturas de plasma de varios miles de Kelvin.

Vogel descubrió que la transducción de la energía láser en energía mecánica para los pulsos de nanosegundos es del 90%, más que por cualquier otra interacción láser-tejido [Vog2001, Vog1999]. La expansión explosiva del plasma produce efectos perturbadores de tejido que se extienden espacialmente mucho más allá de la vaporización y la desintegración de tejido que se produce dentro del volumen de plasma. Los efectos de la expansión de la burbuja de plasma dependen fuertemente de la ubicación del plasma en el tejido. Cuando se forma el plasma en el grueso del tejido, toda la energía depositada en exceso del umbral de vaporización actúa para deformar el tejido circundante. Sin embargo, cuando el pulso láser se enfoca sobre una superficie de tejido en un entorno líquido, una gran fracción de la energía depositada se difunde al fluido circundante, y el agujero creado en el tejido es sólo ligeramente mayor que el diámetro del foco del láser. La reducción de la densidad de energía de plasma con la disminución de la duración del pulso explica la fuerte reducción de los efectos mecánicos.

4.9.7 Implicaciones para la ablación de tejidos

El uso de plasma para la ablación y los trastornos que se basan en la absorción no lineal hace que sea posible llevar a cabo la cirugía en el interior de las estructuras biológicas transparentes.

Debido a la alta densidad de energía en pulsos con duraciones de nanosegundos y picosegundos y el confinamiento inercial en el interior de las estructuras transparentes, la precisión de los efectos inducidos por plasma se ve comprometida en general por efectos de cavitación. Por lo tanto, los efectos del plasma en el tejido grueso son más adecuados para el corte y la ruptura que para la ablación de grandes volúmenes de tejido con límites fuertemente delineados. La precisión de corte por plasma puede ser optimizada por diversos medios: el uso de un perfil de haz limpio que proporciona el tamaño del punto mínimo posible en cualquier ángulo de enfoque dado; el uso del ángulo más grande posible de enfoque para cada aplicación, ya que garantiza una pequeña mancha focal, tanto en dirección lateral como axial; la reducción al mínimo de aberraciones en el sistema de entrega óptico, incluyendo las lentes de contacto utilizadas para aplicaciones intraoculares; el uso de pulsos ultracortos para explotar la disminución del umbral de ruptura óptica y la minimización de los efectos secundarios mecánicos observados con la disminución de la duración

del pulso; y la separación de los sitios de aplicación subsiguientes durante la serie de pulsos, de tal manera que la producción de plasma no se vea obstaculizada por las burbujas de cavitación producidas por pulsos anteriores.

El refinamiento de los efectos de tejido con la disminución de la duración del pulso se ha demostrado en diversos estudios experimentales logrando una mejor ruptura óptica con pulsos de duraciones de nanosegundos.

La precisión deseada de la ablación inducida por plasma debe ser controlada por una elección apropiada de la energía de pulso, del ángulo y enfoque. Estos parámetros determinan el crecimiento del plasma desde el cuerpo del haz hasta el cono del haz del láser. Mientras que la profundidad de ablación podría reducirse mediante el uso de un ángulo de enfoque más grande y muy pequeñas energías de impulso, el proceso entonces implicaría un tiempo considerablemente más largo de procesamiento.

4.10 Control de precisión, daños térmicos, mecánicos y extirpación de masa

4.10.1 Control de la precisión

La alta precisión de la ablación con láser pulsado implica una profundidad de ablación pequeña por pulso, junto con efectos secundarios térmicos y mecánicos mínimos. Cuando se utiliza la absorción lineal para depositar la energía del láser, se puede lograr una alta precisión mediante la selección de una longitud de onda de láser con una muy pequeña profundidad de penetración óptica, combinada con una duración breve del pulso, suficiente para proporcionar confinamiento térmico. Además, la radiación bajo condiciones de tensión confinada, puede mejorar aún más la precisión, como la acción de las tensiones termoelásticas que catalizan el proceso de ablación, y disminuyen el umbral de ablación y la entalpía, permitiendo la eliminación de las capas de tejido más delgadas.

La ablación precisa basada en la absorción no lineal, es decir, la ablación mediante plasma, requiere el uso de pequeñas energías del pulso para minimizar los efectos mecánicos perjudiciales. Las energías más bajas de umbral para la formación de plasma se logran mediante el uso de pulsos láser ultracortos centrados en grandes aperturas numéricas. El uso de pulsos láser ultracortos también permite la creación de plasmas con bajas densidades de energía que producen efectos secundarios mecánicos mínimos. La combinación de duraciones de pulso cortas con grandes aperturas numéricas permite la producción de efectos de tejidos sobre volúmenes que pueden llegar a ser tan pequeñas como $0{,}1\mu m^3$.

La deposición de energía basada en la absorción lineal es adecuada sólo para la ablación de la superficie, mientras que los procesos de plasma permiten la deposición de energía dentro de los materiales que son transparentes a irradiancias bajas. La ablación de superficie mediante plasma también ofrece grandes profundidades de ablación con poco daño térmico colateral. Sin embargo, requiere que el enfoque de los pulsos láser incida exactamente sobre

la superficie del blanco, mientras que la absorción lineal restringe de forma automática la interacción láser-tejido a la capa superficial. Además, cuando se necesita realizar la ablación de grandes áreas o volúmenes, la utilización de la ablación mediante plasma, requeriría un tiempo de barrido del haz de láser. Por el contrario, la ablación basada en la absorción lineal se puede hacer sobre toda el área utilizando un haz láser grande con una energía de pulso suficiente.

4.10.2 Control de los efectos térmicos secundarios

La estrategia más directa para controlar los efectos térmicos secundarios, implica la selección de una duración de pulso lo suficientemente corta como para minimizar la difusión del calor durante el pulso al tejido no extirpado. No obstante, también se pueden obtener resultados similares al usar pulsos más largos, si la velocidad del frente de ablación durante el pulso láser, es comparable o más rápida que la difusión del calor en el tejido residual.

Por otra parte, la acumulación de calor que se produce cuando se aplica una serie de pulsos láser, se puede utilizar intencionadamente para crear un efecto de coagulación en combinación con la ablación precisa, puesto que requiere una profundidad de penetración óptica pequeña y una duración de pulso corta y mediante una serie de pulsos se consigue la detención de la hemorragia.

4.10.3 Control de los efectos mecánicos secundarios

Para la gama de exposiciones radiantes que se utilizan clínicamente, los efectos secundarios mecánicos generalmente no son un factor limitante para la ablación de superficie en un entorno gaseoso. Sin embargo, la situación es bastante diferente para la ablación con láser pulsado en un medio líquido, en la cual el confinamiento de los productos de ablación crea presiones transitorias con grandes amplitudes y efectos de cavitación que pueden dar lugar a grandes deformaciones del tejido estructural.

Una opción para minimizar los efectos de cavitación sin reducir la velocidad de eliminación de masa es utilizar pulsos de láser más largos, ya que esto reduce la transducción de la energía de pulso de láser en energía de burbujas de cavitación. Sin embargo, el uso de pulsos láser de larga duración, por lo general, resulta en una eficiencia de la ablación menor que los pulsos de nanosegundos y también en una zona de daño térmico más grande. Para evitar esta limitación, Vogel y sus colaboradores [Vog1996, Vog2001b, Vog2002] introdujeron una técnica para la reducción de los efectos de cavitación producidos por pulsos de láser cortos. Un pulso con pequeña energía es seguido por uno o varios pulsos de ablación con energía más grande, separados por intervalos de tiempo de 50-100 μs. El primer pulso produce una pequeña burbuja de cavitación, que luego se llena con los productos de ablación producidos por los pulsos principales. De esta manera, no hay efectos de cavitación adicionales y el desgarro de tejidos y otros efectos secundarios mecánicos son mínimos, mejorando la eficiencia de ablación.

4.10.4 Maximización de la extirpación de masa

La ablación de estado estacionario es más adecuada para la eliminación de grandes cantidades de material que la ablación basada en un proceso de *Blow-Off*. Esto se debe a que la masa extirpada aumenta linealmente con la exposición radiante en los procesos de ablación de estado estable, pero de manera logarítmica en un proceso de *Blow-Off*. Sin embargo, la diferencia entre los dos tipos de proceso de ablación se vuelve menos pronunciada si se considera la protección. Un proceso en estado estacionario es más ventajoso en condiciones en las cuales la absorción del haz láser incidente en la pluma de ablación es notablemente menor que la absorción en la capa correspondiente del tejido objetivo presente en la situación de *Blow-Off*.

La eficiencia de la ablación más alta para una potencia de láser media dada, se puede lograr mediante el uso de una serie de pulsos cortos con alta potencia de pico, en lugar de radiación continua con duraciones de pulso de cientos de microsegundos a milisegundos. Cuando se emplean pulsos cortos, los efectos mecánicos disruptivos contribuyen a la ablación, especialmente en un entorno líquido, debido a las altas potencias de pico involucradas. La generación de efectos perturbadores es especialmente apropiada para procedimientos de disección, en los que la precisión y la suavidad del corte son menos importantes que la eficiencia.

4.10.5 Ablación selectiva

Cuando se desea la eliminación de capas de tejido que exhiben cambios patológicos de tejido sano subyacente, o cuando una estructura de tejido sensible, adyacente a la estructura objetivo, debe ser protegida, es necesario confinar la ablación a la estructura objetivo. Para lograr la ablación selectiva, los investigadores buscaron primero diferencias intrínsecas en las propiedades ópticas de los tejidos involucrados [Pri1986, Pri1987, Dha1990]. Más tarde, la supervisión en línea y las técnicas de regeneración activa se introdujeron para discriminar entre diferentes tipos de tejidos y para detener automáticamente el procedimiento de ablación cuando se alcanza la transición entre las capas. Tales técnicas incluyen el análisis de los transitorios acústicos en el aire generados durante la ablación, la espectroscopia de fluorescencia para la discriminación entre la placa y la pared del vaso, la espectroscopia de plasma para distinguir entre el hueso y el tejido nervioso, y el análisis de la dinámica de burbujas de cavitación en la punta de fibra para la perforación esclerótica controlada en la cirugía de glaucoma.

4.11 Aplicación del método a tejido gástrico

Los modelos predictivos para ablación de tejido consideran normalmente la propagación óptica bien por una simple aproximación unidimensional de la ley Beer-Lambert [Vog2003, Zha2009] o como una aproximación unidimensional a la aproximación de difusión [Fan2004]. Aquí seguimos una aproximación tridimensional [Fan2015, Fan2013]. El análisis se extenderá a varias duraciones de pulso que influirá en gran medida en el umbral de ablación.

El modelo descrito de ablación se aplicó al tratamiento de dos patologías gástricas (úlcera gástrica y adenocarcinoma) utilizando el método de Monte Carlo descrito en el capítulo anterior.

4.11.1 Estructura y propiedades ópticas del estómago

El Estomago es la primera parte del sistema digestivo humano, su funcione mantener el bolo alimenticio de glútido hasta que este se dirige al intestino. El estómago es una prolongación del tubo digestivo de aproximadamente 10 cm, dependiente del individuo, y se sitúa por debajo del esófago. Se distinguen varias partes dentro del estómago, que nombradas de arriba abajo son: esófago, cardias, fundus, cuerpo, antro y píloro duodeno [Jun2005].

Consta de cuatro capas que se pueden clasificar, desde la superficie hacia el interior, de la siguiente manera:

Primero una túnica mucosa que presenta pliegues, crestas y criptas micrométricas.

Inmediatamente por debajo esta la túnica submucosa, que es un tejido conjuntivo moderadamente denso donde se encuentran los vasos sanguíneos y linfaticos, asi como las terminaciones nerviosas. Lo siguiente que nos encontramos es una túnica muscular, o *muscularis propria o externa y* por último, la túnica serosa, de tejido conectivo laxo tapizado por una capa epitelial llamada mesotelio, que envuelve todo el estómago.

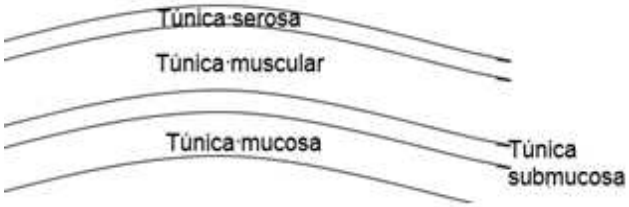


Figura 4.6. Estrutura de capas del estómago

Es importante destacar que, de cara a este trabajo, se van a considerar únicamente dos capas: mucosa y muscular, debido a que son las más relevantes bajo el punto de vista óptico [HISGUI].

En ambos casos se obtuvo la distribución óptica resultante de la aplicación de un láser pulsado de nanosegundos a una longitud de onda de 1064 nm (Nd:YAG) cuya radiación impacta perpendicularmente a la capa de tejido del estómago. La capa más superficial, como se describe en el apéndice A, es la *túnica mucosa* (1 mm) cuyos parámetros de absorción y esparcimiento son μ_a =2.8 cm^{-1} y μ_s =732 cm^{-1}, y la capa más profunda, conocida como *muscular propia,* es de 1.2 mm de grosor y tiene unos coeficientes de absorción y esparcimiento de μ_a =3.3 cm^{-1} y μ_s =29.5 cm^{-1} respectivamente. El índice de refracción y la anisotropía del esparcimiento son 1.38 y 0.91 para la *mucosa túnica* y 1.39 y 0.87 para la *muscularis propia*

La úlcera afecta a 1 mm de profundidad del tejido del estómago y se asume que sus propiedades ópticas son las mismas que las de la *mucosa*, mientras que el adenocarcinoma se extiende a una profundidad de 0.8 mm y sus

propiedades ópticas son μ_a =0.1 cm^{-1}, μ_s =65 cm^{-1}, índice de refracción 1.38 y anisotropía de esparcimiento 0.9.

4.11.2 Valoración de resultados

Se modificaron varios parámetros del láser Nd:YAG como el tipo de perfil del haz, su radio y la energía entregada para conseguir coagular el tejido ulceroso y retirar el canceroso.

4.11.2.1 Caso úlcera gástrica

Para modelar el escenario de una úlcera péptica, se suponen las dos capas del estómago con las propiedades ópticas conocidas. También se ha de tener en cuenta que la úlcera provoca una depresión en el tejido y, según la profundidad de esta, debemos reducir dicho grosor del grosor de la primera capa. Los parámetros de configuración del medio se muestran en la Tabla 4.1 inferior.

Capa	n	$\mu_a(cm^{-1})$	$\mu_s(cm^{-1})$	g
Túnica mucosa	1.38	2.8	732	0.91
Muscularis propria	1.39	3.3	29.5	0.87

Tabla 4.1. Estructura capas úlcera gástrica

Se va a suponer una ulcera péptica avanzada que alcanza una profundidad total de *1 mm* [GASTROLAB]. Lo que se pretende con estas simulaciones es observar, para parámetros específicos de la fuente, el rango de irradiancias que aparece en las capas de tejido, determinando si son inefectivas, adecuadas o excesivas. Para ello tomaremos el umbral de coagulación de 200$\frac{W}{cm^2}$ [Jof2011]. Consideraremos adecuada aquella combinación de parámetros del láser, potencia entregada y radio del haz, que consigan la coagulación superficial a la profundidad de la ulcera, sin dañar el tejido subyacente. El umbral de ablación se estableción en 5 J/cm^2

4.11.2.1.1 Variación de la potenciay tipo de haz el láser con radio 1mm

Los resultados se pueden ver en las gráficas de la Figura 4.7 para haz cilíndrico 4.7a) y gausiano 4.7b) con potencia 30 W, 4.7c) y 4.7d) con potencia de 40W y 4.7e) y 4.7f) con potencia a 60 W.

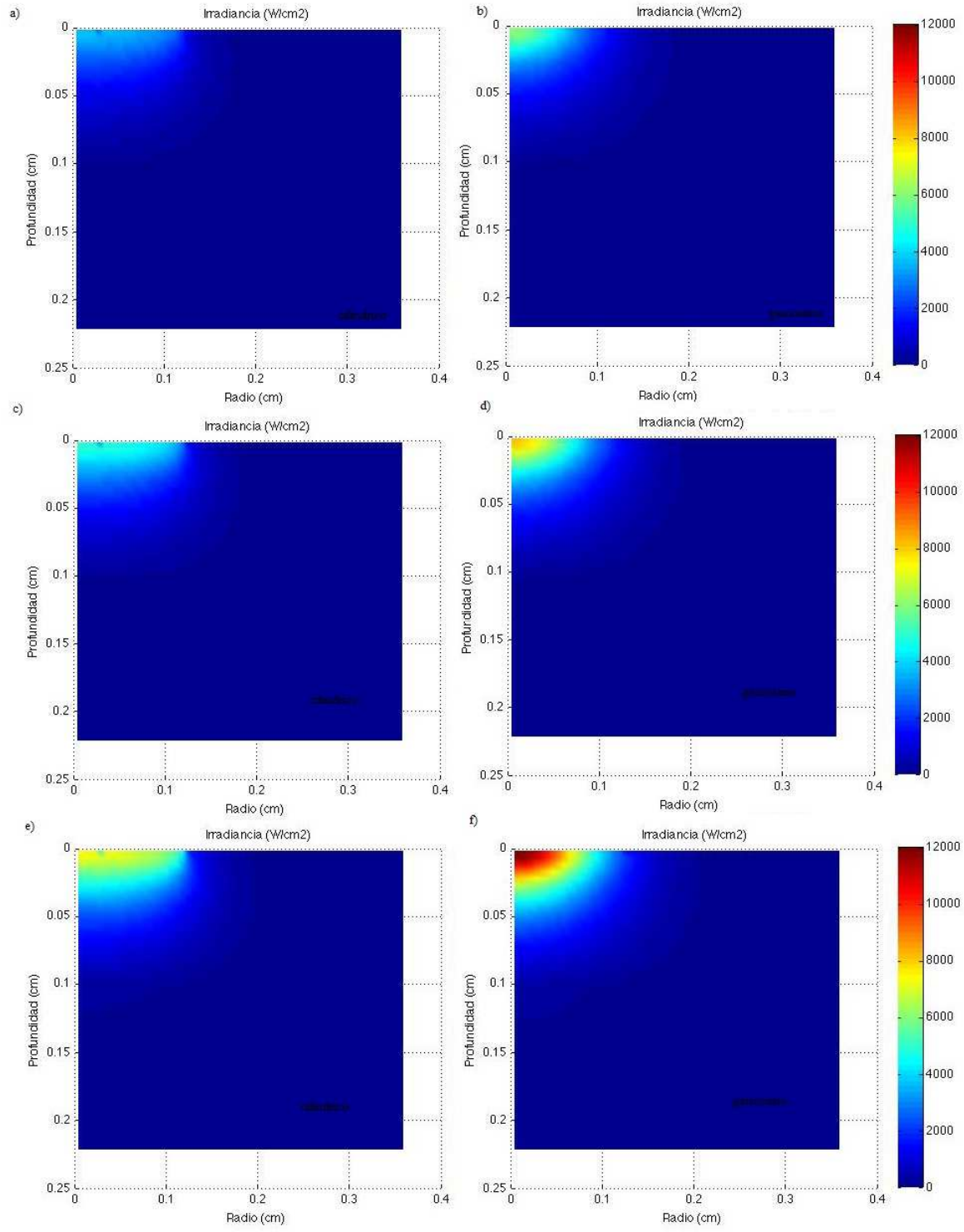


Figura 4.7. Simulaciones de la profundidad alcanzada fijado 1mm de radio y variando la potencia 30,40 y 60 W y el tipo de haz (cilíndrico o gaussiano)

4.11.2.1.2 Variación de la potencia para haz gaussiano con radio 2mm

Los resultados se pueden ver en las gráficas de la Figura 4.8 para potencias de 60 W en el caso de la Figura 4.8a, 100 W la Figura 4.8b y 140 W en la Figura 4.8c.

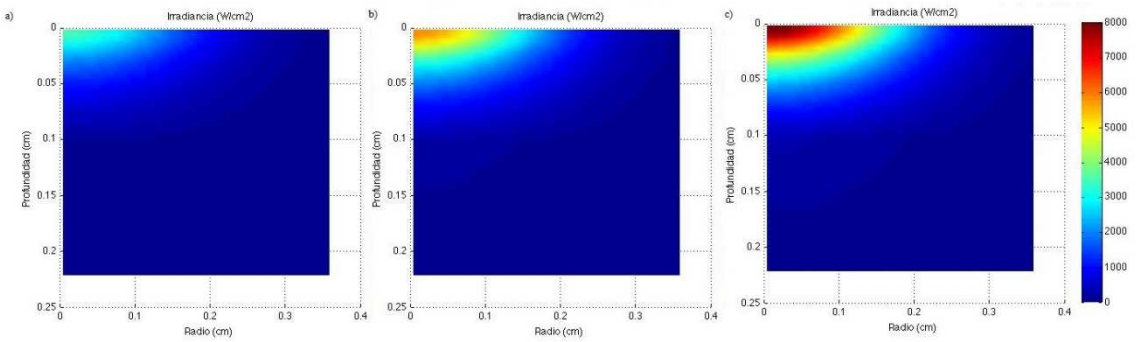


Figura 4.8. Simulaciones de profundidad para radio 2mm y potencias 60W, 100W y 140W

En la Figura 4.9 se muestran las profundidades de coagulación alcanzadas para los dos radios de haz y los dos perfiles de haz cuando se aplican diferentes las diferentes potencias estudiadas. Se puede observar claramente la influencia del perfil del haz en la extensión de la coagulación. Atendiendo a los resultados obtenidos para un radio de 1 mm para el láser (Figura 4.9a), la elección de ciertos perfiles de haz se vuelve importante a medida que aumenta la potencia del láser. En este caso, para potencias ópticas mayores de 40W, el perfil gaussiano permite una profundidad de coagulación mayor debido a su particular distribución de la energía en el tejido. Las diferencias en la profundidad del efecto de coagulación se pueden verificar con el radio del láser fijado a 2 mm (Figura 4.9b). El perfil del haz láser afecta a la extensión de la coagulación incluso para las potencias del láser empleadas en este caso.

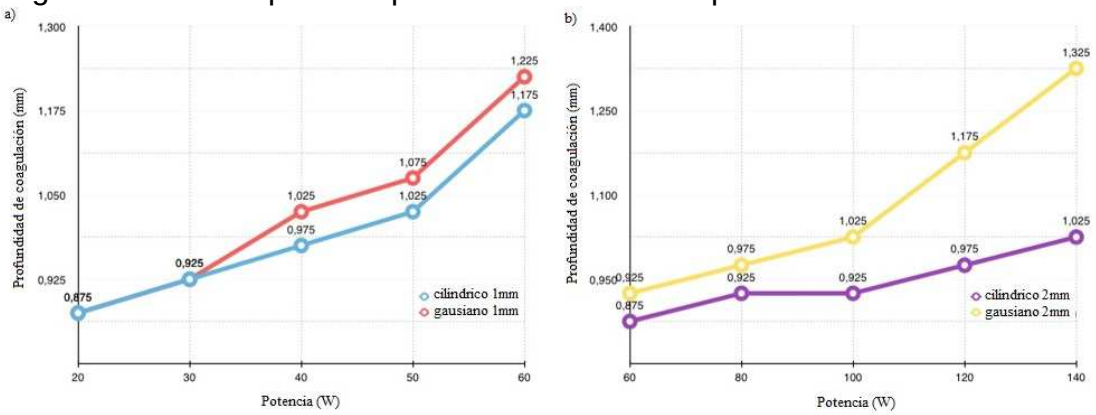


Figura 4.9. Área de coagulación en úlcera gástrica con aplicación del láser Nd:YAG (radio del haz 1mm en la izquierda, 2mm en la derecha).[PEL2014]

4.11.2.2 Caso adenocarcinoma superficial

Para este escenario deberemos establecer las tres capas de tejido comenzando por el adenocarcinoma superficial que ocupa la mayor parte del grosor de la túnica mucosa pero sin alcanzar la capa muscular.

Capa	n	$\mu_a(cm^{-1})$	$\mu_s(cm^{-1})$	g	d (cm)
Adenocarcinoma	1.38	0.1	65	0.9	0.08
Túnica mucosa	1.38	2.8	732	0.91	0.02
Muscularis propria	1.39	3.3	29.5	0.87	0.12

Tabla 4.2 Estructura en capas adenocarcinomma

4.11.2.2.1 Resultados con haz de 1 mm

El objetivo es determinar si se alcanza o supera el umbral de ablación 5 J/cm2 a la profundidad del adenocarcinoma superficial 0.8 mm y el margen superficial de 0.2 mm. Siendo la profundidad total deseada de 1 mm.

El cráter de ablación producido en el estómago para retirar el adenocarcinoma se representan en la 4.10. En este caso el radio del haz del láser Nd:YAG se fijó en 2 mm. El gráfico superior se corresponde con un haz cilíndrico que entrega 0.2 J (a) y 1 J (b), mientras que los de abajo corresponden a un haz Gaussiano que entrega la misma energía. Como se puede observar, existe una fuerte dependencia entre la energía óptica aplicada y la cantidad de tejido canceroso retirado al igual que los distintos efectos del tratamiento dependiendo del perfil del haz del láser bajo la misma energía entregada.

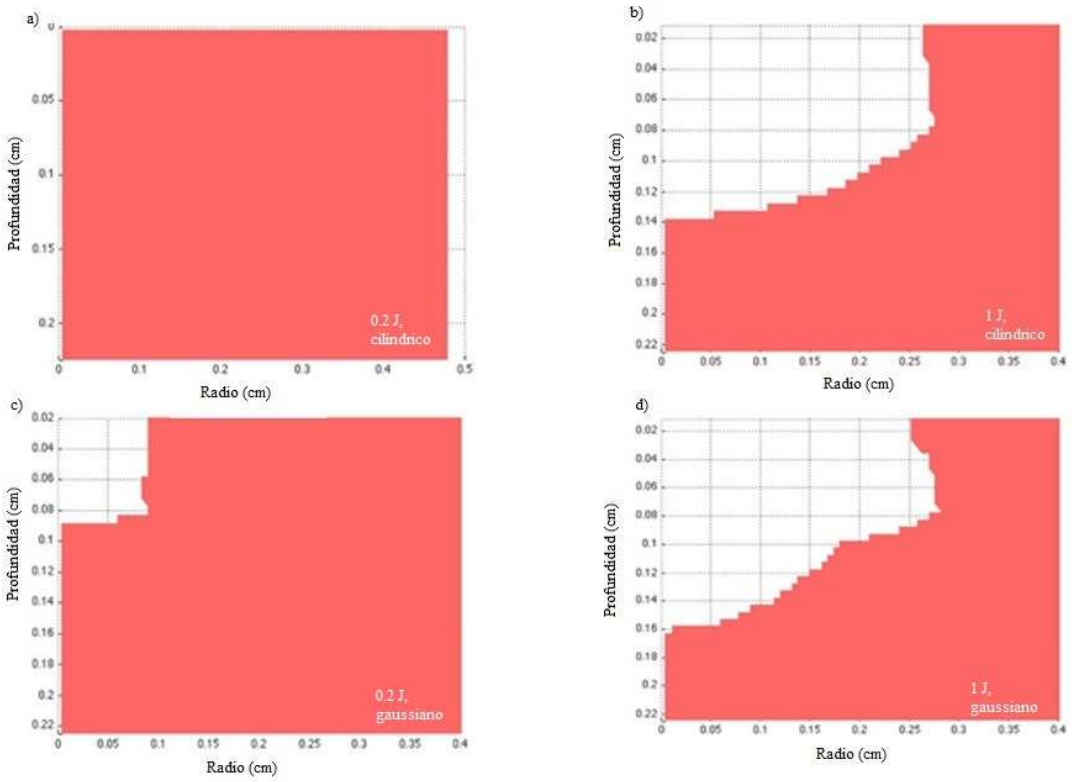


Figura 4.10. Cráter de ablación en función de la profundidad y la componente radial en un adenocarcinoma de estómago tratado con láser Nd:YAG (radio 2 mm) bajo diferentes perfiles de haz (cilíndrico y Gaussiano) y diferentes energías ópticas [PEL2014]

Se muestra, a continuación en las Figuras 4.11 y 4.12 las gráficas que representan el aumento de la profundidad de ablación según incrementamos la energía de la fuente.

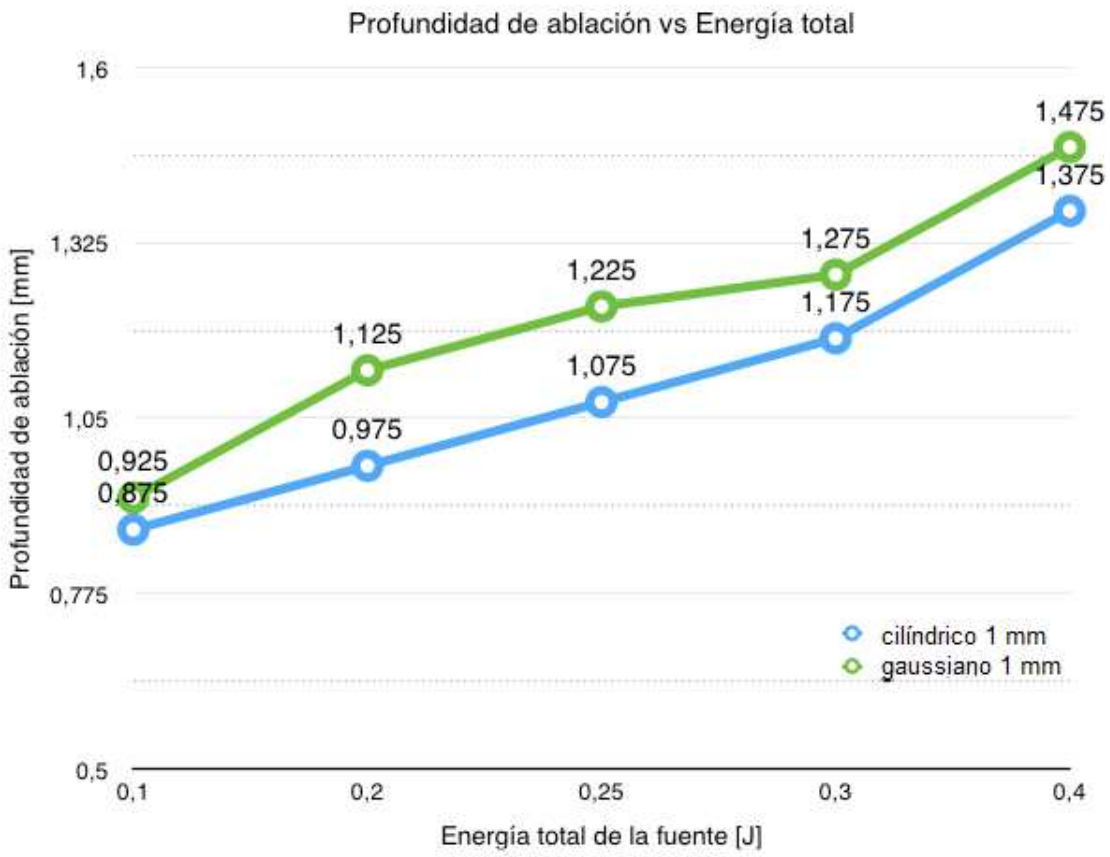


Figura 4.11. Profundidad de ablación dependiendo de la energía de la fuente con radio 1 mm

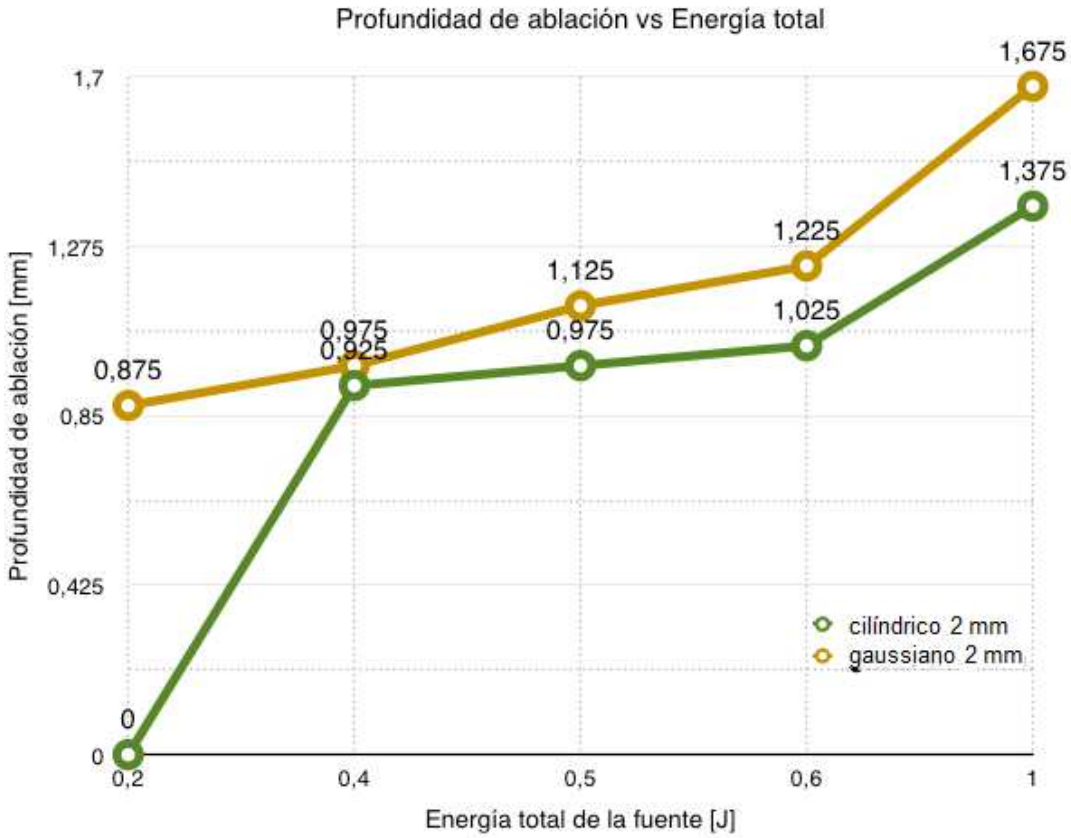


Figura 4.12. Profundidad de ablación dependiendo de la energía de la fuente con radio 2 mm

4.12 Conclusiones

Los procesos de ablación derivados de una exposición radiante en tejidos blandos comprenden una serie de procesos muy complejos en los propios tejidos. Se ha visto que, tanto las propiedades mecánicas de los tejidos, como su composición y respuesta a las interacciones térmicas, van a determinar la respuesta de éste a ciertas exposiciones radiantes. Se han revisado además los diferentes procesos de cambio que se producen en los tejidos como los cambios de fase, desnaturalización, ruptura mecánica, etc.

Es muy complicado modelar cada uno de esos procesos que afectan al resultado final de la ablación. Por otra parte se han descrito aquellos fenómenos que aparecen durante la ablación, como es la eyección de gases y material, la formación de la columna de ablación o la dinámica del material eyectado. Han sido introducidos también los conceptos esenciales de los procesos de ablación, como son el umbral, la entalpía o la eficiencia.

Así mismo se han definido los procesos de ablación existentes y los mecanismos que tienen en cuenta. Tras todo ello se ha presentado un modelo de ablación basado en umbral, que tras una serie de consideraciones, permite obtener la fluencia umbral necesaria para la ruptura.

Dicho modelo se aplica posteriormente a la coagulación de úlceras gastrointestinales, así como a la eliminación de adenocarcinomas en la pared del estómago bajo diferentes configuraciones de un láser Nd:YAG. La distribución óptica se obtiene mediante el método de Monte Carlo visto en el capítulo 2. Los resultados muestran la utilidad de la terapia láser para enfermedades gástricas y permiten realizar una planificación a priori de los parámetros que resulten en el tratamiento más adecuado.

Parte IV

Aplicaciones en terapias mínimamente invasivas

Esta cuarta parte se subdivide en dos capítulos, que analizan la utilización terapéutica endoscópica de los efectos termo-ópticos y ablativos descritos en la Parte III. El capítulo 5 se describen los endoscopios y las sondas de fibra empleadas en el canal de imagen o trabajo del mismo. Se aborda el estudio de los endoscopios flexibles como técnica para acceder de forma mínimamente invasiva a órganos y cavidades internos del cuerpo humano. En concreto, se analizan los factores que determinan la calidad de estos dispositivos y se propone un método de diseño optimizado. El capítulo 6, fruto de la colaboración con el HUMV y el HvV, se centra en el empleo de sistemas láser quirúgicos en patologías gastrointestinales como alternativa clínica a las técnicas quirúgicas que actualmente se emplean en el ámbito hospitalario

Capítulo 5. Sondas y fibras para terapia de tejidos biológicos

5.1. Introducción

Una vez expuesta la fundamentación, así como analizadas en profundidad y aplicadas a diversos casos las interacciones térmica y ablativa, en este capítulo se estudian los diferentes tipos de endoscopios, con especial interés en los colonoscopios, tanto en su canal de imagen, como en su canal de trabajo.

La era moderna de la endoscopía comenzó con el desarrollo de fibroscopios en los años 60 y desde ese momento, con su evolución, ha impactado muy positivamente en el desarrollo de la medicina mínimamente invasiva, especialmente en el área de la gastroenterología.

Las pruebas endoscópicas consisten en la introducción de una cámara o una lente por un tubo o endoscopio por algún orificio natural o no del cuerpo para poder examinar un órgano o una cavidad corporal. El endoscopio se ha convertido en una herramienta clave en la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades, no sólo porque asegura la comodidad y seguridad del paciente, sino por la mejora de la observación y la calidad de las pruebas. Los endoscopios actuales son plataformas, sistemas endocópicos, formados por una fuente óptica, el endoscopio propiamente dicho y el sensor de imagen (CCD o CMOS).

La fuente óptica es en general un láser específico para una aplicación clínica. Aunque la tecnología láser está consolidada y existe en el mercado una gran variedad de equipos láser comerciales específicos para cada aplicación, los láseres de fibra, debido a que proporcionan una mejor gestión térmica, una distribución espacial bien controlada de la señal, proporcionan una calidad del haz superior y una mayor estabilidad.

En este capítulo se realiza inicialmente una revisión de los tipos de endoscopios existentes, así como las alternativas al uso de este instrumento en el tratamiento y diagnóstico de patologías en el interior del cuerpo humano. También se realizará un estudio detallado de la propagación en las fibras ópticasde salto de índice, comenzando por un análisis de las diferentes teorías que se pueden aplicar al realizar este estudio, así como introduciendo las principales guías ópticas entre las que naturalmente se encuentran las fibras.

5.2 Endoscopios

La era moderna de la endoscopía comenzó con el desarrollo de fibroscopios en los años 60. El fibroscopio es un instrumento de imagen que posibilita la perfecta iluminación y transmisión de la imagen.

Teniendo en cuenta la flexibilidad los fibroscopios se clasifican en dos tipos: rígidos y flexibles. Los fibroscopios rígidos se basan en un conducto de imagen rígido. Por otro lado, los fibroscopios flexibles incorporan agrupaciones flexibles. Cambiando la distancia entre las lentes y la agrupación de fibras se puede ajustar el foco del fibroscopio. El endoscopio de fibra óptica es un sistema médico que hace uso del fibroscopio para obtener imágenes del interior del cuerpo. Además, este sistema contiene varios canales auxiliares que permiten introducir herramientas mecánicas o líquidos dentro del cuerpo.

Un sistema endoscópico está formado por varios subsistemas, el endoscopio en sí mismo, subsistemas de iluminación, irrigación, y succión y subsistemas médicos auxiliares como un electrocauterizador. Los endoscopios se usan, como se ha explicado, para observar áreas inaccesibles del cuerpo humano de forma mínimamente invasiva.

5.2.1 El endoscopio

El primer endoscopio que usaba lentes se llamaba citoscopio y fue inventado por Maximilian Nitze en 1877 para examinar el interior de la vejiga urinaria a través de la uretra. En 1932 G. Wolf creó el primer gastroscopio flexible, y en 1956, Basil Hirschowitz desarrollo la primera transmisión de imagen utilizando agrupaciones de fibra. En 1959 Harold H. Hopkins inventó un sistema de lentes para transmisión de imagen y en 1963, Karl Storz combinó las lentes para transmisión de imagen con las agrupaciones de fibras para iluminación. El primer endoscopio de video con cámara (videoendoscopio) se desarrolla en el año 1987 y no fue hasta 1992 cuando se introdujo el primer endoscopio con una cámara en el extremo distal. En los posteriores años 90 con los avances en las fuentes de luz, los sensores y la electrónica se inventó el primer endoscopio sin cables para imágenes en el intestino delgado.

Los endoscopios tradicionales comprenden un tubo alargado hermético y resistente al agua que tiene un extremo distal con una lente de objetivo para formación de imágenes y un extremo proximal con una ocular para observar. El tubo alargado incluye un sistema de lentes de relé, o una agrupación de fibras para transmitir la imagen formada por la lente del objetivo hasta el extremo proximal del tubo. La función del ocular es para ampliar la imagen en el proximal terminal para el observador. Los endoscopios que se utilizan en aplicaciones clínicas tienen además un canal de trabajo y un canal de riego.

En las últimas cinco décadas, la introducción de fibras ópticas, lentes de varilla, y el detector electrónico han avanzado el desarrollo de endoscopios dramáticamente. Se han desarrollado varios endoscopios para aplicaciones generales y para cumplir con algunos requisitos especiales. Algunos endoscopios utilizados son artroscopios, broncoscopios, colonoscopios,

cistoscopios, gastroscopios, histeroscopios… El esquema general se puede ver en la Figura 5.1.

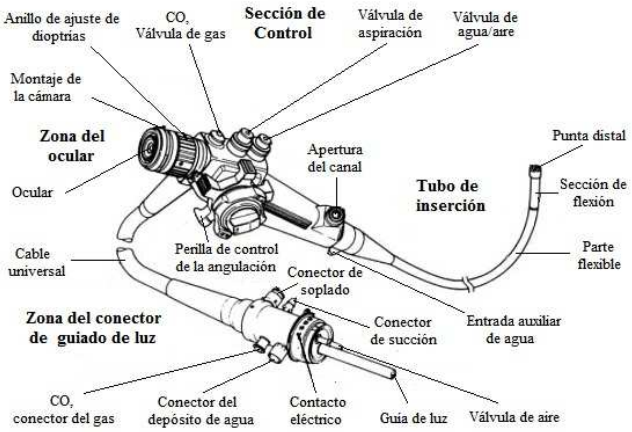


Figura 5.1. Esquema de un endoscopio

5.2.1.1. Fundamentos ópticos

De una forma u otra, todos los endoscopios utilizan elementos ópticos para guiar la luz a un objetivo y transferir la imagen al ojo del observador o a un detector. Los elementos básisos de un endoscopio como se ha dicho, incluyen el sistema de iluminación, el sistema de imagen, el sistema de transmisión del imagen y el sistema de visionado. En la siguiente imagen se puede ver el esquema de un endoscopio rígido con una sola etapa de transmisión de imagen.

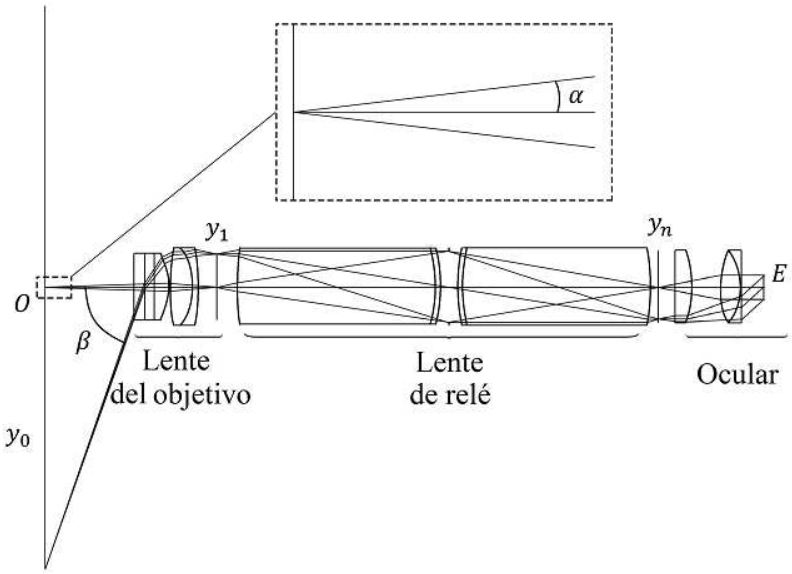


Figura 5.2. Esquema de un endoscopio convencional con una etapa de lentes de relé.

Aquí y_0 es el alto del campo, y_1 es la altura de la primera imagen intermedia e y_n es la altura de la imagen final a través de las lentes de relé.

El sistema se compone de tres componentes ópticos básicos y diferenciados:

- Una lente de objetivo, que forma la primera imagen intermedia invertida y y_1 del objeto y_0
- Un sistema de lentes de retransmisión, que conforma la primera imagen intermedia y y_1 a la imagen final yn en el extremo próximo del tubo endoscópico.
- Un ocular o una lente de enfoque, que presenta la imagen final yn a un sensor.

Tradicionalmente, el ocular está unido al endoscopio y produce una imagen virtual ampliada para el observador. En los endoscopios modernos, se adjunta una lente de cámara al endoscopio, produciendo una imagen real en el sensor electrónico que se muestra después en un monitor u otro dispositivo de visualización.

De acuerdo a los sistemas de transmisión óptica, podemos clasificar los endoscopios en tres grupos: rígidos, de fibra óptica, y de vídeo. En los últimos años, se han desarrollado nuevos tipos de endoscopios como los inalámbricos, los de escaneado, y los estereoscopios.

5.2.1.2 Óptica para iluminación e imagen

La Figura 5.3 muestra una configuración básica del extremo distal al final del endoscopio. La luz de la agrupación de fibras ilumina la región de observación. Parte de la luz reflejada del tejido es capturada por las lentes.

Los principales obstáculos en el diseño de un endoscopio de diámetro reducido son la ausencia de iluminación suficiente y la eficiencia en el recolectado de la luz causados ambos por el reducido diámetro que deben tener.

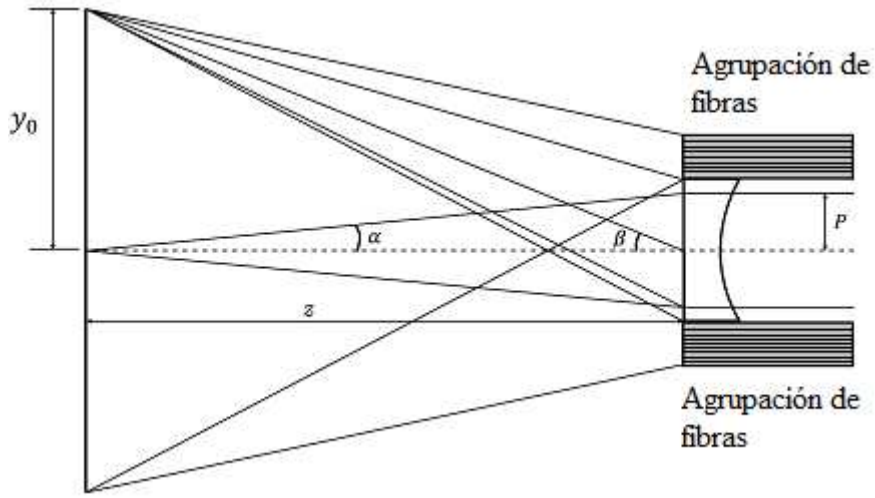


Figura 5.3. Configuración óptica básica en el extremo distal de un endoscopio. La luz de la agrupación de fibras ilumina el tejido. Parte de la luz reflejada es capturada por las lentes objetivo.

La cantidad de luz capturada por el ojo o por un sensor electrónico se determina con tres factores:

- La intensidad de la luz incidente en la región de observación

- Las características ópticas de la superficie observada, como la reflectividad y curvatura
- La eficiencia de recolección de la luz de las lentes y del sistema óptico de transmisión.

La cantidad total de luz capturada por el endoscopio en una superficie reflectante uniformemente difusa viene dada por:

$$\phi = LR(\pi y_0^2)(\pi sin^2\,\alpha) \tag{5.1}$$

donde L es la radiancia de la agrupación de fibra, R es el coeficiente de reflexión, y_0 es la altura del objeto, y πy_0^2 es el área del objeto suponiendo que el FOV es circular, α es el ángulo del cono de la luz aceptada en las lentes y $\pi \sin^2 \alpha$ mide el ángulo sólido del cono de los rayos aceptados por el endoscopio.

El ángulo del cono α de la luz aceptada por las lentes se determina por el radio p de la pupila de entrada de las lentes y la distancia de trabajo z:

$$\sin\alpha = \frac{p}{z} \tag{5.2}$$

Con lo que la ecuación 5.1 se convierte en:

$$\phi = \pi^2 LR(y_0^2)\left(\frac{p}{z}\right)^2 \tag{5.3}$$

La cantidad de luz aceptada por el endoscopio es proporcional a la radiancia L e inversamente proporcional al cuadrado de la distancia de trabajo.

En el espacio objeto, la invariante óptica se define como:

$$H = n\,\sin(\alpha) y_0 \tag{5.4}$$

Donde n es el índice de refracción del medio en el espacio objeto, con lo que la ecuación 5.1 se convierte en

$$\phi = \frac{\pi^2 LR}{n^2} H^2 \tag{5.5}$$

para la iluminación dada y la distancia al objeto. La cantidad total de luz que entra al endoscopio es proporcional a H^2.

5.2.2 Endoscopios rígidos

Como su nombre indica, los endoscopios rígidos tienen un tubo rígido para albergar las lentes de refracción y transmisión y las fibras de iluminación. Las lentes de transmisión transfieren la imagen del la extremo distal hasta el extremo próximo del tubo de modo que la imagen puede ser directamente vista a través de un ocular o con un detector de imagen. Cuando el endoscopio es diseñado para la visión directa a través de un ocular, es necesario un número

impar de etapas de relé para corregir la inversión producida por el objeto porque el ocular tiene un aumento positivo y no produce una imagen virtual invertida. Cuando se utiliza un sensor electrónico en un endoscopio, no es importante la paridad del número de etapas de relé, ya que se puede hacer la inversión electrónicamente o por medio de software. Como se ve en la Figura 5.2, el sistema de relé determina el valor de la óptica invariante *H* de todo el sistema de formación de imágenes. En el espacio objeto, la invariante óptica es determinada por la ecuación (5.6). Mientras que en el plano de la pupila de entrada, la óptica invariante es:

$$H = n\sin(\beta)p \tag{5.6}$$

donde β es el ángulo del campo y *p* es el radio de la pupila de entrada, como se ve en la Figura 5.2.

$$f\tan\beta = r \tag{5.7}$$

La profundidad de campo del endoscopio rígido se determina en la configuración de visionado. Cuando se monta un ocular en el extremo próximo del endoscopio, la adecuación del ojo humano ayuda a ampliar el DOF. El ojo humano normal puede enfocar desde infinito a un punto cercano a 250 mm del ojo. Por tanto, la profundidad de campo se calcula por la diferencia entre dos distancias de trabajo: la distancia de trabajo de las lentes objetivo cuando el final de la imagen se sitúa a 250 mm de la salida de pupila del ocular y la distancia de trabajo cuando la imagen está en el infinito.

Cuando se usa un sensor CCD o CMOS en el extreme próximo de un endoscopio, la profundidad del campo es más pequeño que la de un endoscopio que usa un ocular. La profundidad de foco se puede calcular de la resolución requerida y el tamaño de los pixels en el sensor CCD o CMOS.

Un requisito especial de las lentes objetivo usadas en los endoscopios rígidos es la telecentricidad que evita las pérdidas de luz durante la transmisión de la imagen desde el extremo distal al extremo próximo. Normalmente los rayos reflejados desde el extremo a las lentes de relé degradan la calidad de la imagen y deberían minimizarse. Las lentes objetivo en la Figura 5.4b son telecéntricas en el espacio de imagen donde el rayo es paralelo al eje óptico. Todos los rayos entran en las lentes de relé y pueden transferirse a la siguiente imagen intermedia.

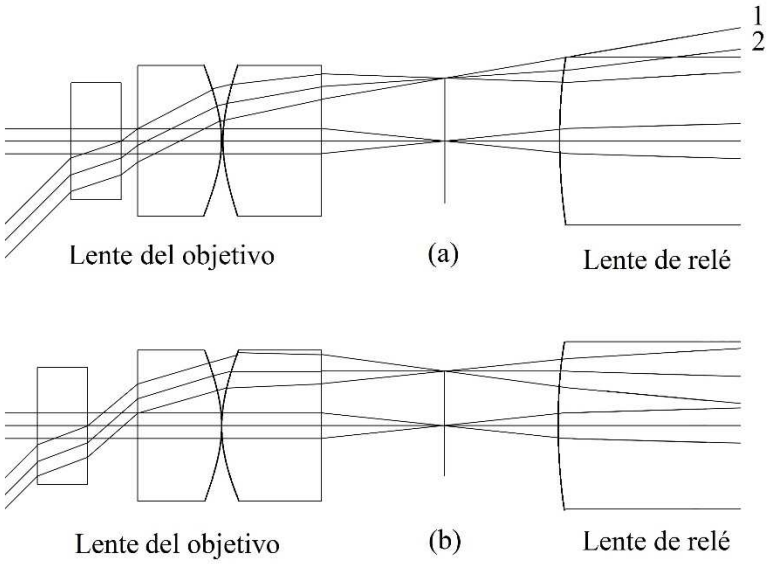


Figura 5.4. (a) Diagrama de rayos de lentes objetivo no telecéntricas. Los rayos 1 y 2 no pueden transmitirse a la siguiente imagen intermedia. (b) Diagrama de rayos de lentes objetivo telecéntricas. Todos los rayos se transmiten a la siguiente imagen intermedia.

5.2.3 Endoscopios flexibles

Los endoscopios flexibles usan agrupaciones de fibras para transferir la imagen desde el extremo distal a las lentes de imagen o al ocular, como se muestra en la Figura 5.5. Con las agrupaciones de fibras el diámetro del espacio requerido para la transmisión de la imagen se reduce significativamente, dejando más espacio para otros canales instrumentales. Otra ventaja de los endoscopios de fibra óptica es que transmiten la imagen sobre grandes distancias.

Una agrupación de fibras de imagen contienen normalmente sobre tres mil o más fibras ópticas distribuidas en un array hexagonal. La distribución espacial de las fibras en ambos extremos es idéntica posibilitando la transmisión espacial coherente de la imagen. Las fibras ópticas son multimodo y conservan el color de la luz. El diámetro del núcleo suele ser de 3 μm, el diámetro total de la imagen varía desde 0.2 a 3mm y la agrupación de fibras puede tener hasta 2 m de longitud.

La resolución de un endoscopio flexible está limitada por el diámetro del núcleo de la agrupación de fibras. Debido a la naturaleza pixelada de la agrupación de fibras, los endoscopios flexibles tienen una profundidad de campo menor que los endoscopios convencionales con lentes de transmisión refractivas. A diferencia de los endoscopios con lentes de transmisión refractivas donde el ocular se puede diseñar para compensar las aberraciones residuales acumuladas del objetivo y de las lentes de transmisión, en los endoscopios de fibra el ocular sólo puede dar una imagen de forma que aparezca en el extremo próximo de la agrupación de fibras y no se puede corregir la desdibujada imagen formada en el extremo distal por las lentes objetivo y transmitida por la agrupación de fibras.

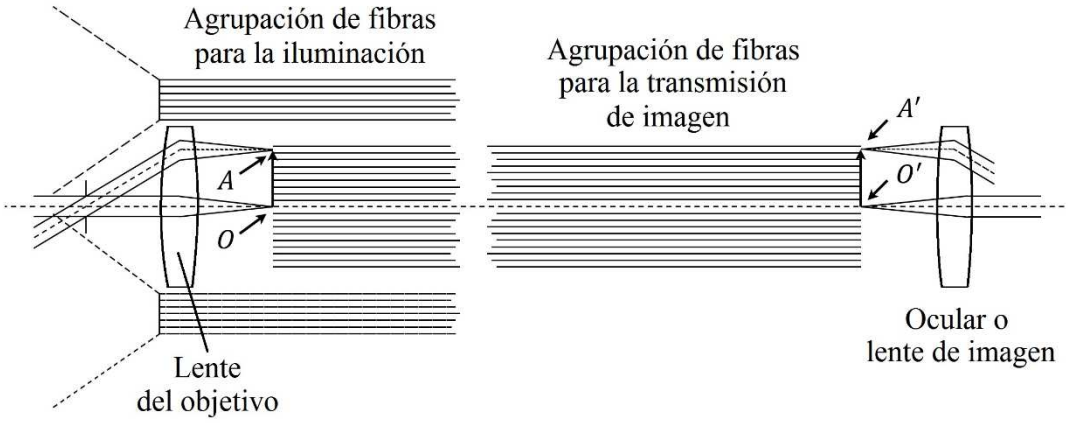


Figura 5.5. *Layout* de un endoscopio de fibra óptica.

5.2.4 Videoendoscopios

Uno de los avances más importantes en los endoscopios ha sido la introducción de chips de video en el extremo distal del instrumento. La transmisión de la imagen ya no es necesaria ya que la observación de la superficie se hace directamente con sensores en el detector de imagen. Como se muestra en la Figura 5.6 la cabeza de imagen de video de un endoscopio está formada por un detector de imagen, unas lentes objetivo y óptica de iluminación. Los detectores de imagen más usados en endoscopios de vídeo son los CCD y CMOS.

Los endoscopios de vídeo han revolucionado muchos procesos quirúrgicos al mejorar la visualización mientras minimizan el daño del tejido que se causa con técnicas invasivas. Las ventajas del endoscopio de vídeo sobre un endoscopio de fibra óptica incluyen:

- El número de pixeles en un detector de imagen es superior al número de fibras en una agrupación de fibras dando una imagen más definida.
- En un endoscopio de fibra convencional el muestreado hexagonal debido a la distribución de las fibras va seguido por un muestreado rectangular en el detector de imagen. La pérdida entre dos operaciones de muestreo secuenciales hace que el procesado de imagen con endoscopios de fibra óptica sea más complicado.

Las lentes objetivo de un endoscopio de vídeo deben tener una longitud estructural pequeña, un diámetro pequeño y un angular amplio. Comparando las lentes objetivo usadas en endoscopios rígidos y flexibles con las lentes de los endoscopios de vídeo encontramos que en estas últimas no es necesaria la telecentricidad.

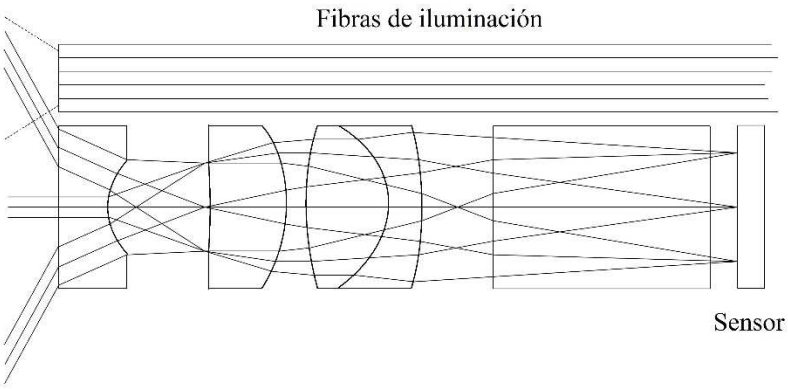


Figura 5.6. Esquema de un video-endoscopio.

5.2.5 Endoscopios según el área del cuerpo

Los endoscopios según el área del cuerpo que investigan se dividen en varias categorías. La Sociedad Americana del Cáncer los clasifica en:

Encefaloscopio: usado para examinar cavidades en el cerebro

Laringoscopio: usado para examinar la laringe y los órganos funcionales del cuello incluyendo las cuerdas vocales.

Esofagoscopio: usado para examinar el interior del esófago.

Toracoscopio: para examinar la cavidad pleural a través del espacio intercostal.

Angioscopio: usado para observar los vasos sanguíneos

Colonoscopio: usado para examinar la parte inferior del intestino.

Proctoscopio: Usado para inspeccionar el recto

Artroscopio: usado para examinar el interior de una articulación. El artroscopio más común, con mucho, tiene un diámetro de 4 mm con una dirección de la vista de 30 grados y se usa para diagnosticar y tratar problemas de la rodilla. Los artroscopios son dispositivos rígidos constituidos por una pila de lentes ópticas. El ocular del artroscopio es normalmente una interfaz con una cámara de vídeo.

Rinoscopio: Es como un espéculo utilizado en exploraciones nasales

Esofagoscopio: usado para examinar el paso que se extiende desde la farige al estómago.

Broncoscopio: para examinar el interior de los bronquios

Mediastinoscopio: usado para examinar el mediastino, que es la masa de tejidos y órganos que separa los dos pulmones. Esto incluye el corazón y sus grandes vasos, la tráquea , el esófago , etc.

Gastroscopio: usado para inspeccionar el interior del estómago.

Laparoscopio: se usa para examinar la cavidad peritoneal y es el endoscopio más común utilizado por el cirujano general. El laparoscopio más común es una unidad rígida de 10 mm de diámetro con una profundidad de aproximadamente 300 de inserción.

Aminoscopio: Usado para examinar el feto a través del canal cervical.

Citoscopio: Usado para examinar el tracto urinario.

Histeroscopio: utilizado para examinar el cérvix uterino y la cavidad uterina.

Nefroscopio : El nefroscopio se utiliza en el examen de los riñones

5.2.6 Colonoscopios

El intestino grueso se divide en colon y recto. Aunque éste último y las partes inferiores del colon pueden verse directamente con pequeños tubos de plástico o de metal, el resto del intestino debe inspeccionarse mediante otros métodos. Estos son: pruebas radiológicas, como la radiografía simple o el enema de bario y las pruebas endoscópicas, como la colonoscopia.

La herramienta principal en la colonoscopia es llamado colonoscopio. Éste es una pieza increíblemente flexible que puede dirigirse y moverse alrededor de muchas curvas en el colon con una longitud aproximada de 1 metro. Está equipado con una potente luz para que el médico tenga una visión más clara. Así mismo también puede insuflar aire en el colon o aspirarlo si es necesario. Además suelen venir equipados con herramientas que permiten una cierta maniobrabilidad a distancia con el fin de que el endoscopista pueda realizar intervenciones terapéuticas localmente.

Hay dos tipos de colonoscopios:

- El instrumento original puramente de fibra óptica tiene un paquete flexible de las fibras de vidrio que recoge la imagen iluminada en un extremo y transfiere la imagen a la pieza de ojo.
- Los endoscopios nuevos tienen un pequeño chip, ópticamente sensible al final. Las señales electrónicas se transmiten hasta el alcance de un ordenador que muestra la imagen en una pantalla de video.

5.2.7 Alternativas a la endoscopia

En años recientes, los investigadores han desarrollado otras maneras de usar instrumentos para observar el interior del cuerpo. A estos métodos a menudo se les refiere como formas nuevas de endoscopia, aunque no se insertan tubos dentro del cuerpo.

5.2.7.1 Cápsula endoscópica

Los médicos pueden ver gran parte del tracto digestivo usando una endoscopia superior o una colonoscopia. Sin embargo, resulta más difícil observar de esta manera el intestino delgado que mide alrededor de 20 pies. No obstante, se puede usar una *enteroscopia*. Los cánceres en esta área son poco comunes, aunque en este lugar se pueden originar tumores u otros problemas tal como úlceras.

Una manera de examinar esta región consiste en usar la *cápsula endoscópica*. Para esto, una persona se traga una cápsula que contiene una fuente de luz y una cámara muy pequeña (es del tamaño de una pastilla de vitamina grande). Como cualquier otra tableta, la cápsula pasa por el estómago y por el intestino delgado. La cápsula se desplaza a través del intestino delgado, lo que usualmente toma aproximadamente 8 horas, y toma miles de fotos. Estas imágenes son enviadas a un dispositivo que la persona se coloca alrededor de la cintura, mientras continúa con sus actividades normales del día. Luego, las fotos pueden ser transmitidas a una computadora, donde el médico puede

observarlas como un video. La cápsula sale del cuerpo mediante defecación natural y es eliminada en el inodoro.

Esta técnica puede que sea útil para ubicar la fuente del sangrado, dolor u otro síntoma que puede que provenga del intestino delgado, pero no es útil para observar minuciosamente el colon ni otras partes del cuerpo. Tiene un costo elevado, de modo que requerirá que usted averigüe si su compañía de seguro cubrirá los gastos antes de realizar el procedimiento.

5.2.7.2 Endoscopia virtual

La endoscopia virtual es en realidad un estudio por imágenes, no un procedimiento endoscópico, ya que usa una tomografía computarizada para observar las superficies interiores de los órganos, tal como los pulmones (broncoscopia virtual) o el colon (colonoscopia virtual o colonografía CT).

Los pacientes se someten a este procedimiento como a cualquier tomografía computarizada, debido a que permanecen acostados en una camilla mientras un anillo grande pasa sobre la parte del cuerpo que está bajo estudio.

A diferencia de las tomografías computarizadas habituales, las cuales producen imágenes en dos dimensiones, la endoscopia virtual usa una computadora para combinar muchas imágenes y crear una imagen tridimensional (3-D). Los médicos incluso pueden usar las imágenes para crear una vista en blanco y negro que sea explorable en la pantalla, la cual luce como si ellos estuvieran practicando una endoscopia real.

La endoscopia virtual ofrece algunas ventajas sobre la endoscopia convencional, puesto que nada se introduce al cuerpo y no se requiere administrar ningún medicamento para realizar la prueba. El médico puede cambiar el ángulo o ampliar la imagen, lo que puede ayudar con el diagnóstico.

Pero también tiene algunas desventajas. Aunque la endoscopia virtual ofrece un buen nivel de detalle, no es tan buena en mostrar detalles en superficie con el nivel de precisión de la endoscopia convencional (por ejemplo, no puede mostrar la diferencia en colores). Además, expone al paciente a aproximadamente la misma cantidad de radiación que la tomografía convencional. Debido a que el médico no introduce nada al cuerpo, no es posible obtener muestras para biopsia ni extirpar crecimientos. Esto significa que si se detecta algo anormal, el paciente puede que aún requiera someterse a una endoscopia convencional. Para obtener buenas imágenes en una colonoscopia virtual, el paciente aún tiene que tomar medicinas (laxantes y/o enemas) para limpiar el colon.

La endoscopia virtual es un procedimiento prácticamente nuevo, y los médicos todavía no determinan cuál sería el mejor uso. Es probable que sea usada más en el futuro a medida que la tecnología mejore.

5.3 Sondas de fibra óptica

5.3.1 Composición de las sondas

El esquema de las sondas de fibra óptica varía mucho de unos sensores a otros dependiendo del tipo de sonda y de la aplicación para la que se haya destinado. Sin embargo, hay una serie de componentes básicos que se pueden encontrar prácticamente en todas las sondas de fibra óptica.

- Fuentes de luz: Se usa una gran variedad de fuentes de luz en las sondas de fibra óptica. Fuentes que emiten luz coherente como los láser de gas o los diodos semiconductores. Fuentes de luz incoherente de banda estrecha como los LEDs. Y fuentes de luz blanca, luz incoherente de banda ancha como las lámparas de xenón o mercurio.
- Dispositivos ópticos: Existen diversos artilugios presentes en muchos de los sensores ópticos. Para dirigir los rayos de luz se usan, lentes, espejos, *splitters*, acopladores. Para realizar un filtrado de la luz de banda ancha de la fuente se utilizan *monochromators*, formados por ejemplo con *gratings* de difracción o algún otro tipo de filtro.
- Fotodetectores: son transductores que reciben como entrada luz y proporcionan como salida una señal eléctrica. Para caracterizar su comportamiento es necesario analizar unos parámetros: eficiencia cuántica, responsividad, tiempo de respuesta, ruido. Un ejemplo pueden ser los fotodiodos.
- Procesado de señal: es necesario procesar la señal procedente de un fotodetector para obtener la información. Esto se pude realizar en un microprocesador.
- Fibras ópticas: están formadas por un núcleo, una cubierta dopada, y un recubrimiento exterior. Transportan la luz por el principio de la reflexión interna total en la interfaz núcleo/cubierta. En las sondas de fibra óptica, se transporta tanto la luz dirigida a iluminar el tejido bajo estudio, como la luz recogida de él, la luz de retorno, que indica las características de absorción o fluorescencia de la muestra. Los canales suelen estar separados para minimizar las señales de *background* que se producen en la fibra. En estos casos las puntas de las fibras suelen estar biseladas para que los canales de iluminación y recolección apunten al mismo punto y se consiga así una mayor eficiencia.

Las sondas de fibra óptica están formados en muchas ocasiones por haces de fibras. Son varias las fibras que transportan, tanto la luz que ilumina el tejido que se examina, como la luz de retorno. En estos casos, la calidad de las sondas se ve afectada por el cross-talk. Para evitarlo basta con utilizar una sonda donde la distancia entre núcleos sea un 3% mayor que el diámetro del núcleo [Arc2007].

Dependiendo del espectro que se analice se utilizan diferentes fibras ópticas. Para el espectro visible son comunes las fibras de vidrio o de plástico con cubierta de silicona. Cuando el espectro se extiende al IR y al UV se usa el silicio debido a las pérdidas de las fibras de plástico.

Debido a las aplicaciones biomédicas de las sondas de fibra óptica, su punta pude estar cerca o en contacto de tejidos o fluidos corporales, por lo que es necesario en su fabricación tener en cuenta: riesgos de radiación óptica, térmicos, contagios, shocks eléctricos, toxicidad.

Las sondas de fibra óptica cumplen sin demasiados problemas estos requerimientos de seguridad. En primer lugar, tienen poco riesgo de provocar shocks eléctricos. En cuanto a los riesgos clínicos de contagio, se controlan aplicando la desinfección de los materiales de la sonda que entran en contacto con los tejidos antes de su uso. Los problemas con la temperatura se evitan analizando sus posibles incrementos en los tejidos al realizar medidas con la

sonda. La radiación óptica está fijada por unos niveles de exposición máximo MPE '*maxim permisible exposure*' fijado por el ANSI o nivel umbral, TLV '*threshold limit value*' fijado por ACGIH que deben cumplir todas las sondas. Por último, en cuanto a la biocompatibilidad de los materiales, existen muchos materiales comprobados que permiten una fabricación segura de la sonda.

5.3.2 Sondas de reflectancia

Cuando los fotones entran en un tejido opaco sufren esparcimiento o *scattering* múltiple, y algunos debido al *backscattering* vuelven a la superficie y son observados. Este flujo de luz es la reflectancia difusa, R. A partir de la reflectancia se puede obtener el 'coeficiente de absorción' μ*a* que depende de los cromóforos que se encuentran en el tejido. La mayoría son óxidos, hemoglobina desoxigenada, agua, melanina y bilirrubina. Y a partir del 'coeficiente de absorción' es posible obtener diagnósticos de problemas médicos.

En las sondas de resonancia convencional se realiza la medida de la reflectancia del tejido R, a partir de la cual, se puede llegar a la relacióna μ_s'/μ_a pero no al valor exacto. En un tejido homogéneo la reflectancia se puede expresar con una dependencia radial. Considerando que r es la separación entre la fuente y los detectores.

$$R = \int R(r) 2\pi r \cdot dr \tag{5.8}$$

A partir de la ecuación RT, con la aproximación de difusión se llega a una expresión válida para *R*(*r*)

$$R(r) = \frac{z_0 A_d}{2\pi}\left(\frac{\alpha^2}{r^2+z_0^2} + \frac{1}{(r^2+z_0^2)^{3/2}}\right)\cdot e^{\left[-\alpha(r^2+z_0^2)^{1/2}\right]} \tag{5.9}$$

Donde

$$\alpha = [3\mu_a(\mu_s' + \mu_a)]^{1/2}$$
$$z_0 = \frac{k}{\mu_s'} \tag{5.10}$$

siendo k una constante.

Es necesario que haya una separación suficiente entre fuente y detector, cuando existen separaciones inferiores a $\frac{1}{\mu_s'} = \frac{1.5}{\mu_s'}$ los resultados no son exactos si se comparan con las simulaciones de propagación de Monte Carlo.

En las sondas de 'reflectancia con resolución temporal' [Jac1989] se mide la reflectancia en función del tiempo *R*(*t*) después de emitir un pulso de luz con un láser adecuado sobre el tejido. Este valor puede considerarse como la función densidad de probabilidad de que un fotón salga del tejido en un instante determinado, con lo que podrá ser observado.

$$R(t) = S(t)\cdot e^{-\mu_a e t/n} \tag{5.11}$$

S(*t*) expresa la probabilidad de que los fotones que sufren *scattering* alcancen la superficie del tejido en ausencia de absorción.

$e^{-\mu_a e t/n}$ es la probabilidad de de que un fotón recorra una distancia *L=ct/n* sin sufrir absorción.

La reflectancia total se obtiene integrando *R*(*t*) a lo largo del tiempo:

$$R = \int_0^\infty R(t)dt \tag{5.12}$$

El valor del 'coeficiente de absorción' se deduce directamente a partir de las medidas de 'reflectancia con resolución temporal'.

$$\mu_a = \frac{n}{c}\left[\frac{d\ln[R(t)]}{dt} - \frac{d\ln[S(t)]}{dt}\right]$$

$$t \to \infty$$

$$\mu_a \to -\frac{n}{c}\left[\frac{d\ln[R(t)]}{dt}\right] \tag{5.13}$$

En la teoría de difusión, la reflectancia en función del tiempo y la posición en un tejido semi-infinito es:

$$R(r,t) = (4\pi D)^{-3/2} z_0 t^{-5/2} \cdot exp\left[-\left(\frac{r^2+z_0^2}{2Dt}\right)\right] \cdot e^{-\mu_a ct} \tag{5.14}$$

donde $z_{0=}\frac{1}{\mu_s'} = l_s'$ por lo que la reflectancia con resolución temporal se puede expresar como:

$$R(t) = \int R(t) \cdot 2\pi r dr = \left(\frac{4\pi Dc}{n}\right)^{-1/2} \cdot z_0 \cdot t^{-\frac{3}{2}} \cdot exp\left(-\frac{z_0^2}{4Dct/n}\right) \cdot e^{-\mu_a ct} \tag{5.15}$$

y se obtiene el siguiente valor para *S*(*t*)

$$S(t) = \left(\frac{4\pi Dc}{n}\right)^{-1/2} \cdot z_0 \cdot t^{-\frac{3}{2}} \cdot exp\left(-\frac{z_0^2}{4Dct/n}\right) \tag{5.16}$$

Por lo tanto el error al estimar el valor del 'coeficiente de absorción' de un tejido a partir del valor de la medida de la reflectancia en función del tiempo es:

$$error = \frac{n}{c}\frac{d\ln[S(t)]}{dt} = \frac{3n}{2ct} - \frac{z_0^2}{4D(ct/n)^2} \approx \frac{3n}{2ct} \tag{5.17}$$

El valor obtenido para *S*(*t*) depende del término D, y por lo tanto del 'coeficiente de absorción'. Sin embargo en los casos en los que se puede aplicar la teoría de difusión μ*s*≻≻μ*a* y se realiza la aproximación:

$$D = \frac{c_m}{3(\mu_a + (1-g)\mu_s)} \cong \frac{c_m}{3(1-g)\mu_s} \tag{5.18}$$

por lo que la definición de *S*(*t*) sigue siendo válida.

Las sondas de reflectancia son útiles para realizar análisis 'in vivo' de tejidos como la piel, páncreas, vejiga, colon, etc. Un diseño posible de estas sondas es mediante un array de fibras que emite luz sobre un punto del tejido y otro array de fibras que recoge la luz que sufre *scattering (*Figura 5.7*)*

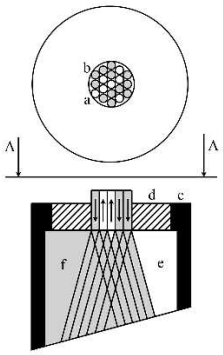


Figura 5.7. Sonda de reflectancia óptica.

En algunos casos es interesante añadir a las sondas filtros de polarización para fabricar sondas de reflectometría con polarimetría. En estas sondas se puede medir la reflectancia con polarización ortogonal a la emitida por la sonda, que se genera en las capas profundas del tejido, lo que puede ser interesante en algunas enfermedades.

5.3.3 Sondas fluorescentes

Este tipo de sondas emite luz, normalmente UV, sobre un tejido, que excita a las moléculas de ciertos cromóforos presentes en él. Esto causa que los cromóforos emitan luz de menor energía, en muchos casos luz visible, que es recogida por la sonda. En el proceso de la fluorescencia, los cromóforos son excitados y absorben un fotón de la luz emitida por la sonda, esto hace que pasen a un estado de energía más alto. Las colisiones con otras moléculas hace que vuelvan a un estado de energía inferior, pero mayor que el inicial, emitiendo un fotón en el proceso. Por lo tanto, el fotón emitido en el proceso de fluorescencia tendrá menos energía y longitud de onda mayor que el emitido por la sonda.

Analizando y comparando mediante estas sondas la luz emitida, y la luz fluorescente recibida, se pueden distinguir 'in vivo' los tejidos normales de aquellos con problemas en zonas como la piel, el cuello, el tracto gastro-intestinal, el cerebro, etc.

La estructura clásica de las sondas fluorescentes está formada por al menos una fibra de excitación y una de recolección [Urs2003], aunque puede existir una array de cada una emitiendo y recogiendo la luz fluorescente. Una pieza de cuarzo al final de las fibras permite que el área de iluminación se superponga (Figura 5.8). Aumentando este grosor (1-7 mm) y la NA aumenta el solapamiento. En algunos casos no se utiliza este escudo de cuarzo, entonces la luz fluorescente recibida es de capas más profundas. Esto se utiliza para analizar la piel.

Asumiendo que la emisión de fluorescencia es isotrópica, la 'eficiencia de recolección' de la sonda es βt:

$$\beta_t = \frac{\beta_0}{(z+shield_t)^2} \tag{5.19}$$

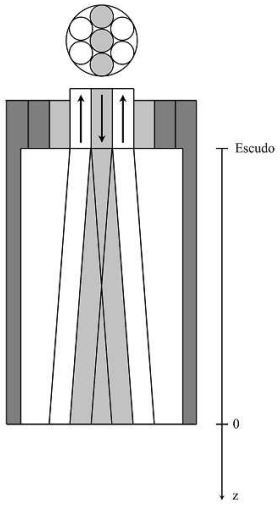


Figura 5.8. Sonda fluorescente de fibra óptica para el análisis de un píxel

siendo z la posición en el eje óptico de la sonda, β_0 una constante, y la anchura de la pieza de cuarzo.

La expresión suele aproximarse al no considerar z debido a que la mayor parte de la fluorescencia se recoge de distancias muy cortas (< 300*m*μ), muy inferiores a la anchura de la pieza de cuarzo.

$$\beta_t = \frac{\beta_0}{(shield_t)^2} \tag{5.20}$$

Para mejorar la detección y el solapamiento de los spots, se puede reemplazar el escudo de cuarzo por un revestimiento de las fibras formado por una barra de cristal o una pieza de fibra óptica gruesa.

Las sondas analizadas solo analizan un punto del tejido, un píxel, pero hay muchas aplicaciones en las que es necesario investigar un área del mismo. Esto se consigue construyendo sondas que realizan medidas en una serie de puntos en paralelo de manera simultánea, medidas multi-píxel.

5.3.4 Sondas para espectroscopía Raman

En el esparcimiento elástico los fotones dispersados tienen la misma energía, y por lo tanto la misma longitud de onda, que los fotones incidentes. Sin embargo una proporción 10^{-10} de de los fotones incidentes sufren un *scattering* de Raman que se trata de un esparcimiento inelástico. Los fotones dispersados tienen diferente energía que los incidentes al quedarse la molécula que produce el esparcimiento en un estado de vibración. Como cada molécula tendrá un estado de vibración diferente, el efecto Raman se puede utilizar como una huella para analizar la muestra.

La señal que reciben las sondas de espectroscopía Raman es muy pequeña, seis órdenes de magnitud menor que la señal fluorescente normal. Y no se puede incrementar, pues la luz enviada al tejido bajo observación está limitada por efecto del calor. Esto obliga a diseñar sondas que recojan la mayor cantidad de luz del tejido bajo muestreo. La señal de Raman, debido a su pequeño tamaño, puede llegar a ser tapada por el fondo originado en la fibra óptica y en otros componentes. Es por tanto necesario la utilización de filtros que reduzcan el fondo, así como múltiples lecturas, que reducen el ruido por la raíz cuadrada del número de lecturas. (Figura 5.9)

La espectroscopía de Raman permite obtener información 'in vivo' sobre la composición de los tejidos a un nivel molecular. Proporciona una información mucho más detallada sobre la composición química de los tejidos que las sondas de reflectancia o las fluorescentes.

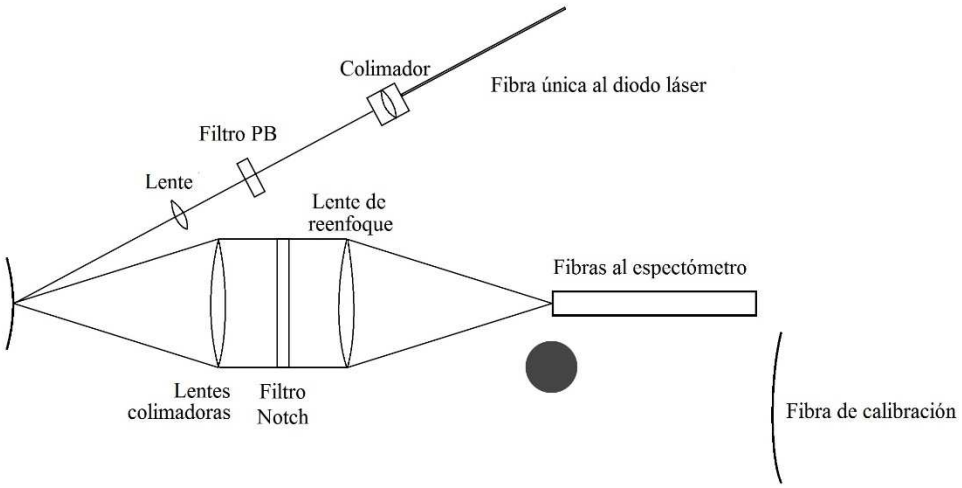


Figura 5.9. Esquema de una sonda de espectroscopía de Raman.

5.3.5 Sondas de reflexión total atenuada, ATR

Las sondas de reflexión total atenuada, ATR, se usan cuando los medios bajo estudio son altamente absorbentes. Utilizan ondas evanescentes para realizar medidas en el medio bajo observación. Cuando se produce una reflexión en una interfaz con un ángulo mayor que el ángulo crítico, se produce una reflexión interna total en la luz que incide en la interfaz, y además aparece un campo evanescente que disminuye exponencialmente con la distancia. La amplitud del campo evanescente se atenúa a 1/e de su valor en el borde a una distancia λ_a/π con:

$$\lambda_a = \frac{\lambda}{\left(n_s^2\, sin^2\theta - n_e\right)^{1/2}} \tag{5.21}$$

con n_s y n_e los índices de refracción de donde proviene la luz y del medio externo; y θ el ángulo de incidencia del rayo de luz en la interfaz.

La existencia del campo evanescente se deduce de las ecuaciones de Maxwell. Su explicación física es que no puede existir una discontinuidad en los campos eléctrico y magnético en la interfaz.

En las sondas ATR, dos fibras ópticas se conectan a un cristal en contacto con la muestra. La luz infrarroja que se envía por una de las fibras pasa por el cristal donde la luz se refleja y forma el campo evanescente. El campo evanescente penetra en la muestra varias micras y sufre absorción en función de la concentración de las soluciones presentes. A continuación, el rayo de luz se recibe atenuado por la segunda fibra cuando sale del cristal. Materiales típicos para los cristales son, germanio, KRS-5, zinc-selenio…

En función de la disposición de las fibras, existen dos tipos fundamentales de agrupaciones: las agrupaciones incoherentes, en las que no se mantiene la disposición espacial entre los extremos distal y proximal del endoscopio; y las coherentes, en las que la disposición espacial ordenada de las fibras se mantiene

entre ambos extremos. Las agrupaciones incoherentes se emplean fundamentalmente para tareas de iluminación, mientras que las agrupaciones coherentes se utilizan para imagen médica

5.3.6 Sondas de fibra no ordenadas para guiado de luz

Este tipo de sondas son útiles para algunas aplicaciones específicas de iluminación. A menudo es necesario iluminar un área dentro del cuerpo cuyo acceso no es fácil. Dicha iluminación puede necesitarse para imagen, diagnóstico o terapia. Las fibras ópticas, como se ha visto son capaces de transmitir la luz desde una fuente a un lugar determinado. En fuentes de luz comunes, como las lámparas incandescentes, la luz se emite desde un largo filamento y no se puede focalizar mediante lentes hacia una superficie pequeña, como la de una fibra óptica. Para dar solución a esto es utiliza una agrupación de fibras que tiene dos ventajas, la flexibilidad y el área mayor. Estas agrupaciones de fibras o guías de luz se utilizan en varios instrumentos médicos, que incluyen los endoscopios que iluminan áreas dentro del cuerpo. Para poder ver dentro del cuerpo y recibir una buena calidad de imagen es necesario una luz intensa. Para conseguirlo se utilizan lámparas de alta intensidad como halógenos de cuarzo o lámparas de mercurio. El excesivo calor generado debido a la alta intensidad de la luz puede ser un problema que se suele solventar incluyendo sistemas de refresco y filtrado de luz IR que calienta pero no ilumina.

5.3.7 Sondas de fibra ordenadas para dispositivos de imagen

Las fibras ópticas se pueden alinear en una agrupación de forma que si una imagen se proyecta en un extremo, cada fibra individual transmite la luz al otro extremo formando en él una imagen idéntica a la del extremo de entrada (Figura 5.10). Estas agrupaciones de transmisión de imagen constituyen los bloques de construcción básicos de endoscopios de fibra y endoscopios.

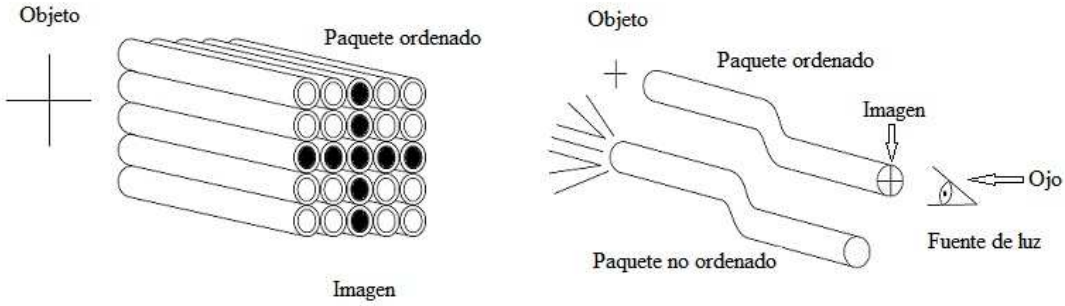


Figura 5.10. Agrupación de fibras ordenadas

Para poder ver una imagen, como se ha dicho es necesario un alto nivel de iluminación y una alta resolución. Las fibras individuales deben tener una gran apertura numérica para conseguir esta calidad de imagen, por lo que el diámetro del núcleo debe ser grande y el grosor de la cubierta pequeño. Como el campo óptico no se confina totalmente en el núcleo algo traspasa a la cubierta. Si ésta es demasiado fina permite que parte de la luz transmitida por una fibra pase a las fibras vecinas provocando interferencias. Esto causa un deterioro en la

calidad de la imagen, luego la relación entre el diámetro del núcleo y el de la cubierta no puede ser inferior a un mínimo determinado.

Debido a la disposición paralela de las fibras en el endoscopio, puede producirse un efecto de acoplo entre los campos modales de las guías de onda contiguas. Este acoplo constituye un factor limitante crítico en endoscopios de imagen [Kat1993]. La calidad del dispositivo depende fuertemente de este fenómeno, ya que el intercambio de potencia óptica entre fibras tiene como resultado una reducción en el contraste, con la consecuente degradación en la nitidez de la imagen obtenida.

La capacidad de resolución de una agrupación de fibras se puede calcular (Hopkins 1976; Morokuma, 1979) siendo el número máximo de líneas por mm que se pueden transmitir ½*diámetro del núcleo. Por tanto, disponer de imágenes en alta resolución requiere diámetros de núcleo pequeños.

Además de estas limitaciones, existen limitaciones también en el proceso de fabricación como son el efecto de la luz de fondo no deseada transmita por la cubierta de las fibras individuales, los defectos ópticos de fabricación que provocan spots con un patrón de ruido fijo que degrada la calidad de la imagen, los defectos de la ordenación provocados cuando el orden de las fibras en un extremo no coincide exactamente con el orden en el otro extremo, y la degradación en la calidad de la imagen con el tiempo y el uso ya que las fibras individuales no son tan fuertes y resistentes como las fibras de comunicaciones y son más sensibles a la degradación mecánica. Las agrupaciones de imagen usadas en endoscopios sometidas a doblados y flexiones a través del cuerpo que van causando un daño progresivo y un tipo de vida limitado que depende de la frecuencia de uso y del cuidado en el manejo.

5.4 Propagación en fibras y sondas de fibra

Dado que las fibras ópticas habitualmente empleadas en endoscopios, a diferencia de las comunes en sistemas de comunicación, son de corta longitud y mayoritariamente de salto de índice, es preciso llevar a cabo un estudio riguroso de la propagación en este tipo de fibras, lo que implica además el análisis de los modos *leaky*.

5.4.1 Fibras ópticas de salto de índice

Para el estudio riguroso en la propagación en fibras ópticas de salto de índice la aproximación más adecuada consiste en emplear la teoría electromagnética.

5.4.1.1 Expresiones de campo

La luz es un fenómeno electromagnético, y como tal está formado por dos vectores de campo, el campo eléctrico **E**(**r**,t), y el magnético **H**(**r**,t). Por lo tanto para describir la onda electromagnética se necesitan seis funciones escalares dependiente cada una de una componente espacial y otra temporal.

Tanto el campo eléctrico como el magnético deben cumplir las ecuaciones de Maxwell, lo que conduce a que cada una de sus componentes individuales

cumpla también la ecuación de onda. [Ada1981]. A partir de aquí se obtienen las expresiones del campo eléctrico y magnético. Si la onda es monocromática, todas las componentes de los campos eléctricos y magnéticos son funciones de una sola frecuencia que pueden expresarse como:

$$\mathbf{E}(\mathbf{r},t)=\mathrm{Re}\{\mathbf{E}(\mathbf{r})\exp(jwt)\} \qquad \mathbf{H}(\mathbf{r},t)=\mathrm{Re}\{\mathbf{H}(\mathbf{r})\exp(jwt)\} \tag{5.22}$$

Por lo que solo son necesario calcular las componentes espaciales. Usando la definición usual, donde *k* es el número de onda en este capítulo

$$u^2=a^2\left(k^2n_1^2-\beta^2\right),\ w^2=a^2\left(\beta^2-k^2n_2^2\right) \tag{5.23}$$

se obtiene:

$$E_z=\begin{cases}\dfrac{AJ_\nu(ur/a)}{J_\nu(u)} & r\le a\\[2ex] \dfrac{AK_\nu(wr/a)}{K_\nu(w)} & r\succ a\end{cases} \tag{5.24}$$

$$H_z=\begin{cases}\dfrac{BJ_\nu(ur/a)}{J_\nu(u)} & r\le a\\[2ex] \dfrac{BK_\nu(wr/a)}{K_\nu(w)} & r\succ a\end{cases} \tag{5.25}$$

Siendo A y B constantes.

$$E_r=\begin{cases}-\dfrac{a^2}{u^2}\left[\dfrac{\nu\omega\mu_0BJ_\nu(ur/a)}{rJ_\nu(u)}-\dfrac{i\beta AuJ_\nu'(ur/a)}{aJ_\nu(u)}\right] & r\le a\\[2ex] \dfrac{a^2}{w^2}\left[\dfrac{\nu\omega\mu_0BK_\nu(wr/a)}{rK_\nu(w)}-\dfrac{i\beta AwK_\nu'(wr/a)}{aK_\nu(w)}\right] & r\succ a\end{cases} \tag{5.26}$$

$$E_\theta=\begin{cases}-\dfrac{a^2}{u^2}\left[\dfrac{i\omega\mu_0BuJ_\nu'(ur/a)}{aJ_\nu(u)}+\dfrac{\beta\nu AJ_\nu(ur/a)}{rJ_\nu(u)}\right] & r\le a\\[2ex] -\dfrac{a^2}{w^2}\left[\dfrac{i\omega\mu_0BwK_\nu'(wr/a)}{aK_\nu(u)}+\dfrac{\beta\nu AK_\nu(wr/a)}{rK_\nu(w)}\right] & r\succ a\end{cases} \tag{5.27}$$

$$H_r=\begin{cases}\dfrac{a^2}{u^2}\left[\dfrac{\nu n_1^2\varepsilon_0\omega AJ_\nu(ur/a)}{rJ_\nu(u)}+\dfrac{i\beta BuJ_\nu'(ur/a)}{aJ_\nu(u)}\right] & r\le a\\[2ex] -\dfrac{a^2}{w^2}\left[\dfrac{\nu n_2^2\varepsilon_0\omega AK_\nu(wr/a)}{rK_\nu(w)}+\dfrac{i\beta BwK_\nu'(wr/a)}{aK_\nu(w)}\right] & r\succ a\end{cases} \tag{5.28}$$

$$H_\theta = \begin{cases} \dfrac{a^2}{u^2}\left[\dfrac{i n_1^2 \varepsilon_0 \omega A u J_\nu'(ur/a)}{a J_\nu(u)} - \dfrac{\nu \beta B J_\nu(ur/a)}{r J_\nu(u)}\right] & r \le a \\ -\dfrac{a^2}{w^2}\left[\dfrac{i n_2^2 \varepsilon_0 \omega A w K_\nu'(wr/a)}{a K_\nu(w)} - \dfrac{\nu \beta B K_\nu(wr/a)}{r K_\nu(w)}\right] & r \succ a \end{cases} \quad (5.29)$$

5.4.1.2 Ecuación de autovalores

Es necesario además que estas expresiones del campo cumplan con la condición de contorno, lo que hace que las componentes tangenciales de los campos eléctrico y magnético sean continuas en la interfase núcleo – cubierta (r = a). Como se ve E_z y H_z son ya continuos en la interfase independientemente del valor de A o B. Sin embargo tanto para E_θ como para H_θ es necesario obtener la relación A/B en la interfase, igualar a continuación las expresiones, y entonces se obtiene la ecuación de autovalores para los modos que se propagan por la fibra:

$$\left[\frac{J_\nu'(u)}{uJ_\nu(u)} + \frac{K_\nu'(w)}{wK_\nu(w)}\right]\left[\frac{J_\nu'(u)}{uJ_\nu(w)} + (1-2\Delta)\frac{K_\nu'(w)}{wK_\nu(w)}\right] = \left(\frac{\nu\beta}{kn_1}\right)^2\left(\frac{V}{uw}\right)^4 \quad (5.30)$$

donde $V = (u^2 + w^2)^{1/2} = k_0 a (n_1^2 - n_2^2)^{1/2}$, y $n_2^2 = n_1^2(1-2\Delta)$.

Para el caso especial en el que ν = 0 se propagan por la fibra modos TM_{0m} y TE_{0m} para los que la ecuación de autovalores puede simplificarse en:

$$\frac{J_1(u)}{uJ_0(u)} + (1-2\Delta)\frac{K_1(w)}{wK_0(w)} = 0 \qquad \text{para los modos TM} \quad (5.31)$$

$$\frac{J_1(u)}{uJ_0(u)} + \frac{K_1(w)}{wK_0(w)} = 0 \qquad \text{para los modos TE} \quad (5.32)$$

Para el caso más general, pero aplicando una aproximación de guiado débil $\Delta = \dfrac{n_1^2 - n_2^2}{2n_1^2} \approx \dfrac{n_1 - n_2}{n_1}$ <<1 la ecuación de autovalores queda como sigue:

$$\frac{J_\nu'(u)}{uJ_\nu(u)} + \frac{K_\nu'(w)}{wK_\nu(w)} = \pm\frac{\nu V^2}{u^2 w^2} \quad (5.33)$$

y se puede simplificar en:

$$\frac{J_{\nu+1}(u)}{uJ_\nu(u)} + \frac{K_{\nu+1}(w)}{wK_\nu(w)} = 0 \quad (\nu \succ 0) \text{ para los modos EH} \quad (5.34)$$

$$\frac{J_{\nu-1}(u)}{uJ_\nu(u)} - \frac{K_{\nu-1}(w)}{wK_\nu(w)} = 0 \quad (\nu \succ 0) \text{ para los modos HE} \quad (5.35)$$

La frecuencia normalizada de corte de los diferentes modos se obtiene para los TM_{0m} y TE_{0m} a partir de la expresión $J_0(V_c)=0$ (Figura 5.11); para los modos EH_{vm} mediante $J_\nu(V_c)=0 \quad (\nu \succ 0, V_c \succ 0)$; y por fin para los modos HE hay que analizar por una parte los HE_{1m} cuya frecuencia normalizada de corte se obtiene a partir de la expresión $J_1(V_c)=0$, dentro de este grupo está el modo fundamental HE_{1m} que tiene $V_c = 0$, y por otra parte los modos HE_{vm} con $\nu>1$ cuya frecuencia normalizada de corte viene de la ecuación $J_{\nu-2}(V_c)=0 \ (\nu \succ 1, V_c \succ 0)$

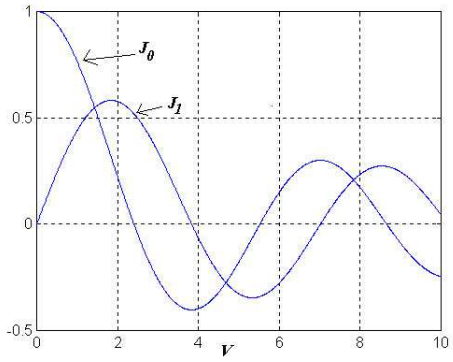


Figura 5.11. $J_0(V)$ y $J_1(V)$

5.4.1.3 Guiado débil

Cuando se produce la situación de guiado débil, el índice de refracción del núcleo de la fibra es solo un poco mayor que el de la cubierta $n_1 - n_2 << 1$. Se produce entonces una degeneración de modos resultante de la elección de signos para los modos EH y HE. Tras re escribir las ecuaciones de autovalores anteriores, poniendo $l=\nu+1$ para los modos EH y $l=\nu-1$ para los HE, la ecuación de autovalores queda de la siguiente forma:

$$\frac{J_l(u)}{uJ_{l\pm1}(u)} = \pm\frac{K_l(w)}{wK_{l\pm1}(w)} \qquad (5.36)$$

Esta ecuación también incluye las desarrolladas para los modos TE y TM pues Δ tiende a cero en el guiado débil.

Las soluciones de esta ecuación son los modos LP_{lm}, modos linealmente polarizados, que deben su nombre a que los campos transversales de estos modos están linealmente polarizados en las dos posibles soluciones, cuando $E_x=H_y=0$ ó cuando $E_y=H_x=0$.

El modo fundamental es ahora el LP_{01} (l=0) que se corresponde con el HE_{11}.

En cuanto a la condición de corte de los modos LP_{lm}, se obtiene de la ecuación: $J_{l-1}(V_c)=0$

Condición corte	$J_1=0$	$J_0=0$	$J_1=0$	$J_2=0$	$J_0=0$	$J_3=0$	$J_1=0$	$J_4=0$	$J_2=0$	$J_0=0$	$J_5=0$
V_c	0	2.405	3.832	5.136	5.520	6.380	7.016	5.588	8.417	8.654	8.771
modo LP	LP_{01}	LP_{11}	LP_{02} LP_{21}	LP_{31}	LP_{12}	LP_{41}	LP_{03} LP_{22}	LP_{51}	LP_{32}	LP_{13}	LP_{61}

Tabla 5.1. Frecuencia normalizada de corte, V_c, de modos LP.

La ecuación de autovalores puede resolverse gráficamente obteniéndose a partir de ella un diagrama en el que se representan los diferentes modos LPlm que se propagan por la fibra, este diagrama tendrá en un eje la constante de propagación del modo, su índice efectivo n_{eff} o su índice efectivo normalizado $b = \frac{n_{eff}^2 - n_2^2}{n_1^2 - n_2^2}$ y en el otro su frecuencia normalizada V. Es lo que se conoce como diagrama b-V (Figura 5.12).

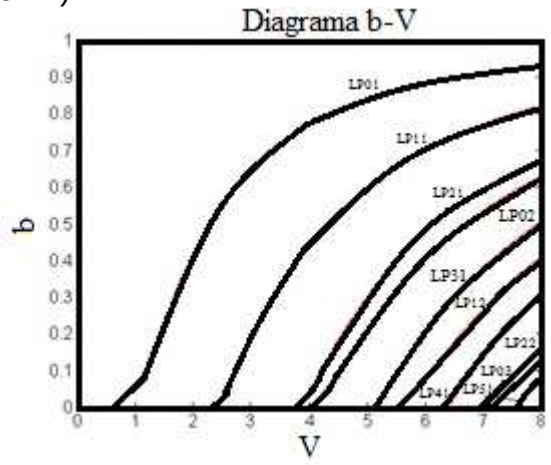


Figura 5.12. Diagrama b-V.

Al tratar las propiedades de los modos LP es importante considerar el factor de confinamiento de potencia Γ, que se define como la relación entre la potencia que se propaga por el núcleo y la potencia total que se propaga por la fibra.

$$P_{core} = \pi A^2 \left(a^2 kn\right)^2 n \left(\frac{\varepsilon_0}{\mu_0}\right)^{1/2} \left[1 + \frac{w^2}{u^2 \kappa_l(w)}\right] \tag{5.37}$$

$$P_{clad} = \pi A^2 \left(a^2 kn\right)^2 n \left(\frac{\varepsilon_0}{\mu_0}\right)^{1/2} \left[\frac{1}{\kappa_l(w)} - 1\right] \tag{5.38}$$

$$\Gamma = \frac{P_{core}}{P_{core} + P_{clad}} = 1 - \frac{u^2}{V^2}\left(1 - \kappa_l(w)\right) \tag{5.39}$$

donde $\kappa_l(w) = \dfrac{K_l^2(w)}{K_{l-1}(w) K_{l+1}(w)}$

Al fijarse en la forma de la curva de la intensidad del modo LP_{01} se aprecia su similitud con una gaussiana. Esto conduce a realizar una aproximación con la curva gaussiana que mejor se ajuste. Realizando esta aproximación del campo del modo LP_{01} se puede obtener una expresión simple para el radio del spot normalizado, se puede usar en un rango de $0.8 \le \lambda/\lambda_c \le 2$ donde la exactitud es de un 1%.

$$\frac{w_0}{a} = 0.65 + 0.434\left(\frac{\lambda}{\lambda_c}\right)^{3/2} + 0.0149\left(\frac{\lambda}{\lambda_c}\right)^6 = 0.65 + 1.619V^{-3/2} + 2.879V^{-6} \tag{5.40}$$

Muchas fibras son monomodo por lo que el único análisis necesario es el del modo fundamental, así que en este caso, la relación de potencia que se propaga por el núcleo respecto a la total es la siguiente:

$$\frac{P_{core}}{P_{tot}} = 1 - \left(\frac{u}{V}\right)^2 \left\{1 - \left[\frac{K_0(V)}{K_1(V)}\right]^2\right\} \tag{5.41}$$

y si además se aplica en este caso la aproximación gaussiana queda reducida a:

$$\frac{P_{core}}{P_{tot}} \approx 1 - \exp\left[-2\left(\frac{r_0}{w_0}\right)^2\right] \tag{5.42}$$

En cuanto a la constante de propagación normalizada b, tambien puede llegarse a una expresión aproximada cuando se trabaja solo con el modo LP_{01}:

$$b(V) \approx \left(1.1428 - \frac{0.9960}{V}\right)^2 = \left(1.1428 - 0.4141\frac{\lambda}{\lambda_c}\right)^2 \tag{5.43}$$

5.4.2 Modos leaky

En este apartado se analizan los modos leaky que se propagan por debajo de la frecuencia de corte.

Una forma de considerar la existencia de estos modos es tomando en cuenta la fracción de potencia que se propaga en el núcleo en los diferentes modos cuando se llega a la V_c. Este valor salvo para TE_{0m}, TM_{0m}, HE_{1m} y HE_{2m} es mayor que cero, por lo que si se hace una disminución infinitesimal de V, la constante de propagación muestra una parte imaginaria infinitesimal también, lo que conduce a un coeficiente de atenuación del mismo estilo. Esto se puede identificar como que un modo leaky se propaga y gradualmente pierde parte de la potencia del núcleo que es radiada.

5.4.2.1 Parámetros modales

Los parámetros modales son ahora complejos y están dados por:

$$\beta = \beta^r + i\beta^i; \qquad U = U^r + iU^i; \qquad W = W^r + iW^i \tag{5.44}$$

Donde U y W se relacionan con β y con el parámetro V como en la cara interna de la cubierta. En la propagación de los modos *leaky* se cumple que $0 \le \beta^r \prec kn_{cl}$ o $U^r > V$. Justo debajo de la Vc, *W* puede llegar a ser imaginario puro por lo que se define un nuevo parámetro modal Q,

$$Q = a\left(k^2 n_{cl}^2 - \beta^2\right)^{1/2} = iw = \left(U^2 - V^2\right)^{1/2} \tag{5.45}$$

Además Q es casi real justo debajo de Vc. Para modos de propagación hacia adelante los signos de las partes de los parámetros complejos satisfacen β^r, β^i, U^r, Q^r, positivos y U^i, W^r, W^i, Q^i negativos

Se puede obtener así una expresión de la ecuación de autovalores:

$$U\frac{J_{l+1}(U)}{J_l(U)} = Q\frac{H_{l+1}^{(1)}(Q)}{H_l^{(1)}(Q)}; \tag{5.46}$$

5.4.2.2 Caustica de radiación

Los campos de los modos leaky se caracterizan por un cambio distinto en su comportamiento físico suficientemente lejos del eje de la fibra definiendo una caustica de radiación al igual que en la teoría de rayos. Para modos de orden alto viene dada por $r_{rad} = \nu a / Q^r \quad ; \quad r \geq a$, siendo a el radio del núcleo. Entre el radio de la fibra y r_{rad} el campo es evanescente y a partir de este valor comienza la radiación. La posición de esta caustica permite realizar una clasificación de los modos, cuando r_{rad} cae en un punto dentro de la cubierta, se trata de un modo *leaky túnel*, en el que el campo es evanescente entre la interfaz núcleo – cubierta y la caustica de radiación existiendo además un flujo de potencia en esa dirección que después, en la siguiente zona se radia. Cuando el valor de r_{rad} coincide con el del radio, no existe campo evanescente y se trata por lo tanto de un modo *leaky refractado*. Y si r_{rad} es ∞ se trata de un modo guiado.

5.4.2.3 Potencia guiada

Se pueden definir para estos modos valores interesantes como la potencia guiada en una determinada posición,

$$P_g(z) = \frac{\pi}{2}|c|^2 a^2 n_1 \left(\frac{\varepsilon_0}{\mu_0}\right)^{1/2} \frac{V^2}{U^2} \frac{H_{l+1}^{(1)}(Q)H_{l-1}^{(1)}(Q)}{\left\{H_l^{(1)}(Q)\right\}^2} \exp\left(-2\beta^i z\right) \tag{5.47}$$

la fracción de potencia que se encuentra en el núcleo, η

$$\eta = \frac{flujo\,de\,potenciaen\,el\,núcleo}{flujo\,de\,potenciaen\,el\,\mathrm{int}erior\,de\,la\,caustica} = \frac{U^2}{V^2}\left\{\frac{\left[H_l^{(1)}(Q)\right]^2}{H_{l-1}^{(1)}(Q)H_{l+1}^{(1)}(Q)} - \frac{Q^2}{U^2}\right\} \tag{5.48}$$

y el coeficiente de atenuación,

$$P_g(z) = P_g(0)\exp(-\gamma z); \quad \gamma = 2\beta^i \tag{5.49}$$

$$\gamma = \frac{4}{\pi}\frac{(2\Delta)^{1/2}}{a}\frac{\left(U^r\right)^2}{V^3}\frac{1}{\left|H_{l-1}^{(1)}\left(Q^r\right)H_{l+1}^{(1)}\left(Q^r\right)\right|} \tag{5.50}$$

5.4.2.4 Número de modos leaky

El número de modos leaky es finito y se puede calcular de forma sencilla. Siendo el número de modos leaky túnel:

$$M_{tm} \approx \frac{V^2}{2}\left\{1+\frac{(2\Delta)^{1/2}}{3\pi}\right\}, \quad \Delta \prec\prec 1, \tag{5.51}$$

El número de modos leaky refractados o débiles:

$$M_{rm} = M_{lm} - M_{tm} \approx \frac{V^2}{2}\left\{\frac{1}{2\Delta} - \frac{2}{\pi}\left(\frac{2}{\Delta}\right)^{1/2}\right\}, \tag{5.52}$$

y el número total de modos, incluyendo a los guiados es:.

$$M_{tot} = M_{bm} + M_{tm} + M_{rm} = M_{bm} + M_{lm} = \frac{V^2}{4\Delta} \tag{5.53}$$

Los modos radiados son necesarios para describir muchas situaciones en las que se produce radiación de potencia y que no pueden ser descritas por los modos leaky. La principal diferencia entre modos guiados y radiados es que éstos no tienen ecuación de autovalores. En los modos guiados las constantes de propagación se obtienen de esta ecuación y tienen valores discretos, para un modo radiado sin embargo cada constante de propagación es continua y puede tomar un valor en un cierto rango.

Si $0 \leq \beta < kn_{cl}$ se trata de un modo radiado propagado, si $\beta_r=0$ y $0 < \beta_i < \infty$ se trata entonces de un modo evanescente.

La potencia radiada según la fuente emisora se estudia en [Sny1983] así como el efecto de una cubierta finita para esta potencia. Si la cubierta tiene un radio grande es despreciable pero en otro caso hay que tenerla en cuenta como parte de la potencia radiada que se refleja en la interfaz cubierta – recubrimiento externo.

5.5 Factores limitantes en el diseño de endoscopios

En la actualidad, los endoscopios flexibles basados en agrupaciones de fibras constituyen un dispositivo fundamental en medicina como se ha visto, y su empleo ha permitido la realización de procesos mínimamente invasivos. En este apartado se analiza el acoplo producido entre las fibras mediante la teoría de modos acoplados, aplicando el modelo a la optimización del diseño.

Se presenta un análisis del acoplo en endoscopios de imagen basados en fibra, que incluye aspectos como los parámetros fundamentales de diseño, la obtención de curvas universales y el estudio en profundidad del efecto de la inhomogeneidad de los núcleos. Para ello, se estudian los principales parámetros de diseño que determinan la calidad del dispositivo, y se presentan las curvas fundamentales para el ajuste de las características opto-geométricas de las fibras empleadas en función de los requerimientos impuestos.

Se trata de un análisis desde el punto de vista de la óptica electromagnética, basado en la teoría de modos acoplados. Posteriormente, se aplica dicho modelo al diseño optimizado de endoscopios de fibra. Se presentarán los principales parámetros de diseño que determinan la calidad del dispositivo, y se mostrarán una serie de curvas para el ajuste de las características opto-geométricas de las fibras empleadas en función de los requerimientos impuestos.

5.5.1 Análisis del efecto de los modos leaky para la optimización de la resolución lateral

Al excitar el extremo inicial de una fibra óptica mediante una fuente óptica difusa, se inducen modos confinados y los llamados modos leaky. Este último tipo de modos provocan una distribución modal inestable, cuyas fluctuaciones disminuyen la calidad de los endoscopios de imagen en términos de resolución y de estabilidad. En esta sección se presenta un análisis del efecto de los modos leaky en agrupaciones de fibra para endoscopia [Arc2007] [Ort2008].

Los modos leaky afectan de forma importante a la propagación óptica a lo largo de cierta distancia a partir de la fuente, ya que inicialmente la potencia correspondiente a estos modos contribuye de forma significativa a la potencia óptica total guiada y a la distribución de la radiación en la fibra. Sin embargo, cuando aumenta la distancia, la atenuación exponencial sufrida por los modos leaky llega a provocar la pérdida prácticamente total de su potencia, por lo que la potencia óptica en la fibra termina correspondiendo casi exclusivamente a los modos confinados.

El estudio de los modos leaky hace necesario en primer lugar fijar una distancia umbral, denotada como Z_{leaky} y definida como la distancia desde la fuente para la que la potencia correspondiente a los modos leaky se ha reducido en un 90% con respecto a su valor inicial. De esta forma, se pueden establecer una distinción entre dos regiones en la fibra de interés. En primer lugar, la parte de la fibra situada entre la fuente y la distancia umbral, denominada región transitoria y correspondiente a una distribución espacial no estacionaria, en la que han de considerarse tanto los modos confinados como los modos leaky para describir la propagación óptica guiada. La segunda región, situada de la distancia umbral en adelante, corresponde a la distribución espacial de modos estacionaria. En este caso, se considera que los modos leaky ya no afectan a la propagación óptica, que queda descrita únicamente a partir de los modos confinados. Esta situación se representa esquemáticamente en la Figura 5.13, donde el gradiente horizontal corresponde a la intensidad óptica guiada por los modos confinados (los colores oscuros indican valores más elevados) y las flechas verticales corresponden a la intensidad de los modos leaky.

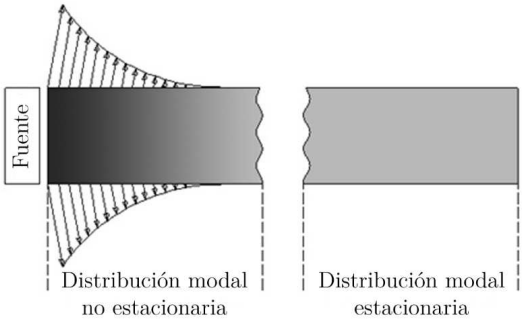


Figura 5.13 Región transitoria y estacionaria en una fibra óptica iluminada en su extremo inicial por una fuente óptica difusa. El gradiente horizontal y las flechas verticales corresponden respectivamente a la intensidad de los modos confinados y de los modos leaky.

Si se considera una fibra óptica de salto de índice y de guiado débil, que es el caso habitual en endoscopios de imagen, se puede asumir que la potencia

inicial de los modos confinados y de los modos leaky es aproximadamente igual al comienzo de la fibra [Sny1983]. En este caso, el valor de la distancia umbral puede expresarse como

$$,z_{leaky} \cong \left(\frac{d_\infty}{2\theta_a}\right) exp\left(\frac{V_f}{2}\right) \quad (5.54)$$

donde d_∞ es el diámetro del núcleo, θ_a es el ángulo de aceptancia, y V_f es el parámetro de la fibra. En el caso de fibras de perfil de índice parabólico, la potencia inicial correspondiente a los modos confinados es aproximadamente el triple que la asociada a los modos leaky, y en este caso el umbral de distancia es 2π veces mayor [Ort2008]. Es importante destacar el hecho de que la distancia umbral es un parámetro único que incluye implícitamente todos los procesos físicos involucrados en el problema. La dependencia exponencial que muestra la distancia umbral con respecto al parámetro de la fibra indica que este parámetro tiene un gran impacto en el efecto de los modos leaky. La ecuación 5.54 pone de manifiesto que la distancia umbral depende de los parámetros opto-geométricos de la fibra, así como de la longitud de onda.

Además de la distancia umbral, resulta interesante realizar una comparativa entre el número de modos leaky y de modos confinados. Existen dos tipos de modos leaky: los modos leaky fuertes o guiados y los modos leaky débiles o refractados. El número de modos confinados N_{tm} en fibras multimodo viene dado por la siguiente expresión aproximada:

$$,N_{tm} \cong \frac{V_f}{2} \quad (5.55)$$

donde se asume que V_f es elevado, como corresponde a fibras fuertemente multimodo. El número de modos leaky débiles es

$$N_{wlm} = \frac{V_f^2}{\pi}\left(\frac{1}{\tan\theta_a} + \theta_a - \frac{\pi}{2}\right) \quad (5.56)$$

mientras que el número de modos leaky fuertes viene dado por

$$.N_{slm} = V_f^2\left(\frac{1}{2sin^2\theta_a} - \frac{1}{\pi\tan\theta_a} - \frac{\theta_a}{\pi}\right) \quad (5.57)$$

El número total de modos en la fibra es por lo tanto la suma de N_{tm}, N_{wlm}, N_{slm}

A continuación se presenta un ejemplo de cálculo del número total de modos en un tipo de fibra óptica típico de los primeros diseños de endoscopios de imagen [Ort2008b]. En primer lugar, resulta esencial considerar los parámetros de diseño. Los valores del diámetro del núcleo típicos se sitúan entre 50 µm y hasta 500 µm aproximadamente. La necesidad de transmitir radiación óptica visible motiva el empleo de fibras de sílice para aprovechar las características de su curva de transmisión. Por este motivo, se fija un índice de refracción del núcleo de 1.45. Los valores típicos de la diferencia relativa de índices, definida a partir del índice del núcleo n_∞ y del índice de la cubierta n_{cl} como $\delta_f = (n_\infty - n_{cl})/n_\infty$, se sitúan entre 0.001 y 0.01.

En la Figura 5.14a se muestran las curvas que describen el número de modos leaky fuertes y débiles en función del cociente entre el índice de refracción

de la cubierta y del núcleo para un diámetro del núcleo de 100 µm y una longitud de onda de 600 nm. Por su parte, la Figura 5.14b incluye la comparativa entre el número de modos confinados y de modos leaky. Se puede observar que en el caso de fibras de guiado débil, en las que el cociente de índices es prácticamente 1, el número de modos leaky es mucho mayor que el de modos confinados. Como se ha mencionado anteriormente, las fibras de guiado débil son las habitualmente empleadas en endoscopios de imagen.

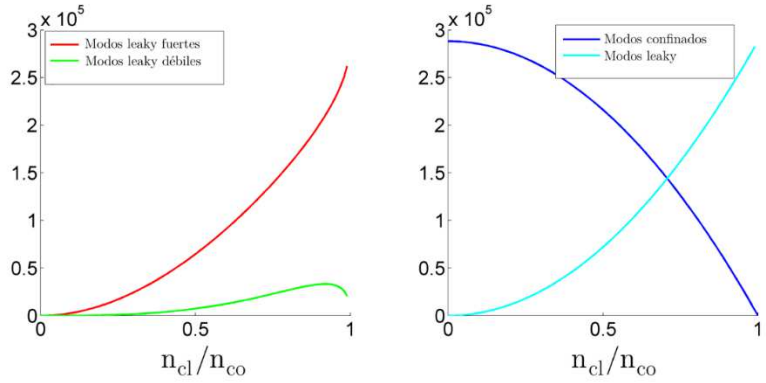


Figura 5.14. Número de modos para $n_{co} = 1.45$, $d_{co} = 100$ µm y $\lambda = 600$ nm. a) Número de modos leaky fuertes y débiles en función del cociente de índices. b) Número de modos confinados y leaky en función del cociente de índices.

Estas consideraciones confirman la problemática que presentan los modos leaky, así como la necesidad de incluir el análisis de este aspecto en el diseño de endoscopios. En un sistema de imagen endoscópico mediante agrupaciones de fibra óptica, la fuente óptica corresponde a la luz proveniente de los tejidos de interés, iluminados mediante el canal del endoscopio correspondiente. Si la longitud del dispositivo es tal que, para los parámetros de la fibra empleada, el extremo proximal del endoscopio corresponde a la región transitoria, la distribución de radiación que llega al detector será extremadamente inestable. Estas fluctuaciones en la señal recibida tienen graves repercusiones en la imagen endoscópica obtenida, ya que tanto la resolución como la estabilidad de la misma empeoran considerablemente [Ort2008]. Por lo tanto, resulta necesario determinar la distancia del transitorio espacial para asegurar que el detector del sistema endoscópico no esté afectado por los modos leaky.

En la Tabla 5.2 se muestran los resultados del cálculo de la distancia umbral para tres fibras, correspondientes a diferentes combinaciones de los parámetros opto-geométricos típicos considerados en esta misma sección, y abarcando cuatro longitudes de onda diferentes a lo largo del espectro visible. Se puede apreciar que la longitud de la región transitoria toma valores muy elevados, especialmente para longitudes de onda bajas. Si se tiene en cuenta que la longitud típica de los endoscopios varía entre 30 cm y 2 m, resulta evidente que los modos leaky suponen un serio impedimento técnico.

El análisis previo impone la búsqueda de una solución para eliminar el efecto perjudicial de los modos leaky en el sistema detector. La solución más sencilla es emplear un excitador de modos de estado estable. Este dispositivo, también conocido como aleatorizador de modos (‘mode scrambler’) proporciona

a su salida una distribución de modos correspondiente al estado estacionario, independientemente de la distribución de modos a la entrada. Esta operación se implementa normalmente mediante la inducción de acoplo entre fibras mediante microcurvaturas u otros efectos análogos. Gracias a este tipo de dispositivos, resulta factible contar con una distribución modal estable en el detector, lo que permite la eliminación de la influencia de los modos leaky en el sistema endoscópico.

Características de la fibra	λ [nm]	V_f	z_{leaky} [m]
Fibra A:	400	50.92	1.11e6
$n_{co} = 1.45$	500	40.73	6.83e3
$\delta_f = 0.001$	600	33.94	2.29e2
$d_{co} = 100$ µm	700	29.10	2.03e1
Fibra B:	400	254.59	9.35e50
$n_{co} = 1.45$	500	203.67	8.21e39
$\delta_f = 0.001$	600	169.72	3.49e32
$d_{co} = 500$ µm	700	145.48	1.90e27
Fibra C:	400	160.65	2.37e29
$n_{co} = 1.45$	500	128.52	2.49e22
$\delta_f = 0.01$	600	107.10	5.57e17
$d_{co} = 100$ µm	700	91.80	2.65e14

Tabla 5.2. Distancia umbral de los modos leaky para tres tipos diferentes de fibra óptica, considerando cuatro longitudes de onda en el espectro visible.

5.5.2 Acoplo en agrupaciones de fibras ópticas

Los fenómenos de acoplo que tienen lugar en agrupaciones de fibras ópticas paralelas tienen su origen en las propiedades de confinamiento de las guías de onda ópticas circulares. La distribución radial de los modos guiados se puede describir mediante funciones de Bessel de primer orden dentro del núcleo, y mediante funciones de Bessel modificadas de segundo orden en la cubierta [Vas1991]. La extensión de los campos modales en la cubierta se puede aproximar como una exponencial decreciente para cada modo. El solapamiento de los campos modales de diferentes fibras da lugar a un efecto de acoplo que provoca un intercambio de potencia óptica entre fibras.

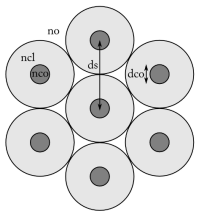


Figura 5.15. Agrupación hexagonal de fibras ópticas, donde n_o, n_{co} y n_{cl} son el índice de refracción del medio externo, del núcleo y de la cubierta, respectivamente; d_{co} es el diámetro del núcleo, y d_s es la distancia entre núcleos. [Ort2002]

Los efectos de acoplo se pueden estudiar de forma analítica mediante la teoría de modos acoplados, que constituye un método riguroso ampliamente aplicado a aspectos tales como el estudio de inhomogeneidades, cubiertas modificadas periódicamente o deformaciones elípticas del núcleo en fibras

ópticas [Vas1991]. En este apartado, se aplicará la teoría de modos acoplados al estudio del acoplo de potencia óptica en fibras multimodo. En primer lugar, se considera una disposición hexagonal de fibras, ya que este tipo de ordenación permite optimizar el aprovechamiento de la sección transversal del endoscopio. Dicha geometría se muestra en la Figura 5.15. Se asume un sistema de lentes que se encarga de focalizar el haz de luz sobre el eje de las fibras de guiado débil empleadas, por lo que solamente se excitan los modos meridionales HE_{1m} [Sny1972]. Asimismo, se lleva a cabo la aproximación de que los núcleos están inmersos en un medio homogéneo de índice de refracción igual al de la cubierta, lo que supone una aproximación bastante fiable. Bajo estos requisitos, planteando las ecuaciones de expansión modal que describen los campos transversales del sistema bajo estudio y teniendo en cuenta las condiciones de ortogonalidad de los campos transversales para medios sin pérdidas, se puede obtener la ecuación diferencial general [Sny1972], de forma que los coeficientes de acoplo pueden ser obtenidos mediante la siguiente expresión:

$$\frac{da_q(z)}{dz} + i\beta_q a_q(z) = \\ = \gamma_q \frac{i\omega}{2} \int_{A_\infty} \left(\tilde{\varepsilon}^* - \varepsilon\right) e_q \tilde{E}^* dA \tag{5.58}$$

donde a_q es el coeficiente modal para el modo q, β_q es la constante de propagación, $\gamma_q=1$ para $q>0$ y $\gamma_q=-1$ para $q<0$, ω es la frecuencia angular, A_∞ es el área de campo modal, $\tilde{\varepsilon}$ es la constante dieléctrica del sistema no uniforme con perturbaciones del cual queremos conocer las soluciones, ε es la constante dieléctrica del sistema uniforme asociado, e_q es la función modal conocida de dicho sistema uniforme para el modo q, $\tilde{E}$ es el vector campo eléctrico transversal desconocido del sistema perturbado, y * el complejo conjugado. A partir de la ecuación 5.58, se puede demostrar [Sny1976] que la potencia total acoplada P_{ct} desde una fibra iluminada con una potencia P_{in} hacia sus seis fibras colindantes viene dada por:

$$\frac{P_{ct}(z)}{P_{in}} \cong \frac{3}{7} F \left[1 - \operatorname{sinc}\left(\frac{2}{\pi}\sqrt{\frac{7}{F}} C_q z\right)\right] \tag{5.59}$$

En esta ecuación, C_q denota el coeficiente de acoplo para el modo q. Para fibras de guiado débil, el coeficiente de acoplo para los modos de orden bajo asociados a rayos meridionales es

$$C_q = \frac{2}{d_{co}} \left(\frac{\delta}{\pi D V}\right)^{1/2} S^2 e^{-2V(D-1)} \tag{5.60}$$

donde $D=d_s/d_{co}$, siendo d_{co} el diámetro del núcleo y d_s el diámetro total de la fibra; δ es la diferencia relativa de índices; V es la frecuencia normalizada y $S=sen\theta_q/sen\theta_c$, con $\theta_q=arcsen(sen\theta_o/n_{co})$, siendo θ_o el ángulo de focalización de la lente [Sny1972,Sny1976, Ort2008, Arc2008].

Por otro lado, el parámetro F de la ecuación 5.59 es la máxima transferencia de potencia acoplada, que viene dada por:

$$F = \left[1 + \left(\frac{1}{2}\sqrt{\pi D V^3}\, \frac{\Delta d_{co}}{d_{co}} e^{2V(D-1)}\right)^2\right]^{-1} \tag{5.61}$$

donde Δd_{co} es la diferencia entre los diámetros de las fibras involucradas en el acoplo. Si dicha diferencia es nula, la máxima potencia acoplada es 1, mientras que si la diferencia entre el tamaño de los núcleos aumenta *F* disminuye. Por lo tanto, resulta obvio el papel que la variación en el diámetro de los núcleos desempeña en la limitación del acoplo en agrupaciones de fibras, como se verá con detalle en la siguiente sección. Sin embargo, antes se presentarán dos parámetros fundamentales en el diseño de endoscopios: la eficiencia de acoplo y la fracción de empaquetado. La eficiencia de acoplo se define como

$$CE = \lim_{z\to\infty} \frac{P_{ct}(z)}{P_{in}} \tag{5.62}$$

por lo que se encuentra íntimamente ligada al parámetro presentado en la ecuación 5.61. Este valor constituye la tasa de potencia acoplada que tiene lugar una vez alcanzado el estado estacionario, por lo que es un parámetro de diseño muy robusto. Por otro lado, la fracción de empaquetado cuantifica la tasa de área transversal ocupada por los núcleos [Ort2008, Arc2008], es decir, el porcentaje de área activa sobre el total. Para la geometría de la Figura 5.15, la fracción de empaquetado es

$$f_p = \frac{\pi}{2\sqrt{3}}\left(\frac{1}{D}\right)^2 \tag{5.63}$$

Puede apreciarse que el espacio muerto entre fibras [Con1996, Mor2004] impone un límite superior a la fracción de empaquetado. Es decir, para un valor de *D=1* (ausencia de cubierta), la fracción de empaquetado tomaría un valor de 90,68%. El modelo teórico presentado, apoyado en la óptica electromagnética y en la teoría de modos acoplados, nos sitúa en disposición de abordar el análisis del acoplo en agrupaciones de fibras para aplicarlo al diseño de endoscopios de imagen flexibles.

5.5.3 Influencia de la inhomogeneidad de los núcleos en la calidad de los endoscopios de fibra

Las agrupaciones de fibras empleadas en endoscopios flexibles suelen tener un diámetro total de 0,5 a 3 mm, estando constituida cada agrupación por un número de fibras individuales que va de 5.000 a 50.000 aproximadamente [Mor2004]. El diámetro de núcleo empleado ha descendido desde las 25-250 µm de los endoscopios iniciales, hasta valores situados entre 2 y 10 µm con el objetivo de aumentar la resolución de los dispositivos [Mor2004, Ort2008, Arc2008]. La longitud del brazo del endoscopio depende de la aplicación, estando generalmente comprendida entre 30 centímetros y 2 metros. El hecho de tener que manejar el espectro visible hace que las fibras de sílice sean la elección natural, tratándose la mayoría de los casos de fibras de guiado débil con índice de refracción del núcleo de 1,45. Por último, es necesario considerar la variación del diámetro de los núcleos. Debido a imperfecciones en los procesos de fabricación, el tamaño del núcleo presenta una variación estadística. Medidas realizadas mediante procesado de datos captados con microscopios electrónicos han determinado que la variación típica se sitúa en torno al 10% [Con1996].

La Figura 5.16 muestra la eficiencia de acoplo en función de la variación en el diámetro de los núcleos. Los valores que se han tenido en cuenta han sido un diámetro de núcleo promedio de 5 µm, una diferencia relativa de índices del 1%, y valores del cociente diámetro total entre diámetro del núcleo de 1 a 1,6, como puede observarse. La gráfica muestra con claridad el efecto de la inhomogeneidad en el tamaño de los núcleos, que en función del tamaño de la cubierta puede llegar a producir disminuciones del acoplo de hasta 4 ó 5 órdenes de magnitud. La influencia del tamaño de la cubierta resulta evidente: una variación estadística en el diámetro del núcleo del 10% conlleva una eficiencia de acoplo de 1% para una fibra con D=1,2, mientras que la eficiencia de acoplo toma un valor de casi 0,01% para D=1,4. Por lo tanto, esta figura refleja de forma patente la fuerte influencia que la variación de los núcleos tiene en la calidad final del endoscopio

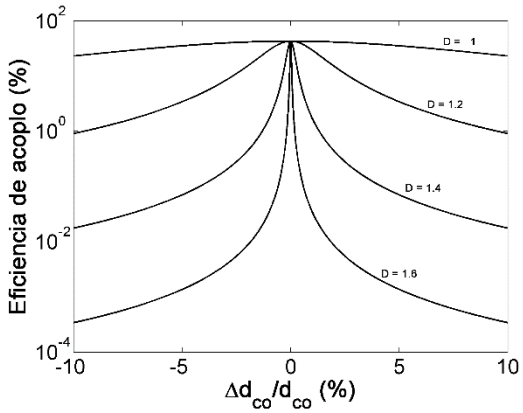


Figura 5.16. Eficiencia de acoplo (CE) en función de la variación en el diámetro de los núcleos. Las curvas han sido calculadas para d_{co}=5 µm, δ=0.01, y valores de D=1, 1,2, 1,4 y 1,6. [Ort2002]

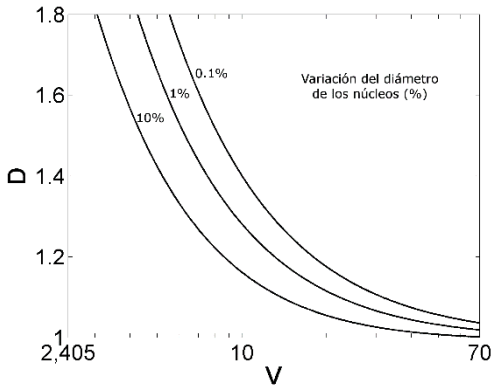


Figura 5.17. Valores de D en función del diámetro del núcleo, para δ=0.01 y $\Delta d_{co}/d_{co}$=0,01, 0,1, 1, 10 y 100%, fijando una eficiencia de acoplo máxima del 0,01%. [Ort2002]

Si tenemos en cuenta una variación estadística determinada para cierta fibra, podemos tomar este valor e introducirlo en la etapa de diseño del endoscopio. Considerando una variación estadística de los núcleos de $\Delta d_{co}/d_{co}$=10%, y una diferencia relativa de índices del 1%, el parámetro de diseño fundamental a fijar es la máxima eficiencia de acoplo admisible en el sistema. Este valor depende fuertemente de la aplicación. En este trabajo, se ha tomado un valor exigente, fijando una eficiencia de acoplo máxima del 0,01%. De esta

forma, se han obtenido las curvas de la Figura 5.17, donde se muestra el parámetro D (es decir, se determina el tamaño de la cubierta necesario) en función del diámetro del núcleo. Se puede observar que, a medida que el núcleo disminuye, aumenta considerablemente el tamaño de cubierta necesario. Este hecho se trata de una consecuencia directa de las propiedades de confinamiento de la fibra.

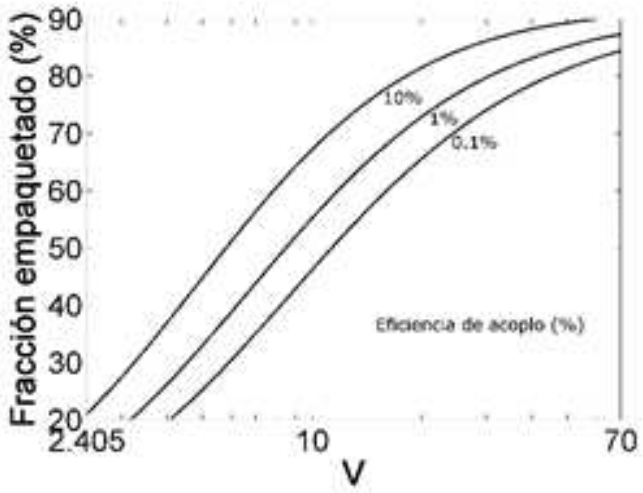


Figura 5.18. Fracción de empaquetado [Ort2002]

Por otro lado, la Figura 5.18 muestra la fracción de empaquetado en función del tamaño del núcleo, que se calcula de forma directa para los valores de D obtenidos anteriormente. A modo de ejemplo, si se eligiera un diámetro de 10 μm para cierta aplicación, sería necesario un valor de D=1,25 para satisfacer los criterios de calidad exigidos. La fracción de empaquetado que se obtendría en este caso sería del 60% aproximadamente.

Como se ha visto uno de los problemas que se producen en el diseño de los endoscopios flexibles basados en agrupaciones de fibras, es el acoplo que se produce debido al acoplo del campo de una fibra dentro de la cubierta y el núcleo de otra fibra paralela. En este sentido realizamos en este apartado un análisis

El modelo presentado supone una aproximación rigurosa al estudio del acoplo en fibras, que hace viable el diseño optimizado de endoscopios de fibra mediante el ajuste de las características opto-geométricas de las fibras en función de los principales parámetros de diseño involucrados en el proceso. Un método de cálculo análogo podría aplicarse a cualquier caso de diseño con otros requerimientos y diferentes niveles de exigencia de calidad, empleando el mismo modelo descrito en el presente trabajo.

5.5.4 Diseño óptimo de las agrupaciones de fibra para imagen médica.

El empaquetado óptimo de las fibras es muy importante para maximizar el área de la imagen. Se proponen y analizan algunas estructuras y su eficiencia. Para alcanzar un empaquetado óptimo y maximizar el área de imagen, es

necesario evaluar distintos parámetros como el espacio muerto entre fibras paralelas, el área active total o el tamaño de la cubierta y el núcleo de la fibra.

5.5.4.1 Modelo básico

La forma más fácil de empaquetar las fibras es disponiéndolas en una estructura hexagonal, completando varios anillos hasta que se cubre la sección total de la agrupación de fibras. Esta estructura se muestra en la Figura 5.19

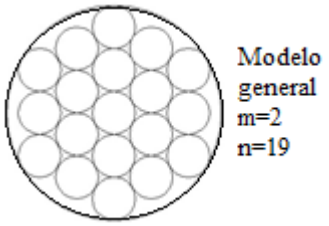


Figura 5.19. Modelo de empaquetado básico. Array de fibras hexagonal dentro de una agrupación de fibras.

Es casi directo obtener las expresiones matemáticas de este modelo [Utz2003]. El número de fibras ópticas en la agrupación es:

$$N_f = 1 + \sum_{k=0}^{m} 6k \tag{5.64}$$

Donde m es el número de anillos. El diámetro externo de la agrupación se relaciona con el número de anillos por:

$$OD_t = OD_{fiber}(1 + 2m) \tag{5.65}$$

Donde OD_{fiber} es el diámetro de cada fibra dentro de la agrupación. Se assume que todos los diámetros de la fibra son iguales.

La eficiencia de este modelo se puede analizar calculando la tasa total de espacio muerto en la agrupación. Para evaluarlo, tenemos en cuenta que el área total de la agrupación es πOD_t^2, y el espacio muerto se puede calcular restando el área total de las fibras dentro de la agrupación. El espacio muerto se escribe como:

$$DS = 1 - \frac{N_f OD_f^2}{OD_t^2} \tag{5.66}$$

Sustituyendo (5.65) en (5.66) conduce a

$$DS = 1 - \frac{N_f}{(1 + 2m)^2} \tag{5.67}$$

Podemos observer que el espacio muerto no varía con el díametro de una única fibra dentro de la agrupación, ya que es únicamnete función del número de anillos m. En la Figura se muestra el espacio muerto total como función del número de anillos en la agrupación.

Este modelo muestra el uso ineficiente de una agrupación para valores altos de m, dejando mucho espacio libre. Este espacio se podría llenar con más fibras para reducir el espacio muerto total, como se verá en el modelo general

después. En la Figura 5.20 se representa gráficamente el espacio muerto total como función del número de anillos.

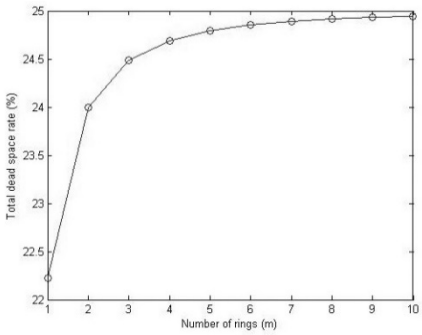


Figura 5.20. Espacio muerto total como función del número de anillos.

5.5.4.2 Modelo general

El empaquetado de fibras ópticas en una estructura hexagonal es muy simple, pero no es la solución óptima. Se pueden añadir más fibras alrededor del último anillo para alcanzar un uso mejor del área d agrupación. Hay varias opciones como muestran las Figuras 5.21b, 5.21b, 5.21c, 5.21d.

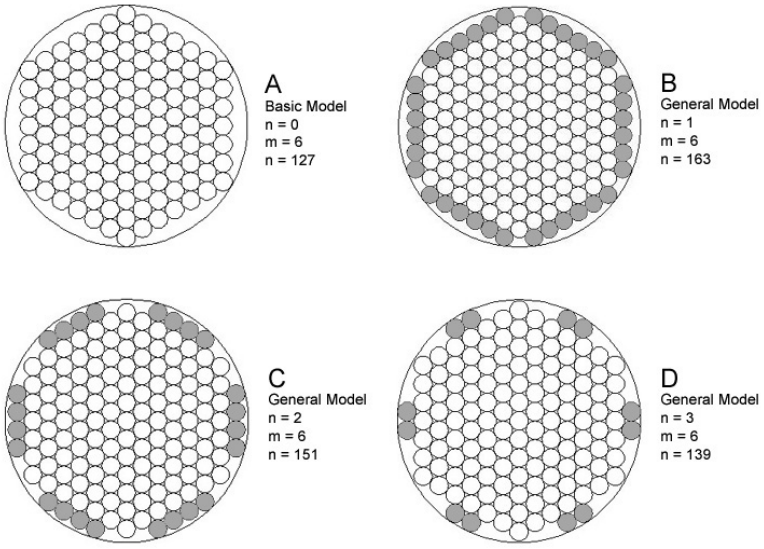


Figura 5.21. Modelo básico (a, n=0) y modelos generales (b, n=1; c, n=2; D, n=3) [Arc2007]

Como se puede ver en la Figura 5.21, hemos introducido n, que es un parámetro que indica el modelo. Este parámetro está estrechamente relacionado con el número de fibras que se añaden alrededor del último anillo. En realidad, el número de fibras extra que se puede añadir puede expresarse con la ecuación:

$$N_f^{extra} = 6\left(m - 2\left(n-1\right)\right) \tag{5.68}$$

Además, el número total de fibras en la agrupación es:

$$\begin{aligned} nfiber &= 1+\sum_{k=0}^{m} 6k + 6\left(m-2\left(n-1\right)\right) \\ m &> 2\left(n-1\right) \\ n &\geq 1 \end{aligned} \tag{5.69}$$

Donde m es de Nuevo el número de anillos y n es el modelo. Si n es igual a 0, no se añaden fibras adicionales, y se usan las expresiones del modelo básico que ya hemos tratado. El diámetro externo de la agrupación se relaciona con el número de anillos m y el parámetro del modelo por:

$$OD_t = OD_f\left(1+\sqrt{\left(2m-n+2\right)^2+3n^2}\right) \tag{5.70}$$

Se puede analizar la eficiencia de la misma manera que en el modelo básico. Sustituyendo (5.70) en (5.66) se obtiene:

$$DS = 1-\frac{N_f}{\left(1+\sqrt{\left(2m-n+2\right)^2+3n^2}\right)^2} \tag{5.71}$$

En la Figura 5.22 se muestra el espacio muerto total como función del número de anillos. Cada curva se corresponde con un valor de n diferente.

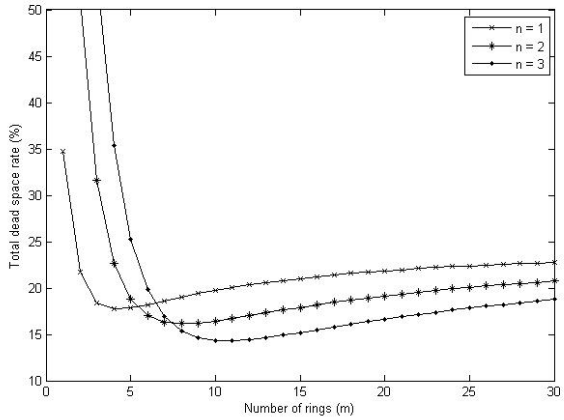


Figura 5.22. Espacio muerto total en función del número de anillos. [Arc2007]

En este punto es necesario tener en cuenta el tamaño de la cubierta y el revestimiento de la fibra.

En ecuaciones anteriores se han considerado todo el área active de las fibras. Sin embargo, la cubierta y el revestimiento incrementan el espacio muerto total en un 30% en una situación típica. Si la fibra no tiene revestimiento y la cubierta es la única protección frente a interferencias, el incremento del espacio muerto se reduce al 17%. La Figura 5.22 muestra el porcentaje de área active total en función del número de anillos usando fibras sin revestimiento y con un tamaño típico de cubierta. Si se observa la Figura 5.22 podemos ver que cada curva muestra un máximo en un cierto número de anillos m. Además, comparando la Figura 5.22 y la 5.23 se puede ver que cada modelo general es mejor que el básico para un número de anillos mayor que dos.

Por lo tanto, se puede mejorar el desarrollo del empaquetado añadiendo fibras según este modelo. La Figura 5.23 es especialmente interesante porque

muestra que la forma óptima de empaquetar depende del número de anillos en la agrupación. Además, muestra un comportamiento muy importante: cuanto más grande es el número de anillos, más grande s el área active total alcanzada. En diseños prácticos, es habitual fijar el diámetro externo de la agrupación, para focalizar el proceso de diseño en el número de anillos y el diámetro de fibra a utilizar en el endoscopio de imagen. Por ejemplo, para un diámetro externo máximo de la agrupación de 1.2 mm y 2 mm la Tabla 5. muestra el modelo óptimo para varios valores de diámetro de la fibra, así como el área activa total alcanzada en cada caso.

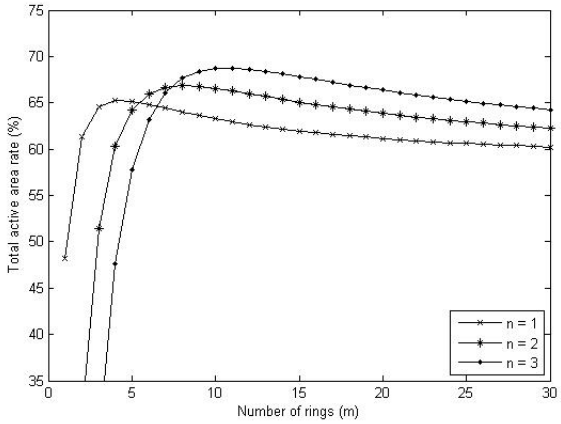


Figura 5.23. Área activa total en función del número de anillos considerando la cubierta. [Arc2007]

Diámetro externo = 1.2 mm		
Modelo	Diámetro de la fibra (μm)	TAAR (%)
n=1	98.87	65.15
n=2	77.79	66.63
n=3	63.91	68.37
n=4	54.13	69.87
Diámetro externo = 2 mm		
Modelo	Diámetro de la fibra (μm)	TAAR (%)
n=1	164.79	65.14
n=2	129.67	66.65
n=3	106.48	68.32
n=4	90.22	69.88

Tabla 5.3. Modelo de empaquetado óptimo y área activa alcanzada. [Arc2007]

Estos valores se calcularon siguiendo las ecuaciones anteriores.

Realizamos un barrido del diámetro de la fibra obteniendo el número de anillos de la ecuación 10. Se ha aproximado el número complete más cercano, para que el diámetro total de la agrupación no excediese el máximo. por tanto, en algunos casos, el diámetro de la fibra es más pequeño pero no suficiente para hacer posible la introducción de otro anillo en la agrupación, luego existe más espacio huevo en la agrupación y el espacio total es peor de lo que sería si se ajustase el diámetro externo a cada caso. En la Tabla 5.3, Se han incluido los valores óptimos para cada modelo con un diámetro externo de la agrupación de 1.2 mm y 2 mm. Según la Tabla 5. 3, deberían seleccionarse diámetros más pequeños d fibras para tener un alto área total. Si el tamaño del núcleo de la fibra

es pequeño se alcanza alta resolución. Sin embargo, el pequeño tamaño del diámetro implica una reducción en la apertura numérica de la fibra. Por tanto, en diseños prácticos de endoscopios de imagen es necesario alcanzar un convenio entre estos parámetros.

5.6 Fibras de alta potencia

Los láseres de fibra de alta potencia requieren el desarrollo de fibras con núcleo de gran área (LMA) activas y pasivas, a fin de reducir las intensidades de pico y disminuir los efectos no lineales. En la mayoría de ocasiones estas fibras terminan siendo multimodo, y operan en forma de monomodo. Esto se vuelve cada vez más difícil ya que las dimensiones de las fibras aumentan y las diferencias de modo de índice eficaces disminuyen. Adicionalmente, también existen pequeñas perturbaciones externas inevitables.

5.6.1 Fibras activas

En el caso de las fibras multimodo, el modo se controla generalmente haciendo coincidir correctamente el modo fundamental en la entrada, a través de un adaptador de modo de campo (MFA), y/o mediante la adecuada flexión de la fibra. Sin embargo, en el último caso, se debe tener cuidado para evitar la flexión excesiva, para no superar el nivel seguro de tensiones inducidas por flexión. Este nivel depende del diámetro exterior de la fibra. En función del radio del núcleo y la apertura numérica en las fibras activas, la flexión no siempre reduce la modalidad o mejora la calidad del haz de salida. Esto es debido al acoplamiento de modos inducidos y la deformación modal.

Además, en los láseres de alta potencia y amplificadores se necesitan longitudes de fibra activa LMA cortas y pequeños diámetros de revestimiento con el fin de maximizar la absorción de la bomba y minimizar los efectos no lineales dependientes de la longitud. Sin embargo, un pequeño diámetro del revestimiento y fibras de baja apertura numérica tienen la desventaja de ser extremadamente sensibles a las perturbaciones externas, que tienen efectos adversos sobre la eficiencia y la calidad del haz óptico.

Por último, las fibras activas LMA multimodo pueden funcionar de manera efectiva en el régimen monomodo adaptando la distribución dopante en el interior del núcleo para proporcionar ganancia y favorecer predominantemente el modo fundamental. Los láseres de fibra basados en el aumento de guiado, son otro enfoque interesante para el logro de la operación LMA y el escalado de potencia. Estas guías de onda, sin embargo, tienen fugas y se deben tomar medidas adicionales para controlar las fugas durante la operación de alta potencia.

5.6.2 Fibras pasivas

Las fibras pasivas LMA juegan un papel importante en la construcción de láseres de fibra de alta potencia de alto rendimiento, especialmente en la entrega de manera eficiente de la energía generada. En algunas aplicaciones, se requieren fibras de distribución de longitudes de hasta 10-20 m. Las fibras de distribución deben ser diseñadas adecuadamente para evitar ensanchamiento

espectral excesivo y la aparición de inestabilidades temporales debido a las interacciones no lineales, tales como esparcimiento estimulado de Raman (SRS), esparcimiento estimulado de Brillouin (SBS), la modulación de auto-fase (SPM) y mezcla de cuatro ondas, así como, la degradación de la calidad del haz.

Las fibras estándar de paso de índice (SI) con diámetros de núcleo de 30 μm y áreas eficaces de 360 μm^2, pueden ser monomodo con aperturas numéricas de 0.06, y se considera como el límite más bajo que se puede lograr con técnicas de fabricación de fibra actuales. Cuando se mantienen rectas, las fibras de SI pueden mantener el funcionamiento monomodo para diámetros inferiores a 15 μm.

Se han propuesto un número de diseños diferentes de fibra y demostrado experimentalmente, que extienden el área del modo fundamental mucho más allá de las capacidades de las fibras de SI. Estas fibras son fundamentalmente multimodo pero utilizan diferentes técnicas para filtrar los modos de orden superior. Fibras de fuga de canal (LCF) más avanzadas, usan un pequeño número de agujeros de aire insertados en el revestimiento de sílice, proporcionando la pérdida diferencial para los modos de orden superior.

Las fibras últimamente utilizadas son fibras huecas microestructuradas y se han utilizado para alta entrega de potencia máxima. En tales fibras ópticas las no linealidades están contenidas de manera efectiva, ya que la gran mayoría de la potencia (> 99%) se guía en el aire.

5.7 Conclusiones

En este capítulo se han revisado la evolución histórica de los endoscopios y las sondas de fibra óptica potencialmente utilizables, principalmente a través de su canal de trabajo. Existen múltiples diseños de sondas de fibra óptica: sondas de reflectancia, fluorescencia, espectroscopia de Raman y ATR, cuyas formas se desarrollan continuamente para lograr mejores resultados, que en muchas ocasiones combinan los diseños analizados.

Debido a la disposición paralela de las fibras en el canal de imagen del endoscopio, puede producirse un efecto de acoplo entre los campos modales de las guías de onda contiguas. Este acoplo constituye un factor limitante crítico en endoscopios de imagen. La calidad del dispositivo depende fuertemente de este fenómeno, ya que el intercambio de potencia óptica entre fibras tiene como resultado una reducción en el contraste, con la consecuente degradación en la nitidez de la imagen obtenida. Se ha demostrado que los modos *leaky* son una importante limitación en los endoscopios de imagen médica. Afectan a una distancia que puede ir desde varios centímetros hasta kilómetros, dependiendo de las características de la fibra. Los modos leaky se pueden eliminar utilizando excitadores de estado estacionario. El acoplo o la interferencia entre las fibras ópticas es otro factor importante que limita la calidad. Se ha demostrado que usar una fibra con una distancia entre núcleos un 3% mayor que el diámetro del núcleo es suficiente para reducir la interferencia entre las fibras a valores despreciables. Esto implica que el área de la cubierta es solo el 4% del área total

de la agrupación. Por tanto, se han establecido las bases para reducir la cubierta de las fibras típicas usadas para propósitos médicos, que tienen un área de cubierta que es aproximadamente el 17% del área total.

Se han estudiado varios métodos de empaquetado. Se ha demostrado que añadir más fibras alrededor de una estructura básica hexagonal produce un área activa más grande para un número de anillos mayor o igual que 2. Se ha mostrado que el diseño de agrupaciones de fibras ópticas coherentes para endoscopios de imagen médica tiene varios parámetros que tratar. Si se fija un radio externo de la agrupación es posible elegir una fibra o un cierto diámetro y obtener el número total de fibras que son necesarias, así como elegir el modelo de empaquetado óptimo para ese número de fibras y anillos. Es posible reducir el diámetro de la fibra, luego el modelo óptimo alcanza un área activa más grande y una alta resolución, pero hay una limitación: si el diámetro de la fibra es pequeño, la apertura numérica también es pequeña y se reduce la relación entre la potencia óptica emitida y la recibida.

Los láseres actualmente están aumentando rápidamente su porcentaje de uso en el campo de la biomedicina. En concreto se están empezando a utilizar los láseres de fibra óptica de alta potencia que reemplazan tecnologías láser convencionales, ofreciendo sustancialmente mayores velocidades de procesamiento en las aplicaciones existentes, mejorando la precisión en su uso y permitiendo mejoras en la propia cirugía. Se han expuesto las distintas configuraciones láser disponibles, así como los efectos de los distintos esquemas de bombeo y la combinación de estos para distintas finalidades, dependiendo de cuál sea el objetivo final. Además se han explicado en detalle las características de los láseres y fibras de alta potencia y cómo, dependiendo de los parámetros láser y tipos de fibra elegidos, los efectos de exposición radiante cambian.

Capítulo 6. Aplicación a técnicas colonoscópicas de tratamiento

6.1 Introducción

Son demasiados los casos hoy en día de la presencia de tumores tanto benignos como malignos en el cuerpo humano y pocos los tratamientos adecuados, tanto para la detección como la extirpación de estos tumores. El colon, siendo el órgano a investigar en este estudio, es uno de los más propensos a poder albergar un tumor y cada vez es mayor el número de los pacientes que padecen estas patologías.

La cirugía láser endoscópica representa una alternativa ventajosa a las técnicas actuales utilizadas para la resección de tumores de colon. El uso de láseres facilita tanto la ablación selectiva de pólipos, con un efecto hemostático adicional en el tejido circundante, como la coagulación de lesiones hemorrágicas. Además se pueden tratar áreas más amplias del colon simultáneamente. Los efectos del láser en el tejido son fuertemente dependientes de varios parámetros. Esta dependencia es bastante compleja, incluyendo la propagación óptica, la ablación del tejido y los efectos térmicos. La relación entre los parámetros del láser y la consecución de los efectos deseados implica un adecuado análisis de todos los procesos involucrados. De otra manera, el paciente podría tener resultados terapéuticos insuficientes, que podrían conducir a una recaída del tumor o una perforación del colon que provocase graves complicaciones.

En este capítulo de aplicación final se presentará un sistema predictivo que permitirá obtener los resultados ablativos y de distribución térmica tras la aplicación de radiación óptica mediante un láser pulsado en el tejido biológico. El tejido objetivo será el colon, tanto sano como afectado por un adenocarcinoma, superficial y con cierta profundidad. El sistema implementa los tres puntos fundamentales del proceso ablativo, se analiza la propagación óptica mediante una aproximación de Monte Carlo tridimensional, el procedimiento de ablación óptica se tiene en cuenta mediante el mecanismo principal de ablación inducida por plasma descrito en el capítulo 4, y los efectos térmicos se analizan aplicando la ecuación de biocalor descrita en el capítulo 3. El estudio contempla varias longitudes de onda, duraciones y energías de pulso, y áreas irradiadas. De esta forma sería posible seleccionar los parámetros de la fuente óptica adecuados para la aplicación de terapia láser endoscópica gastrointestinal deseada.

6.2 Modelado óptico del colon

6.2.1 Morfología del colon

El colon, también conocido como intestino grueso, es el tramo equivalente a la última parte del tubo digestivo que va desde la última parte del intestino delgado hasta el comienzo del recto y su largura aproximada es de 1,5 metros [Jun2005].

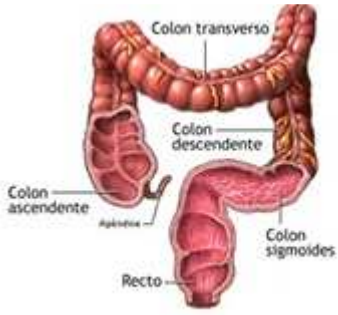


Figura 6.1. Representación del colon [Www05]

En la parte inferior derecha del abdomen está situado el intestino grueso como se aprecia en la Figura 6.1, justo donde desemboca el intestino delgado denominándose esta zona *ciego*. Desde aquí asciende hasta la zona del hígado, parte identificada como *colon ascendente*, atravesando el abdomen (*colon transverso*).

Posteriormente el colon comienza a dirigirse hacia abajo (colon descendente) hasta llegar a la zona conocida como *sigma* desembocando en el *recto* y por último el *ano.*

Las funciones de las distintas partes mencionadas como el colon ascendente y transverso consisten en la absorción de agua y de los electrolitos (potasio, sodio, etc). Por otro lado las funciones específicas del colon descendente y recto son simplemente almacenar las materias fecales hasta su expulsión del cuerpo a través del ano.

El colon se compone principalmente de cuatro capas compuestas por distintos tejidos, quedando distribuidas desde la superficie interior del colon de la siguiente forma:

Mucosa

Compuesta por epitelio granular productor de moco hasta la que llegan los capilares vasculares. Esta capa tiene un grosor típico de 1658 µm.

Submucosa

Formada por tejido conjuntivo y adiposo con anchura media de 626 µm.

Músculo

Compuesto de dos capas de músculo liso (longitudinal y transversal), con un grosor medio en conjunto de 1800 µm.

Serosa

Formada por tejido conjuntivo y revestimiento de anchura media 76 µm.

Esta estructura de capas se puede apreciar en la Figura 6.2.

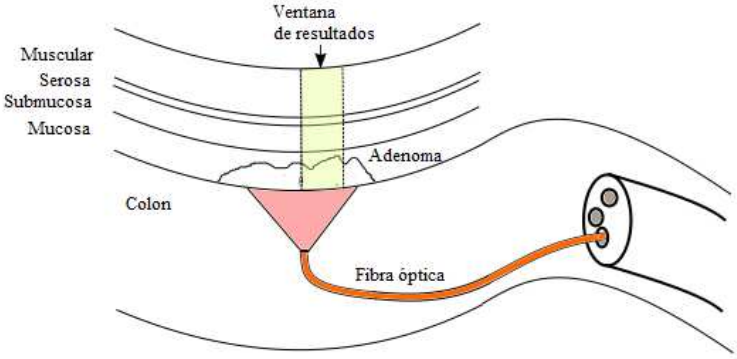


Figura 6.2. Capas que componen el colon

Desde el punto de vista de la ablación la primera capa que nos encontraremos es la ***mucosa***, (ver Figura 6.2) rodeada por la segunda capa que es la submucosa. Más externamente se encuentra la capa muscular (la cual ayuda al avance del contenido del tubo digestivo) recubierta a su vez por la serosa.

En la mucosa existen glándulas productoras de moco, y en estas es donde se forman con mayor frecuencia los tumores. Por este motivo será nuestra zona principal de análisis.

Teniendo esto en cuenta para los análisis vamos a considerar las capas de un colon medio con un tamaño total del grosor en conjunto de 4160 µm, donde la parte que realmente nos interesa que efectúe una correcta extirpación del material equivale a unos 2284 µm desde el punto de radiación. Esto quiere decir que en los análisis prestaremos atención a todo el colon pero particularmente los primeros 0,2284 cm donde nos aseguraremos de que la ablación sea lo más eficaz posible.

La radiación se realizará desde el interior del colon, lo que favorece la ablación de la región mencionada al encontrarse la mucosa en la superficie interior de este. Por esto cuando más adelante se hable de la profundidad se hablará de profundidades positivas.

6.2.2 Propiedades ópticas del colon

Las propiedades ópticas de las capas anteriores de tejido de colon sano que se ha utilizado en el modelo se reflejan en la Tabla 6.1 [Artículoenviado].

Capa del colon	μ_a (cm^{-1})	μ_s (cm^{-1})	g	n
Mucosa	2.7	39	0.91	1.38
Submucosa	2.3	117	0.91	1.36
Muscular	3.3	238	0.93	1.36
Serosa	0.4	261	0.94	1.36

Tabla 6.1. Propiedades ópticas de tejido de colon sano longitud de onda (1064 nm)

A otras longitudes de onda, de acuerdo a las propiedades ópticas de las capas del colon y su grosor, la mucosa y submucosa se consideran ópticamente como una capa, y en consecuencia las propiedades ópticas de ambas en

conjunto aparecen en la literatura. La serosa es normalmente una capa muy delgada en comparación con las otras tres y en consecuencia se desprecian sus efectos ópticos.

Teniendo esta pseudo-estructura de dos capas descrita se muestran en las siguientes tablas las propiedades ópticas del tejido de colon en las demás longitudes de onda de trabajo utilizadas en este estudio [Artículoenviado].

Capa del colon	μ_a (cm^{-1})	μ_s (cm^{-1})	g	n
Mucosa-submucosa	5.35	104	0.945	1.36
Muscular	12.5	80	0.4	1.36

Tabla 6.2. Propiedads ópticas de tejido de colon sano (λ=415 nm)

Capa del colon	μ_a (cm^{-1})	μ_s (cm^{-1})	g	n
Mucosa-submucosa	3.33	208	0.908	1.36
Muscular	1.53	193	0.041	1.36

Tabla 6.3. Propiedades ópticas de tejido de colon sano (λ=530 nm)

Capa del colon	μ_a (cm^{-1})	μ_s (cm^{-1})	g	n
Mucosa-submucosa	1.13	53.51	0.925	1.36
Muscular	2	88	0.850	1.36

Tabla 6.4. Propiedades ópticas de tejido de colon sano (λ=630 nm)

En los casos descritos en las Tablas 6.2, 6.3 y 6.4 se considera un grosor total de la mucosa-submucosa de 2284 µm y un grosor de la capa muscular de 1800 µm

En el modelo presentado, dado que el objetivo último es la aplicación del sistema a la resección de tumores de colon, se hace necesario estudiar su comportamiento con tejidos patológicos de colon. Se analiza el comportamiento de dos situaciones patológicas, una con tejido adenomatoso superficial y otra con tejido adenomatoso no superficial.

Se muestran a continuación las propiedades ópticas del tejido adenomatoso superficial a las longitudes de onda de estudio (Tablas 6.5-6.8) [Artículoenviado]. En este caso se supone un grosor de 0.1 mm para la capa superfical del tejido adenomatoso y, al igual que en el caso anterior, comenzamos expresando las propiedades ópticas a λ=1064 nm, dado que en el caso de las otras tres longitudes de onda se pueden suponer mucosa y submucosa en una única capa.

Capa del colon	μ_a (cm^{-1})	μ_s (cm^{-1})	g	n
Adnomatoso superficial	1.63	80.5	0.925	1.4
Mucosa	2.7	39	0.91	1.38
Submucosa	2.3	117	0.91	1.36
Muscular	3.3	238	0.93	1.36
Serosa	0.4	261	0.94	1.36

Tabla 6.5. Propiedades ópticas del tejido de colon adenomatoso superficial (λ=1064 nm)

Capa del colon	μ_a (cm^{-1})	μ_s (cm^{-1})	g	n
Adenomatoso superficial	11.21	69.86	0.925	1.4
Mucosa-submucosa	5.35	104	0.945	1.36
Múscular	12.5	80	0.4	1.36

Tabla 6.6. Propiedades ópticas del tejido colon de adenomatoso superficial (λ=415 nm)

Capa del colon	μ_a (cm^{-1})	μ_s (cm^{-1})	g	n
Adenomatoso superficial	2.21	51.6	0.925	1.4
Mucosa-submucosa	3.33	208	0.908	1.36
Muscular	1.53	193	0.041	1.36

Tabla 6.7. Propiedades ópticas detejido de colon adenomatoso superficial (λ=530 nm)

Capa del colon	μ_a (cm^{-1})	μ_s (cm^{-1})	g	n
Adenomatoso superficial	1.45	45.13	0.925	1.4
Mucosa-submucosa	1.13	53.51	0.925	1.36
Muscular	2	88	0.850	1.36

Tabla 6.8. Propiedades ópticas del tejido colon adenomatoso superficial (λ=630 nm)

Y por último se muestran a continuación las propiedades ópticas de tejido adenomatoso no superficial a las longitudes de onda de estudio. (Tablas 6.9-6.12). En este caso, el tejido adenomatoso se supone que está situado a 0.1 mm de profundidad en la mucosa y que tiene un grosor de 0.1 mm. Al igual que en el caso anterior comenzamos expresando las propiedades ópticas a λ=1064 nm.

Capa del colon	μ_a (cm^{-1})	μ_s (cm^{-1})	g	n
Mucosa	2.7	39	0.91	1.38
Adnomatoso superficial	1.63	80.5	0.925	1.4
Submucosa	2.3	117	0.91	1.36
Muscular	3.3	238	0.93	1.36
Serosa	0.4	261	0.94	1.36

Tabla 6.9. Propiedades ópticas para tejido adenomatoso no superficial (λ=1064 nm)

Capa del colon	μ_a (cm^{-1})	μ_s (cm^{-1})	g	n
Mucosa	5.35	104	0.925	1.36
Adenomatoso superficial	11.21	69.86	0.925	1.4
Submucosa	5.35	104	0.945	1.36
Muscular	12.5	80	0.4	1.36

Tabla 6.10. Propiedades ópticas para tejido adenomatoso no superficial (λ=415 nm)

Capa del colon	μ_a (cm^{-1})	μ_s (cm^{-1})	g	n
Mucosa	3.33	208	0.908	1.36
Adenomatoso superficial	2.21	51.6	0.925	1.4
Submucosa	3.33	208	0.908	1.36
Muscular	1.53	193	0.041	1.36

Tabla 6.11. Propiedades ópticas tejido colon adenomatoso no superfial (λ=530 nm)

Capa del colon	μ_a (cm^{-1})	μ_s (cm^{-1})	g	n
Mucosa	1.13	53.51	0.925	1.36
Adenomatoso superficial	1.45	45.13	0.925	1.4
Mucosa-submucosa	1.13	53.51	0.925	1.36
Muscular	2	88	0.850	1.36

Tabla 6.12. Propiedades ópticas tejido colon adenomatoso no superfial (λ=630 nm)

Las propiedades ópticas a otras longitudes de onda para la estructura simplificada descrita se pueden obtener de la literatura, ya sea de tejido sano [Bas2014], patológico [Wei2005b], o incluso coagulado del colon [Xin2008].

6.3 Métodos empleados para la implementación del sistema

Una vez establecida la geometría del tejido del colon y sus propiedades ópticas asociadas, el primer paso consiste en la aplicación del modelo de Monte Carlo para obtener la distribución de la radiación en el tejido. Después se puede estimar la temperatura o el área de ablación.

6.3.1 Método de Monte Carlo

El método de Monte Carlo ha sido descrito de forma específica en el capítulo 2 de este trabajo. Para el correcto funcionamiento del método es preciso definir las propiedades ópticas de cada una de las capas de tejido. Entre ellas, el coeficiente de absorción (μ_a), el coeficiente de esparcimiento (μ_s), anisotropía de esparcimiento (g), índice de refracción (n) y espesor de cada capa, parámetros éstos que han sido descritos en el apartado anterior tanto para tejido de colon sano como patológico.

El procedimiento utiliza una asignación dinámica de datos, luego el número de capas del modelo, sus dimensiones y los elementos de la red del sistema de rejilla (Δz, Δr, Nz, Nr) pueden ser modificados por los usuarios en tiempo de ejecución. Las coordenadas de los datos simulados para cada elemento de red en las direcciones radiales y angulares están optimizadas.

Como salida, se obtiene en primer lugar un haz de luz infinitamente estrecho. Como la representación de este haz se aleja demasiado de la realidad, posteriormente es necesario el uso de la convolución de los archivos de salida de MCML, pudiendo obtener así un haz de luz más parecido al real.

6.3.2 Modelo de propagación

Los tejidos biológicos se pueden modelar, como ya se ha comentado, como un conjunto de partículas de esparcimiento distribuidas aleatoriamente. Los efectos del esparcimiento múltiple provocan un campo fuertemente incoherente y por tanto, podemos despreciar las contribuciones de los términos de interferencia. La Teoría de Transporte de Radiación (RTT) describe matemáticamente el transporte de energía óptica a través del medio. La principal componente de la penetración de la luz es la ditribución espacio-temporal del campo óptico-difuso, luego es necesario conocerla en nuestro estudio para ser capaces de valorar la profundidad alcanzada tras la aplicación de la radiación láser. Como hemos visto, si el proceso de absorción domina sobre el esparcimiento, la penetración es baja. Por el contrario, si la absorción es lo suficientemente baja, la penetración óptica crece y domina el esparcimiento. Esta situación define un rango de longitudes de onda en que la penetración de la radiación óptica en el tejido es máxima, definiendo la conocida ventana terapeútica.

Mediante las propiedades ópticas básicas (refracción, el coeficiente de absorción, el coeficiente de esparcimiento y la anisotropía de esparcimiento) se puede estimar la transmisión total a través del tejido [VOD2004, Nie2004].

El modelo de cirugía láser colonoscópica definido incluye la propagación óptica tridimensional siguiendo la Teoría del Transporte de Radiación. La RTT se utiliza para obviar fenómenos ondulatorios como la polarización y la interferencia, teniéndose en cuenta únicamente el transporte de la energía luminosa a través de un medio. Esta aproximación es necesaria debido a que el cálculo de los procesos de esparcimiento mediante aplicación directa de la teoría electromagnética es un proceso complicado, y en tejidos es habitual encontrarse con efectos de esparcimiento múltiple. La RTT incorpora implícitamente elementos de las descripciones clásicas y cuánticas de la luz. Desde un punto de vista clásico define las dinámicas del transporte de la luz y se introduce el concepto cuántico cuando es necesario tener en cuenta procesos de transiciones moleculares como la absorción.

El parámetro de luz básico es la intensidad específica *I(r,*ŝ*)* que se puede definir como en (6.1). La radiación se espera en el punto *r* y en la dirección ŝ. Los efectos de esparcimiento se tratan de acuerdo a la función de fase del esparcimiento *p(ŝ, ŝ')*. La radiación óptica viene de la dirección ŝ' y es redirigida a la dirección ŝ. La ecuación de transporte de radiación en estado estacionario sin fuentes se puede escribir como en (1), donde μ_a y μ_s son los coeficientes de absorción y esparcimiento, respectivamente.

$$\hat{s}\cdot\overline{\nabla} I(r,\hat{s}) = -(\mu_a + \mu_s) I(r,\hat{s}) + \frac{\mu_s}{4\pi}\int_{4\pi} p(\hat{s}\cdot\hat{s}') I(r,\hat{s}') d\Omega' \qquad (6.1)$$

Donde Ω es el ángulo sólido. La ecuación RTT se puede modelar mediante la aproximación de Monte Carlo. Como se vio anteriormente, una de las implementaciones más usadas es la mencionada MCML [Wan1995].

La absorción se almacena en cada elemento de la rejilla espacial. Como consecuencia se puede calcular en cada punto espacial la fluencia de la radiación incidente.

6.3.3 Modelo de ablación

La ablación óptica pude inducir varios mecanismos, principalmente efectos fototérmicos, fotoablación, ablación inducida por plasma y fotorruptura [Nie2004, Vog2003]. La ablación fototérmica se asocia normalmente a largos tiempos de exposición [Nie2004], por ejemplo mediante un láser CO_2 de onda continua[Zha2009]. Un modelo completo de ablación de tejido debería considerar las propiedades mecánicas del tejido biológico, el mecanismo de ablación dominante, la desnaturalización térmica, las transiciones de fase o las propiedades ópticas dinámicas, como se vio en el capítulo 4 [Vog2003]. Como una aproximación general sería inabordable, es necesario realizar simplificaciones. Las aproximaciones dan como resultado otros modelos simplificados, por ejemplo modelos mecánicos como el termomecánico o el modelo estacionario del estado de vaporización, o modelos heurísticos como los modelos de estado estacionario o de escape [Vog2003]. Los modelos heurísticos de estado estacionario son válidos para fuentes láser pulsadas de microsegundos, y asumen un límite de densidad de energía para ablación óptica. El modelo de escape establece un umbral de exposición radiante que permite que se inicie la ablación. Después de que termine la irradiación comenzará la eliminación del material. Estos supuestos requieren confinamiento térmico, que se consigue generalmente con pulsos por debajo de los 100 ns [Vog2003].

Los modelos de umbral de ablación son muy amplios, ya que permiten medir los parámetros directamente [Hux2001]. Aunque existe algo de controversia, la ablación óptica con pulsos de nanosegundos e inferiores puede explicarse por el mecanismo principal de ablación inducida por plasma [Fan2004]. La descripción de los procesos en un rango espectral de banda ancha requiere la consideración de la ionización multifotónica y la ionización por absorción de luz. Como ya se vió en el Capítulo 4 sección 4.6 se puede obtener un valor umbral para la fluencia F_{th} según la expresión (4.27) [Loe1996]. Esta expresión depende de la duración del pulso τ, las constantes para colisión inelástica y difusión τ_c y τ_d, respectivamente, la densidad inicial de electrones N0, y la densidad umbral de electrones N_{th}.

Los modelos predictivos para ablación de tejido consideran normalmente la propagación óptica bien por una simple aproximación unidimensional de la ley Beer-Lambert [Vog2003, Zha2009] o como una aproximación unidimensional a la aproximación de difusión [Fan2004]. Aquí seguiremos una aproximación tridimensional [Fan2013, Fan2015]. El análisis se extenderá a varias duraciones de pulso que influirá en gran medida en el umbral de ablación.

6.3.4 Efectos opto-térmicos

La distribución térmica resultante después de la ablación óptica es muy relevante, ya que una temperatura descontrolada incrementa la posibilidad de producir daños colaterales en el tejido sano circundante. Como se vio en el capítulo 3, la distribución de calor en cualquier material se relaciona con los procesos de transferencia de calor, principalmente la conducción, que trata la transmisión de calor en un sólido; la convección que se produce con el intercambio de calor entre un sólido y un fluido en contacto; y la radiación que tiene que ver con la energía infrarroja que un cuerpo a temperatura distinta de

cero emite de forma natural [Inc1996]. En el caso particular de un tejido biológico, el mecanismo de transferencia de calor es el mismo que en un material genérico [Fan2009], con la excepción del flujo de la sangre. La existencia de la perfusión en los vasos de los tejidos biológicos vivos hace necesario considerarlo en el modelo térmico. El flujo de sangre provoca convección con el tejido circundante, y como consecuencia, un decremento de la temperatura [Ark1994].

Los mecanismos de transmisión de calor se tratan normalmente incluyéndolos en la conocida ecuación de biocalor. Hay varias aproximaciones con este objetivo, como la desarrollada por Pennes [Pen1948], por Chen y Holmes, el Winbaum, el modelo de Jiji y Lemons (WJL) o el modelo de Wissler [Ark1994]. La ecuación del biocalor se analizó en detalle en el capítulo 3, debiéndose resolver numéricamente. En este trabajo la resolución se basó en una técnica de diferencias finitas explícita [And1984].

6.4 Aplicación al tratamiento de patologías del colon

Como se ha visto en capítulos previos, los láseres de CW no se consideran especialmente indicados para interacciones de ablación óptica. Una razón relevante de ello es el gran incremento de temperatura que podría suceder en el tejido. En niveles altos aparece la hipertermia y el tejido puede sufrir desnaturalización o incluso vaporización [Nie2004]. Incluso incrementos de temperatura menores pueden provocar daños irreversibles [Fan2009b]. Como se ha visto, el principal mecanismo de ablación inducida por plasma requiere alta irradiancia, siendo éste el requisito que cumplen todos los láseres pulsados. El análisis de la interacción de láseres pulsados con los tejidos del colon nos permitirá estimar adecuadamente su validez como una herramienta clínica potencial.

La ablación óptica por láseres pulsados depende de la duración del pulso [Vog2003]. En el siguiente análisis se consideran cuatro láseres pulsados diferentes con duraciones de pulso de 150 µs, 20 ns, 80 ps y 150 fs. Para simplificar el análisis, se asume un radio fijo de 0.1 cm. La energía del pulso se estima para cada régimen de pulso de acuerdo a los valores típicos de láseres comerciales, y se calcula la irradiación y la potencia óptica. Lo interesante es por un lado la distribución de temperatura, para evitar el daño térmico colateral, y por otro el área de ablación, que es fundamental para las patologías descritas en el Apéndice 1, que constituyen el principal objeto del procedimiento. Además, la respuesta del tejido no es la misma en tejidos sanos que en adenomatosos. En consecuencia, se realizan los cálculos para tejidos sanos, adenomatosos superficiales y adenomatosos a cierta profundidad. En este último caso el tejido adenomatoso tiene un grosor de 0.1 cm y se localiza a 0.1 cm en profundidad desde la superficie del tejido.El análisis se hace para las cuatro longitudes de onda consideradas.

Los primeros resultados para un láser pulsado 150 µs se obtienen asumiendo una energía típica del pulso de 220 mJ, que implica una potencia total de 1.466 kW. Para aplicar el modelo de ablación óptica descrito, se debe considerar un umbral de ablación. Para esta duración de pulso, el umbral

pseudo-empírico es 5 J/cm^2 [Loe1996]. La Figura 6.3 muestra el área de ablación estimada para tejido sano del colon a cuatro longitudes de onda diferentes, 415, 530, 630 y 1064 nm. Se aprecian diferencias significativas en función de la longitud de onda. Como se esperaba de análisis previos, la profundidad máxima de ablación (0.28 cm) se obtiene para 1064 nm (ver Figura 6.3d). Los mismos parámetros del láser a 415 nm son capaces de ablacionar únicamente a 0.1 cm de profundidad.

La profundidad de penetración es un parámetro crítico en aplicaciones colonoscópicas. En las gráficas aparece un artefacto en el borde entre la submucosa y la capa muscular, en forma de una línea roja, que tiene que ver con el brusco cambio que se produce en el parámetro de absorción entre la submucosa y la muscular.

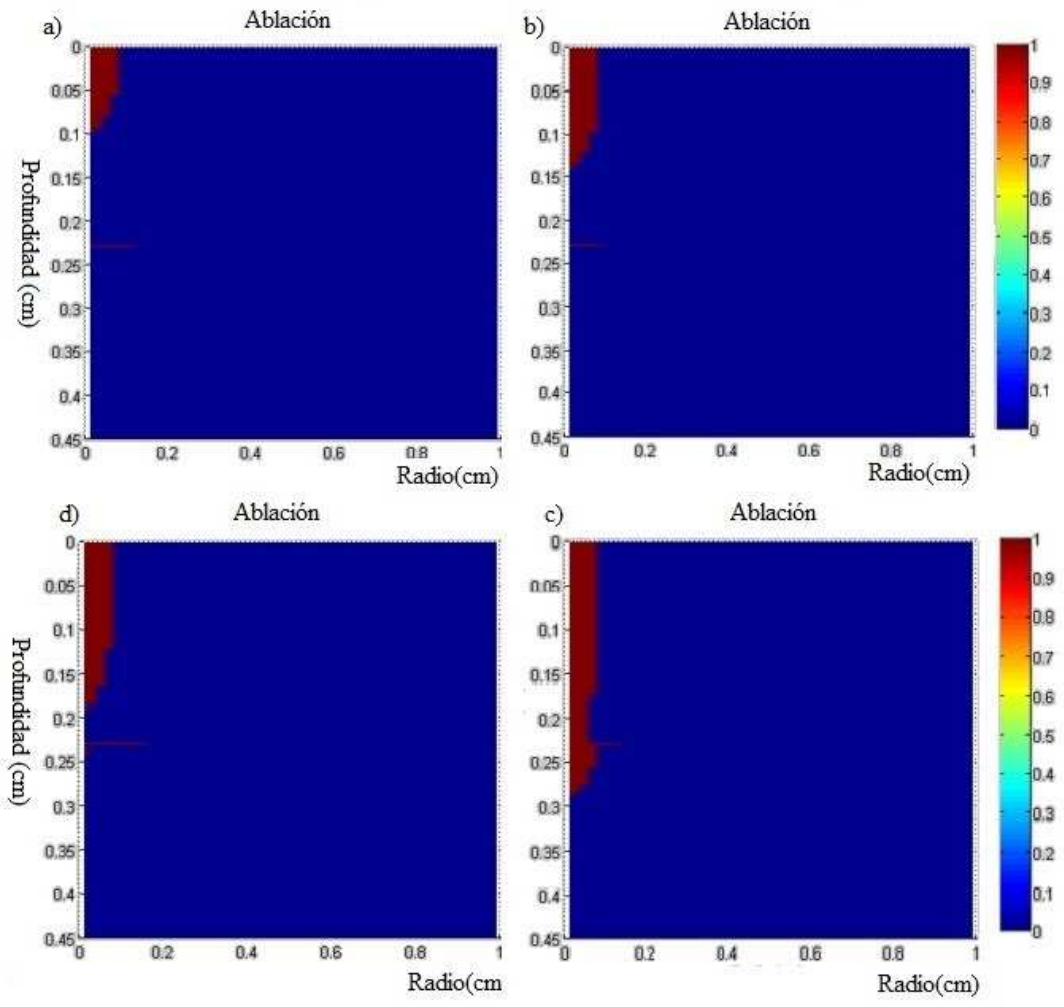


Figura 6.3. La ablación óptica (área roja) para el tejido sano del colon irradiado por un láser pulsado de 150 μs con 0.1 cm de radio. La longitud de onda del haz del láser es a) 415, b) 530, c) 630 y d) 1064 nm.

Se analizan ahora las distribuciones de temperatura para el mismo problema. La Figura 6.4 presenta los resultados.

Como se esperaba el incremento máximo de temperatura aparece con una longitud de onda de 415 nm (ver Figura 6.4a), 332 K. Esta temperatura

causaría daño térmico, como se ha expresado anteriormente. Con láseres a 530 y 630 nm, la temperatura máxima alcanzaría 317 y 314.5 K aproximadamente, que es significativamente menor. Sin embargo a 1064 nm el máximo de temperatura sólo se incrementa 1.5 K sobre la temperatura del cuerpo, lo que no es suficiente para provocar daño térmico.

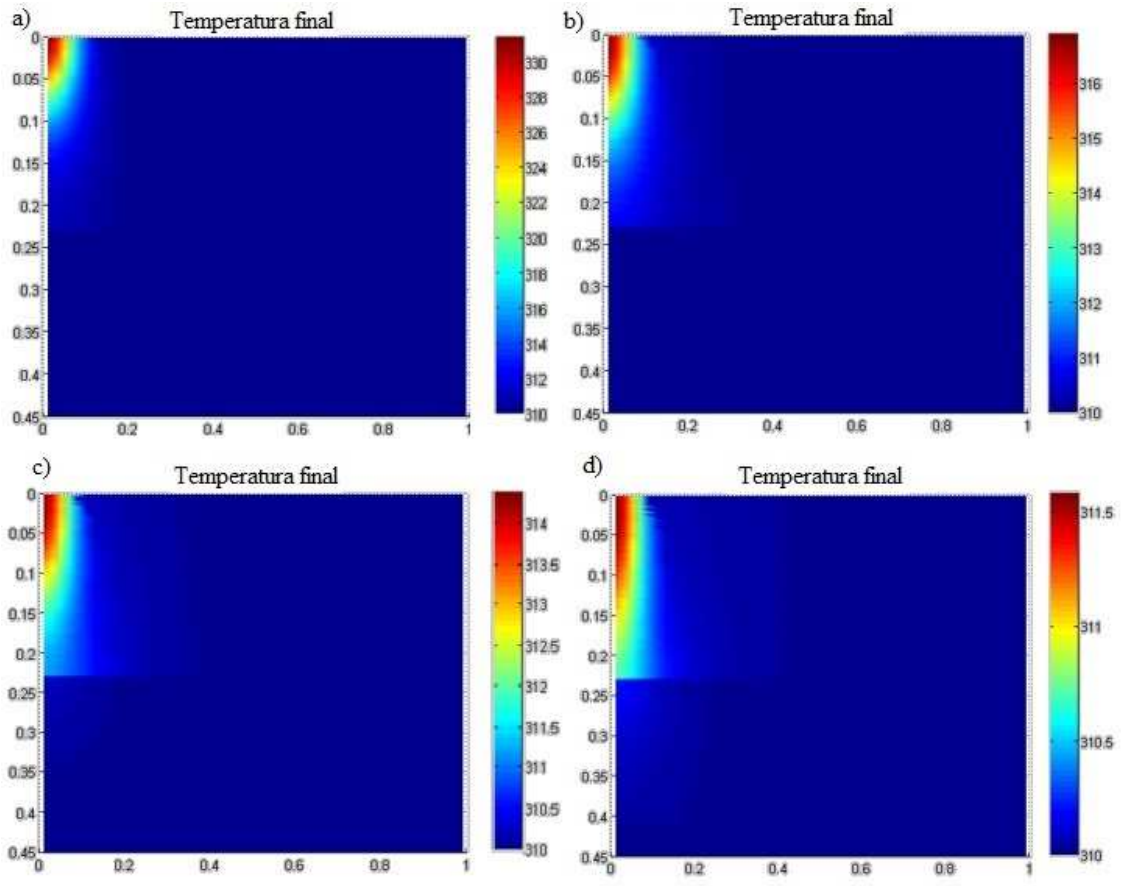


Figura 6.4. Distribución de temperatura para tejido sano del colon irradiado por un láser pulsado de 150 µs y 0.1 cm de radio. La longitud de onda del haz del láser es a) 415, b) 530, c) 630 y d) 1064 nm.

Se realizó un análisis similar en colon adenomatoso, como se refirió anteriormente. El tumor aparece desde la superficie del tejido con un grosor de 0.1 cm. La Figura 6.5 muestra las áreas de ablación en función de la longitud de onda, y la Figura 6.6 corresponde a las distribuciones de temperatura.

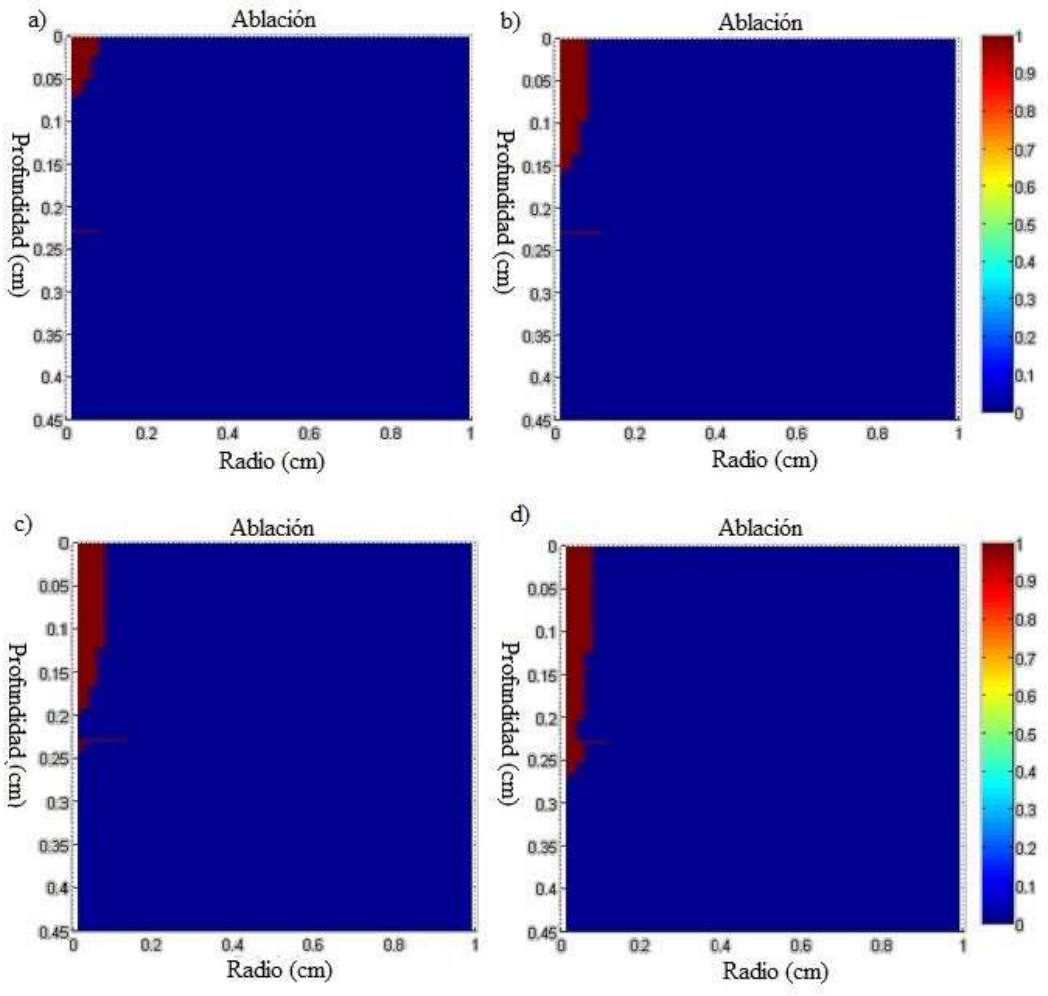


Figura 6.5. Ablación óptica (área roja) para tejido de colon adenomatoso irradiado por un láser pulsado de 150 μs y 0.1 cm de radio. La longitud de onda del haz del láser es a) 415, b) 530, c) 630 y d) 1064 nm.

Las figuras 6.5 y 6.6 muestran que la tendencia general es coincidente con el caso previo del tejido sano, debido al hecho de que la profundidad de penetración se incrementa y la temperatura decrece cuando la longitud de onda aumenta. Sin embargo también hay diferencias. La profundidad de penetración desciende al irradiar tejido adenomatoso (Figura 6.5), si se compara con tejido sano (Figura 6.3). La profundidad de penetración máxima a 1064 nm es 0.28 cm en el tejido sano y 0.26 cm en el tejido adenomatoso. Este hecho implica que el tejido adenomatoso tiene un ligero comportamiento de apantallamiento. En la práctica clínica, un láser de 415 nm no eliminaría el tumor completamente, ya que la máxima profundidad de ablación se sitúa en 0.06 cm (ver Figura 6.3a). Atendiendo a las distribuciones de temperatura, se obtienen valores más altos en tejido adenomatoso. Por ejemplo, el valor máximo de 332 K se obtiene a 415 nm para el tejido sano (Figura 6.4a), mientras que la temperatura alcanza los 350 K en tejido adenomatoso (Figura 6.6a). El abrupto cambio de temperatura a 0.1 cm de profundidad es coincidente con la frontera entre el tumor y la mucosa.

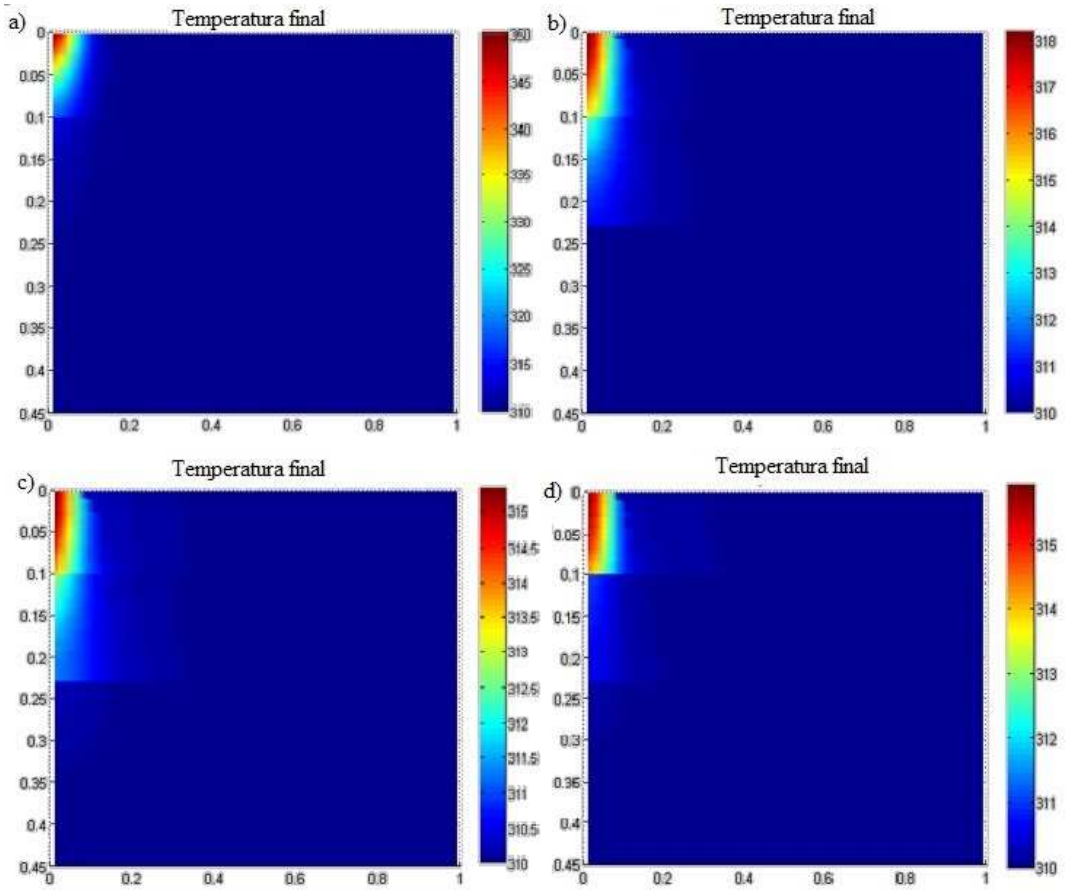


Figura 6.6. Distribución de temperatura para tejido de colon adenomatoso irradiado con láser pulsado de 150 μs y 0.1 cm de radio. La longitud de onda del haz del láser es a) 415, b) 530, c) 630 y d) 1064 nm.

También se analizó un tumor no superficial, consistente en una capa de 0.1 cm de grosor de tejido de colon adenomatoso que se sitúa a 0.1 cm de profundidad desde la superficie del tejido. Las Figuras 6.7 y 6.8 muestran los resultados del área de ablación y la distribución de temperatura, respectivamente.

La tendencia de los resultados sigue la de los analizados previamente para tejido de colon sano y adenomatoso superficial. Si extendemos el tejido tumoral en profundidad de 0.1 a 0.2 cm, solo la radiación a 1064 nm eliminaría totalmente el tejido tumoral profundo (ver Figura 6.7d). Los láseres a longitudes de onda 415, 530 y 630 nm (Figuras 6.7a, 6.7b y 6.7c, respectivamente) no alcanzarían una profundidad de ablación de 0.2 cm. Atendiendo a la distribución de temperatura, de nuevo la radiación láser a 1064 nm provocaría un ligero incremento del máximo de temperatura de 1.5 K (ver Figura 6.8d), mientras que las otras longitudes de onda provocarían incrementos de temperatura de 4.5, 6.5 y 21 K (ver Figuras 6.8c, 6.8b y 6.8a, respectivamente). La gran discontinuidad presente en las distribuciones de temperatura de la Figura 6.8 se deben a la diferencia de propiedades ópticas entre la mucosa y submucosa a la profundidad de 0.1 cm, y entre la mucosa-submucosa y el tejido muscular a 0.2363 cm de profundidad.

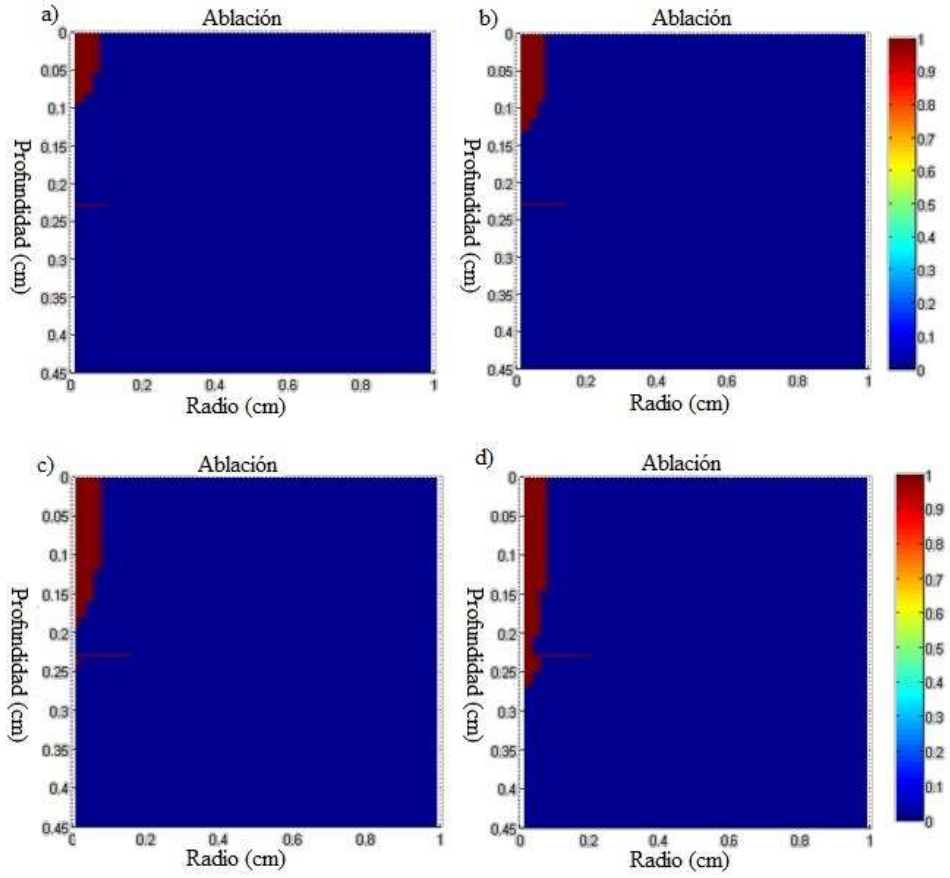


Figura 6.7. Ablación óptica (área roja) para tejido adenomatoso de colon no superficial irradiado con un láser pulsado de 150 µs y un radio de 0.1 cm. La longitud de onda del haz del láser es a) 415, b) 530, c) 630 y d) 1064 nm.

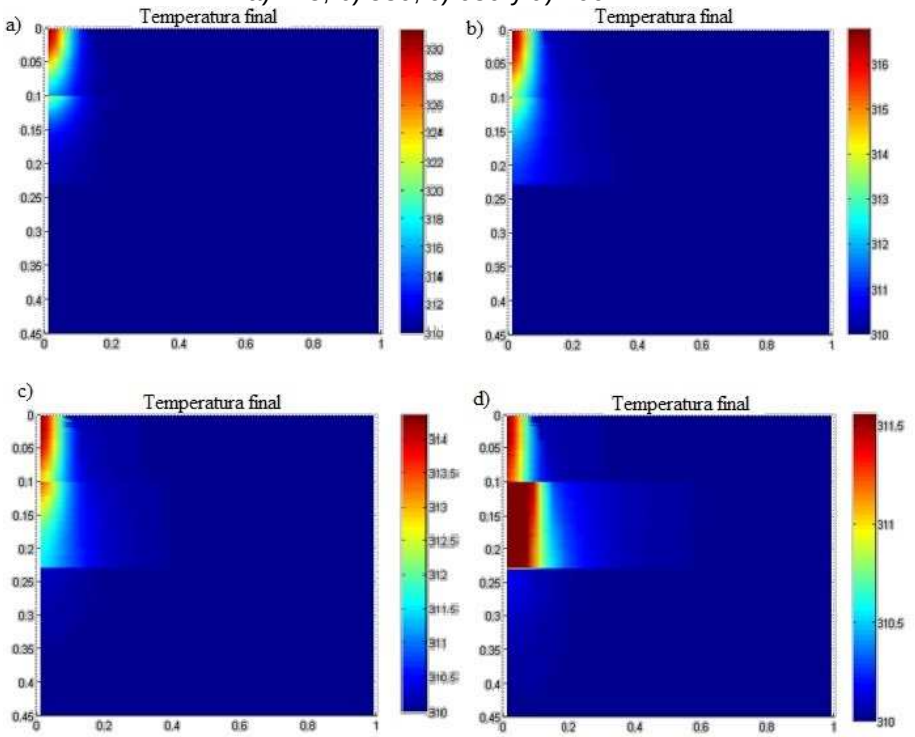


Figura 6.8. Distribución de temperatura para tejido adenomatoso de colon no superficial irradiado con un láser pulsado de 150 µs y un radio de 0.1 cm. La longitud de onda del haz del láser es a) 415, b) 530, c) 630 y d) 1064 nm.

Se llevó a cabo un análisis similar para otras duraciones de pulso de 20 ns, 80 ps y 150 fs. Para estas duraciones de pulso el umbral de ablación inducida por plasma se corrige de acuerdo a los datos pseudo-empíricos [Loe1996]. Las energías de pulso se asumen con valores típicos de 180 mJ (9 MW) para pulsos de 20 ns, 75 mJ (937.5 MW) para pulsos de 80 ps, y 2.5 µJ (16.66 MW) para pulsos de 150 fs. Algunos resultados en tejidos de colon con tumores superficiales comparando la superficie de ablación se muestran en la Figura 6.9.

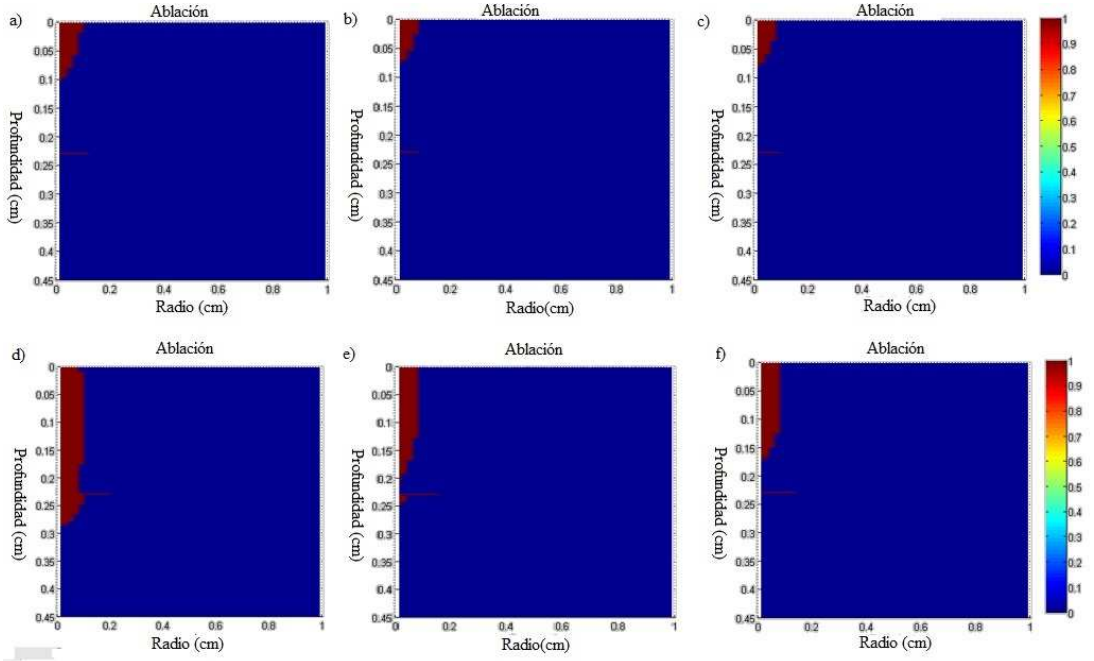


Figura 6.9. Ablación óptica (área roja) para tejido de colon adenomatoso superficial irradiado con un láser pulsado de radio 0.1 cm. La longitud de onda y la duración del pulso son a) 415 nm, 20 ns, b) 415 nm, 80 ps, c) 415 nm, 150 fs, d) 630 nm, 20 ns, e) 630 nm, 80 ps, y f) 630 nm, 150 fs.

Como se puede apreciar en la Figura 6.9 hay diferencias significativas en la profundidad de penetración para diferentes fuentes ópticas. Como esperábamos de casos anteriores a 415 nm (Figura 6.9a, 6.9b y 6.9c) se produce una profundidad de penetración menor que a 630 nm (Figuras 6.9d, 6.9e y 6.9f). Aparte de esto, si comparamos la influencia de la duración del pulso, en general, pulsos más largos de 20 ns (Figuras 6.9a y 6.9d) inducen mayor profundidad de penetración que pulsos más cortos a 630 fs (Figuras 6.9c y 6.9f). Este análisis es crucial si nuestro interés está focalizado en el control fino de la profundidad de penetración, o si necesitamos eliminar una capa gruesa de tejido tan rápido como sea posible. Para el tumor a 0.1 cm de profundidad desde la superficie del tejido, todos los láseres a 630 nm lo eliminarían por completo, pero no los de 415 nm.

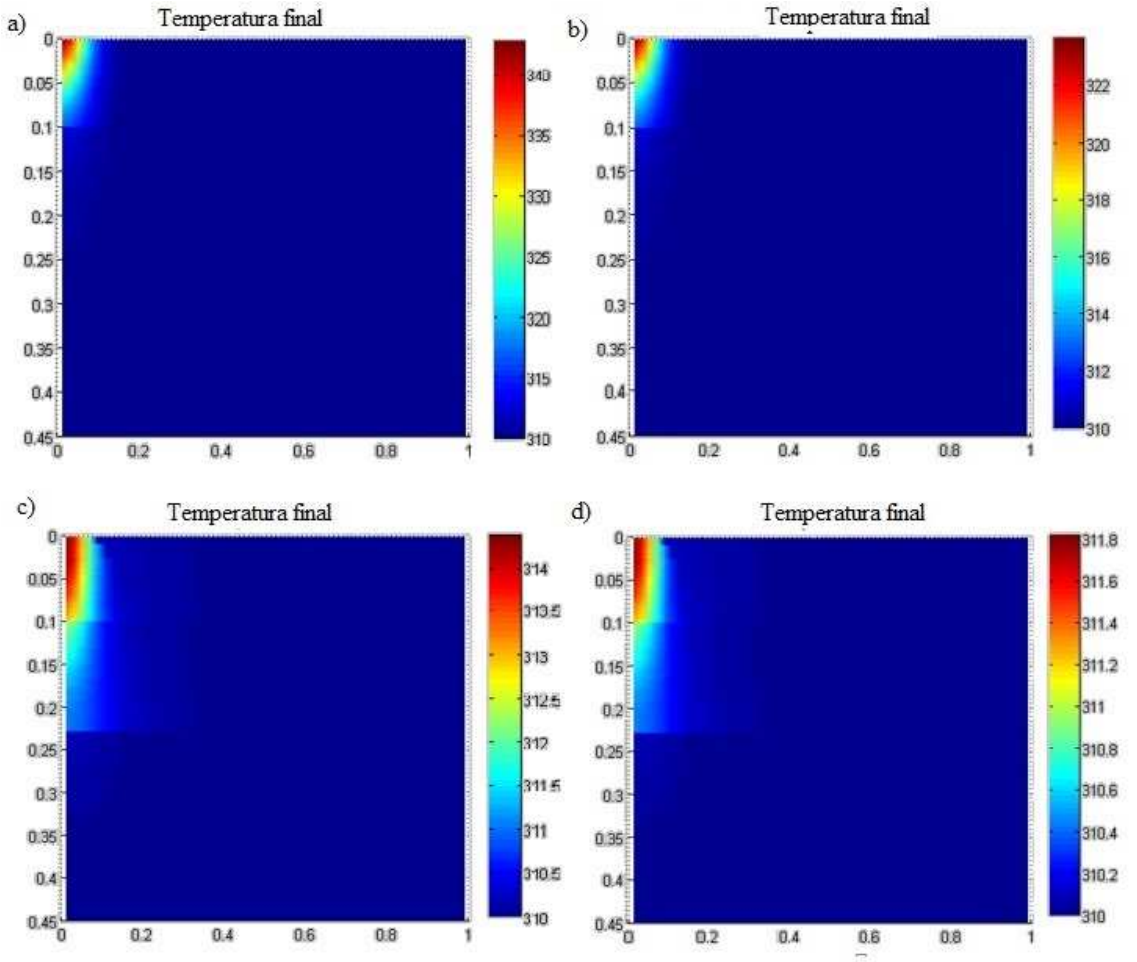


Figura 6.10. Distribución de temperatura para tejido de colon adenomatoso superficial irradiado por un láser pulsado de 0.1 cm de radio. La longitud de onda y la duración del pulso del haz láser son a) 415 nm, 20 ns, b) 415 nm, 80 ps, c) 630 nm, 20 ns, y d) 630 nm, 80 ps. Los datos a 150 fs no muestran casi incremento de temperatura, por lo que no se muestran.

La distribución de temperatura en la Figura 6.10 muestra una tendencia similar a los casos previos. Los resultados de los láseres a 150 fs no se muestran por ser de incremento despreciable. El incremento de temperatura es mayor en las duraciones de pulso más largas (Figura 6.10a y 6.10c), y longitudes de onda más cortas (Figuras 6.10a y 6.10b). El incremento es significativo para todos los casos excepto para los pulsos a 630 nm, si se intenta evitar el daño térmico.

Ahora se puede hacer una comparación a 1064 nm entre todas las duraciones de pulso, lo que representa la mayor profundidad de penetración y un incremento de temperatura mínimo para colon adenomatoso no superficial. Las figuras 6.11 y 6.12 muestran los resultados.

La tendencia es no monótona, ya que la profundidad de penetración es máxima para duración de pulso de 20 ns. Aunque el umbral de ablación disminuye con la duración del pulso, la energía típica del pulso decrece también.

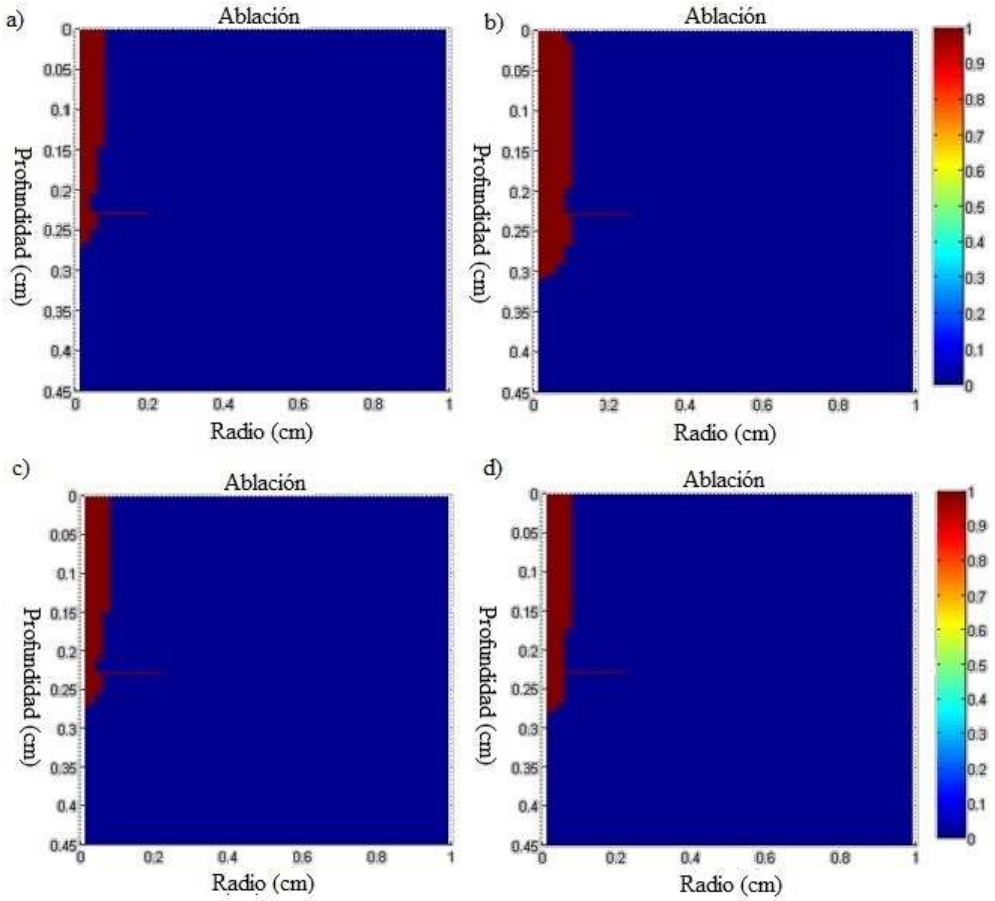


Figura 6.11. Ablación óptica (área roja) para tejido de colon adenomatoso no superficial irradiado con un láser pulsado a 1064 nm y 0.1 cm de radio. La duración del pulso del haz láser es a) 150 µs, b) 20 ns, c) 80 ps, d) 150 fs.

En consecuencia este análisis es fundamental para elegir adecuadamente la duración del pulso apropiada y la energía de la fuente láser, para controlar la profundidad de ablación. En el caso particular de que estemos tratando con tejido adenomatoso no superficial, desde 0.1 a 0.2 cm, el tejido tumoral sería totalmente destruido, lo que es fundamental para evitar la reproducción del tumor.

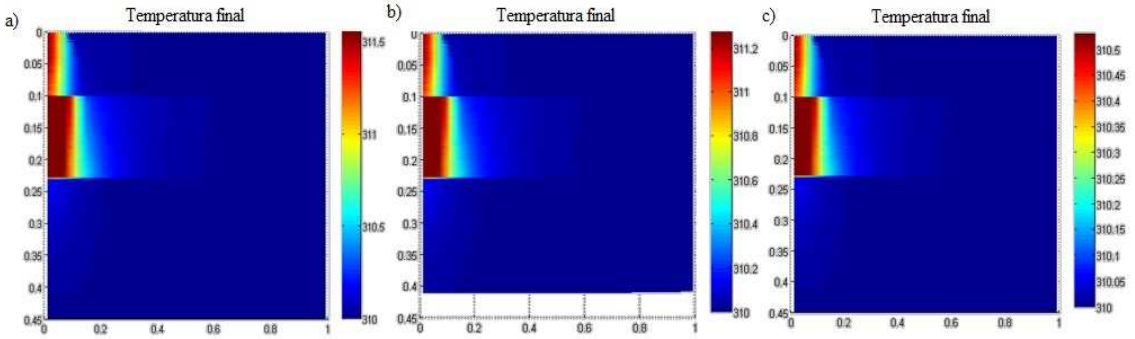


Figura 6.12. Distribución de temperatura para tejido de colon adenomatoso no superficial irradiado con un láser pulsado a 1064 nm y 0.1 cm de radio. La duración del pulso del haz del láser es a) 150 µs, b) 20 ns, c) 80 ps. Los datos a 150 fs casi no muestran incremento de temperatura, por lo que no se muestran.

Atendiendo al incremento de temperatura en 1064 nm, el valor absoluto es más bajo cuando decrece la duración del pulso (ver Figura 6.12; los valores

de temperatura a 150 fs son despreciables y no se muestran). En concreto los incrementos van desde 1.5 K a 150 µs a decenas de mK a 150 fs. La distribución espacial de temperatura es función de la geometría del tejido adenomatoso no superficial, con dos fronteras ópticas marcadas, entre la mucosa-submucosa y el tejido tumoral a 0.1 cm, y entre la mucosa-submucosa y el tejido muscular a 0.2364 cm.

6.5 Conclusiones

Los procedimientos colonoscópicos actuales para el tratamiento de patologías como la ectasia vascular antral gástrica (GAVE) o la proctitis actínica emplean Coagulación por Argón Plasma (APC), radiofrecuencia (RF) cirugía endoscópica, pinzas endoscópicas o electro- ablación. Las desventajas de estas técnicas, como la reducida área tratada o la incompatibilidad con la resonancia magnética, pueden evitarse con la cirugía láser colonoscópica. Todavía existe algo de controversia en el uso de láseres en la práctica clínica.

Para controlar perfectamente el área de ablación y la distribución térmica para evitar la reproducción del tumor, la perforación del colon y/o los daños térmicos no deseados, se ha llevado a cabo un análisis de la ablación y las interacciones térmicas. La propagación óptica fue resuelta mediante la aproximación de Monte Carlo, se ha implementado un modelo de ablación inducida por plasma, y la respuesta opto-térmica fue tratada mediante la ecuación del biocalor. El análisis se realizó con varias fuentes láser y geometrías del tejido. En particular se han considerado láseres con diferentes radios, potencias e irradiancias ópticas, duraciones y energías de pulso, y longitudes de onda. Los resultados se aplicaron a tejido de colon sano, adenomatoso superficial y adenomatoso no superficial.

Los resultados muestran que existe una gran dependencia de la profundidad de ablación y el incremento de temperatura con la longitud de onda del láser. Las duraciones de pulso también influyen en gran medida. De acuerdo con los resultados, un láser a 1064 nm parece ser apropiado para ablación profunda y bajo incremento de temperatura, particularmente con duraciones de pulso cortas, del orden de los pico- o femtosegundos. El análisis puede aplicarse a la geometría de lesiones particulares y a fuentes láser específicas, así se puede planificar el procedimiento terapéutico de manera personalizada.

Parte V

Conclusiones

La quinta parte contiene las conclusiones del trabajo de tesis en un único capítulo. En él se sintetizan los resultados más significativos del mismo, así como las trabajos futuros para continuar esta línea investigación.

Capítulo 7. Conclusiones

7.1 Conclusiones

El objetivo fundamental de este trabajo de tesis que aquí concluye ha estado centrado en el análisis de terapias láser endoscópicas aplicadas al tracto gastrointestinal. Las diversas contribuciones presentadas para alcanzar dicho objetivo fundamental se han llevado acabo a lo largo de un periodo de tiempo relativamente extenso, sin que ello haya supuesto una desviación de la temática fundamental de dicho objetivo principal. Así, se comenzó trabajando en fibras ópticas para endoscopios, tanto para el canal de imagen y sus problemas de acoplo y empaquetado, como para el canal de trabajo y sus sondas de fibra específicas en función de la aplicación biomédica. Posteriormente la evolución de las líneas de investigación del grupo de Técnicas Ópticas Aplicadas en este ámbito en los dos últimos años derivó, debido a su interrelación colaborativa con diversos Servicios del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, entre ellos el Servicio de Digestivo, y del Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), hacia la aplicación de estos sistemas endoscópicos a la terapia láser endoscópica gastrointestinal.

En este trabajo de tesis se han revisado en primer lugar los mecanismos de interacción posibles cuando la radiación óptica se propaga por un medio biológico. Se han descrito las propiedades ópticas de dichos medios y se ha presentado la ventana terapéutica como la región espectral donde los tejidos biolóigicos presentan habitualmente baja absorción, lo que es de gran relevancia en aplicaciones que requieren cierta profundidad. La descripción matemática de las características de la absorción y el esparcimiento de la luz se han abordado mediante la teoría analítica y la teoría del transporte de la radiación. Esta segunda se usa ampliamente para tratar las interacciones entre la radiación óptica y los distintos tipos de tejido, ya que mediante experimentos se demuestra que las predicciones son satisfactorias. Para obtener soluciones prácticas a la propagación de la luz en medios turbios se acude a métodos numéricos. Se ha analizado particularmente uno de los métodos más utilizados, el método de Monte Carlo, mediante el que se traza la ruta de cada fotón paso a paso, mediante funciones con argumentos aleatorios. La distribución de la luz en el tejido será más exacta cuanto mayor sea el número de fotones del estudio. El método de Monte Carlo es preciso pero su eficiencia computacional es baja, mientras que la teoría de difusión es menos precisa pero muestra una eficiencia computacional mayor. Ante esta situación se ha desarrollado un modelo híbrido que combina las ventajas de ambos métodos. Así, el modelo híbrido requiere tiempos de computación hasta dos órdenes de magnitud menores que el método de Monte Carlo, mejorando cualitativamente los resultados de la teoría de difusión. Cuando se aplica radiación láser a un tejido biológico, además se producen una serie de interacciones fotoquímicas, térmicas e incluso ablativas que provocan cambios en los tejidos. Entre los efectos que provocan estas interacciones se encuentra la ablación inducida por plasma, causada por la ionización de los fotones. Ésta permite una extracción de tejido muy limpia, bien definida y sin evidencias de daño térmico o mecánico siempre que se elijan los

parámetros adecuados para el láser. La fundamentación de estos efectos ha sido presentada.

Se ha analizado con particular detalle la interacción opto-térmica. La absorción de energía lumínica en un tejido provoca su calentamiento. Varios procesos están implicados en la variación de temperatura de un tejido, principalmente la conducción, la radiación y la perfusión y, si el tejido está en contacto con un medio externo gaseoso, también la evaporación. Todos estos procesos se relacionan mediante un balance de energía, que da lugar a la ecuación del biocalor, una expresión matemática integro-diferencial que permite caracterizar la variación de temperatura de un tejido cualquiera a través del conocimiento de la radiación aplicada, y de las propiedades térmicas del tejido, en particular la conductividad térmica, la perfusión sanguínea, la densidad del tejido y el calor específico. Se han expuesto las diferentes técnicas para resolver la ecuación del biocalor, principalmente las técnicas analíticas, que se basan en las funciones de Green, y las soluciones numéricas, como el Método de Diferencias Finitas y el Método de Elementos Finitos. La desventaja de las técnicas analíticas es que si el tejido bajo estudio no puede caracterizarse como un medio infinito o semi-infinito e isótropo, la resolución de la ecuación se complica en exceso. El Método de Elementos Finitos es útil en medios muy heterogéneos, pero requiere un gran conocimiento de las condiciones de contorno en cada una de las inhomogeneidades, y además su resolución es compleja computacionalmente. Puesto que los tejidos biológicos son en general estructuras de geometría regular, y en vista de que pueden asumirse condiciones homogéneas en las discontinuidades, el Método de Diferencias Finitas es el más adecuado para resolver la ecuación del biocalor. Se ha implementado el método mediante Matlab®, lo que permite obtener distribuciones de temperatura de un tejido cualquiera, introduciendo como parámetros de entrada la potencia del láser, la matriz de absorción obtenida mediante Monte Carlo, y las propiedades térmicas del medio. Si el medio es multicapa, éstas se diferenciarán para cada capa. Los resultados se han presentado en forma de gráficas que representan el incremento de temperatura a lo largo del eje radial y el eje z, que indica profundidad. Cuanto más estrecho es el haz láser, mayor es la confinación del aumento de temperatura. Esto es debido a que la potencia se reparte en un área de iluminación más pequeña, siendo mayor la cantidad de energía por unidad de área, y por lo tanto, mayor la absorción. El aumento de temperatura es proporcional al tiempo de radiación. El modelo desarrollado se ha aplicado al tracto gastrointestinal, y particularmente a tejido sano del colon. El modelo considera adecuadamente cambios en el radio, la potencia óptica y la longitud de onda incidente de la radiación láser. Estos tres parámetros influyen en la distribución de la temperatura. Este análisis permite predecir grandes incrementos de temperatura que podrían suceder en el tejido, y que podrían dar lugar a hipertermia y desnaturalización, o incluso vaporización.

Los procesos de ablación derivados de una exposición radiante en tejidos blandos comprenden una serie de mecanismos muy complejos en los propios tejidos. Se ha visto que, tanto las propiedades mecánicas de los tejidos, como su composición y respuesta a las interacciones térmicas, van a determinar la respuesta de éste a ciertas exposiciones radiantes. Se han revisado además los diferentes procesos de cambio que se producen en los tejidos como los cambios

de fase, desnaturalización, ruptura mecánica, etc. Es muy complicado modelar cada uno de esos procesos que afectan al resultado final de la ablación. Por otra parte se han descrito aquellos fenómenos que aparecen durante la ablación, como es la eyección de gases y material, la formación de la columna de ablación o la dinámica del material eyectado. Han sido introducidos también los conceptos esenciales de los procesos de ablación, como son el umbral, la entalpía o la eficiencia. Así mismo se han definido los procesos de ablación existentes y los mecanismos que tienen en cuenta. Tras todo ello se ha presentado un modelo de ablación basado en umbral, que tras una serie de consideraciones, permite obtener la fluencia umbral necesaria para la ruptura. Dicho modelo se aplica posteriormente a la coagulación de úlceras gastrointestinales, así como a la eliminación de adenocarcinomas en la pared del estómago bajo diferentes configuraciones de un láser Nd:YAG. La distribución óptica se obtiene mediante el método de Monte Carlo previamente descrito. Los resultados muestran la utilidad de la terapia láser para enfermedades gástricas y permiten realizar una planificación a priori de los parámetros que resulten en el tratamiento más adecuado.

Posteriormente se han revisado la evolución histórica de los endoscopios y las sondas de fibra óptica potencialmente utilizables, principalmente a través de su canal de trabajo. Debido a la disposición paralela de las fibras en el canal de imagen del endoscopio, se produce un efecto de acoplo entre los campos modales de las guías de onda contiguas. Este acoplo constituye un factor limitante crítico en endoscopios de imagen. La calidad del dispositivo depende fuertemente de este fenómeno, ya que el intercambio de potencia óptica entre fibras tiene como resultado una reducción en el contraste, con la consecuente degradación en la nitidez de la imagen obtenida. Se ha demostrado que los modos *leaky* son una importante limitación en los endoscopios de imagen médica. Afectan a una distancia que puede ir desde varios centímetros hasta kilómetros, dependiendo de las características de la fibra. Los modos *leaky* se pueden eliminar utilizando excitadores de estado estacionario. El acoplo o la interferencia entre las fibras ópticas es otro factor importante que limita la calidad. Se ha demostrado que usar una fibra con una distancia entre núcleos un 3% mayor que el diámetro del núcleo es suficiente para reducir la interferencia entre las fibras a valores despreciables. Esto implica que el área de la cubierta es solo el 4% del área total de la agrupación. Por tanto, se han establecido las bases para reducir la cubierta de las fibras típicas usadas para propósitos médicos, que tienen un área de cubierta que es aproximadamente el 17% del área total. Se han estudiado varios métodos de empaquetado. Se ha demostrado que añadir más fibras alrededor de una estructura básica hexagonal produce un área activa más grande para un número de anillos mayor o igual que 2. Si se fija un radio externo de la agrupación es posible elegir una fibra o un cierto diámetro y obtener el número total de fibras que son necesarias, así como elegir el modelo de empaquetado óptimo para ese número de fibras y anillos. Es posible reducir el diámetro de la fibra, con lo que el modelo óptimo alcanza un área activa más grande y una alta resolución, pero hay una limitación: si el diámetro de la fibra es pequeño, la apertura numérica también es pequeña y se reduce la relación entre la potencia óptica emitida y la acoplada. Los láseres de fibra óptica de alta potencia están reemplazando las tecnologías láser convencionales, ofreciendo sustancialmente mayores velocidades de procesamiento en las aplicaciones

existentes, mejorando la precisión en su uso y permitiendo mejoras en la propia cirugía. Se han expuesto las distintas configuraciones láser disponibles, así como los efectos de los distintos esquemas de bombeo y la combinación de estos para distintas finalidades, dependiendo de cuál sea el objetivo final. Además se han explicado en detalle las características de los láseres y fibras de alta potencia y cómo, dependiendo de los parámetros láser y tipos de fibra elegidos, los efectos de exposición radiante cambian.

Los procedimientos colonoscópicos actuales para el tratamiento de patologías como la ectasia vascular antral gástrica (GAVE) o la proctitis actínica emplean Coagulación por Argón Plasma (APC), radiofrecuencia (RF) cirugía endoscópica, pinzas endoscópicas o electro- ablación. Las desventajas de estas técnicas, como la reducida área tratada o la incompatibilidad con la resonancia magnética, pueden evitarse con la cirugía láser colonoscópica. Todavía existe algo de controversia en el uso de láseres en la práctica clínica. Para controlar perfectamente el área de ablación y la distribución térmica para evitar la reproducción del tumor, la perforación del colon y/o los daños térmicos no deseados, se ha llevado a cabo un análisis de la ablación y las interacciones térmicas. La propagación óptica ha sido resuelta mediante la aproximación de Monte Carlo, se ha implementado un modelo de ablación inducida por plasma, y la respuesta opto-térmica se ha tratado mediante la ecuación del biocalor. El análisis se realizó con varias fuentes láser y geometrías del tejido. En particular se han considerado láseres con diferentes radios, potencias e irradiancias ópticas, duraciones y energías de pulso, y longitudes de onda. Los resultados se aplicaron a tejido de colon sano, adenomatoso superficial y adenomatoso no superficial. Los resultados muestran que existe una gran dependencia de la profundidad de ablación y el incremento de temperatura con la longitud de onda del láser. Las duraciones de pulso también influyen en gran medida. De acuerdo con los resultados, un láser a 1064 nm parece ser apropiado para ablación profunda y bajo incremento de temperatura, particularmente con duraciones de pulso cortas, del orden de los pico- o femtosegundos. El análisis puede aplicarse a la geometría de lesiones particulares y a fuentes láser específicas, con lo que se puede planificar el procedimiento terapéutico de manera personalizada.

7.2 Líneas futuras

El trabajo de tesis que aquí se presenta aplica terapias láser endoscópicas al tracto gastrointestinal con el objetivo último de desarrollar un sistema quirúrgico para el tratamiento personalizado de patologías, por lo que los trabajos de investigación deberán continuar en el futuro en dicha dirección. En concreto se proponen las siguientes líneas futuras:

- Extender el estudio a patologías habituales de otras partes del tracto gastrointestinal como el esófago de Barret, el intestino delgado y el recto.

- Realizar un estudio comparado entre muestras sometidas a diferentes técnicas endoscópicas del tracto gastrointestinal convencionales, como el APC o la RF, y muestras sometidas a terapia láser, mediante biopsia convencional.

- Diseñar y construir un dispositivo portátil consistente en una fuente láser, seleccionada según los resultados de los modelos, sondas de fibra adecuadas y demás componentes necesarios, con el fin de llevar a cabo experimentos sobre animales in vivo.

- Verificar experimentalmente la superficie ablacionada y/o coagulada con respecto a las técnicas habituales, minimizando el tiempo de intervención, y la profundidad de penetración controlada, minimizando el daño a tejidos adyacentes, mediante el dispositivo portátil que incluye efectos novedosos de ablación y/o coagulación, en animales in vivo.

Anexo A

Tanto los tumores malignos, como las enfermedades del colon, se han convertido en los padecimientos más comunes a nivel mundial. Estos males, pueden llegar a ser curables, elevando la probabilidad de éxito si son diagnosticados en las fases iniciales.

En la actualidad, existe una gran variedad de métodos quirúrgicos con los que extirpar el tejido del colon dañado, siendo la mayor parte de ellos de carácter muy agresivo para el paciente, a través de la cirugía láser colonoscópica, es posible eliminar los tejidos tumorales y los tejidos colindantes, obteniendo muy buenos resultados y de manera mucho menos invasiva para el paciente.

Para un mejor entendimiento de la materia, y una mayor comprensión de las técnicas de cirugía que se describen los principales tipos de tejidos que componen los tejidos analizados en este trabajo así como un pequeño repaso a través de la estructura del colon y del estómago, tanto desde un punto de vista anatómico, como histológico [Jun2005].

De esta forma, el apéndice queda dividido en 4 secciones principales. La primera de ellas expone la clasificación de los principales tipos te tejidos biológicos, la segunda, los componentes y estructura básicos del sistema digestivo En la tercera y cuarta sección se trata tanto la anatomía y la histología del colon y el estómago, como las distintas enfermedades y las prácticas quirúrgicas usadas para tratarlos.

A.1 Tejidos biológicos

En biología, los tejidos, quedan definidos como aquellos materiales constituidos por un conjunto organizado de células diferenciadas, ordenadas regularmente, que realizan un trabajo fisiológico coordinado. Estas estructuras, se encuentran en un nivel superior a las células en cuanto a organización biológica se refiere, dado que las células que lo conforman, desempeñan una función concreta adquirida por la diferenciación celular. De esta forma, los tejidos quedan comprendidos entre el nivel celular y el de los órganos. [Vil2004]

Se puede diferenciar entre cuatro categorías de tejidos dependiendo de sus funciones y características morfológicas:

Tejido epitelial: compone las superficies externas (piel) e internas (mucosas) del cuerpo. Estos tejidos, se caracterizan por estar formados por células estrechamente unidas formando láminas. Sus principales funciones incluyen: servir como barrera de protección corporal, transportar material a lo largo de su superficie, absorber y sintetizar distintas sustancias útiles y contener terminaciones nerviosas sensitivas.

Tejido conjuntivo o conectivo: estos tejidos, concurren en la función primordial de sostén e integración sistémica del organismo. Entre ellos se encuentran los tejidos sanguíneo, adiposo, cartilaginoso y óseo.

Tejido muscular: se compone de numerosas células especializadas

conocidas como fibras musculares. El tejido muscular es capaz de modificar su forma activamente, permitiendo la contracción y los movimientos.

Tejido nervioso: en él se presentan dos tipos de células, las nerviosas (o neuronas) y las gliales. Este tejido dirige el correcto y puntual funcionamiento de todos los órganos del cuerpo.

A.1.1 Tejido epitelial

Está formado por una o varias capas de células unidas entre sí, que recubren todas las superficies libres del organismo, y constituyen el revestimiento interno de cavidades, órganos huecos y conductos del cuerpo, también forman las mucosas y las glándulas. Los epitelios también forman el parénquima (se denomina parénquima a aquel tejido que hace del órgano algo funcional) de muchos órganos, por ejemplo, el hígado. Ciertos tipos de células epiteliales tienen vellos diminutos denominados cilios, los cuales ayudan a eliminar sustancias extrañas, por ejemplo, de las vías respiratorias. [Vil2004] [Wie2015]

El tejido epitelial deriva de las tres capas llamadas germinativas, ectodermo, endodermo y mesodermo. Del ectodermo proviene la mayor parte de la piel y cavidades naturales (ano, boca, fosas nasales, poros de la piel). Del Endodermo se compone el epitelio de casi todo el tubo digestivo y el árbol respiratorio, también el hígado y el páncreas. Del Mesodermo todo el epitelio restante como es el riñón y los órganos reproductores.

Las funciones realizadas por los epitelios son:

- Barrera de protección (epidermis).
- Transporte de material a lo largo de su superficie (epitelio respiratorio).
- Absorción de una solución de agua e iones desde el líquido luminal epitelio de vesícula biliar).
- Absorción de moléculas desde el líquido luminal hacia el tejido subyacente (epitelio intestinal).
- Síntesis y secreción de material glucoproteico hacia la superficie epitelial.

Los epitelios, quedan clasificados en dos grupos atendiendo a su estructura y a las funciones que realiza.

Epitelios de revestimiento: Los epitelios de revestimiento, tapizan todas las superficies del organismo, tanto las externas (piel, tubo digestivo, aparato respiratorio, sistema urogenital) como las internas (cavidades serosas, tubo nervioso, conductos auditivos, sistema cardiovascular).

Epitelios glandulares: Las glándulas, son células o conjuntos de células, especializadas en la secreción, es decir, se encargan de captar moléculas pequeñas provenientes de la sangre y las transforman en productos de mayor complejidad, que más tarde serán liberadas al exterior de la misma. Existen dos tipos de células:

- *Glándulas endocrinas:* su función, consiste en liberar su producto de secreción (hormonas) a la sangre o linfas para transportarse posteriormente hasta células lejanas donde habitualmente interactúan sobre receptores de membrana.

- *Glándula exocrina:* El producto liberado por estas células, es enviado a la superficie externa del cuerpo, o bien a la superficie de una cavidad externa.

A.1.2 Tejido conjuntivo

El tejido conjuntivo se caracteriza desde el punto de vista morfológico por presentar diversos tipos de células separadas por abundante material intercelular, sintetizado por ellas. La riqueza en material intercelular es una de sus características, más importantes. Los tejidos conectivos derivan del mesénquima, que es un tejido embrionario derivado del mesodermo. [Vil2004] [Jun2005]

Las funciones que realiza son:

- Sirve de soporte y sostén de órganos, pues los tejidos óseo y cartilaginoso son los principales responsables del sostenimiento del cuerpo humano.
- Nutrición al resto de los tejidos (principalmente al tejido epitelial).
- Protección y defensa a través de las células plasmáticas y macrófagas, que integra el sistema inmunitario de defensa contra las proteínas extrañas presentes en las bacterias, virus, células tumorales, etc.
- Relleno, es decir, une entre sí estructuras vecinas.

A.1.1.1 Composición

El tejido conjuntivo queda constituido por la sustancia fundamental, fibras y células.

Sustancia fundamental: se compone de líquido extracelular y moléculas grandes como polisacáridos y proteínas de adherencia, fundamentalmente colágeno. Sostiene las células, las mantiene unidas y proporciona el medio en el que se establece el intercambio de sustancias entre la sangre y las células. Interviene en la actividad metabólica.

Fibras: Las fibras son proteínas que conforman estructuras alargadas presentes en proporciones variables en los diversos tipos de tejidos. Las fibras, se subdividen en tres categorías principales:

- *Fibras de colágeno:* fibras predominantes en el tejido conjuntivo. Son fuertes y flexibles. Están formadas, principalmente por colágeno (Proteína). Tienen una fuerte presencia en los huesos, cartílagos, tendones y ligamentos.

- *Fibras elásticas:* son más pequeñas que las de colágeno. El componente principal es la elastina. Su principal característica, es su elasticidad siendo capaces de incrementar su longitud en un factor de 1.5, volviendo a su longitud de reposo una vez hayan cesado las fuerzas sobre ella. Se encuentran en la piel, vasos sanguíneos y pulmones.

- *Fibras reticulares: Estas fibras, son especialmente delicadas*. Están formadas por colágeno y un revestimiento glucoproteico. Son especialmente abundantes, formando el armazón de los órganos hemocitopoyéticos (bazo, ganglios linfáticos, médula ósea roja, etc.) Forman redes en torno a las células musculares y a las células de muchos órganos epiteliales.

Células: El tejido conjuntivo se compone de células propias y altamente

especializadas y células procedentes de la sangre. Su fuerte especialización, hace posible una clara distinción entre un gran número de tipos, cada uno con sus propias características morfológicas y funcionales. Los tipos de células son los siguientes:

- *Fibroblasto:* célula más común del tejido conjuntivo y la responsable de la formación de las fibras y de la matriz extracelular. Son células aplanadas, con ramificaciones, dotadas de movilidad, pero de movimiento lento.

- *Macrófago:* Es una célula con una gran cantidad de funciones (fagocitosis, secreción, presentación de antígenos) procede de los monocitos de la sangre. Tiene gran capacidad de fagocitosis y su morfología se encuentra ligada a su estado funcional y su localización. Se originan a partir de los monocitos, células de la sangre que atraviesan la pared de vénulas y capilares en el tejido conjuntivo, donde adquieren el aspecto morfológico de macrófago. El monocito y el macrófago son la misma célula en diferentes fases de maduración. A su vez el monocito tiene su origen en la médula ósea.

- *Mastocito:* también conocida como célula cebada participa en la inflamación y desempeña un papel central importante en la alergia. La principal función es producir y almacenar potentes mediadores químicos del proceso inflamatorio. Contienen heparina, que es una sustancia anticoagulante.

- *Plasmocito: los plasmocitos* o células plasmáticas se originan a través de linfocitos B y produce anticuerpos. Excepto en las áreas expuestas a la penetración de bacterias o proteínas extrañas, estas células no aparecen normalmente en el tejido conjuntivo normal, también hay que tener en cuenta su fuerte presencia en las zonas con una inflamación crónica. Sintetizan y secretan anticuerpos. Los anticuerpos son proteínas específicas fabricadas por el organismo en respuesta a la penetración de moléculas extrañas que reciben el nombre de antígenos. Cada anticuerpo formado es específico para el antígeno que provocó su formación y se combina con él.

- *Adipocito: también llamadas* células adiposas, son células especializadas en el almacenamiento de grasas neutras.

- *Leucocitos:* son componentes habituales del tejido conjuntivo, procedentes de la sangre por migración a través de los capilares y vénulas, también llamados glóbulos blancos. Son células cuya función es la defensa contra los microorganismos agresores. Los leucocitos más frecuentes en el tejido conjuntivo son: los neutrófilos, eosinófilos y los linfocitos.

A.1.1.2 Tipos de tejidos conjuntivos

Existen varias clases de tejido conjuntivo, tejido conjuntivo propio, tejido conjuntivo de propiedades especiales y tejido cartilaginoso.

Clases de tejido conjuntivo propio:

Conjuntivo laxo: Sostienen estructuras normalmente sometidas a presión y traumatismos. Es el tejido conjuntivo más abundante en el cuerpo humano, rellena espacios entre las fibras y haces musculares, sirve de apoyo a los epitelios y forma una capa en torno a los vasos sanguíneos y linfáticos. Apoyando y nutriendo las células epiteliales, el tejido laxo se encuentra en la piel, en las mucosas y en las glándulas.

Conjuntivo denso: ofrecen resistencia y protección. Hay predominio de las fibras de colágeno y es mucho más resistente a las tracciones. Se clasifica en:

- *Tejido denso no modelado*: En este caso no existe una orientación fija de las fibras colágenas. Los haces forman una trama tridimensional lo que le confiere cierta resistencia a las tracciones ejercidas en cualquier dirección. Se encuentra en la hipodermis de la piel.

- *Tejido denso modelado:* A diferencia del no modelado, este tejido, presenta los haces colágenos orientados según una dirección fija. Las fibras se orientan de modo que ofrezcan mayor resistencia a las fuerzas que normalmente actúan sobre el tejido. El ejemplo más típico son los tendones.

Según sus especialidades, se dividen de la siguiente manera:

Adiposo: predominan las células adiposas (adipocitos). Constituye el mayor depósito de energía del cuerpo. Al localizarse debajo de la piel modela la superficie, siendo en parte responsable de las diferencias de contorno entre el cuerpo del hombre y de la mujer.

Elástico: Este tejido está formado por haces paralelos de fibras elásticas gruesas. El espacio entre esas fibras está ocupado por fibras colágenas finas y fibroblastos aplanados. Su riqueza en fibras elásticas confiere al tejido su color amarillo típico y gran elasticidad.

Reticular: Es un tejido delicado, forma una red tridimensional para sustentación de células. Está formado por fibras reticulares, en íntima asociación con las células reticulares. Se encuentra en los órganos formadores de células de sangre (médula ósea hemopoyética y órganos linfáticos) constituyendo el armazón que soporta las células libres allí existentes, que dan origen a las células de la sangre.

Mucoso: Principalmente aparece en el cordón embrionario. Hay un predominio de sustancia fundamental de consistencia gelatinosa. Contiene pocas fibras colágenas y raramente fibras elásticas y reticulares. Las células son principalmente fibroblastos.

Cartílago hialino: Una de las características del tejido cartilaginoso, es su fuerte resistencia a la hora de soportar una fuerte tensión. Está formado por una densa red de fibras elásticas y de colágeno embebidas en componente gelatinoso de sustancia fundamental. Mientras que la fuerza del cartílago procede de sus fibras de colágeno, su elasticidad se debe a este componente gelatinoso. El cartílago hialino contiene como sustancia fundamental un gel elástico. Es el más abundante en el organismo. Proporciona flexibilidad y sostén, y en las articulaciones, se encarga de reducir la fricción y absorber los choques.

Cartílago fibroso: Las células del cartílago inmaduro, llamadas condrocitos, se disponen en forma aislada o en grupos dentro de espacios, llamadas lagunas formadas en la matriz. La superficie del cartílago está rodeada por una membrana de tejido conjuntivo denso irregular llamada pericondrio, y que le aporta sustancias nutritivas. A diferencia de otros tejidos conjuntivos, el cartílago no tiene ni vasos sanguíneos ni nervios, salvo los existentes en el pericondrio.

Cartílago elástico: En esta clase, los condrocitos se encuentran en una

red en forma de ovillo de fibras elásticas en el interior de la matriz, Los cartílagos elásticos proporcionan resistencia y elasticidad y mantienen la forma de determinados órganos.

A.1.3 Tejido muscular

El tejido muscular, está formado por las fibras musculares (miocitos). Compone aproximadamente entre el 40 y el 45 % de la masa de los seres humanos y está especializado en la contracción, lo que permite que se muevan los seres vivos pertenecientes al reino animal. Como las células musculares están altamente especializadas, sus orgánulos necesitan nombres diferentes. [Vil2004] [Wim2015].

Su función principal es el movimiento, pudiendo ser de tres tipos:

- Movimiento de todas las estructuras internas: está formado por tejido muscular liso y se va a encontrar en ellos vasos y paredes viscerales.
- Movimiento externo: caracterizado por manipulación y marcha en el entorno. También se caracteriza por estar formado por músculo estriado.
- Movimiento automático: funciona por sí mismo, es el músculo cardíaco. Tejido muscular estriado.

Los tejidos musculares, quedan divididos en tres tipos bien diferenciados atendiendo a sus características morfológicas y funcionales.

Músculo estriado o esquelético: Está formado por haces de células muy largas cilíndricas y multinucleadas, llamadas fibras musculares estriadas. Las fibras musculares están organizadas en haces envueltos por una membrana externa de tejido conjuntivo, llamada epimisio. Cada fibra muscular está rodeada por una capa muy fina de fibras reticulares, formando el endomisios.

El tejido conjuntivo mantiene las fibras musculares unidas sirviendo de sostén, permitiendo que la fuerza de contracción generada por cada fibra individualmente actúe sobre el músculo entero, contribuyendo así a su contracción. Este papel del tejido conjuntivo tiene gran importancia porque las fibras generalmente no se extienden de un extremo a otro del músculo.

Estos tejidos, trabajan de manera conjunta con distintos tipos de tejidos conjuntivos, de forma que la fuerza de contracción del músculo se transmite a otras estructuras como tendones o ligamentos.

Estas fibras pierden grosor a medida que se acercan a sus extremos (tomando una forma de huso) y se observa una transición gradual de músculo a tendón. La fibra muscular está delimitada por una membrana llamada sarcolema y su citoplasma se presenta lleno principalmente de fibrillas paralelas, las miofibrillas. Las miofribrillas, son estructuras de forma cilíndrica distribuidas a lo largo de la fibra muscular, ocupando la zona interna de esta casi en su totalidad.

Músculo cardiaco: Está formado por células alargadas conformando columnas que se organizan irregularmente. Estas células también presentan estriaciones transversales, pero pueden distinguirse fácilmente de las fibras musculares esqueléticas por el hecho de poseer solo uno o dos núcleos centrales. Las columnas están revestidas por una fina vaina de tejido conjuntivo, equivalente al endomisio del músculo esquelético. En los músculos cardiacos los

filamentos ocupan casi la totalidad de la célula y no se agrupan en haces de miofibrillas.

El musculo cardiaco, se caracteriza por poseer unas líneas transversales que aparecen en intervalos regulares, estos discos intercalares, forman uniones situadas en la interfase de células musculares colindantes. Estas uniones pueden aparecer tanto con forma lineal, como con forma de escalón. En la parte escalonada, aparecen dos regiones, una parte transversal que cruza la fibra en línea recta, y una lateral, que recorre el músculo de forma paralela a los miofilamentos.

Músculo liso: El músculo liso también conocido como no curvo o no voluntario, se compone de células en forma de huso. Carecen de estrías transversales aunque muestran ligeramente estrías longitudinales. El estímulo para la contracción de los músculos lisos está mediado por el sistema nervioso autónomo. El músculo liso se localiza en los aparatos reproductor y excretor, en los vasos sanguíneos, y órganos internos.

Existen músculos lisos unitarios, que se contraen rápidamente, y músculos lisos multiunitarios, en los cuales las contracciones dependen de la estimulación nerviosa. Los músculos lisos unitarios se pueden encontrar en el útero, uréter o aparato gastrointestinal; y los músculos lisos multiunitarios son los que se encuentran en el iris, membrana nictitante del ojo o tráquea. Este tipo de músculo forma la porción contráctil de la pared de diversos órganos tales como tubo digestivo y vasos sanguíneos que requieren una contracción lenta.

El músculo liso no tiene la disposición estriada de los filamentos de actina y miosina que se aprecia en el músculo esquelético. Las fibras contienen grandes cantidades de filamentos de actina que se encuentran unidos, los denominados cuerpos densos. Algunos de estos cuerpos están unidos a la membrana celular, y entre sí por puentes intercelulares de proteínas. La mayoría de los filamentos de miosina tienen lo que se denomina puentes cruzados con polaridad lateral, de forma que los puentes de un lado giran en una dirección y los del otro lado lo hacen en la dirección opuesta.

.

A.1.4 Tejido nervioso

El tejido nervioso contiene billones de neuronas y una incalculable cantidad de interconexiones, que forma el complejo sistema de comunicación neuronal. Las neuronas tienen receptores especializados para percibir diferentes tipos de estímulos y traducirlos en impulsos nerviosos que lo conducirán a los centros nerviosos. [Vil2004] [Win14]

Estos impulsos se propagan sucesivamente a otras neuronas para procesamiento y transmisión a los centros más altos y percibir sensaciones o iniciar reacciones motoras.

Para realizar todas estas funciones, el sistema nervioso está organizado desde el punto de vista anatómico, en el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP). El SNP se encuentra localizado fuera del SNC e incluye los 12 pares de nervios craneales, 31 pares de nervios y sus ganglios relacionados.

Las funciones fundamentales del sistema nervioso son:

- Detectar, transmitir, analizar y utilizar las informaciones generadas por estímulos sensoriales representados por calor, luz, energía mecánica y modificaciones del ambiente externo e interno.

- Organizar y coordinar, directa o indirectamente, el funcionamiento de casi todo el organismo, entre ellas funciones motoras, viscerales, endocrinas y psíquicas.

Existe un gran número de tipos de tejidos neuronales que conforman el sistema neurológico humano, entre ellos:

Neuronas*:* Las células nerviosas o neuronas, están formadas por un cuerpo celular o pericarion , que contiene el núcleo del cual parten las prolongaciones. En general el volumen total de las prolongaciones de una neurona es mayor que el cuerpo celular. Presenta 3 componentes:

- *Dendritas*: prolongaciones numerosas especializadas en recibir estímulos del medio ambiente, de células epiteliales sensoriales o de otras neuronas.
- *Cuerpo celular o pericarion*: representa el centro trófico de la célula y que también es capaz de recibir estímulos.
- El *axón*: prolongación única especializada en la conducción del impulso nervioso que trasmite información de la neurona a otras células (nerviosas, musculares, glandulares). La porción final, en general muy ramificada, termina en la célula siguiente en forma de botones terminales esenciales para la transmisión de la información a elementos situados a continuación.

Las dimensiones y formas de las células nerviosas son extremadamente variables. El cuerpo celular puede ser esférico, piriforme y anguloso. En general son grandes pudiendo medir hasta 150 um.

De acuerdo al tamaño y forma de sus axones se pueden clasificar en:
- *Neuronas multipolares*: que presentan más de dos prolongaciones celulares.

- *Neuronas bipolares*: poseedoras de una dendrita y un axón.
- *Neuronas seudomonopolares*: con sólo una corta prolongación que se bifurca inmediatamente, dirigiendo una rama a la periferia y otra hacia el SNC.

La mayoría de las neuronas son multipolares. Las bipolares se encuentran en los ganglios coclear y vestibular, en la retina y la mucosa olfatoria. Las seudomonopolares se encuentran en ganglios espinales que son ganglios sensitivos situados en las raíces de los nervios espinales.

Según su función se clasifican en:

- *Neuronas motoras*: controlan órganos tales como las glándulas exocrinas y endocrinas y las fibras musculares.
- *Neuronas sensoriales:* reciben estímulos sensoriales del medio ambiente y del propio organismo.
- *Interneuronas*: establece conexiones entre otras neuronas, formando circuitos completos.

Neuroglias*:* Son varios tipos celulares presentes en el SNC junto a las

neuronas, en las que hay diferencias morfológicas, embriológicas y funcionales. Se calcula que en el SNC hay 10 células de la glía para cada neurona, pero debido al menor tamaño ocupan la mitad del volumen del tejido. Existen diferentes tipos de células:

- *Astrocitos**:*** Son las mayores células de la neuroglia y se caracterizan por la riqueza y dimensiones de sus prolongaciones citoplasmáticas que se dirigen en todas direcciones. Los astrocitos poseen núcleos esféricos y centrales. Se distinguen tres tipos:
    - Los *astrocitos protoplasmáticos* poseen citoplasma abundante y con prolongaciones no tan largas como los astrocitos fibrosos. Se localizan sólo en la sustancia gris de SNC.
    - Los *astrocitos fibrosos* presentan prolongaciones largas lisas y delgadas que no se ramifican con frecuencia. Están en la sustancia blanca del encéfalo y médula espinal.
    - Los *astrocitos mixtos* se encuentran en la zona de transición de la sustancia blanca y la sustancia gris.

- *Oligodentrocitos:* Son menores que los astrocitos presentan escasas y cortas prolongaciones protoplasmáticas. Se encuentra tanto en la sustancia blanca como en la gris, presentándose en esta última en la proximidad de los cuerpos celulares de las neuronas, constituyendo las células satélites. Las células satélites del SNC son oligodendrocitos. En la sustancia blanca los oligodendrocitos se disponen en hileras entre las fibras mielínicas.

- *Mcroglia**:*** El cuerpo de las células de la microglia es alargado con núcleo denso pequeño y alargado. La forma del núcleo de estas células facilita su identificación y que lasotras células de la neuroglia tienen núcleo esférico.

    Las células de la microglia presentan prolongaciones cortas cubiertas por numerosas y pequeñas espinas. Se encuentran en la sustancia blanca y gris.

- *Células ependimarias**:*** Las células ependimarias revisten las cavidades en encéfalo y la médula y están en contacto inmediato con el líquido cefalorraquídeo encontrándose en estas cavidades. Son células cilíndricas con la base afilada y muchas veces ramificada, dando origen a prolongaciones largas que se sitúan en el interior del tejido nervioso. Sus núcleos son alargados.

Fibras nerviosas: Están constituidas por un axón y por sus vainas envolventes. Los grupos de fibras nerviosas forman haces o tractos del SNC y los nervios del SNP. Todos los axones del tejido nervioso, están envueltos por pliegues únicos o múltiples formados por una célula envolvente. En las fibras nerviosas periféricas esta célula se denomina célula de Schwann. En el SNC las células envolventes son los oligodendrocitos. Los axones de pequeño diámetro están envueltos por un único pliegue de cada célula envolvente, constituyendo las *fibras nerviosas amielínicas*. En los axones de mayor calibre, la célula envolvente forma un repliegue envolviendo en espiral el axón. La conducción del impulso nervioso es progresivamente más rápido en axones de mayor diámetro y con vaina de mielina más gruesa.

La vaina mielínica de un axón es formada por varias células de Schwann.

Existen cortos intervalos a lo largo del axón que no son cubiertos por la mielina, estos puntos son conocidos como nódulos de Ranvier. En las fibras amielínicas no existen nódulos de Ranvier.

Nervios*:* En el SNP las fibras nerviosas se agrupan en haces dando origen a los nervios. Los nervios son blanquecinos (mielina).

El estroma, tejido de sostén de los nervios, está constituida por una capa más extensa de tejido conectivo denso, el epineuro que reviste el nervio y rellena los espacios entre los haces y fibras. Cada uno de estos haces está revestido por una vaina de varias capas de células aplanadas yuxtapuestas, el perineuro. Dentro de la vaina perineural se hallan los axones cada uno envuelto por una vaina de células de Schwann, con una capa basal y una cubierta conjuntiva de fibras reticulares, el endoneuro.

Sistema nervioso autónomo*:* Está relacionado con la musculatura lisa, ritmo cardíaco y la secreción de algunas glándulas, regula ciertas actividades del organismo, sufren constantemente la influencia de la actividad consciente del SNC.

Formado por aglomerados de células nerviosas localizadas en el SNC, por fibras que salen del SNC a través de nervios craneales y por ganglios nerviosos situados en el curso de estas fibras.

El sistema nervioso autónomo se divide en dos partes por su anatomía y función:

- *Sistema simpático:* Sus núcleos formados por grupos de células nerviosas. Están localizadas en las porciones dorsal y lumbar de la médula espinal y las fibras que dejan estas neuronas salen por las raíces de los nervios de estas regiones.
- *Sistema parasimpático:* ***:***Tiene sus núcleos en el encéfalo y la porción sacra de la médula espinal. Las fibras de estas neuronas salen por 4 nervios craneales y por los nervios sacros. Se le llama también división cráneo sacra del sistema autónomo. En general, en los órganos que el simpático es estimulador, el parasimpático es inhibidor y viceversa.

Ganglios nerviosos: Los cúmulos de neuronas localizadas fuera del sistema nervioso central reciben el nombre de ganglios nerviosos. Son órganos esféricos, protegidos por cápsula conjuntiva y asociadas a nervios.

Hay dos tipos de ganglios nerviosos, los g*anglios cefalorraquídeos* (*sensitivos),* unidos a las raíces posteriores de los nervios espinales y algunos nervios craneales y los g*anglios del sistema nervioso autónomo*, unidos a los nervios simpáticos y parasimpáticos.
- *Ganglios cefalorraquídeos****:*** Son estructuras esféricas localizadas en las raíces posteriores de los nervios espinales y algunos nervios craneales. Estos ganglios están formados de los pericariones de las neuronas cuyas fibras periféricas transmiten al SNC las informaciones generales en las terminaciones sensitivas.
- *Ganglios del sistema nervioso autónomo:* Son zonas bulbosas a lo largo de los nervios del SNA y algunos se localizan en el interior de ciertos órganos, principalmente en la pared del tubo digestivo, formando los ganglios intramurales. Contienen un reducido número de células nerviosas y no posee cápsula conjuntiva.

Sustancia blanca y sustancia gris: En el SNC se distinguen la sustancia blanca y la sustancia gris. La primera formada por fibras mielínicas, oligodendrocitos, astrocitos fibrosos y células de microglía. En la sustancia gris hay cuerpos de las neuronas, fibras amielínicas en gran cantidad y algunas fibras mielínicas, astrocitos protoplasmáticos, oligodendrocitos y células de la microglia.

Meninges: El cerebro y la médula espinal son revestidos por tres niveles de tejido conjuntivo llamados meninges. La superficie del tejido nervioso es revestido por una delicada capa llamado la *pia- madre* conteniendo fibroblastos, fibras colágenas y procesos formados por astrocitos. Sobre el estrato de la piamadre hay un grueso nivel llamado *aracnoides*. Tanto la aracnoides como la piamadre son estructuralmente continuos. Las arterias y venas del SNC pasan por el espacio subaracnoide que es el espacio entre ambos niveles. Sobre la capa aracnoide hay un denso estrato fibro elástico llamado la *duramadre*. En el cráneo la duramadre continúa con el periostio.

A.2 Sistema gastrointestinal

El aparato digestivo es el conjunto de órganos encargados del proceso de la digestión, es decir, la transformación de los alimentos para que puedan ser absorbidos y utilizados por las células del organismo. [Jun2005]

La función que realiza es la de transporte (alimentos), secreción (jugos digestivos), absorción (nutrientes) y excreción (mediante el proceso de defecación).

Desde la boca hasta el ano, el tubo digestivo mide unos once metros de longitud. En la boca empieza propiamente la digestión. Los dientes trituran los alimentos y las secreciones de las glándulas salivales los humedecen e inician su descomposición química transformándose en el bolo alimenticio. Luego, el bolo alimenticio cruza la faringe, sigue por el esófago y llega al estómago, una bolsa muscular de litro y medio de capacidad, en condiciones normales, cuya mucosa segrega el potente jugo gástrico, en el estómago, el alimento es agitado hasta convertirse en el quimo.

A la salida del estómago, el tubo digestivo se prolonga con el intestino delgado, de unos seis metros de largo, aunque muy replegado sobre sí mismo. En su primera porción o duodeno recibe secreciones de las glándulas intestinales, la bilis y los jugos del páncreas. Todas estas secreciones contienen una gran cantidad de enzimas que degradan los alimentos y los transforman en sustancias solubles simples como aminoácidos. El tubo digestivo continúa por el intestino grueso, de algo más de metro y medio de longitud. Su porción final es el recto, que termina en el ano, por donde se evacuan al exterior los restos indigeribles de los alimentos. En la Figura A1 eaparecen representadas cada una de las partes enumeradas.

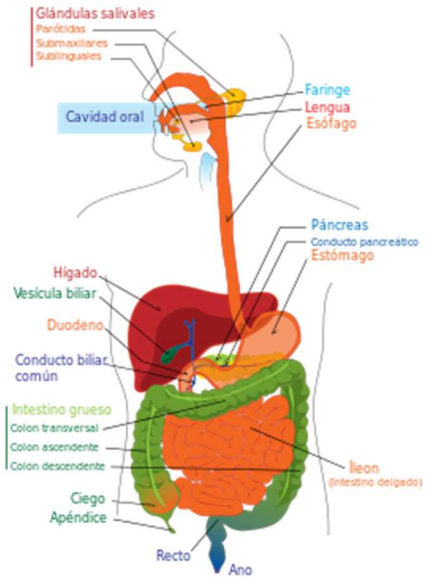


Figura A1. Partes del aparato digestivo [Www06]

La Gastroenterología, es la especialidad médica que estudia el sistema digestivo humano y las enfermedades que le pueden afectar en su desarrollo normal. Los especialistas en ese campo, llamados gastroenterólogos, estudian y tratan trastornos delesófago, el estómago, el intestino delgado, el intestino grueso, el colon, entre otros órganos de nuestro cuerpo que forman parte de este sistema. A este grupo de órganos, se le conoce como tracto gastrointestinal, así como del hígado, la vesícula biliar y otros órganos implicados en la digestión.

En las próximas secciones se trata más en profundidad dos de las partes mencionadas del sistema gastrointestinal cuya estructura, características ópticas y térmicas se han utilizado para el diseño del modelo predictivo propuesto, el estómago y el colon.

El tubo digestivo, es un órgano llamado también conducto alimentario o tracto gastrointestinal, presenta una sistematización prototípica, comienza en la boca y se extiende hasta el ano. Su longitud en el hombre es de 10 a 12 metros, siendo seis o siete veces la longitud total del cuerpo.

En su trayecto a lo largo del tronco del cuerpo, discurre por delante de la columna vertebral. Comienza en la cara, desciende luego por el cuello, atraviesa las tres grandes cavidades del cuerpo: torácica, abdominal y pélvica. En el cuello está en relación con el conducto respiratorio, en el tórax se sitúa en el mediastino posterior entre los dos pulmones y el corazón, y en el abdomen y pelvis se relaciona con los diferentes órganos del aparato genitourinario.

El tubo digestivo procede embriológicamente del endodermo, al igual que el aparato respiratorio. El tubo digestivo y las glándulas anexas (glándulas salivales, hígado y páncreas), forman el aparato digestivo.

Histológicamente está formado por cuatro capas concéntricas que son de adentro hacia afuera:

- Capa interna o mucosa (donde pueden encontrarse glándulas secretoras de moco y HCl, vasos linfáticos y algunos nódulos linfoides). Incluye una capa muscular interna o muscularis mucosae compuesta de una capa circular interna y una longitudinal externa de músculo liso.
- Capa submucosa compuesta de tejido conectivo denso irregular fibroelástico. La capa submucosa contiene el llamado plexo submucoso de Meissner, que es un componente del sistema nervioso entérico y controla la motilidad de la mucosa y en menor grado la de la submucosa, y las actividades secretorias de las glándulas.
- Capa muscular externa, compuesta al igual que la muscularis mucosae, por una capa circular interna y otra longitudinal externa de músculo liso (excepto en el esófago, donde hay músculo estriado). Esta capa muscular tiene a su cargo los movimientos peristálticos que desplazan el contenido de la luz a lo largo del tubo digestivo. Entre sus dos capas se encuentra otro componente del sistema nervioso entérico, el plexo mientérico de Auerbach, que regula la actividad de esta capa.
- Capa serosa o adventicia. Se denomina según la región del tubo digestivo que reviste, como serosa si es intraperitoneal o adventicia si es retroperitoneal. La adventicia está conformada por un tejido conectivo laxo. La serosa aparece cuando el tubo digestivo ingresa al abdomen, y la adventicia pasa a ser reemplazada por el peritoneo.

A.3 Anatomía e histología del colon

En esta sección, se expondrán la definición y descripción del colon, así como cada una de las partes que lo forman y sus distintas composiciones.

A.3.1 Concepto del colon

El colon es la porción del intestino grueso que abarca desde el punto final del ciego, hasta el comienzo del recto. El ciego, el colon, el recto, y el canal anal, conforman lo que se llama el intestino craso, penúltima porción del aparato digestivo. El intestino craso, es una porción del intestino de alrededor de un metro y medio de longitud. Su función, consiste en absorber agua y nutrientes minerales de los alimentos, así como almacenar los desechos. [Jun2005]

El colon constituye la mayor parte del intestino grueso, y se divide en cuatro partes bien definidas:

Colon ascendente: Se halla situado en posición vertical, en el lado derecho del abdomen y se extiende hacia arriba hasta el ángulo hepático, por debajo del hígado. El íleon se une con el intestino grueso en el punto de unión del ciego con el colon y la presencia de la válvula ileocecal evita que el bolo alimenticio retroceda hacia el intestino delgado.

Colon transverso: Se sitúa transversalmente en el abdomen de derechaa izquierda y cruza por debajo del hígado, estómago y bazo, y por encima del intestino delgado. Esta porción se extiende desde el ángulo hepático hasta el ángulo esplénico, puntos donde forma un ángulo de 90 grados.

Colon descendente: por la parte izquierda del abdomen desciende hasta el nivel de la cresta ilíaca.

Colon sigmoide: última porción cólica que se dirige hacia abajo, por detrás de

la cresta ilíaca y termina uniéndose al recto. Esta sección está surcada por haustras (músculos circulares que se agrupan en forma de anillos y que le confieren un aspecto abollonado) y las tenias (músculos longitudinales agrupados formando cintas).

A.3.2 Composición y descripción de sus capas

La pared del colon está compuesta por la capa mucosa, submucosa, muscular propia y la capa serosa, así como por los nervios de meissner y auerbach. [Www01] [Www02]

Cada una de estas capas, están compuestas por distintos tejidos, quedando conformadas cada una de ellas de la siguiente forma:

Mucosa: compuesta de epitelio granular cilíndrico mucoproductor, estroma conjuntivo y capilares vasculares.

Músculo: se compone de dos capas de músculo liso (una longitudinal y otra transversal), con un grosor de 1800 µm

Submucosa: esta capa la conforman tejido conjuntivo y adiposo. También se pueden encontrar tanto vasos sanguíneos como linfáticos, así como nervios.

Serosa: Está formada por tejido conjuntivo y un revestimiento de células mesotelaries que le otorgan 76 µm de anchura

A.3.3 Enfermedades del colon

Tal y como se comentó en el inicio de este capítulo, los padecimientos del colon, representan una gran parte de las enfermedades que afectan al ser humano. Existen muchos trastornos que pueden afectar su capacidad para funcionar adecuadamente. [Www03] [Www04]

A.3.3.1 Cáncer colorrectal

El cáncer del colon o recto también conocido como cáncer colorrectal, en caso de ser detectado anticipadamente, con frecuencia es curable aunque el riesgo de padecimiento aumenta con la edad. El tratamiento incluye cirugía, quimioterapia, radiación o una combinación de todas.

Debido a mutaciones genéticas las células del epitelio glandular cambian de morfología y se hacen displásicas. Sufren entre otros males, deformación del tamaño nuclear, hipercromatismo nuclear, la mucoproducción disminuye, amontonamiento y pérdida de la polaridad de los núcleos.

Los síntomas pueden incluir sangre en las heces, heces más delgadas, cambios en los hábitos intestinales y malestar estomacal general. Sin embargo, es posible no presentar síntomas en sus inicios, de modo que las pruebas de detección son importantes. La colonoscopía es un método muy práctico para detectar el cáncer colorrectal. El tratamiento puede incluir cirugía, quimioterapia, radiación o una combinación de todas.

A.3.3.2 Pólipos del colon

Los pólipos son crecimientos anormales de tejido que surgen de la capa interior o mucosa del intestino grueso (colon) y sobresalen al canal intestinal (luz). Algunos pólipos son planos, otros tienen un tallo.

Los pólipos son uno de los problemas más comunes que afectan al colon y al recto, y se presentan en el 15 a 20% de la población adulta. Aunque la mayoría de los pólipos son benignos, se ha logrado establecer la relación de

ciertos pólipos con el cáncer. Como medida de seguridad, los médicos extirpan los pólipos y los examinan. Los pólipos pueden ser extirpados cuando un médico examina el interior del intestino grueso durante una colonoscopia.

La mayoría de los pólipos no presentan síntomas y, con frecuencia, se encuentran de manera casual durante una endoscopia o radiografía del intestino. Otros, sin embargo, pueden causar hemorragias, secreción de moco, alteración de las funciones del intestino o, en casos poco comunes, dolor abdominal.

Los pólipos se diagnostican mediante observación directa del revestimiento interior del colon. Hay tres tipos de endoscopia colorrectal: sigmoidoscopia rígida, sigmoidoscopia flexible y colonoscopia. La sigmoidoscopia rígida permite el examen de las seis a ocho pulgadas inferiores del intestino grueso. En la sigmoidoscopia flexible, se examina la cuarta a tercera parte inferior del colon. Ni la sigmoidoscopia rígida ni la flexible requieren medicamentos, por tanto, pueden realizarse en el consultorio del médico.

A.3.3.3 Colitis ulcerativa

La colitis ulcerativa es una enfermedad por la cual se padecen úlceras en la membrana que recubre el recto y el colon. Pertenece a un grupo de enfermedades llamado enfermedad intestinal inflamatoria. Las úlceras se forman en los lugares donde la inflamación mató las células que suelen recubrir el colon.

La colitis ulcerativa puede ocurrir a cualquier edad, pero suele comenzar entre los 15 y los 30 años. Tiende a ser hereditaria. Los síntomas más comunes son dolor abdominal y diarrea con sangre. Otros síntomas pueden incluir anemia, cansancio severo, pérdida de peso, pérdida del apetito, hemorragia rectal, llagas en la piel y dolor en las articulaciones. Los niños con esta enfermedad pueden tener problemas de crecimiento.

Aproximadamente la mitad de las personas con colitis ulcerativa tienen síntomas leves. Existen muchos tipos de medicamentos que pueden ayudar a controlar la colitis ulcerativa. Algunas personas tienen largos períodos de repetición, en los que no presentan síntomas. En casos severos, los médicos deben extirpar el colon.

A.3.3.4 Diverticulitis

Los divertículos son bolsas que se forman en las paredes del colon, normalmente en la parte izquierda o colon sigmoide, pero pueden abarcar todo el colon. La diverticulosis describe la presencia de estas bolsas. La diverticulitis describe la inflamación o complicaciones debidas a estas bolsas. La enfermedad diverticular sin complicaciones no se relaciona normalmente con síntomas. Los síntomas se deben a las complicaciones de la enfermedad diverticular, incluidas diverticulitis y hemorragia. La enfermedad diverticular es una causa común de hemorragias considerables del colon.

La diverticulitis, una infección de los divertículos, puede causar uno o más de los síntomas siguientes: dolor en el abdomen, escalofríos, fiebre y cambios en la defecación. Los síntomas más intensos se relacionan con complicaciones graves como perforación (ruptura), formación de abscesos o fístulas (una conexión anormal entre el colon y otro órgano o la piel).

La causa de la diverticulosis y la diverticulitis no se conoce con precisión, pero es más común en las personas que consumen una dieta con bajo contenido de fibra. Se cree que consumir una dieta baja en fibra durante varios años crea mayor presión en el colon y forma bolsas o divertículos.

Consumir más fibra alimenticia (granos, legumbres, verduras, etc.) y, a veces, limitar el consumo de ciertos alimentos reduce la presión en el colon y puede disminuir el riesgo de complicaciones debidas a la enfermedad diverticular.

La diverticulitis necesita un control distinto. Los casos leves pueden ser tratados con antibióticos orales, restricciones alimenticias y, posiblemente, con ablandadores fecales. Los casos más graves necesitan hospitalización con antibióticos por vía intravenosa y restricciones alimenticias. Los ataques más agudos pueden aliviarse con estos métodos.

La cirugía se reserva para los pacientes con diverticulitis recurrente, complicaciones o ataques graves cuando hay poca o ninguna respuesta al medicamento. También se requiere cirugía en las personas que presentan una sola hemorragia grave debida a la diverticulosis, o con hemorragias recurrentes.

El tratamiento quirúrgico de la diverticulitis elimina la parte enferma del colon, más comúnmente, la parte izquierda o colon sigmoide. El colon se conecta de nuevo con el recto o se “anastomosa”. La recuperación completa es factible. El funcionamiento normal del intestino se reanuda en unas tres semanas. En las cirugías de emergencia, los pacientes necesitan una bolsa temporal de colostomía. Para evitar complicaciones, se recomienda a los pacientes que busquen atención médica temprana para los síntomas abdominales.

A.3.3.5 Síndrome del intestino irritable

El síndrome del intestino irritable (SII) es un problema que afecta al intestino grueso. Puede causar cólicos abdominales, distensión y cambios en los hábitos intestinales. Algunas personas con este trastorno tienen estreñimiento. Aun cuando el SII puede causar muchas molestias, no lesiona el intestino. Es un cuadro común y ocurre con más frecuencia entre las mujeres que en los hombres. No se conoce la causa exacta del SII. No existe una prueba específica para el SII. Sin embargo, el médico puede realizar exámenes para estar seguros que no tiene otras enfermedades. Estos estudios pueden incluir análisis de heces, de sangre y radiografías. El médico también puede practicarle un estudio llamado sigmoidoscopia o colonoscopia. La mayoría de las personas con diagnóstico de SII pueden controlar sus síntomas con dieta, manejo del estrés y medicinas.

A.3.4 Tratamientos para el cáncer colorectal

Este documento trata principalmente sobre la cirugía láser colonoscópica. Los tipos de cirugía que se usan en el tratamiento contra el cáncer de colon y de recto son algo diferentes de manera que se describen por separado. [Www03] [Www04]

A.3.4.1 Cirugía de colon

La cirugía es a menudo el principal tratamiento para el cáncer de colon sobre todo en los estadios iniciales de la enfermedad.

A.3.4.1.1 Colectomía abierta

En una colectomía se extirpa parte del colon, así como los ganglios linfáticos adyacentes. Si la cirugía se realiza a través de una sola incisión en el abdomen se le llama colectomía abierta.

Durante este procedimiento, el cirujano hará una incisión en el abdomen. Por lo general, se extirpa de un cuarto a un tercio del colon, aunque se puede

remover más o menos dependiendo de la localización y el tamaño exacto del cáncer. Luego se reconectan las secciones restantes del colon, posteriormente se extirpan los ganglios linfáticos adyacentes.

A.3.4.1.2 Colectomía asistida por laparoscopia

Es el método más novedoso que se emplea actualmente y puede ser una opción para algunos cánceres en etapas más tempranas. En lugar de hacer una incisión grande en el abdomen, el cirujano hace varias incisiones más pequeñas.

Luego se insertan instrumentos largos y especiales a través de estas incisiones para extirpar parte del colon y los ganglios linfáticos. Uno de los instrumentos, llamado laparoscopio, tiene una pequeña cámara de video en el extremo, lo que permite que el cirujano pueda observar el interior del abdomen.

A.3.4.1.3 Polipectomía y escisión local

Es posible extirpar algunos cánceres de colon en sus etapas iniciales, o pólipos, mediante cirugía a través de un colonoscopio. Cuando esto se realiza, el cirujano no tiene que hacer un corte en el abdomen. La escisión local extirpa los tumores superficiales y una pequeña cantidad del tejido vecino.

A.3.4.2 Tratamientos no quirúrgicos

En caso de que la cirugía no sea una opción, existen tratamientos que combaten la metástasis y permiten destruir los tumores sin necesidad de llevar a cabo una cirugía.

A.3.4.2.1 Ablacion por radiofrecuencia

La ablación por radiofrecuencia utiliza ondas radiales de alta energía para destruir los tumores. Una sonda delgada parecida a una aguja se coloca en el tumor a través de la piel utilizando como guía una CT o una ecografía. Entonces se pasa una corriente eléctrica a través del extremo de la sonda, lo que libera ondas radiales de alta frecuencia que calienta el tumor y destruye las células cancerosas.

A.3.4.2.2 Criocirugía

La criocirugía destruye un tumor mediante congelación con una sonda de metal. La sonda es guiada a través de la piel hasta alcanzar el tumor usando una ecografía. Luego se pasan gases muy fríos a través de la sonda para congelar el tumor, lo que destruye las células cancerosas. En comparación con otras técnicas de ablación, este método puede tratar tumores más grandes.

A.4 Anatomía e histología del estómago

El Estomago es la primera parte del sistema digestivo humano, su funcione mantener el bolo alimenticio de glútido hasta que este se dirige al intestino. El estómago es una prolongación del tubo digestivo de aproximadamente 10 cm, dependiente del individuo, y se sitúa por debajo del esófago. Se distinguen varias partes dentro del estómago, que nombradas de arriba abajo son: esófago, cardias, fundus, cuerpo, antro y píloro duodeno.ç

El estómago contiene en su interior los jugos gástricos que son producidos por glándulas situadas en una de las capas superficiales de este y que están compuestos de moco, ácido clorhídrico y enzimas digestivas. Este líquido es el responsable del proceso de digestión. La composición histológica del órgano se describirá en el apartado siguiente, pero a grandes rasgos el estómago está compuesto por unas capas mucosas y de glándulas y una capa muscular que

mantiene la cohesión del órgano y es la responsable de los movimientos perristáticos que empujan el bolo alimenticio hacia el intestino.

A.4.1 Histología del estómago

Las capas en las que se desglosa la estructura de las paredes del estomago se puede clasificar, desde la superficie hacia el interior, de la siguiente manera:

Primero una túnica mucosa que presenta pliegues, crestas y criptas micrométricas como se puede apreciar en la Figura A.2. Esta primera capa, a su vez, puede desglosarse en:

- Epitelio superficial, que produce una gruesa capa de moco gastrico.

-Lamina propia de la mucosa:Un tejido conectivo laxo con glándulas secretoras de mucus y enzimas.

-Lamina muscular de la mucosa o *muscularis mucosa*, una fina capa de fibras musculares. Inmediatamente por debajo esta la túnica submucosa, que es un tejido conjuntivo moderadamente denso donde se encuentran los vasos sanguíneos y linfaticos, asi como las terminaciones nerviosas. Consta también de células que producen moco, acido clorhídrico y enzimas digestivas. Lo siguiente que nos encontramos es una túnica muscular, o *muscularis propria o externa,* compuesta por tres capas de musculo liso que se disponen de distinta forma:

Interna u oblicua, medio o circular, y externa o longitudinal. De esta forma proporcionan consistencia al estomago.

Por último, la túnica serosa, tejido conectivo laxo tapizado por una capa epitelial llamada mesotelio, que envuelve todo el estómago.

En la Figura A.2 puede apreciarse un corte trasversal de la pared estomacal, donde se distinguen todas las capas antes citadas.

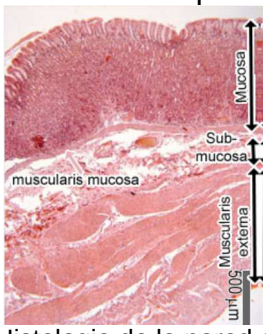


Figura A.2. Histologia de la pared estomacal [HISGUI].

Es importante destacar que, de cara a este trabajo, se van a considerar únicamente dos capas: mucosa y muscular, debido a que son las más relevantes bajo el punto de vista óptico [HISGUI]. En la Tabla A.1 se dan los grosores aproximados de las dos capas, que son los que utilizaremos como parámetros de configuración del software *mcml.*

Capa	Grosor
Túnica mucosa	$\approx 1\ mm$
Muscularis propia	$\approx 1.2\ mm$

Tabla A.1. Medidas de las capas mucosa y muscular [HISGUI].

A.4.2 Propiedades ópticas del estomago

Para obtener resultados precisos mediante Monte Carlo es importante conocer y adecuar los parámetros derivados de la morfología, estructura y composición de los tejidos en cuestión. En nuestro caso, el estómago humano presenta una serie de capas de tejidos de diferente naturaleza y propiedades ópticas que debemos representar mediante una exhaustiva selección en los parámetros del software, tales como las propiedades y grosor de cada capa, el número de capas o el umbral de ablación.

Todo ello teniendo en cuenta que se ha empleado un láser Nd:YAG operando en una longitud de onda de *1064 nm.*

En la Tabla A.2 se encuentran recogidos los datos correspondientes a índices de refracción, coeficientes de absorción y esparcimiento, y anisotropía de esparcimiento [Vod2003]. Todos ellos para una longitud de onda de *1064 nm*. Todos estos parámetros se utilizan en el archivo de configuración que se introduce en el *mcml*.

Capa	n	$\mu_a(cm^{-1})$	$\mu_s(cm^{-1})$	g
Túnica mucosa	1.38	2.8	732	0.91
Muscularis propria	1.39	3.3	29.5	0.87

Tabla A.2. Propiedades ópticas de las capas del estómago.

A.4.3 Patologías de interés

En cuanto a las patologías hablaremos, en líneas generales, de ulceras gástricas y cáncer gástrico. No es de nuestro interés describir la sintomatología o fisiología de estas, sino ser capaces de modelar su presencia en las paredes estomacales con el fin de realizar los análisis predictivos oportunos.

A.4.3.1 Caso de úlcera gástrica

Una úlcera de estómago, o úlcera péptica, es una lesión en la túnica mucosa del estómago causada generalmente por una inflamación que merma la protección de la mucosa frente a los ácidos aquí presentes. Esta patología suele presentarse en forma de cráter en la zona afectada y presenta una escasa o nula tendencia a la cicatrización, razón por la cual se interviene.

Las principales causas de formación son: la infección bacteriana por *Helicobacter pylori*, el uso prolongado de ciertos medicamentos e incluso por tumores en el estómago o el páncreas.

El principal problema de una ulcera péptica son las posibles complicaciones que puede presentar, como la hemorragia digestiva, la perforación total de la pared gástrica, obstrucción pilórica debido a la inflamación y la penetración a órganos colindantes. Todas ellas pueden ser mortales para el individuo. En la parte derecha de la Figura A.3 puede apreciarse la úlcera y la inflamación adyacente.

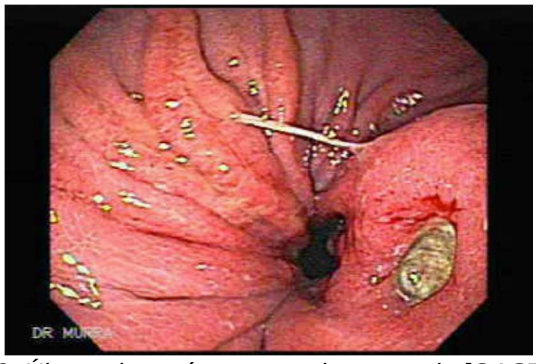


Figura A.3. Úlcera de estómago con hemorragia [GASTROLAB].

A.4.3.2 Caso de adenoma de estómago

Aproximadamente entre el 90% y 95% de los cánceres del estómago son adenocarcinomas. Cuando se emplean los términos cáncer de estómago o cáncer gástrico casi siempre se refieren a un adenocarcinoma. Esta es la razón por la que centraremos la atención en este tipo de patologías en este trabajo. Estos cánceres se originan en las células que forman la capa más interna del estómago, la mucosa [CANCERG].

El cáncer gástrico es una patología que se forma lentamente en el estómago y que es difícil de diagnosticar, ya que tiene síntomas muy similares a otras dolencias del estómago. Esto provoca que la mayoría de casos que los médicos se encuentran, estén en un estado muy avanzado. De nuevo la infección bacteriana por Helicobacter pylori es uno de los causantes de esta enfermedad, si bien está demostrada cierta predisposición genética hereditaria. Una de las peores complicaciones de este cáncer es que puede alcanzar los nodos linfáticos situados en la túnica submucosa y extenderse así a otros órganos del cuerpo a través de la sangre (metástasis). Una de las terapias alternativas a la cirugía abierta es la ablación del tumor mediante endoscopia, que presenta la ventaja de una alta precisión y la coagulación directa del tejido adyacente al tumor, que ha podido penetrar lo suficiente como para alcanzar los vasos sanguíneos.

La endoscopia permite observar las anomalías en las paredes del estómago y detectar el cáncer, pero en ocasiones es difícil distinguirlo, sobre todo en fases tempranas, porque puede presentarse de forma muy similar a una úlcera péptica. Cuando se encuentra más avanzado, puede presentar oscurecimiento superficial como se muestra en la Figura A.4.

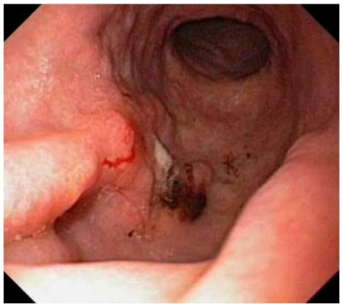


Figura A.4. Fotografía de un adenocarcinoma gástrico tomada a través de un endoscopio [GASTROLAB].

A.4.4 Modelado de los experimentos

En este apartado se trata cómo modelar el escenario del experimento para ajustarlo en la medida de lo posible a las condiciones que nos encontraríamos en una endoscopia real, centrándonos tan solo en aquellos factores que influyen al transporte de la luz desde el endoscopio y a través de los tejidos y a aquellos que influyan en la determinación de los umbrales de coagulación o ablación en los tejidos de las paredes del estómago. Los parámetros que se modelan serán las dimensiones, propiedades ópticas y térmicas de cada una de las túnicas gástricas, los cuales se obtuvieron de manuales o publicaciones basadas en la experimentación y toma de imágenes.

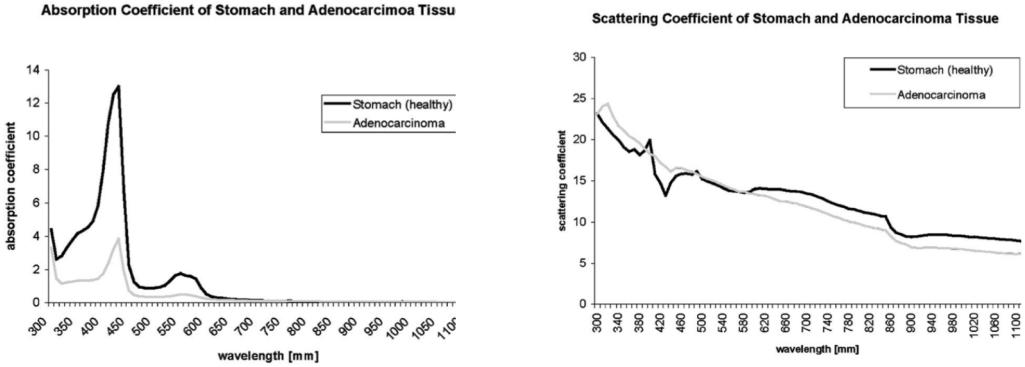
A.4.4.1 Caso de úlcera gástrica

Para modelar el escenario de una ulcera péptica, simplemente se suponen las dos capas del estómago con las propiedades ópticas conocidas. También se tiene en cuenta que la úlcera provoca una depresión en el tejido y, según la profundidad de esta, debemos reducir dicho grosor del grosor de la primera capa. Los parámetros de configuración del medio se muestran en la tabla inferior. Para este trabajo, se supone una ulcera péptica avanzada que alcanza una profundidad total de *1 mm* [GASTLAB]. Lo que se pretende con estas simulaciones es observar, para parámetros específicos de la fuente, el rango de irradiancias que aparece en las capas de tejido, determinando si son inefectivas, adecuadas o excesivas. Para ello tomaremos el umbral de coagulación de $200 W\ cm^2$ [Jof2011].

Se considera adecuada aquella combinación de parámetros del láser, potencia entregada y radio del haz, que consigan la coagulación superficial a la profundidad de la ulcera, sin dañar el tejido subyacente

A.4.4.2 Caso de adenoma de estómago

Al igual que en el caso anterior, se clasificaran los resultados obtenidos de variar los parámetros de la fuente, en inefectivos, adecuados o excesivos. Para modelar este escenario, se debe introducir la geometría del tumor desde la superficie hasta la profundidad que este alcance. Y para ello, debemos conocer las propiedades ópticas de este tipo de formaciones, en concreto de un adenocarcinoma. En nuestro caso, se extrapolan desde las Figuras A.5 y A.6, para una longitud de onda de *1064 nm* [Hol2007].



Figuras A.5 y A.6. Coeficientes de absorción (izquierda) y esparcimiento (derecha) de un estomago sano y un adenocarcinoma [Hol2007].

Se considera adecuada aquella combinación de parámetros del láser que consiga la ablación total a la profundidad hasta la que llega el tumor, más un pequeño margen por seguridad. El umbral de ablación, en este caso, es de aproximadamente 5 J/cm^2 [GASTLAB]. Por tanto, a efectos del análisis, la referencia que se debe tomar es la de la energía que entrega la fuente en relación a la fluencia obtenida a las distintas profundidades. El tumor modelado del tipo *adenocarcinoma* se encuentra embebido en la pared estomacal, denominado en este trabajo como *adenocarcinoma superficial*. La profundidad máxima del *adenocarcinoma superficial* va a ser de *0.8 mm* y por tanto no llega a la capa muscular. Para el escenario se supone, además, que el cirujano considera adecuado ablacionar un margen de seguridad adicional de *0.2 mm*. Es decir, que la profundidad objetivo de ablación es de *1 mm*. En Tabla A.3 se expresan las propiedades ópticas del carcinoma modelado y que se han obtenido del articulo [Hol2007].

Capa	n	$\mu_a(cm^{-1})$	$\mu_s(cm^{-1})$	g
Adenocarcinoma	1.38	0.1	65	0.9

Tabla A.3: Propiedades ópticas del adenocarcinoma

Publicaciones

A continuación se refieren las contribuciones más relevantes relacionadas con los diferentes capítulos del trabajo de tesis, así como otras contribuciones menos relacionadas con la tesis. Se incluyen publicaciones en revistas, nacionales e internacionales, así como publicaciones en actas de congresos internacionales y nacionales de especial relevancia.

Relacionadas con el trabajo de tesis

- M. L. Pelayo-Fernández, F. Fanjul-Vélez, J. L. Arce-Diego, “Analysis of optical radiation ablation and thermal effects in colonoscopic surgery”, Optics Communications (en revisión).

- M. L. Pelayo-Fernández, F. Fanjul-Vélez, P. A. Valero-Díaz, I. Salas-García, J. L. Arce-Diego, “Laser surgery planning in gastrointestinal neoplasms by means of predictive modeling”, Óptica Pura y Aplicada (en revisión).

- M. L. Pelayo-Fernández, F. Fanjul-Vélez, I. Salas-García, M. Zverev, J. L. Arce-Diego, “Laser dosimetry planning tool for colonoscopic tumor resection”, Proceedings of SPIE, Photonics West Bios 2016 (en publicación).

- M. L. Pelayo Fernández, F. Fanjul Vélez, I. Salas García, A. Hernández González, J. L. Arce Diego, “Analysis of radiation parameters to control the effect of Nd:YAG láser surgery on gastric malignancies”, Proceeding of SPIE 9542, Medical Laser Applications and Laser-Tissue Interactions VII, 95420K (2015).

- M. L. Pelayo-Fernández, F. Fanjul-Vélez, P. A. Valero-Díaz, I. Salas-García, J. L. Arce-Diego, “Planificación de cirugía láser endoscópica para el tratamiento optimizado de tumores de colon”, actas del Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica, CASEIB 2015, Madrid (2015).

- M. L. Pelayo Fernández, F. Fanjul Vélez, P. Á. Valero Díaz, I. Salas García and J. L. Arce Diego, “**“**Cirugía láser en neoplasias gastrointestinales: estudio y planificación**”,** actas de la Reunión Nacional de Optoelectrónica 2015, OPTOEL 2015, Salamanca (2015).

- N. Ortega Quijano, F. Fanjul Vélez, I. Salas García, M. L. Pelayo Fernández, J.L. Arce Diego,“Análisis del acoplo en endoscopios flexibles basados en agrupaciones de fibras ópticas”, Óptica pura y aplicada 43(1), 31-35 (2010).

- J. L. Arce Diego, F. Fanjul Vélez, N. Ortega Quijano, M. L. Pelayo Fernández, J. González-García, P. Zorrilla de la Fuente,“Optium design of optical fiber budles for medical imaging”, *Proceeding of SPIE* 6734, Laser Technologies for Medicine, 673405 (2007).

Otras publicaciones menos relacionadas con el trabajo de tesis

- *María L. Pelayo Fernández, José L. Arce Diego, D. Pereda Cubián, O. Ormachea, O. G. Romanov, A. L. Tolstik, "*Liquid-level sensor based in láser feedbak interferometry for oil tanks applications**",** *Proceeding of SPIE* 6180, Photonics, Devices, and Systems III, 61800C (2006).

Proyectos de investigación relacionados con la tesis

Título del proyecto: Aplicación de técnicas ópticas a la caracterización y el tratamiento de tejidos biológicos (TEC2006-06548)
Entidad financiadora: Ministerio de Educación y Ciencia, Plan Nacional de I+D+I
Entidades participantes: Universidad de Cantabria, Universidad Estatal de Bielorrusia
Duración, desde: Octubre 2006 hasta: Septiembre 2009
Investigador responsable: José Luis Arce Diego

Título del proyecto: Estudio de las propiedades ópticas y magnéticas del ZnO impurificado con metales de transición y sus aplicaciones en biomedicina (MAT2012-38664-C02-01)
Entidad financiadora: Ministerio de Economía y Competitividad, Plan Nacional de I+D+I
Entidades participantes: Universidad de Cantabria, Universidad de Valencia
Duración, desde: Enero 2013 hasta: Diciembre 2015
Investigador responsable: Rafael Valiente Barroso

Título del contrato/proyecto: Estudio comparado de la planificación personalizada del tratamiento de enfermedades neurodegenerativas mediante técnicas de estimulación magnética y óptica mínimamente invasivas en el ámbito clínico como alternativa a las técnicas convencionales
Tipo de contrato: Artículo 83
Empresa/Administración financiadora: Fundación San Cándido
Entidades participantes: Universidad de Cantabria
Duración, desde: Abril 2014 hasta: Septiembre 2014
Investigador responsable: José Luis Arce Diego

Título del proyecto: Diseño y desarrollo de un sistema de cirugía guiada láser con discriminación selectiva de tejidos
Entidad financiadora: Ministerio de Economía y Competitividad, Retos de Colaboración 2015
Entidades participantes: DENEB Medical S.L., Universidad de Cantabria, Centro de Láseres Pulsados (CLPU)
Duración, desde: Octubre 2015 hasta: Marzo 2018
Investigador responsable: DENEB Medical S.L.

Referencias

[Ada1981] M. J. Adams. “An Introduction to Optical Waveguides“.

[Alb1994] Albagli, D.; Dark, M.; Perelman, L. T.; von Rosenberg, C.; Itzkan, I.; Feld, M. S. Opt. Lett. 1994, 19, 1684.

[Alb1994b] Albagli, D.; Dark, M.; von Rosenberg, C.; Perelman, L.; Itzkan,I.; Feld, M. S. Med. Phys. 1994, 21, 1323.

[Ale1993] Alexiades V and Solomon AD. Mathematical modeling of melting and freezing processes.Hemisphere Publishing, Washington (1993).

[Apf1972] Apfel, R. E. Nature Phys. Sci. 1972, 238, 63.

[Ash1995] Ashley, J., Welch, M. Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue. First Edition. Plenum Press, New York, 1995

[And1983] R. R. Anderson and J. A. Parrish, “Selective photothermolysis: Precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation,” *Science*, vol.220, pp. 524–527, 1983.

[And1984] D. A. Anderson, J. C. Tannehill, R. H. Pletcher, Computational Fluid Mechanics and Heat Transfer, McGraw-Hill, New York (1984).

[Arc2007] J.L. Arce-Diego, F. Fanjul-Velez, N. Ortega-Quijano, M. L. Pelayo-Fernandez, J. Gonzalez-Garcia, P. Zorrilla de la Fuente. “Optimum Design o f Optical Fiber Bundles for Medical Imaging”. International Conference on Lasers, Applications, and Technologies 2007: Laser Technologies for Medicine. Proceedings of SPIE, Vol.6734, Aug.2007

[Arc2008] N. Ortega-Quijano, J. L. Arce-Diego y F. Fanjul-Vélez, "Contrast limiting factors of optical fiber bundles for flexible endoscopy", Proc. SPIE 7138, 71380H1-71380H6 (2008).

[Ark1994] [H. Arkin, L. X. Xu, K. R. Holmes, Recent developments in modelling heat transfer in blood perfused tissues, IEEE Transactions on Biomedical Engineering 41 (2), 97-107 (1994).

[Asg2008] American Society for Gastrointestinal Endoscopy “Mucosal ablation devices” Gastrointestinal Endoscopy 68 (6), 1031-1042, 2008.

[Asg2013] ASGE: Practice Guidelines. Gastrointestinal Endoscopy 77 (3): 328-334, 2013.

[Aza2010] J. Azam, A. Caperon, C. A. Lawson, A. Gough “Medical versus laser therapy for gastric antral vascular ectasia” Arthritis Rheum. 62(11), 3517, 2010.

[Bas2014] Bashkatov AN, Genina EA, Kochubey VI, Rubtsov VS, Kolesnikova EA, Tuchin VV. Optical properties of human colon tissues in the 350 - 2500 nm spectral range. *Quantum Electronics*, vol 44, sup 8, 2014, pp 779-784

[Bau2000] Bauerle, D. Laser Processing and Chemistry; Springer: Berlin,2000.

[Blo1974] N. Bloembergen, “Laser-induced electric breakdown in solids,” IEEE J. Quantum Electron, vol QE-10, pp 375.386, 1974.

[Bor1993] Bor, Z.; Hopp, B.; Ra´ cz, B.; Szabo´, G.; Ratkay, I.; Su¨ veges, I.;Fu¨ st, A.; Mohay, J. Refract. Corneal Surg. (Suppl.) 1993, 9, S111.

[Bow1985] Bowman HF. Estimation of tissue blood flow. In: A Shitzer and RC

Eberhart (eds) Heat transfer in medicine and biology. Plenum, New York pp. 193–230 (1985).

[Bre1995] Brennen, C. E. Cavitation and Bubble Dynamics; Oxford University Press: Oxford, 1995.

[Bus1968] Bushnell, J. C.; McCloskey, D. J. J. Appl. Phys. 1968, 39, 5541.

[Cal1985] Callen, H. B. Thermodynamics and an Introduction to Thermostatistics;John Wiley & Sons: New York, 1985.

[CANCERG] *National Cancer Institute*. *www.cancer.gov*.

[Car1964] Carome, E. F.; Clark, N. A.; Moeller, C. E. Appl. Phys. Lett. 1964,4, 95.

[Car1959] Carslaw, H. S.; Jaeger, J. C. Conduction of Heat in Solids, 2nd ed.; Oxford University Press: Oxford, 1959

[Cha1992] Charney CK. Mathematical models of bioheat transfer. Adv. Heat Trans., 22:19–156 (1992).

[Cha1985] Chato JC. Measurement of thermal properties of biological materials. In: A. Shitzer and RC Eberhart (eds) Heat transfer in medicine and biology. Plenum, New York pp. 167–192 (1985).

[Con1996] R. Conde, C. Depeursinge, B. Gisin, N. Gisin y B. Groebli, "Refractive index profile and geometry measurements in multicore fibres", Pure Appl. Opt. 5, 269–274 (1996)

[Coo1971] Cooper TE and Trezck GJ. Correlation of thermal properties of some human tissues with water content. Aerospace. Med., 42:24–27 (1971).

[Cra1984] Crank J. Free and moving boundary problems. Clarendon, Oxford (1984).

[Cro1987] Cross, F. W.; Al-Dhahir, R. K.; Dyer, P. E.; MacRobert, A. J.Appl. Phys. Lett. 1987, 50, 1019

[Cro1988] Cross, F. W.; Al-Dhahir, R. K.; Dyer, P. E. J. Appl. Phys. 1988,64, 2194

[Cum1992] Cummings, J. P.; Walsh, J. T. Proc. SPIE 1992, 1646, 242.

[Cum1993] Cummings, J. P.; Walsh, J. T. Appl. Opt. 1993, 32, 494.

[Dha1990] Al-Dhahir, R. K.; Dyer, P. E.; Zhu, Z. Appl. Phys. B 1990, 51,81.

[Deb1996] Debenedetti, P. Metastable Liquids: Concepts and Principles; Princeton University Press: Princeton, NJ, 1996.

[Dew2003] Dewhirst, M. W., Viglianti, B. L., Lora-Michiels, M., Hanson M., Hoopes, P. J., *Taylor and Francis Healthsciences* 19, 267-294 (2003).

[Dia2002] S.H. Díaz, G. Aguilar, R. Basu, E. Lavernia y B.J.F. Wong, “Modeling of the Thermal Response of Porcine Cartilage to Laser Irradiation”, *SPIE* 4617(2002), 1605-7422.

[Dil2004] Diller KR, Valvano JW, and Pearce JA. Bioheat transfer. In: Kreith F and Y Goswami (eds) CRC handbook of mechanical engineering. CRC Press, Boca Raton, FL (2004).

[Din1991] Dingus, R. S.; Scammon, R. J. Proc. SPIE 1991, 1427, 45.

[Doc1988] Docchio, F.; Regondi, P.; Capon, M. R. C.; Mellerio, J. Appl. Opt. 1988, 27, 3661.

[Duc1991] Duck FA. Physical properties of tissue: A comprehensive reference book. Academic, London (1991).

[Dun2006] B. J. Dunkin, J. Martin, P. A. Bejarano, et al. “Thin-layer ablation of human esophageal epithelium using a bipolar radiofrequency balloon device” Surg Endosc 20, 125-30, 2006.

[Dye1985] Dyer, P. E.; Sidhu, J. J. Appl. Phys. 1985, 57, 1420

[Dye1990] Dyer, P. E.; Al-Dhahir, R. K. Proc. SPIE 1990, 1202, 46.

[Eck1959] Eckert ERG and Drake RM Jr. Heat and mass transfer. McGraw-Hill, New York, 2nd edition (1959)

[Emm1976] Emmony, D. C.; Geerken, B. M.; Straaijer, A. Infrared Phys.1976, 16, 87.

[Fai1998] J. D. Faires e I. Burden, *Numerical Methods*, Brooks/Cole Publishing Company, USA, 1998.

[Fan2003] F. Fankhauser, S. Kwasniewska “Lasers in Ophthalmology—Basic, Diagnostic, and Surgical Aspects: A Review” The Hague, The Netherlands: Kugler, 2003.

[Fan2004] Fang, Q. and Hu, X. H., “Modeling of skin tissue ablation by nanosecond pulses from ultraviolet to near-infrared and comparison with experimental results,” IEEE J. Quantum Electron. 40, 69–77 (2004).

[Fan2008] Félix Fanjul-Vélez, Noé Ortega-Quijano, José Ramón Solana-Quirós,José Luis Arce-Diego, Estudio comparado de modelos de daño térmico en el tratamiento óptico de tejidos biológicos.

[Fan2009] Félix Fanjul-Vélez, Noé Ortega-Quijano, José Ramón Solana-Quirós, José Luis Arce-Diego Thermal Damage Analysis in Biological Tissues Under Optical Irradiation: Application to the Skin. Int J Thermophys (2009) 30:1423–1437

[Fan2009b] Félix Fanjul-Vélez, Oleg G.Romanov, José Luis Arce-Diego, et. Al. [Efficient 3D numerical approach for temperature prediction in laser irradiated biological tissues] (2009), Computers in Biology and Medicine 39

[Fan2013] Fanjul-Vélez F, Blanco-Gutiérrez A, Salas-García I, Ortega-Quijano N, Arce-Diego JL 2013 Predictive analysis of optical ablation in several dermatological tumoral tissues Proceedings of SPIE 8803 8803R1

[Fan2015] F. Fanjul-Vélez, I. Salas-García, J. L. Arce-Diego “Analysis of laser surgery in non-melanoma skin cancer for optimal tissue removal” Laser Physics 25, 025606 (8pp), 2015.

[Fre1955] Frenkel, I. I. Kinetic theory of liquids; Dover Publications: New York, 1955.

[Fre1990] Frenz, M.; Zweig, A. D.; Romano, V.; Weber, H. P.; Chapliev, N.I.; Silenok, A. S. Proc. SPIE 1990, 1202, 22.

[Fre1989] Frenz, M.; Romano, V.; Zweig, A. D.; Weber, H. P.; Chapliev, N.I.; Silenok, A. V. J. Appl. Phys. 1989, 66, 4496

[Gar1985] Garrison, B. J.; Srinivasan, R. J. Appl. Phys. 1985, 57, 2909.

[GASTLAB] *The Gastrointestinal Endoscopy Site. www.gastrolab.net*

[Gel1996]. Geller, C. J. Gostout, R. K. Balm “Development of hyperplastic polyps following laser therapy for watermelon stomach” Gastrointest Endosc 43(1), 54–6, 1996.

[Gib1961] Gibbs, J. W. The Scientific Papers of J. Willard Gibbs, Volume 1, Thermodynamics; Dover Publications: New York, 1961.

[Gor1985] Gorodetsky, G.; Kazyaka, T. G.; Melcher, R. L.; Srinivasan, R.Appl. Phys. Lett. 1985, 46, 828

[Gor2013] T. McGorisk et al. “Radiofrequency ablation for refractory gastric vascular ectasia” Gastrointestinal Endoscopy 78 (4), 584-588, 2013.

[Gra1988] Grady, D. E. J. Mech. Phys. Solids 1988, 36, 353.

[Gus1993] Gusev, V. E.; Karabutov, A. A. Laser Optoacoustics; American Institute of Physics: New York, 1993.

[Hib1991] Hibst, R.; Kaufmann, R. Lasers Med. Sci. 1991, 6, 391.

[Hib1996] Hibst, R. Technik, Wirkungsweise und medizinische Anwendungen von Holmium- und Erbium-Lasern; Ecomed: Landsberg, 1996.

[HISGUI] *The Histology Guide. Faculty of Biological Sciences.University of Leeds. (www.histology.leeds.ac.uk)*

[Hol2007] *Optical properties of adenocarcinoma and squamous cell of the gastroesophageal junction. Christoph Holmer, Kai S.Lehmann, Jana Wanken, Christoph Reissfelder, Andre Roggan, Gerhard Mueller, Heinz J.Buhr and Joerg-- ‐ eter Ritz. 2007.*

[Hoy2014] C.L. Hoy, O. Ferhanoglu, M. Yildirim, K. H. Kim, S. S. Karajanagi, K. M. C. Chan, J. B. Kobler, S. M. Zeitels, A. Ben-Yakar “Clinical Ultrafast Laser Surgery: Recent Advances and Future Directions” IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics 20(2), 2014.

[Hui2008] Huilan Ao, Da Xing, Huajiang Wei, Huaimin Gu, Guoyong Wu and Jianjun Lu, et. Al. [Thermal coagulation-induced changes of the optical properties of normal and adenomatous human colon tissues *in vitro* in the spectral range 400–1100 nm] (2008), PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY 53, 2197-2206

[Hux2001] Hu XH, Fang Q, Cariveau MJ, Pan X, Kalmus GW 2001 Mechanism study of porcine skin ablation by nanosecond laser pulses at 1064, 532, 266, and 213 nm IEEE Journal of Quantum Electronics 37 322-328

[Inc1996] F. P. Incropera, D. P. De Witt, Fundamentals of heat and mass transfer, Wiley & Sons, New York (1996).

[Ish2002] Ishihara, M.; Arai, T.; Sato, S.; Morimoto, Y.; Obara, M.; Kikuchi, M. Lasers Surg. Med. 2002, 30, 54.

[Jac1989] Steven L. Jacques. “Time-Resolved Reflectance Spectroscopy in Turbid Tissues”. IEE. Translactions on Biomedical Engineering. Vol.36, no12, pp.1155-1161, Dec.1989.

[Jac1991] Jacques, S. L.; Gofstein, G. Proc. SPIE 1991, 1427, 63.

[Jen1997] D. M. Jensen, G. A. Machicado “Colonoscopy for diagnosis and treatment of severe lower gastrointestinal bleeding. Routine outcomes and cost analysis” Gastrointest Endosc Clin North Am 7, 477-98, 1997.

[Jof2011] *Stephen N.Joffe y Yanao Oguro.Advances in ND:Yag Laser Surgery. 2011.*

[Jun2005] J. C. Junqueira and J. Carneiro, Basic histology (McGraw-Hill Medical, 2005)

[Kat1993] A. Katzir, Lasers and Optical Fibers in Medicine, Academic Press (1993).

[Kaw1982] Kawamura, Y.; Toyoda, K.; Namba, S. Appl. Phys. Lett. 1982,40, 374.

[Ken1983] McKenzie, A., How far does thermal damage extend beneath the surface of CO2 laser incisions?, L. Phys. Med. Biol. 1983, 28, 905.

[Ken1986] McKenzie, A., A three-zone model of soft-tissue damage by a CO2 laser, L. Phys. Med. Biol. 1986, 31, 967.

[Ken1989] McKenzie, A., An extension of the three-zone model to predict depth of tissue damage beneath Er:YAG and Ho:YAG laser excisions , L. Phys. Med. Biol. 1989, 34, 107

[Kon1994] Könz, F.; Frenz, M.; Pratisto, H.; Weber, H. P.; Lubatschowski,H.; Kermani, O.; Ertmer, W.; Altermatt, H. J.; Schaffner, T. Proc.SPIE 1994, 2077, 78.

[Lai1990] L. Laine "Bipolar/multipolar electrocoagulation" Gastrointest Endosc 36, S38-41, 1990.

[Loe1996] Loesel FH, Niemz MH, Bille JF, Juhasz T. Laser-Induced Optical Breakdown on Hard and Soft Tissues and Its Dependence on the Pulse Duration: Experiment and Model. *IEEE Journal of Quantum Electronics*, vol 32, 1996, pp 1717-1722.

[Maj1999] Majaron, B.; Plestenjak, P.; Lukac, M. Appl. Phys. B 1999, 69,71.

[Mar1974] Martynyuk, M. M. Sov. Phys. Technol. Phys. 1974, 19, 793.

[Mar1977] Martynyuk, M. M. Combust. Explos. Shock Waves 1977, 13, 178.

[Mio1995] Miotello, A.; Kelly, R. Appl. Phys. Lett. 1995, 67, 3535

[Mio1996] Miotello, A.; Kelly, R. Appl. Phys. A 1999, 69, S67.

[Moh2005] Y. Mohammed y J.F. Verhey, "A finite element method model to simulate laser interstitial thermo therapy in anatomical inhomogeneous regions", *BioMedical Engineering OnLine* 2005, 4:2 doi:10.1186/1475-925X-4-2.

[Mor1947] Moritz, A. R., Henriques, F. C., *American Journal of Pathology* 23, 695–

[Mor2004] J. Moore y G. Zouridakis, Biomedical technology and devices handbook, CRC Press (2004).

[Mug2012] N. Muguruma, K.i Okamoto, T. Kimura, K. Kishi, T. Okahisa, S. Okamura, T. Takayama "Endoscopic ablation therapy for gastro intestinal superficial neoplasia" Digestive Endoscopy 24, 139–149, 2012.

[Nah2002] Nahen, K.; Vogel, A. J. Biomed. Opt. 2002, 7, 165.

[Nah2002b] Nahen, K. Akustische Online-Kontrolle der Infrarot-Photoablation biologischer Gewebe; Der Andere Verlag: Osnabru¨ ck, 2002.

[Noa1997] Noack, J.; To¨nnies, R.; Hohla, C.; Birngruber, R.; Vogel, A.Ophthalmology 1997, 104, 823.

[Nie1996] Niemz Markolf H., *Tissue Interactions: Fundamentals and Applications*, Springer-Verlag, Berlin, 1996

[Nie2004] M. H. Niemz, "Laser-Tissue Interactions Fundamentals and Applications", Springer, 3ª edición (2004).

[Nor2004] L. Norberto, L. Polese, I. Angriman, F. Erroi "High- energy laser therapy of Barrett's esophagus: preliminary results" World J Surg. 28 (4), 350-4, 2004.

[Nyt2011] The New York Times September 2011 http://www.nytimes.com/2011/09/02/nyregion/dr-william-wolff-94-colonoscopy-co-developer-dies.html?_r=0 2011

[Olm1997] Olmes, A.; Franke, H. G.; Ba¨nsch, E.; Lubatschowski, H.; Raible, M.; Dziuk, G.; Ertmer, W. Appl. Phys. B 1997, 65, 659.

[Ora1995] Oraevsky, A. A.; Jacques, S. L.; Tittel, F. K. J. Appl. Phys. 1995, 78, 1281.

[Ora1996] Oraevsky, A. A.; Jacques, S. L.; Esenaliev, R. O.; Tittel, F. K.Lasers Surg. Med. 1996, 18, 231.

[Ort2002] N. Ortega Quijano, F. Fanjul Vélez, I. Salas García, M. L. Pelayo Fernández, J. L. Arce Diego. Analysis of the crosstalk in flexible endoscopes based on optical fiber bundles. ÓPTICA PURA Y APLICADA – Vol. 35 – 2002

[Ort2008] N. Ortega-Quijano, J. L. Arce-Diego y F. Fanjul-Vélez, "Quality limiting factors of imaging endoscopes based on optical fibre bundles", Proc. SPIE **6991**, 69910U1-69910U8 (2008).

[Ort2008b] N. Ortega-Quijano, J. L. Arce-Diego, and F. Fanjul-Vélez, “Contrast limiting factors of optical fiber bundles for flexible endoscopy,” in *Proceedings of SPIE*, 2008, vol. 7138, pp. 71380H1-71380H6.

[Oss1994] R. H. Ossoff, J. A. Coleman, M. S. Courey, J. A. Duncavage, J. A. Werkhaven, L. Reinisch, “Clinical applications of lasers in otolaryngology—Head and neck surgery” Lasers Surg. Med. vol. 15, 217–248, 1994. [Pal1989] Palmer, B. J.; Keyes, T.; Clarke, R. H.; Isner, J. M. J. Phys.Chem. 1989, 93, 7509.

[Pal1996] Paltauf, G.; Schmidt-Kloiber, H. Appl. Phys. A 1996, 62, 303.

[Pal1999] Paltauf, G.; Schmidt-Kloiber, H. Appl. Phys. A 1999, 68, 525

[Pen1948] Pennes HH. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting forearm. J. Appl.Physiol., 1:88–122 (1948).

[Pol2006] L. Polese, I. Angriman, D. Pagano, M. L. Tenderini, F. Polese, M. Frego, D. F. D’Amico, L. Norberto Laser therapy and surgical treatment in transfusión - dependent patients with upper-gastrointestinal vascular ectasia” Lasers Med Sci 21, 140–146, 2006.

[Pri1986] Prince, M. R.; Deutsch, T. F.; Shapiro, A. H.; Margolis, R. J.; Oseroff, A. R.; Fallon, J. T.; Parrish, J. A.; Anderson, R. R. Proc.Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1986, 83, 7064.

[Pri1987] Prince, M. R.; LaMuraglia, G. M.; Teng, P.; Deutsch, T. F.;Anderson, R. R. IEEE J. Quantum Electron. 1987, 23, 1783.

[Pul1987] Puliafito, C. A.; Stern, D.; Krueger, R. R.; Mandel, E. R. Arch.Ophthalmol. 1987, 105, 1255.

[Raj2005] G. S. Raju, I. Amid, S. Y. Xiao, et al. “Graded esophageal mucosal ablation with cryotherapy, and the protective effects of submucosal saline” Endoscopy 37, 523-6, 2005.

[Ros2012] C. Rosenberg, C.O.M. Hoffmann, B. Mensel, R. Puls, N. Hosten “Laserablation Brauchen wir sie noch?” Radiologe 52, 15–21, 2012.

[Sal2012] I. Salas, F.Fanjul, J. L. Arce, “Influence of the human skin tumor type in Photodynamic Therapy analysed by a predictive model”, International Journal of Photoenergy 2012, 1-9 (2012).

[Sal2014] I. Salas-García, F. Fanjul-Vélez, N. Ortega-Quijano, O. Wilfert, L. Hudcova, J. Poliak, P. Barcik, J. L. Arce-Diego “Analysis of thermal effects in endoscopic nanocarriers-based Photodynamic

Therapy applied to esophageal diseases" Proc. of SPIE 8941, 89410C-1-6, 2014.

[Sar1993] I. R. Sargeant, L. A. Loizou, D. Rampton, et al. "Laser ablation of upper gastrointestinal vascular ectasias" Long term results. Gut 34, 470–5, 1993

[Sig1986] Sigrist, M. W. J. Appl. Phys. 1986, 60, R83.

[Sil2006] Silvia Arenas Avelleira,[Estudio de la interacción opto-térmica en tejidos biológicos], Proyecto fin de carrera (2006)

[Smi1966] D. C. Smith and A. F. Haught, "Energy-loss processes in opticalfrequency gas breakdown," *Phys. Rev. Lett.,* vol. 16, pp. 1085-1088, 1966.

[Sny1972] A. W. Snyder, "Coupled-mode theory for optical fibers", J. Opt. Soc. Am**.** 62(11), 1267-1277 (1972).

[Sny1976] A. W. Snyder y P. McIntyre, "Crosstalk between light pipes", J. Opt. Soc. Am. 66(9), 877-882 (1976).

[Sny1983] Allan W. Snyder and John D. Love. "Optical Waveguide Theory". Chapman & Hall Medical, 1983

[Sri1982] Srinivasan, R.; Mayne-Barton, V. Appl. Phys. Lett. 1982, 41, 576.

[Sri1988] Skripov, V. P.; Sinitsyn, E. N.; Pavlov, P. A.; Ermakov, G. V.;, 1988

[Sri1989] Srinivasan, R.; Braren, B. Chem. Rev. 1989, 89, 1303.

[Spe1990] Spells KE. The thermal conductivities of some biological fluids. Phys. Med. Biol., 5:139–153(1960).

[Stu1995] C. Sturesson y S. Andersson-Engels, "A mathematical model for predicting the temperature distribution in laser-induced hyperthermia. Experimental evaluation and applications", *Phys. Med. Biol.* 40 (1995) 2037-2052.

[Swa2014] E.Swansonet al."Medical and Endoscopic therapues for angiodysplasia and gastric antral vascular ectasia: a systematic review Clinical gastroenterology and Hepatology 12 (4), 571-582, 2014.

[Sta1996] Staveteig, P. T.; Walsh, J. T. Appl. Opt. 1996, 35, 3392.

[Tan2003] E. L. Tanzi, J. R. Lupton, T. S. Alster, "Lasers in dermatology: Four decades of progress" J. Amer. Academy Dermatol. 49, 1–31, 2003.

[Tel1998] Telfair, W. B.; Hoffman, H. J.; Nordquist, R. E.; Eiferman, R. A.Proc. SPIE 1998, 3246, 97.

[Tel2000] Telfair, W. B.; Bekker, C.; Hoffman, H. J.; Yoder, P. R., Jr.;Norquist, R. E.; Eiferman, R. A.; Zenzie, H. H. J. Refract. Surg.2000, 16, 40.

[Ton1997] Tong LS. Boiling heat transfer and two phase flow. Taylor and Francis, Washington, DC(1997).

[Tou1970] Touloukian YS et al. Thermophysical properties of matter: Thermal conductivity, Vo1. 3. IFI/Plenum, New York, pp. 120, 209 (1970).

[Tou1970b] Touloukian YS et al. Thermophysical properties of matter: Thermal conductivity, Vo1. 3. IFI/Plenum, New York, Preface (1970).

[Tou1973] Touloukian YS et al. Thermophysical properties of matter: Thermal diffusivity, Vo1. 10. IFI/Plenum, New York, pp. 15a–42a (1973).

[Tro1983] Trokel, S. L.; Srinivasan, R.; Braren, B. Am J. Ophthalmol. 1983,96, 710

[Tsa1991] H. H. Tsai, J. Smith, B. J. Danesh "Successful control of bleeding from gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) by laser photocoagulation" Gut. 32(1), 93-4, 1991.

[Urs2003] Urs Utzinger, Rebecca R. Richards-Kortum. “Fiber Optic Probes for Biomedical Optical Spectroscopy”. Journal of Biomedical Optics 8(1), pp.121–147, Jan.2003

[Utz2003] U. Utzinger, R. R. Richards-Kortum, “Fiber optic probes for biomedical optical spectroscopy”, Journal of Biomedical Optics 8 (1): 121-47 (2003).

[Val1985] Valvano JW, Cochran JR, and Diller KR. Thermal conductivity and diffusivity of biomaterials measured with self-heated thermistors. Int. J. Thermophys., 6:301–311 (1985).

[Val1987] Valvano JW and Chitsabesan B. Thermal conductivity and diffusivity of arterial wall and atherosclerotic plaque. Lasers Life Sci., 1:219–229 (1987).

[Val1988] Valvano JW. Low temperature tissue thermal properties. Low Temperature Biotechnol.,American Society of Mechanical Engineers Heat Transfer Division, 98:331–346 (1988).

[Vas1991] C. Vassallo, Optical waveguide concepts, Elsevier (1991).

[Ven1994] Venugopalan, V.; Nishioka, N. S.; Mikic´, B. B. Trans. ASME J.Biomech. Eng. 1994, 116, 62.

[Ven1995] Venugopalan, V.; Nishioka, N. S.; Mikic´, B. B. Biophys. J. 1995,69, 1259.

[Ven1996] Venugopalan, V.; Nishioka, N. S.; Mikic´, B. B. Biophys. J. 1996, 70, 2981

[Vil2004] Ana C. Villaro, [Histología Para Estudiantes], Universidad de Navarra, Navarra (2004).

[Vod2003] T. Vo-Dinh, “Biomedical Photonics Handbook”, CRC Press, 2ª edición (2003).

[Vog1999] Vogel, A.; Noack, J.; Nahen, K.; Theisen, D.; Busch, S.; Parlitz,U.; Hammer, D. X.; Noojin, G. D.; Rockwell, B. A.; Birngruber,R. Appl. Phys. B 1999, 68, 271.

[Vog1996] Vogel, A.; Engelhardt, R.; Behnle, U.; Parlitz, U. Appl. Phys. B1996, 62, 173.

[Vog2001] Vogel, A. Optical Breakdown in Water and Ocular Media, and its Use for Intraocular Photodisruption; Shaker: Aachen, 2001.

[Vog2001b] Vogel, A.; Schmidt, P.; Flucke, B. Proc. SPIE 2001, 4257, 184.

[Vog2002] Vogel, A.; Schmidt, P.; Flucke, B. Proc. SPIE. 2002, 4617, 105.

[Vog2003] A.Vogel, V. Venugopalan “Mechanisms of Pulsed Laser Ablation of Biological Tissues” Chem. Rev. 103, 577-644, 2003.

[Wal1989] Walsh, J. T.; Flotte, T. J.; Deutsch, T. F. Lasers Surg. Med. 1989,9, 314

[Wal1989b] Walsh, J. T.; Deutsch, T. F., Er:YAG laser ablation of tissue: Measurement of ablation rates (pages 327–337), Lasers Surg. Med. 1989, 9, 327.

[Wal1991] Walsh, J. T.; Deutsch, T. F., Measurement of Er:YAG laser ablation plume dynamics , Appl. Phys. B 1991, 52, 217.

[Wat2000] J. P. Watson, M. K. Bennett, S. M. Griffin, et al. “The tissue effect of argon plasma coagulation on gastric and esophageal mucosa” Gastrointest Endosc 52, 342-5, 2000.

[Wan1995] Wang L, Jacques SL, Zheng L. MCML - Monte Carlo modelling of light transport in multi-layered tissues. *Computer methods and programs in biomedicine*, vol 47, 1995, pp 131-146

[Wei2005] Wei HJ, Xing D, Wu GY, Gu HM, Lu JJ, Jin Y, Li XY. Differences in optical properties between healthy and pathological human colon tissues using a Ti:sapphire laser: an in vitro study using the Monte Carlo inversion technique. *Journal of Biomedical Optics*, vol 10, sup 4, 2005, pp 044022.

[Wei2005b] Wei HJ, Xing D, Lu JJ, Gu HM, Wu GY, Jin Y. Determination of optical properties of normal and adenomatous human colon tissues in vitro using integrating sphere techniques. *World J Gastroenterol.*, vol 11, sup 16, 2005, pp 2413-9.

[Wel1995] A. J. Welch y M. J. C. van Gemert, *Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue,* Plenum Press, Nueva York, 1995

[Wes2002] A. P. Westom, P. Sharma "Neodymium: yttrium-aluminum garnet contact laser ablation of Barrett's high grade displasia and early adenocarcinoma" Am J Gastroenterol 97 (12), 2998-3006, 2002.

[Wie2015] http://es.wikipedia.org/wiki/Tejido_epitelial

[Wim2015] http://es.wikipedia.org/wiki/Tejido_muscular

[Wis1998] Wissler EH. Pennes' 1948 paper revisited. J. Appl. Physiol., 85:35–41 (1998).

[Xin2008] Ao H, Xing D, Wei H, Gu H, Wu G, Lu J. Thermal coagulation-induced changes of the optical properties of normal and adenomatous human colon tissues in vitro in the spectral range 400–1100 nm. *Physics in Medicine Biology*, vol 53, sup 8, 2008, 2197-2206

[Zha2009] Zhang JZ, Shen YG, Zhang XX 2009 A dynamic photo-thermal model of carbon dioxide laser tissue ablation Lasers in Medical Science 24 329-338

[Zer2014] Michalis N. Zervas and Christophe A. Codemard, "High Power Fiber Lasers: A Review", 2014

[Zwe1991] Zweig, A. D., A thermo-mechanical model for laser ablation, J. Appl. Phys. 1991, 70, 1684.

[Www01] https://es.wikipedia.org/wiki/Endoscopia

[Www02] http://medtempus.com/archives/la-asombrosa-evolucion-del-endoscopio-del-guia-de-luz-de-bozzini-a-la-pildora-arana-i/

[Www03] http://definicion.de/colon/

[Www04] http://centroproctologico.com/las-partes-del-colon/

[Www05] https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ulcerativecolitis.html

[Www06] https://es.wikipedia.org/wiki/Aparato_digestivo

[Www07] http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=66870