



**INAOE**

# **Cálculo de la Distribución de Temperatura en Tejido Biológico Durante la Cirugía Láser**

por

**Noemi Jasmin Salazar Hermenegildo**

Tesis sometida como requisito parcial para  
obtener el grado de

**MAESTRO EN CIENCIAS EN LA  
ESPECIALIDAD DE ÓPTICA**

en el

**Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y  
Electrónica**

Enero 2010

Tonantzintla, Puebla

Supervisada por:

**Dr. Julio Cesar Ramírez San Juan**

Investigador Titular INAOE

©INAOE 2010

El autor otorga al INAOE el permiso de  
reproducir y distribuir copias en su totalidad o en  
partes de esta tesis





# Resumen

El uso de fuentes ópticas en tratamientos médicos para corregir problemas vasculares superficiales, tales como el Port Wine Stain PWS, ha dado un salto cualitativo en los últimos años en la práctica médica. El tratamiento para corregir los problemas vasculares mediante radiación óptica requiere de un estudio previo de la propagación de energía en el medio (tejido biológico), de la distribución de temperatura que da lugar esta energía y, de sobremanera, de los posibles efectos negativos que es susceptible de provocar al tejido. En este trabajo se hace un estudio sobre el efecto térmico que se genera cuando se irradia tejido biológico con luz láser, para ello se divide el trabajo en dos partes. La primera consiste en el desarrollo de un modelo computacional, basado en la ecuación de difusión y la ecuación de transferencia de calor, que permite conocer la distribución de temperatura dentro del tejido biológico después de haber sido irradiado con luz láser. En la segunda parte, una vez conocida la distribución de temperatura, se estudia el efecto de lente térmica generada por la radiación óptica.

En el capítulo uno se da una introducción sobre tejido biológico, y se definen sus propiedades ópticas. Se habla sobre la lesión vascular PWS y el posible tratamiento para corregirla. También se definen los objetivos específicos.

En el capítulo dos se desarrolla la teoría que permite describir el transporte de luz en tejido biológico. Se presenta la ecuación de transporte radiativo y se reduce a la aproximación de difusión. Posteriormente se describen los procesos de transferencia de calor. Finalmente se hace una relación entre la distribución de fotones, que resulta de resolver la ecuación de difusión, y la ecuación de transferencia de calor, que permite obtener la distribución de temperatura en el tejido.

En el capítulo tres se describe la construcción del modelo computacional que resuelve, de manera simultánea, las ecuaciones de difusión y de transferencia de calor para obtener las distribuciones de temperatura.

En el capítulo cuatro se presentan los resultados y se hace un estudio detallado de estos. También se presentan las conclusiones.



# Agradecimientos

Mi más sincero agradecimiento, a todas esas personas que como producto de su trabajo me hicieron llegar los recursos a través de CONACyT para realizar mis estudios de maestría.

Quiero agradecer al Instituto de Física de la Universidade de São Paulo, y en particular al Dr. Mikiya Muramatsu por haberme aceptado en el grupo de Óptica durante mi estancia en dicha universidad.

Agradezco al Dr. Julio Cesar Ramírez por haberme aceptado como su estudiante aun con lo riesgos que eso implicó. Por dirigir este trabajo y sobre todo por el apoyo incondicional que me brindo en todo momento.



Con cariño para mis Padres, Hermanos y  
mi querido Esposo.





# Índice general

<b>Índice general</b>	<b>I</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Tejido Biológico . . . . .	1
1.2. La piel . . . . .	1
1.2.1. Vascularización cutánea . . . . .	1
1.2.2. Sangre . . . . .	3
1.3. Lesiones vasculares . . . . .	3
1.4. Propiedades ópticas de la piel . . . . .	4
1.5. Objetivos específicos . . . . .	7
<b>2. Propagación de luz y transferencia de calor en tejido biológico: modelo matemático.</b>	<b>9</b>
2.1. Introducción . . . . .	9
2.2. Teoría de transporte radiativo . . . . .	9
2.2.1. Cantidades físicas importantes . . . . .	10
2.2.2. Ecuación de Transporte Radiativo . . . . .	12
2.3. Teoría de difusión . . . . .	12
2.3.1. Ecuación de difusión . . . . .	17
2.4. Transferencia de calor . . . . .	18
2.4.1. Ganancia de calor . . . . .	19
2.4.2. Energía térmica almacenada . . . . .	19
2.4.3. Transferencia de calor . . . . .	19
2.5. Ecuación de biocalor . . . . .	22
<b>3. Modelo Computacional</b>	<b>23</b>
3.1. Introducción . . . . .	23
3.2. Método de Elemento Finitos . . . . .	24
3.3. COMSOL 3.3 como entorno de simulación . . . . .	24
3.4. Construcción del Modelo . . . . .	24
3.4.1. Propiedades ópticas y térmicas de la piel . . . . .	26
3.4.2. Geometría . . . . .	27
3.4.3. Condiciones iniciales y de frontera para la ecuación de difusión . . . . .	27

3.4.4.	Condiciones iniciales y de frontera para la ecuación de biocalor	29
3.4.5.	Malla . . . . .	30
3.4.6.	Resolución del problema . . . . .	32
<b>4.</b>	<b>Resultados</b>	<b>35</b>
4.1.	Validación del modelo . . . . .	35
4.2.	Resultados . . . . .	36
4.2.1.	Aplicación de Spray Criogénico Durante 15 ms . . . . .	37
4.2.2.	Aplicación de Pulso Láser de 0.1 ms . . . . .	37
4.2.3.	Aplicación de Segundo Spray Criogénico Durante 15 ms . . . . .	41
4.2.4.	Aplicación de Segundo Pulso Láser de 0.1 ms . . . . .	41
4.2.5.	Efecto de lente térmica, en el tejido irradiado . . . . .	45
<b>5.</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>53</b>
<b>A.</b>	<b>Foto tipos</b>	<b>55</b>
	<b>Índice de figuras</b>	<b>57</b>
	<b>Índice de Tablas</b>	<b>59</b>
	<b>Bibliografía</b>	<b>61</b>

# Prefacio

Desde la invención del láser en 1960, han surgido múltiples aplicaciones en el área médica, en particular, en la remoción de lesiones vasculares superficiales. En este trabajo, estudiamos el impacto que tiene el efecto de lente térmica en la cirugía láser para la remoción de la lesión vascular Port Wine Stain, mejor conocida como Mancha de Vino de Oporto. Realizamos un modelo de la piel que reproduce la lesión vascular. Simulamos una terapia láser que consiste en la aplicación de spray criogénico y pulsos láser de corta duración. La aplicación de spray criogénico y el pulso láser se realizó de forma alternada en dos ocasiones de manera continua. El spray criogénico, es utilizado para proteger la epidermis del posible daño que causa la radiación láser. La longitud de onda del láser fue de 585 nm con una fluencia de  $4J/cm^2$ , la duración de cada pulso fue de 0.1 ms. El spray criogénico mantiene a la epidermis a una temperatura  $0^{\circ}C$ . Encontramos que el efecto de lente térmica tiene mayor impacto en la parte menos expuesta de los vasos sanguíneos a la radiación láser, lo cual podría explicar porque la cirugía láser real no remueve por completo este tipo de lesiones vasculares superficiales.



# Capítulo 1

## Introducción

### 1.1. Tejido Biológico

El tejido biológico es un conjunto de células con una estructura determinada que realizan una función especializada. A medida que las células se van diferenciando, determinados grupos de células dan lugar a unidades más especializadas para formar órganos que se componen, en general, de varios tejidos por células con la misma función. La piel es el órgano que cubre la superficie exterior del cuerpo de modo que separa al organismo del medio ambiente. A continuación se describen algunos factores fisiológicos de la piel.

### 1.2. La piel

La piel consta de dos capas. La más superficial es un epitelio llamado epidermis que descansa sobre una capa de tejido conectivo llamado dermis. A su vez, ésta se apoya sobre la hipodermis (o tejido subcutáneo), figura 1.1. La piel presenta variaciones estructurales regionales, debidas a diferencias de grosor, textura, pigmentación, vascularización e inervación [1]. La irregularidad se debe a la forma de las papilas dérmicas que crecen hacia la epidermis.

La epidermis está formada por un epitelio plano estratificado queratinizado. El espesor de la epidermis fluctúa entre 0.05 y 0.15 mm (piel fina), pero en las palmas y las plantas su grosor es de 0.5 y 1.5 mm respectivamente (piel gruesa) [1].

La dermis es el tejido conectivo en el que se apoya la epidermis. El grosor de la dermis varía en distintos lugares de la piel. Por ejemplo, en los párpados mide solo 0.5 mm y en las palmas y las plantas alcanza los 3 mm de espesor [1].

#### 1.2.1. Vascularización cutánea

Las arterias que irrigan la piel provienen de la hipodermis, figura 1.1. Éstas emiten ramas que corren entre la hipodermis y la dermis, donde forman una red llamada plexo

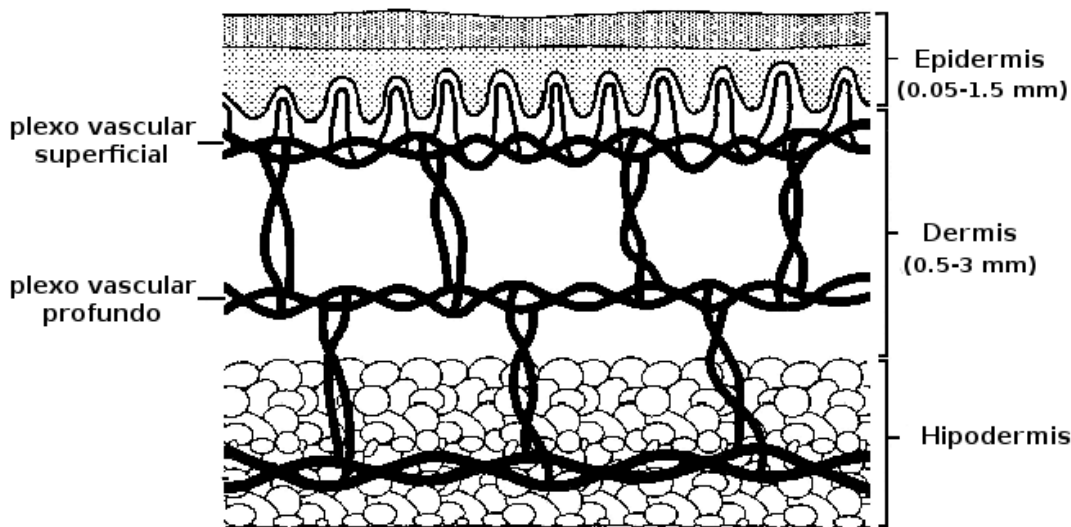


Figura 1.1: Capas de tejido que constituyen la piel sana y la distribución de vasos sanguíneos de la misma [1].

arterial cutáneo. En la dermis papilar se encuentra una red llamada plexo vascular superficial que consta de capilares que se encargan de irrigar a las papilas dérmicas. A su vez, estos capilares descienden y desembocan en las venas que componen el plexo vascular profundo. Finalmente, la sangre se vuelca en las venas que transitan junto a las arterias hipodérmicas que dieron inicio a esta circulación.

### Capilares

Los capilares son vasos que comunican las arterias con las venas. Estos vasos tienen un diámetro de  $7-10 \mu$ . Sus paredes consisten en una sola capa de células (endotelio) y una membrana basal. A través de las paredes permeables de los capilares, se transporta oxígeno, agua, nutrientes y hormonas libres de la sangre a los tejidos [1].

### Arteriolas

Las arteriolas, tienen la función clave de regular el flujo sanguíneo de las arterias a los capilares. Éstas se encuentran en la dermis y poseen un diámetro inferior a los  $100 \mu$  [1].

### Venas

Las venas se clasifican de acuerdo a su diámetro en tres grupos: las pequeñas calibre, llamadas vénulas, las de pequeño y mediano calibre y las de gran calibre. Las vénulas reciben la sangre que proviene de los lechos capilares. Las venas de pequeño y de

mediano calibre miden entre 0.1 y 10 mm de diámetro. Las venas de gran calibre miden más de 10 mm de diámetro [1].

### 1.2.2. Sangre

La sangre, que fluye por los vasos, es una mezcla que se compone en un 60 % de plasma, parte líquida, compuesta por agua, sales minerales y proteínas. El 40 % restante está compuesto por glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. Los glóbulos rojos o eritrocitos constituyen aproximadamente el 40 % del volumen sanguíneo, a este porcentaje se le conoce como hematocritos y se le representa con la letra  $H$ , de manera que la sangre tiene un  $H=4\%$  de hematocritos. Su función es transportar el oxígeno, para ello utilizan una molécula llamada hemoglobina  $Hb$ , la cual es oxigenada y convertida en oxihemoglobina  $HbO_2$  [1].

## 1.3. Lesiones vasculares

En condiciones normales la estructura y distribución de vasos sanguíneos de cada órgano es constante y esta determinada genéticamente. Sin embargo, si durante la vida embrionaria los vasos no se desarrollan adecuadamente el embrión muere por falta de oxígeno, si crecen desordenadamente se generan enfermedades congénitas y cuando crecen en exceso forman tumores vasculares. El desarrollo anómalo del lecho vascular dérmico y subcutáneo dan lugar a malformaciones vasculares. Estas malformaciones son conocidas como hemangiomas. Los principales tipos de hemangiomas son 3: hemangiomas planos, hemangiomas en fresa y hemangiomas cavernosos [6]. Un ejemplo de un hemangioma plano es el Port wine stain.

El Port wine stain es una malformación congénita de la vascularización cutánea, presente en 3 a 5 % de los recién nacidos y que persiste toda la vida. Cortes histológicos, revelan que el PWS es causado por un aumento en el número de vénulas en la capa papilar y reticular superior de la dermis. El PWS, oscurece progresivamente con la edad, y va de un color rosado a un violeta oscuro. El oscurecimiento se relaciona con la dilatación de los vasos, y no con el aumento de estos.

Los posibles tratamientos para este tipo de malformaciones, han incluido injertos de piel, dermabrasión, tatuajes y recientemente tratamientos con luz láser [7]. El tratamiento estándar actual para la lesión tipo PWS se conoce como PDL o Pulsed Dye Laser. En éste, se emplean láseres de longitudes de onda que van desde los 585 hasta los 600 nm [8]. El criterio, para utilizar una longitud de onda en particular, está dado por las propiedades ópticas del tejido biológico, estas propiedades determinan la respuesta del tejido biológico respecto de la longitud de onda, con el que fue irradiado, por ello en la siguiente sección se describen de manera breve las propiedades ópticas del tejido biológico.

## 1.4. Propiedades ópticas de la piel

Cuando la luz láser interactúa con la piel, hay cuatro posibles interacciones; reflexión, esparcida, absorción y transmisión. El que uno de estos procesos domine sobre otro depende de las propiedades ópticas del tejido como; índice de refracción ( $n$ ), capacidad de absorción y esparcimiento.

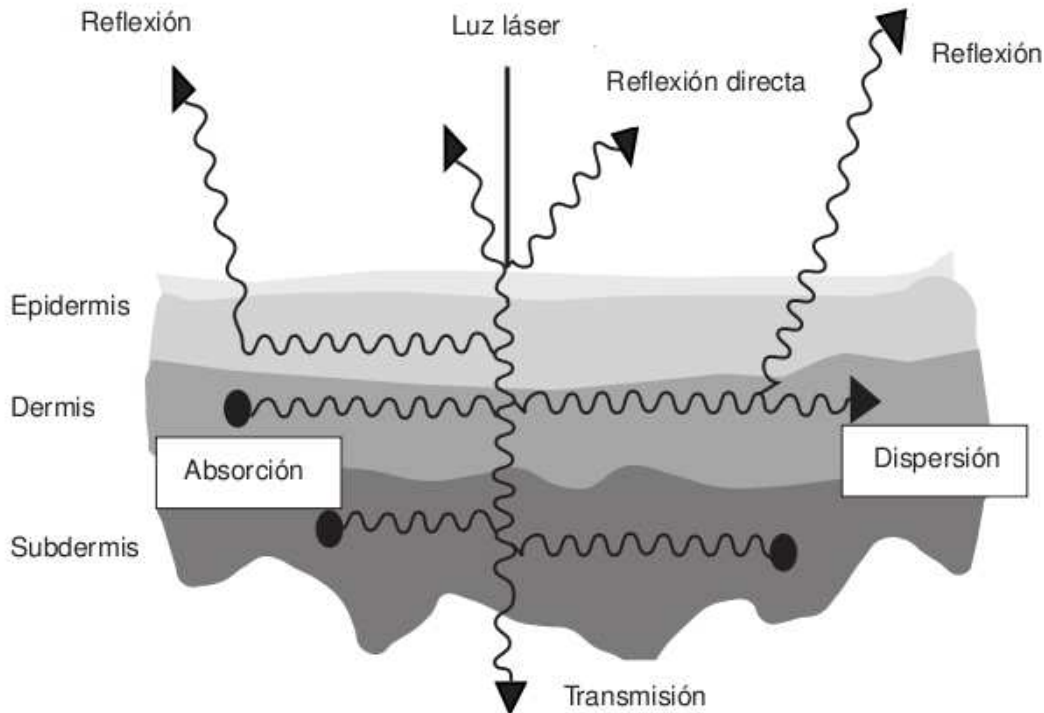


Figura 1.2: Posibles interacciones entre luz láser y piel [31].

En general cuando la luz se propaga en un material con un índice de refracción y se encuentra una frontera con un índice de refracción diferente, la trayectoria de la luz se modifica [2]. En este caso, cuando la luz láser llega a la piel, debido a una diferencia entre el índice de refracción del aire ( $n=1$ ) y la capa cornea ( $n=1.55$ ), un 7 % del total de luz es reflejada [3]. El 93 % restante penetra el tejido donde se absorbe o se dispersa debido a la presencia de las diferentes células en el tejido.

El proceso de absorción ocurre cuando la energía de los fotones es igual a la diferencia entre niveles de energía de alguna entidad, átomo o molécula [4]. La energía absorbida puede ser re-emitada como energía radiante o transformada en energía térmica. Un medio con una distribución de partículas absorbentes (cromóforos en el caso de tejidos biológicos), puede ser caracterizado por el coeficiente de absorción definido como



$$\mu_a = \rho\sigma_a, \quad (1.1)$$

donde  $\rho$  es la densidad de partículas y  $\sigma$  es la sección transversal donde se encuentran estas partículas.

Cuando la energía del fotón es tal que no puede ser absorbido, ésta es simplemente dispersada, viendo afectada su trayectoria [4]. A la dispersión se le cuantifica con el coeficiente  $\mu_s$ , que al igual que el coeficiente de absorción está definido como

$$\mu_s = \rho\sigma_s, \quad (1.2)$$

donde  $\rho$  es la densidad de partículas dispersoras y  $\sigma_s$  es la sección transversal.

En la piel también se encuentran determinados elementos denominados cromóforos, cuya función es la absorción de luz. Los principales cromóforos en ésta son: la hemoglobina *Hb* (presente en los glóbulos rojos y por tanto en los vasos sanguíneos), la melanina (presente en los melanocitos epidérmicos). El agua sin considerarse un cromóforo, también es un elemento presente en la piel y es altamente absorbente para ciertas longitudes de onda. La figura 1.3, muestra el espectro de absorción de dichos elementos [5].

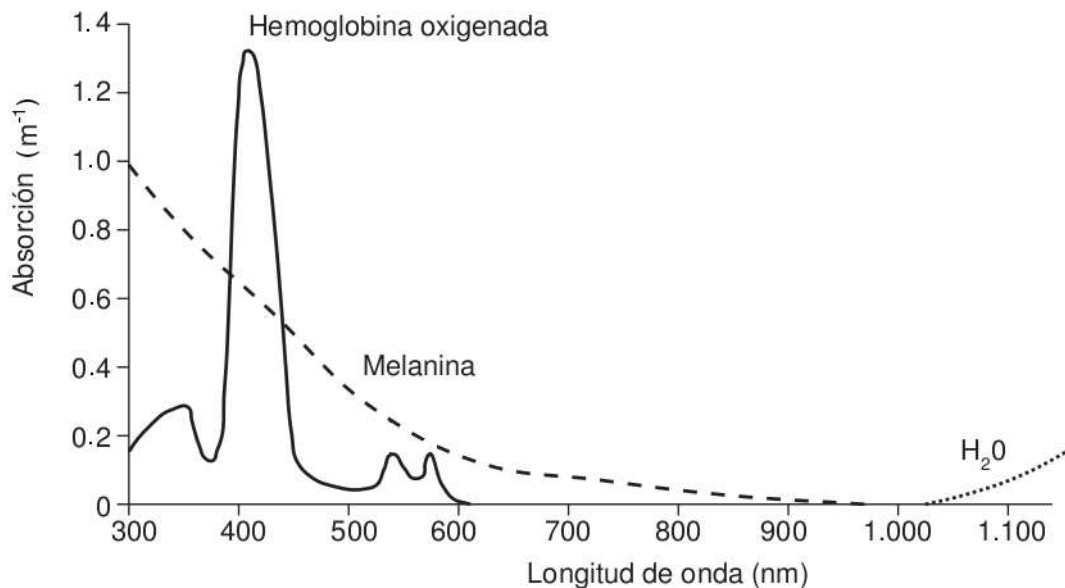


Figura 1.3: Espectro de absorción del agua, y los cromóforos presentes en la piel,  $HbO_2$ , melanina [31].

En tejido biológico el proceso que domina es la dispersión, esto se debe a que las estructuras celulares no son homogéneas y el tamaño de las partículas son del orden de la longitud de onda [5]. La figura 1.4 muestra la comparación entre el coeficiente de

absorción y el coeficiente de dispersión en una muestra que contiene una concentración de hemoglobina del 1 % ( $2/3 HbO_2$  y  $1/3 Hb$ ) y 70 % de agua. En esta gráfica se observa un pico de absorción cerca de los 585 nm, esto indica que si esta longitud de onda es utilizada para eliminar vasos sanguíneos no dañará el tejido adyacente, ya que absorbida por la hemoglobina únicamente.

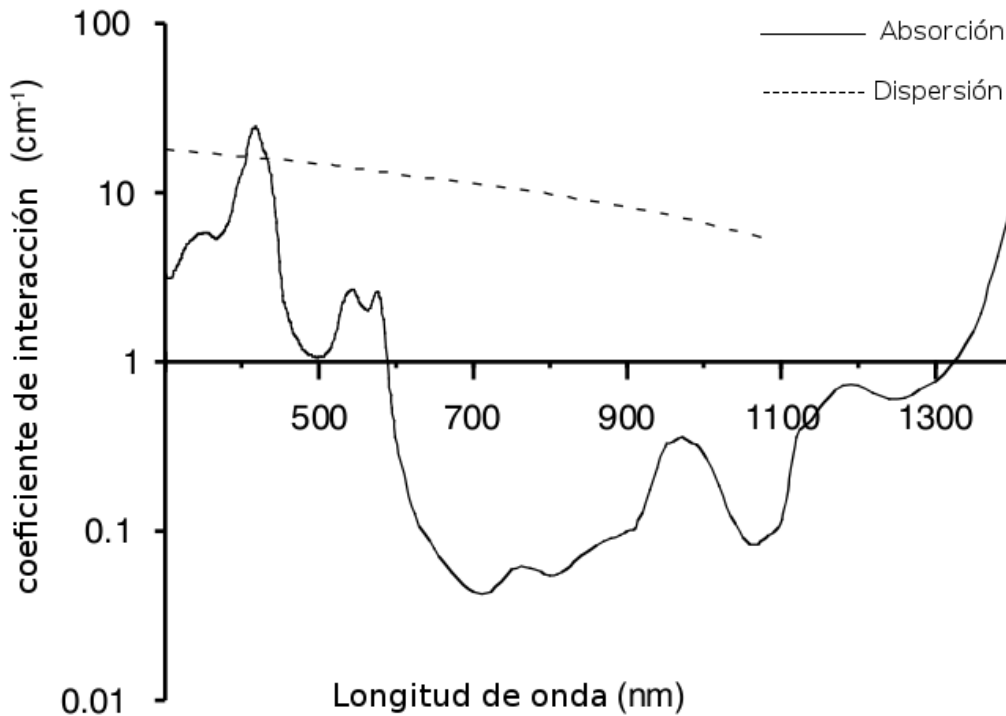


Figura 1.4: Comparación entre el coeficiente de absorción y el coeficiente reducido de dispersión para una muestra que contiene una concentración de hemoglobina del 1 % ( $2/3$  de  $HbO_2$  y  $1/3$  de  $Hb$ ) y 70 % de agua [24].

La técnica para eliminar lesiones vasculares del tipo PWS es conocida como PDL (Pulsed Dye Laser) y cuyo objetivo es el blanqueamiento de las manchas de PWS, sin embargo se ha demostrado clínicamente que la efectividad de esta terapia es poca, menor al 25 %, es variable (no solo de persona a persona, sino también de una zona del cuerpo a otra en el mismo paciente) e impredecible [9], por lo que es imperativo buscar posibles respuestas a estos inconvenientes. Los modelos propuestos hasta el momento para simular este tipo de técnicas [13, 19], han considerado que el índice de refracción del tejido es constante. Sin embargo, cuando la radiación óptica interactúa con el tejido se genera un gradiente de temperaturas dentro de éste, por lo tanto el índice de refrac-

ción podría estar cambiando, causando un efecto de lente térmica. Este efecto es uno de las posibles causas de la ineffectividad de la técnica PDL.

Por lo anterior en este trabajo nos enfocamos en el estudio de la lente térmica que pudiera generarse en el tejido biológico durante la cirugía láser y como esta lente podría modificar la distribución de luz dentro del tejido biológico, y por tanto, la distribución de temperaturas. Así entonces definimos los objetivos de este trabajo de tesis en la siguiente sección.

## **1.5. Objetivos específicos**

- Construir un modelo que simule una sección transversal de piel con lesión vascular del tipo PWS.
- Resolver de manera simultanea las ecuaciones de difusión y transferencia de calor sobre el modelo construido.
- Obtener distribuciones de fotones y temperaturas, en nuestro modelo, que resultan de irradiarla con luz láser de 585 nm, para dos casos.
  - Con índice de refracción constante.
  - Con índice de refracción variable
- Hacer un estudio sobre el efecto de lente térmica que se genera durante la terapia láser simulada.



## Capítulo 2

# Propagación de luz y transferencia de calor en tejido biológico: modelo matemático.

### 2.1. Introducción

La luz se propaga en línea recta con intensidad constante hasta que encuentra un obstáculo. Cuando esto ocurre, pueden suceder dos cosas: la luz es absorbida (la intensidad deja de ser constante) o se dispersa (la dirección de propagación cambia). Cuando la luz encuentra más de un obstáculo en su propagación a través de un medio se produce dispersión múltiple. Entonces se dice que el medio es turbio [10]. Un tejido biológico puede considerarse como un medio turbio debido a que las partículas presentes en éste son capaces de producir dispersión para determinadas longitudes de onda. La luz dispersada dentro del tejido puede propagarse a través de éste mediante un proceso de difusión. La luz que se propaga de manera difusa a través del tejido puede ser absorbida por los cromóforos presentes en éste. Siendo así una fuente de calor.

En la primer parte de este capítulo, se describe matemáticamente la propagación de luz en un medio turbio. Para ello se utiliza la teoría de transferencia radiativa y se reduce a la aproximación de difusión. En la segunda parte del capítulo, se describe, también matemáticamente, la transferencia de calor que se genera a partir de la absorción de la luz difusa dentro del medio.

### 2.2. Teoría de transporte radiativo

La teórica de transporte radiativo fue desarrollada a principios del Siglo XX, por Subrahmanyan Chandrasekhar, y describe el transporte de energía en un medio turbio [5]. Para una descripción de esta teoría, comenzaremos definiendo las cantidades físicas involucradas en ésta.

## 2.2.1. Cantidades físicas importantes

### Radiancia espectral

Se define la radiancia espectral  $L_\nu$  como el flujo de energía por unidad de área normal por unidad de ángulo sólido por unidad de tiempo por unidad de frecuencia temporal, donde el área normal es perpendicular a la dirección del flujo de energía. La radiancia  $L$  se define como la integral de la radiancia espectral sobre un rango de frecuencias  $[\nu, \nu + \Delta\nu]$ :

$$L(\vec{r}, \hat{s}, t) = L_\nu(\vec{r}, \hat{s}, t)\Delta\nu, \quad [W/m^2 sr] \quad (2.1)$$

donde  $\vec{r}$  denota la posición,  $\hat{s}$  es un vector unitario, y  $t$  el tiempo. La cantidad de energía radiante  $dE$  que es transportada a través de un diferencial de área  $dA$  dentro de un diferencial de ángulo sólido  $d\omega$  durante un diferencial de tiempo  $dt$  esta dada por

$$dE = L(\vec{r}, \hat{s}, t)(\hat{s} \cdot \hat{n})dAd\omega dt, \quad [J] \quad (2.2)$$

aquí,  $\hat{n}$  es un vector unitario normal hacia afuera de  $dA$ ;  $\hat{s} \cdot \hat{n}$ . La radiancia es la cantidad a conocer de la ecuación de transporte. A partir de la radiancia se pueden definir otras cantidades.

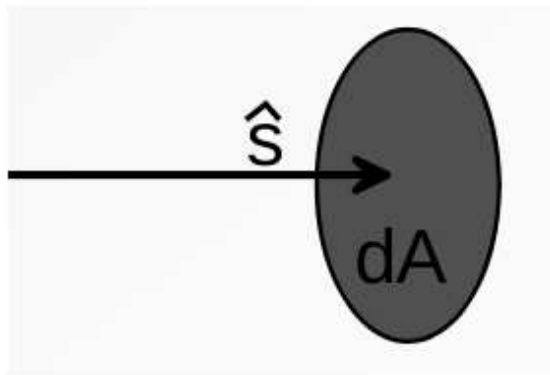


Figura 2.1: Representación gráfica de la irradiancia. El vector  $\hat{s}$  representa la dirección en la que se propaga la radiancia y  $dA$  es el área perpendicular a la dirección de propagación  $\hat{s}$  [30].

La integral de la radiancia sobre todas la direcciones es la fluencia.

### Tasa de fluencia

La tasa de fluencia o intensidad  $\Phi$  está definida como el flujo de energía por unidad de área por unidad de tiempo sin importar la dirección del flujo; ésta se expresa como la

integral de la radiancia sobre el ángulo solido  $4\pi$ .

$$\Phi(\vec{r}, t) = \int_{4\pi} L(\vec{r}, \hat{s}, t) d\omega \quad (W/m^2) \quad (2.3)$$

### Fluencia

Se define la Fluencia  $F$  como: la tasa de fluencia integrada en el tiempo

$$F(\vec{r}) = \int_{-\infty}^{\infty} \Phi(\vec{r}, t) dt \quad (J/m^2) \quad (2.4)$$

### Densidad de corriente

Se define la densidad de corriente  $\vec{J}$  como el flujo neto de energía por unidad de área por unidad de tiempo y puede ser expresada como

$$\vec{J}(\vec{r}, t) = \int_{4\pi} \hat{s} L(\vec{r}, \hat{s}, t) d\omega \quad (W/m^2) \quad (2.5)$$

### Densidad de energía

La densidad de energía  $u_e$  se define como la energía de la onda electromagnética que se propaga por unidad de volumen

$$u_e = \frac{\Phi}{c}, \quad (J/m^3) \quad (2.6)$$

donde  $c$  es la velocidad de la luz en el medio.

### Densidad de fotones

Se define la densidad de fotones  $U$  como el número de fotones propagándose por unidad de volumen, para luz monocromática, ésta puede expresarse como

$$U = \frac{u_e}{h\nu} = \frac{\Phi}{ch\nu} \quad (m^{-3}) \quad (2.7)$$

donde  $h$  es la constante de Planck y  $h\nu$  es la energía de un solo fotón.

### Potencia específica

La potencia específica depositada o tasa de absorción específica  $A_p$  está definida como la energía óptica absorbida por el medio, por unidad de volumen por unidad de tiempo y es expresada como

$$A_p = \mu_a \Phi, \quad (W/m^3) \quad (2.8)$$

donde  $\mu_a$  es el coeficiente de absorción del medio.

## Energía específica

La energía específica depositada o absorción específica  $A_e$  está definida como la potencia específica depositada integrada en el tiempo

$$A_e(\vec{r}) = \int_{-\infty}^{\infty} A_p(\vec{r}, t) dt \quad (J/m^3) \quad (2.9)$$

### 2.2.2. Ecuación de Transporte Radiativo

La ecuación de transporte describe el cambio de la radiancia  $L$  en el punto  $\vec{r}$  en la dirección  $\hat{s}$ . Este cambio es igual a la radiancia perdida por absorción y dispersión, más la radiancia ganada por las dispersión de luz en todas las direcciones  $\hat{s}'$  dentro de  $\hat{s}$ . Dicha ecuación tiene la forma [11]

$$\begin{aligned} \frac{1}{c} \frac{\partial L(\vec{r}, \hat{s}, t)}{\partial t} &= -\hat{s} \cdot \nabla L(\vec{r}, \hat{s}, t) - \mu_t L(\vec{r}, \hat{s}) \\ &+ \mu_s \int_{4\pi} p(\hat{s}, \hat{s}') L(\vec{r}, \hat{s}') d\omega' + S(\vec{r}, \hat{s}, t), \end{aligned} \quad (2.10)$$

donde  $\mu_t$  es el coeficiente de atenuación, y  $p(\hat{s}, \hat{s}')$  es una función de probabilidad normalizada que describe la dispersión desde la dirección  $\hat{s}'$  hacia la dirección  $\hat{s}$ , y  $d\omega'$  es un diferencial de ángulo solido alrededor de  $\hat{s}'$ .

Una solución a la ecuación 2.10 resulta complicada, pues ésta depende seis variables  $(x, y, z, \theta, \phi, t)$ . Esta ecuación puede simplificarse haciendo una aproximación, para ello, se considera que el medio es isotropico y altamente dispersivo, por lo que se cumple que  $\mu_a \ll \mu_s$ . A esta aproximación se le conoce como la aproximación de difusión.

## 2.3. Teoría de difusión

Para modelar la propagación de luz en un medio altamente dispersivo, tal como el tejido biológico, resulta practico hacer una expansión de la radiancia utilizando como base los armónicos esféricos.

$$L(\vec{r}, \hat{s}, t) \approx \sum_{n=0}^1 \sum_{m=-n}^n L_{n,m}(\vec{r}, t) Y_{n,m}(\hat{s}), \quad (2.11)$$

donde  $L_{n,m}$  son los coeficientes de la expansión. El termino para  $n = 0$  y  $m = 0$  en el lado derecho de la ecuación 2.11, representa la componente isotropica, mientras que para  $n = 1$  y  $m = 0, \pm 1$  representa la componente anisotropica.

En términos de los polinomios asociados de Legendre  $P_{n,m}$  y una función periódica  $\phi$ , tenemos que

$$Y_{n,m}(\hat{s}) = Y_{n,m}(\theta, \phi) = (-1)^m \sqrt{\frac{(2n+1)(n-m)!}{4\pi(n+m)!}} P_{n,m}(\cos\theta) e^{im\phi}, \quad (2.12)$$



donde

$$P_{n,m}(x) = \frac{(1-x^2)^{m/2}}{2^n n!} \frac{d^{m+n}}{dx^{m+n}} (x^2-1)^n \quad (2.13)$$

cuando  $m = 0$ ,  $P_{n,m}$  se reducen a los polinomios  $P_n$  de Legendre simplemente. Ahora podemos aproximar hasta el termino  $P_1$ , la cual es regularmente usada para describir la migración de fotones en el tejido de modo que tomando  $n = 1$ ,

$$\begin{aligned} Y_{0,0}(\theta, \phi) &= \frac{1}{\sqrt{4\pi}} \\ Y_{1,-1}(\theta, \phi) &= \sqrt{\frac{3}{8\pi}} \text{sen}\theta e^{-i\phi} \\ Y_{1,0}(\theta, \phi) &= \sqrt{\frac{3}{4\pi}} \text{cos}\theta \\ Y_{1,1}(\theta, \phi) &= -\sqrt{\frac{3}{8\pi}} \text{sen}\theta e^{i\phi} \end{aligned} \quad (2.14)$$

Existe la propiedad simetría y ortogonalidad

$$Y_{n,-m}(\theta, \phi) = (-1)^m Y_{n,m}^*(\theta, \phi) \quad (2.15)$$

$$\int_{4\pi} Y_{n,m}(\hat{s}) Y_{n',m'}^*(\hat{s}) d\Omega = \delta_{nn',mm'}, \quad (2.16)$$

donde  $\delta_{nn',mm'}$  representa la delta de *Krönecker*, la cual es igual a 1 si  $n = n'$  y  $m = m'$  y 0 de otra manera.

de manera que al hacer la expansión según la ecuación 2.11 se obtiene

$$L(\vec{r}, \hat{s}) \approx L_{0,0}(\vec{r}, t) Y_{0,0}(\hat{s}) \quad (2.17)$$

pero además sabemos que

$$\begin{aligned} \Phi(\vec{r}, t) &= \int_{4\pi} L(\vec{r}, \hat{s}, t) d\omega \\ &= \int_{4\pi} L_{0,0}(\vec{r}, t) Y_{0,0}(\hat{s}) d\omega \\ &= 4\pi L_{0,0}(\vec{r}, t) Y_{0,0}(\hat{s}) \end{aligned} \quad (2.18)$$

por lo tanto

$$L_{0,0}(\vec{r}, t) Y_{0,0}(\hat{s}) = \frac{\Phi(\vec{r}, t)}{4\pi}, \quad (2.19)$$

lo cual significa que el termino isotrópico en la ecuación 2.10 es igual a la tasa de fluencia dividida por el ángulo solido  $4\pi$ .

Por otra parte sabemos que

$$\vec{J}(\vec{r}, t) = \int_{4\pi} \hat{s} L(\vec{r}, \hat{s}, t) d\Omega \quad (2.20)$$

El vector unitario  $\hat{s}$  también puede ser expresado en términos de armónicos esféricos,

$$\begin{aligned} \hat{s} &= (\text{sen}\theta\cos\phi, \text{sen}\theta\sin\phi, \cos\theta) \\ &= \sqrt{\frac{2\pi}{3}} (Y_{1,-1}(\hat{s}) - Y_{1,1}(\hat{s}), i[Y_{1,-1}(\hat{s}) + Y_{1,1}(\hat{s})], \sqrt{2}Y_{1,0}(\hat{s})), \end{aligned} \quad (2.21)$$

multiplicando la ecuación 2.11 por  $\hat{s}$  y sustituyendo en la ecuación 2.20, se obtiene

$$\vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \hat{s} = \frac{4\pi}{3} \sum_{m=-1}^1 L_{1,m}(\vec{r}, t) Y_{1,m}(\hat{s}), \quad (2.22)$$

o

$$\sum_{m=-1}^1 L_{1,m}(\vec{r}, t) Y_{1,m}(\hat{s}) = \frac{4\pi}{3} \vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \hat{s}, \quad (2.23)$$

Sustituyendo 2.19 y 2.23 en 2.11

$$L(\vec{r}, \hat{s}, t) = \frac{1}{4\pi} \Phi(\vec{r}, t) + \frac{3}{4\pi} \vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \hat{s} \quad (2.24)$$

Sustituyendo la ecuación 2.24 en cada termino de la ecuación 2.10, obtenemos

### Ecuación diferencial escalar

Sustituyendo la ecuación 2.24 en la ecuación 2.10, obtenemos

1. Para el termino del lado izquierdo se tiene

$$\int_{4\pi} \frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} L(\vec{r}, \hat{s}, t) d\Omega = \frac{1}{c} \frac{\partial \Phi(\vec{r}, t)}{\partial t} \quad (2.25)$$

2. Para el primer termino del lado derecho, usando las identidades vectoriales  $\hat{s} \cdot \nabla L = \nabla \cdot (\hat{s}L) - L\nabla \cdot \hat{s}$  y  $\nabla \cdot \hat{s} = 0$ , se tiene

$$\begin{aligned} - \int_{4\pi} \nabla L(\vec{r}, \hat{s}, t) d\Omega &= - \int_{4\pi} \nabla \cdot [\hat{s}L(\vec{r}, \hat{s}, t)] d\Omega \\ &= - \nabla \cdot \int_{4\pi} \hat{s}L(\vec{r}, \hat{s}, t) d\Omega \\ &= - \nabla \cdot \vec{J}(\vec{r}, t) \end{aligned} \quad (2.26)$$

3. Para el segundo termino del lado derecho

$$-\mu_t \int_{4\pi} L(\vec{r}, \hat{s}, t) d\Omega = -\mu_t \Phi(\vec{r}, t) \quad (2.27)$$

4. Para el tercer termino del lado derecho

$$\begin{aligned} & \mu_t \int_{4\pi} \left[ \int_{4\pi} L(\vec{r}, \hat{s}', t) P(\hat{s}' \cdot \hat{s}) d\Omega' \right] d\Omega \quad (2.28) \\ &= \frac{\mu_s}{4\pi} \int_{4\pi} \int_{4\pi} [\Phi(\vec{r}, t) + 3\vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \hat{s}'] P(\hat{s}' \cdot \hat{s}) d\Omega' d\Omega \\ &= \frac{\mu_s}{4\pi} \left[ \int_{4\pi} \left( \int_{4\pi} \Phi(\vec{r}, t) P(\hat{s}' \cdot \hat{s}) d\Omega' \right) d\Omega + 3 \int_{4\pi} \int_{4\pi} [\vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \hat{s}'] P(\hat{s}' \cdot \hat{s}) d\Omega' d\Omega \right] \\ &= \frac{\mu_s}{4\pi} \left[ \Phi(\vec{r}, t) \int_{4\pi} \left( \int_{4\pi} P(\hat{s}' \cdot \hat{s}) d\Omega' \right) d\Omega + 3 \int_{4\pi} \left( \int_{4\pi} P(\hat{s}' \cdot \hat{s}) d\Omega' \right) \cos\theta' d\Omega' \right] \\ &= \frac{\mu_s}{4\pi} \left[ \Phi(\vec{r}, t) \int_{4\pi} d\Omega + 3 \int_{4\pi} \cos\theta' d\Omega' \right] \\ &= \frac{\mu_s}{4\pi} [4\pi\Phi(\vec{r}, t) + 0] \\ &= \mu_s \Phi(\vec{r}, t) \end{aligned}$$

por lo tanto

$$\mu_t \int_{4\pi} \left[ \int_{4\pi} L(\vec{r}, \hat{s}, t) P(\hat{s} \cdot \hat{s}) d\Omega' \right] d\Omega = \mu_s \Phi(\vec{r}, t) \quad (2.29)$$

5. Para el cuarto termino del lado derecho

$$\int_{4\pi} S(\vec{r}, \hat{s}, t) d\Omega = \frac{1}{4\pi} \int_{4\pi} S(\vec{r}, t) d\Omega = S(\vec{r}, t) \quad (2.30)$$

Al sumar los resultados anteriores se obtiene

$$\frac{1}{c} \frac{\partial \Phi(\vec{r}, t)}{\partial t} + \mu_a \Phi(\vec{r}, t) + \nabla \cdot J(\vec{r}, t) = S(\vec{r}, t), \quad (2.31)$$

donde  $\mu_a = \mu_t - \mu_s$ .

### Ecuación diferencial vectorial

Sustituyendo la expansión de  $L(\vec{r}, \hat{s}, t)$  en la ecuación 2.10, multiplicando ambos lados por  $\hat{s}$  e integrando sobre el ángulo solido  $4\pi$

1. Para el termino de la izquierda

$$\int_{4\pi} \frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} L(\vec{r}, \hat{s}, t) d\Omega = \frac{1}{c} \frac{\partial \vec{J}(\vec{r}, t)}{\partial t} \quad (2.32)$$

2. Para el primer termino del lado derecho

$$\begin{aligned} - \int_{4\pi} \hat{s}(\hat{s} \cdot \nabla) d\Omega &= \frac{1}{4\pi} \int_{4\pi} \hat{s}(\hat{s} \cdot \nabla \Phi) d\Omega \\ &+ \frac{3}{4\pi} \int_{4\pi} \hat{s}[\hat{s} \cdot \nabla(\vec{J} \cdot \hat{s})] d\omega \end{aligned} \quad (2.33)$$

3. Para el tercer termino del lado derecho

$$\mu_t \int_{4\pi} \hat{s} L(\vec{r}, \hat{s}, t) d\Omega = \mu_t \vec{J}(\vec{r}, \hat{s} t) \quad (2.34)$$

4. Para el tercer termino del lado derecho

$$\begin{aligned} \int_{4\pi} \int_{4\pi} \hat{s} [L(\vec{r}, \hat{s}', t) P(\hat{s}' \cdot \hat{s}) d\Omega'] d\Omega &= \frac{1}{4\pi} \Phi(\vec{r}, t) \int_{4\pi} \hat{s} \left[ \int_{4\pi} P(\hat{s}' \cdot \hat{s}) d\omega' \right] d\Omega \\ &+ \int_{4\pi} \left[ \int_{4\pi} \hat{s} P(\hat{s}' \cdot \hat{s}) d\omega \right] [\vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \hat{s}'] d\Omega' \\ &= \Phi(\vec{r}, t) \int_{4\pi} \hat{s} d\Omega + g \int_{4\pi} \hat{s}' [\vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \hat{s}'] d\omega' \\ &= 0 + \frac{4\pi}{3} g \vec{J}(\vec{r}, t) \end{aligned}$$

5. Para el ultimo termino del lado derecho

$$\int_{4\pi} \hat{s} S(\vec{r}, \hat{s}, t) d\Omega = \frac{S(\vec{r}, t)}{4\pi} \int_{4\pi} \hat{s} d\Omega = 0 \quad (2.35)$$

Juntando los resultados se obtiene

$$\frac{1}{c} \frac{\partial \vec{J}(\vec{r}, t)}{\partial t} + (\mu_a + \mu'_s) \vec{J}(\vec{r}, t) + \frac{1}{3} \nabla \Phi(\vec{r}, t) = 0, \quad (2.36)$$

donde

$$\mu'_s = \mu_s(1 - g) \quad (2.37)$$

el cual es conocido como el coeficiente de dispersión reducido. El significado físico para la aproximación  $P_1$  se puede ver de la siguiente manera. Supongamos que un fotón es emitido en el punto  $P_0 = (0, 0, 0)$  en la dirección  $\hat{s}$ . Este fotón podría ser dispersado por primera vez hacia un punto  $P_1 = (x_1, y_1, z_1)$  después de viajar una distancia  $r_1$ . Entonces éste podría ser dispersado hacia un punto  $P_2 = (x_2, y_2, z_2)$  después de haber viajado una distancia  $r_2$  y así sucesivamente. Por lo tanto, para la  $n$ -ésima dispersión se dice que la aproximación es del orden  $P_n$ . Ahora se puede definir el coeficiente de dispersión reducido,  $\mu'_s$ , como el inverso de la distancia promedio proyectada a lo largo del eje  $z$  que el fotón viaja y en el cual perdió la memoria de la dirección inicial de propagación. En otras palabras,  $1/\mu'_s$  representa la distancia promedio entre la cual hay un evento de dispersión isotrópico. En la derivación de  $\mu'_s$ , se ha despreciado la propiedad de absorción del medio ya que nos interesa únicamente la propiedad de dispersión.

La suma

$$\mu'_t = \mu_a + \mu'_s \quad (2.38)$$

se conoce como el coeficiente de interacción reducido, por último se define el camino libre medio de transporte como

$$l'_t = \frac{1}{\mu'_t} \quad (2.39)$$

### 2.3.1. Ecuación de difusión

Se puede observar que las ecuaciones 2.31 y 2.36 ya no dependen de  $\hat{s}$ , pero contiene dos cantidades físicas  $\vec{J}(\vec{r}, t)$  y  $\Phi(\vec{r}, t)$ . Con esto ahora podemos obtener una ecuación cuya incógnita sea  $\Phi(\vec{r}, t)$ . Para ello asumimos que un cambio en  $\vec{J}(\vec{r}, t)$  con respecto de  $l'_t$  es pequeño, específicamente

$$\left( \frac{l'_t}{c} \right) \left( \frac{1}{|\vec{J}(\vec{r}, t)|} \left| \frac{\partial \vec{J}(\vec{r}, t)}{\partial t} \right| \right) \ll 1 \quad (2.40)$$

donde el primer término indica el tiempo en que los fotones atraviesan una distancia  $l'_t$ , y el segundo término indica el cambio en la densidad de corriente por unidad de tiempo. La ecuación 2.40 puede reescribirse como

$$\left| \frac{\partial \vec{J}(\vec{r}, t)}{\partial t} \right| \ll (\mu_a + \mu'_s) |\vec{J}(\vec{r}, t)| \quad (2.41)$$

bajo estas condiciones, el término dependiente del tiempo en la ecuación 2.36 puede despreciarse quedando únicamente

$$\vec{J}(\vec{r}, t) = -D \nabla \Phi(\vec{r}, t) \quad (2.42)$$

la cual es conocida como la *ley de Fick* que describe la difusión de fotones en un medio dispersor. El signo negativo significa que la densidad de corriente de difusión está siem-

pre a lo largo del gradiente negativo. La constante  $D$  es conocida como el coeficiente de difusión

$$D = \frac{1}{3(\mu_a + \mu'_s)} \quad (2.43)$$

Sustituyendo al ecuación 2.42 en la ecuación 2.24 se obtiene

$$L(\vec{r}, \hat{s}, t) = \frac{1}{4\pi} \Phi(\vec{r}, t) - \frac{3}{4\pi} D \nabla \Phi(\vec{r}, t) \cdot \hat{s} \quad (2.44)$$

la cual expresa la radiancia en términos de la tasa de fluencia.

Substituyendo la ecuación 2.42 en la ecuación 2.31

$$\frac{1}{c} \frac{\partial \Phi(\vec{r}, t)}{\partial t} + \mu_a \Phi(\vec{r}, t) - \nabla \cdot [D \nabla \Phi(\vec{r}, t)] = S(\vec{r}, t) \quad (2.45)$$

la cual es conocida como la ecuación de difusión. En el caso que nos ocupa la fuente externa  $S(\vec{r}, t)$  es cero. Quedando únicamente los términos

$$\frac{1}{c} \frac{\partial \Phi(\vec{r}, t)}{\partial t} - \nabla \cdot [D \nabla \Phi(\vec{r}, t)] = -\mu_a \Phi(\vec{r}, t) \quad (2.46)$$

Esto significa que el coeficiente de absorción, en el termino de la derecha de la ecuación 2.46, es lo que determina la fuente dentro del tejido.

## 2.4. Transferencia de calor

Una vez analizado el modelo de propagación de luz en el tejido, y por lo tanto habiendo obtenido la absorción de radiación en cada punto del mismo, es posible continuar el estudio para comprobar los efectos térmicos que se producen. Para ello es necesario analizar como se genera y como evoluciona la energía térmica. En esta sección se da una descripción de las bases matemáticas y físicas de la transferencia de calor en el tejido.

En el caso concreto de los tejidos biológicos, intervienen todas las variantes de transferencia de calor descritas a continuación. Sin embargo, el caso que nos ocupa únicamente toma en cuenta la transferencia de calor por conducción. La idea ahora entonces es tratar de escribir una ecuación diferencial que dé cuenta del comportamiento espaciotemporal de la temperatura en el tejido.

El calor es continuamente producido por el organismo como producto del metabolismo. El calor también se transfiere continuamente entre estructuras adyacentes. Cuando la tasa de calor ganado es exactamente igual a la tasa de pérdida de calor, se dice que existe un balance térmico. De otra manera el exceso de calor es guardado o extraído, resultando en un cambio en la temperatura local. El análisis del balance de energía térmica en tejidos biológicos depende de la estructura y las funciones de estos. El modelo

matemático que describe el fenómeno de transferencia de calor está basado en la conservación de energía en un cierto volumen de tejido. Para lo cual se escribe la relación [12]

$$Q_{ganado} = Q_{guardado} + Q_{perdido} \quad (2.47)$$

donde el termino de la izquierda representa la tasa de calor ganado (como resultado de la deposición de energía y desde el medio ambiente). Del lado derecho el primer termino representa el calor guardado por los tejidos y fluidos del cuerpo, el segundo termino representa el calor perdido por tejidos adyacentes (conducción y convección), y por la superficie del cuerpo, intercambio con el medio ambiente (evaporación, radiación, convección y conducción).

### 2.4.1. Ganancia de calor

La irradiación con luz láser proporciona una fuente de deposición térmica dentro del tejido. En un segmento de tejido se genera calor por unidad de volumen a una tasa,  $q(\vec{r}, t)$ . Cuando las contribuciones de todos los elementos de tejido del volumen  $V$ , se suman, se obtiene la tasa de ganancia de calor

$$Q_{ganado} = \int_V q(\vec{r}', t) dV' \quad (2.48)$$

Esta cantidad es la energía depositada y esta medida en  $[W/m^2]$ .

### 2.4.2. Energía térmica almacenada

Cuando la producción o consumo de calor es inestable, parte del flujo de calor puede ser guardado por el volumen considerado. Este calor guardado puede reflejarse en un cambio de temperaturas de los diferentes tejidos. La tasa de cambio de temperatura está controlada por la capacidad calorífica intrínseca. Cuando se suma sobre el volumen considerado, la tasa total de energía térmica guardada da esta dado por

$$Q_{guardado} = \int_V \rho c [\partial T(\vec{r}', t) / \partial t] dV' \quad (2.49)$$

### 2.4.3. Transferencia de calor

Siempre que existe un diferencia de temperaturas el calor puede fluir. La transferencia de calor permite cuantificar la tasa a la cual el calor fluye como función de las propiedades del sistema. La transferencia de calor esta gobernada por las leyes de la termodinámica. La primera ley involucra la conservación de la energía. Mientras que la segunda describe la dirección de flujo de calor. Existen tres mecanismos por los cuales se da la transferencia de calor

## Conducción

La conducción de calor es la transferencia de energía térmica a través de un sólido o un fluido debido a un gradiente de temperatura. La conducción de calor está representada matemáticamente por la ley de Fourier. Esta ley establece que  $Q$ , la cantidad de energía térmica conducida a través de un medio, es directamente proporcional a:  $A$ , la sección transversal de área que es perpendicular a la dirección de conducción ;  $(T_2 - T_1)$ , la diferencia de temperaturas a través del medio y  $\Delta t$  el tiempo en el cual ocurre la conducción. Cuando se introduce la constante de proporcionalidad  $k$  (conocida como la conductividad térmica) la ley de Fourier se escribe como

$$Q = -kA(T_2 - T_1)\delta t/\delta L \quad (2.50)$$

Donde el signo negativo pone de manifiesto que el calor se conduce de regiones de altas temperaturas hacia regiones de bajas temperaturas (segunda ley de la termodinámica). La conductividad térmica tiene que ver con características microscópicas del material. El flujo de calor es la tasa de calor a la cual es conducida por unidad de área por unidad de tiempo

$$f_c = Q/(A\Delta t) = -k(T_2 - T_1)/\delta L \quad [W/m^2] \quad (2.51)$$

En el límite, para un  $\Delta L$  infinitesimal, se obtiene la ley de Fourier para la conducción

$$f_c = -k\nabla T \quad [W/m^2] \quad (2.52)$$

donde  $f_c$  es el vector de flujo de calor y  $\nabla T$  es el gradiente local de temperatura. Cabe mencionar que debido a las inhomogeneidades del tejido biológico,  $k$  está definido como un tensor de segundo orden, sin embargo, en situaciones prácticas la variación de  $k$  es pequeña. La forma integral de la ley de Fourier describe, la tasa de calor conducido a través de un volumen  $V$  con un área de superficie  $dA$

$$Q_c = - \int k\nabla T(\vec{r}, t) \cdot \hat{n}dA' \quad [W] \quad (2.53)$$

donde  $\hat{n}$  es un vector normal a la superficie  $dA'$ .

## Convección

La convección es la transferencia de energía térmica por medio de un fluido debido a el movimiento de éste. Este es el mecanismo más importante de transferencia de energía térmica entre un sólido y el movimiento del fluido.

El flujo de calor,  $f$ , entre un sólido y un fluido está descrita matemáticamente por la ley de Newton, la cual establece que

$$f = h(T_2 - T_1) \quad [W/m^2] \quad (2.54)$$



donde  $T_2$  y  $T_1$  representan las temperaturas de la superficie del solido y la temperatura del fluido respectivamente. La constante de proporcionalidad  $h$  es el coeficiente de transferencia de calor convectivo.

Un modelo de transferencia de calor por convección en tejido biológico debe considerar el flujo de sangre. La característica más importante del tejido biológico con respecto a la transferencia de calor son las heterogeneidades del tejido, las cuales se deben a las células, vasos sanguíneos, etc.

## Radiación

La radiación es definida como la energía térmica transferida por una onda electromagnética entre sistemas a diferentes temperaturas. En el caso de tejidos biológicos se considera como una superficie reflectora especular. Sin embargo para tejidos biológicos internos, la transferencia de calor por radiación es despreciable. Este termino, por lo tanto, no es considerado en la ecuación de balance.

La representación matemática de la contribución de perfusión de sangre es un tema complicado. Los vasos sanguíneos están organizados de una manera irregular en la mayoría de los tejidos. La sangre fluye a tasas que varían considerablemente con la posición y el tiempo. Rutas de flujo pueden ser abiertas o cerradas de acuerdo a las necesidades en las bases dinámicas. Entonces, se requiere de un modelo que facilite el análisis del efecto de perfusión en la ecuación de balance.

La aproximación mas común está basada en la aplicación de la ley de Fick, que establece que, la cantidad de sustancia que toma un órgano por unidad de tiempo es igual al nivel arterial de la sustancia menos la tasa de flujo de sangre en las venas,

$$q_b = \rho_b c_b w_b (T_{art} - T_{ven}) \quad [W] \quad (2.55)$$

donde  $w_b$  la tasa promedio de perfusión de sangre,  $T_{ven}$  es la temperatura de la sangre en las venas. La interdependencia del tejido y la temperatura de la sangre no es conocida explícitamente. Sin embargo, es razonable suponer que en el lecho capilar existe un flujo lento de tal manera que hay un equilibrio térmico entre este flujo y el tejido que lo rodea. Ya que el lecho capilar y precapilar es el sitio de mayor intercambio de calor en tejido, la suposición de una igualdad de temperaturas entre la sangre y el tejido es valida. Es decir que  $T_{ven} = T$ , por lo que 2.55, puede escribirse como

$$q_b = \rho_b c_b w_b (T_{art} - T) \quad [W] \quad (2.56)$$

Cuando sumamos sobre todo el volumen, la cantidad total de energía térmica transportada por la sangre esta dada por

$$Q_b = \int_V \rho_b c_b w_b (T_{art}(\vec{r}', t) - T(\vec{r}', t)) dV' \quad [W] \quad (2.57)$$

La validez de esta ecuación no es absoluta. esta es únicamente una aproximación para la cantidad de calor transportado por la sangre en vasos pequeños. En vasos más grandes como arterias y venas, dicha ecuación no es valida.

## 2.5. Ecuación de biocalor

Para un volumen, la ganancia, almacenamiento y pérdida de calor pueden ser sumadas resultando en una ecuación de balance representada como [12]

$$\begin{aligned} \int_V S'(\vec{r}, t) dV' &= \int_V \rho c [\partial T / \partial t] dV' - \int_A k \nabla T(\vec{r}', t) \cdot \hat{n} dA' \\ &- \int_V \rho_b C_b w_b [T_{art}(\vec{r}, t) - T_{ven}] \end{aligned} \quad (2.58)$$

Todas las variables y parámetros, a excepción de los marcados con supraindice, se refieren al tejido. Aplicando el teorema de la divergencia a la ecuación 2.58,

$$\rho c \frac{\partial T(\vec{r}, t)}{\partial t} = \nabla \cdot (k \nabla T(\vec{r}, t)) + \rho_b C_b w_b [T_{art}(\vec{r}, t) - T(\vec{r}, t)] + S(\vec{r}, t) \quad (2.59)$$

Esta es la forma estándar de la ecuación de balance de energía o también conocida como la transferencia de biocalor [12].

La ecuación de biocalor puede ser usada para estimar la distribución de temperatura inducida por la deposición de energía de luz láser. Para ello el termino fuente  $S(\vec{r}, t) = \mu_a \Phi(\vec{r}, t)$  debido a la absorción de la luz que se propaga de manera difusa por el medio es la única fuente externa de calor que existe.

Queda claro entonces que para obtener la distribución de temperatura en tejido biológico es necesario tener acopladas la ecuación de difusión y de biocalor mediante el termino

$$\Phi(\vec{r}, t) \quad [Pn/m^2s]$$

donde Pn es el numero de fotones. Este termino representa la solución y al mismo tiempo la fuente en la ecuación de biocalor.

$$\frac{1}{c} \frac{\partial \Phi(\vec{r}, t)}{\partial t} - \nabla \cdot [D \nabla \Phi(\vec{r}, t)] = -\mu_a \Phi(\vec{r}, t) \quad (2.60)$$

$$\rho c \frac{\partial T(\vec{r}, t)}{\partial t} - \nabla \cdot (k \nabla T(\vec{r}, t)) = \rho_b C_b w_b [T_{art}(\vec{r}, t) - T(\vec{r}, t)] + \mu_a \Phi(\vec{r}, t) \quad (2.61)$$

En el siguiente capítulo, se resuelven simultáneamente estas ecuaciones. Empleando el método de elementos finitos para obtener una solución.

# Capítulo 3

## Modelo Computacional

### 3.1. Introducción

En el capítulo anterior, se mostró que la ecuación de difusión junto con la ecuación de biocalor proveen un modelo matemático que describe el fenómeno de transporte de luz y transferencia de calor en tejido biológico. Dicho modelo consiste de un par de ecuaciones diferenciales parciales cuya resolución, congruente con ciertas condiciones de frontera e iniciales, nos permitirán estudiar el caso particular e incorporar dicho conocimiento a nivel tecnológico.

La solución de estas ecuaciones mediante métodos numéricos es común y facilitan su análisis. Para ello se necesita hacer dos discretizaciones: una espacial y otra temporal y la calidad de la solución depende de dicha discretización. La discretización es simplemente una aproximación mediante diferentes tipos de formulaciones matemáticas (diferencias finitas, volúmenes finitos, elementos finitos, etc.) que incorporan los valores de las propiedades de interés en los diferentes nodos de una malla de cálculo. De esta manera, las ecuaciones se transforman en sistemas de ecuaciones algebraicas que a la postre deben resolverse y que se caracterizan por tener una dimensión muy elevada.

En la primera etapa del proceso de resolución que se presenta en este capítulo, se plantea la descripción físico-matemática del problema a resolver y se establece un modelo más o menos real del fenómeno real bajo estudio. La segunda etapa consiste en describir espacial y temporalmente el dominio de solución, la cual añade nuevas aproximaciones al proceso de resolución numérica. La tercera etapa consiste en la resolución de los sistemas de ecuaciones algebraicas resultantes de la discretización. En el momento de interpretar los datos obtenidos se hace una representación gráfica de los resultados. La cantidad de información obtenida en un proceso de simulación puede ser enorme y se necesitan herramientas de procesamiento potentes para poder analizar y manipular ágilmente los resultados y, así, obtener conclusiones del estudio.

## 3.2. Método de Elemento Finitos

Este método consiste en subdividir un dominio en un conjunto de elementos discretos generalmente no estructurados; en 2D se utilizan elementos tipo triángulo o cuadrilátero, mientras que en 3D se utilizan tetraedros y hexaedros. En su método más simple, la solución es aproximada por una función de forma lineal en cada elemento de forma que se garantice la continuidad de la solución a través de las fronteras de los elementos [14]. Una gran ventaja de este método es la facilidad con la que trata geometrías complejas pues las mallas son muy fáciles de refinar. Por otra parte, el método es relativamente fácil de analizar matemáticamente y presenta algunas propiedades óptimas para cierto tipo de ecuaciones.

## 3.3. COMSOL 3.3 como entorno de simulación

El software que se ha utilizado como entorno de simulación es COMSOL Multiphysics. Se trata de un entorno de simulación destinado a la resolución de ecuaciones diferenciales en derivadas parciales utilizando el método de los elementos finitos. A través de su entorno de trabajo el usuario dispone, además de las herramientas necesarias para el establecimiento de las ecuaciones que describen su modelo, de un importante número de fenomenologías predefinidas con sus ecuaciones (modelos) agrupados en áreas temáticas (módulos) junto con librerías de materiales con un buen número de propiedades físicas relevantes.

Otro aspecto de gran importancia es la posibilidad que brinda de valorar el acoplamiento de diferentes fenomenologías en un mismo problema de una forma muy sencilla. Esto es, valorar la acción simultánea de solicitaciones de distinta naturaleza sobre el mismo sistema.

El entorno de trabajo de COMSOL incorpora las fases fundamentales: definición del problema, resolución del mismo y posprocesado. La definición del problema se inicia seleccionando los modelos físicos a utilizar e introduciendo la geometría. El segundo paso consiste en especificar las propiedades físicas y las condiciones iniciales y de contorno en los diferentes subdominios de estudio. La etapa de resolución pasa por definir una malla de cálculo y especificar los parámetros del método de cálculo a utilizar. En este punto ya se puede ejecutar el motor de cálculo para la resolución del problema. La tercera etapa consiste en el posprocesado de resultados para el que se utilizan herramientas de gran versatilidad a la hora de representar resultados gráficos así como cálculos matemáticos de todo tipo [15].

## 3.4. Construcción del Modelo

Para construir el modelo de forma adecuada, se plantea el problema matemático a resolver sobre una geometría dada. Para ello primero establecemos las ecuaciones involucradas.

1. La distribución de fotones se calculará mediante resolución de la ecuación de difusión 3.1, sobre una geometría con coordenadas  $\vec{r}(x, z)$ , y en el tiempo.

$$\frac{\partial \Phi(\vec{r}, t)}{\partial t} - \nabla \cdot [D^n \nabla \Phi(\vec{r}, t)] = -c_n \mu_a^n \Phi(\vec{r}, t) \quad (3.1)$$

donde,  $c_n$  es la velocidad de la luz en cada capa de la piel. El supraindice  $n$  se refiera a; (n=e) epidermis, (n=d) la dermis y (n=b) la sangre.  $D^n$  es el coeficiente de difusión ya definido, y que se reescribe como

$$D^n = c_n \frac{1}{3(\mu_a^n + (1 - g^n)\mu_s^n)} \quad (3.2)$$

El termino  $-c_n \mu_a^n \Phi(\vec{r}, t)$  en la ecuación 3.1, representa el termino fuente para la ecuación de transferencia de calor. Sin embargo está solución esta dada como un flujo de fotones, para que esta solución represente una fuente real, el termino debe multiplicarse por  $h\nu$ , la energía de los fotones y por el porcentaje de cromóforos presentes en la piel. Por lo que la fuente de calor que se genera a partir de resolver la ecuación de difusión queda expresada como

$$\mu_a^n \Phi(x, z, t) h_p \nu_l E_f^n$$

La velocidad de la luz se encuentra de manera explicita en el coeficiente de difusión 3.2. Por otra parte sabemos que el índice de refracción es definido como el cociente entre la velocidad de la luz en el vacío y la velocidad de la luz en el medio [16]. El problema de irradiar el tejido con luz láser se ha estudiado siempre considerando que el índice de refracción es constante [13], lo cual no es del todo real. Debido a que hay un gradiente de temperaturas dentro del tejido, el índice de refracción podría estar cambiando y generando un gradiente que pudiera dar lugar al efecto de lente térmica [17].

En este trabajo implementaremos como una variable extra al índice de refracción dependiente de la temperatura. Para ello utilizaremos la fórmula de Cauchy [16], la cual establece que

$$n(\lambda) = A + \frac{B}{\lambda^2} + \frac{C}{\lambda^4} + \frac{D}{\lambda^6} + \dots \quad (3.3)$$

donde  $A$ ,  $B$ ,  $C$ , y  $D$  son coeficiente y  $\lambda$  es la longitud de onda. La relación que se guarda entre el índice de refracción y la temperatura está en los coeficiente de la fórmula de Cauchy dada por polinomios de tercer grado [18], de manera que la fórmula 3.3 puede reescribirse como

$$n(\lambda, T) = A(T) + \frac{B(T)}{\lambda^2} + \frac{C(T)}{\lambda^4} + \frac{D(T)}{\lambda^6} \quad (3.4)$$

donde

- $A(T) = 1.3208 - 1.2325x10^{-5}T - 1.8674x10^{-6}T^2 + 5.0233x10^{-9}T^3$
- $B(T) = 5208.2413 - 0.5179T - 2.284x10^{-2}T^2 + 6.9608x10^{-5}T^3$
- $C(T) = -2.555x10^8 - 18341.336T - 917.2319T^2 + 2.7729T^3$
- $D(T) = 9.3495 + 1.7855x10^{-3}T + 3.6733x10^{-5}T^2 - 1.2932x10^{-7}T^3$

A partir de esta condición supondremos que el índice de refracción del tejido es igual al del agua. Esto es una aproximación, sin embargo recordemos que el agua es el líquido más abundante del cuerpo humano y es la componente principal del plasma y la sangre y líquidos intercelulares.

2. La ecuación de biocalor 3.5 permitirá obtener la distribución de temperatura que se genera a partir de resolver la ecuación de difusión 3.1, y se expresa finalmente como

$$\begin{aligned} \rho^n C(T)^n \frac{\partial T(\vec{r}, t)}{\partial t} &= \nabla(k^n \nabla T(\vec{r}, t)) \\ &+ \rho^n C(T)^n w_b [T_v(\vec{r}, t) - T(\vec{r}, t)] \\ &+ \mu_a^n \Phi(x, z, t) h_p \nu_l E_f^n \end{aligned} \quad (3.5)$$

donde,  $C(T)$  es el calor específico<sup>1</sup> dado por

$$C(T)^n = C^n + L^n \frac{\exp(-(T - 100)^2)/\Delta T^2}{\sqrt{\Delta T^2 \pi}} \quad (3.6)$$

En la expresión 3.6, el calor específico depende de la temperatura. El segundo término de la ecuación 3.6 está asociado con el calor latente<sup>2</sup>  $L^n$  de evaporación de la capa n y consiste de un término gaussiano centrado de  $T = 100^\circ C$  y de ancho  $\Delta T = 1$  y cuya área bajo la curva es justamente  $L^n$ .

### 3.4.1. Propiedades ópticas y térmicas de la piel

Los valores de  $\mu_a$  y  $\mu_s$  están dados para una epidermis clasificada como foto-tipo II<sup>3</sup> con un 6% de melanosomas. La longitud de onda a la que fueron obtenidos  $\mu_a$  y  $\mu_s$  es de 585 nm [12], que es la longitud de onda empleada en este trabajo, los valores se encuentran en la Tabla 3.1.

<sup>1</sup> Calor específico está definido como la cantidad de calor que se requiere para elevar un grado centígrado la temperatura de un gramo de la sustancia.

<sup>2</sup> Calor latente está definido como la energía absorbida por las sustancias al cambiar de estado

<sup>3</sup> Foto-tipo es la denominación que reciben cada uno de los diferentes colores constitutivos del cutis. Para mayor detalle ver Apéndice A

Propiedades ópticas	Epidermis	Dermis	Sangre
$\mu_a$ (1/m)	1800	24	19100
$\mu_s$ (1/m)	47000	12900	46700
n	1.37	1.37	1.33
g	0.79	0.79	0.995
Propiedades térmicas			
k (W/m °C)	0.21	0.53	0.55
$\rho$ (kg/m <sup>3</sup> )	1200	1200	1100
$C_p$ (J/kg °C)	3600	3800	3600
L (J/kg)	1800x10 <sup>3</sup>	1575x10 <sup>3</sup>	1350x10 <sup>3</sup>

Tabla 3.1: El valor de calor latente de evaporación esta dado para un contenido volumétrico de agua de 60 % en la sangre, 80 % en la epidermis y 70 % en la dermis. Donde el calor latente de evaporación del agua es de  $2,250 \times 10^3$  [J/kg]

### 3.4.2. Geometría

La figura 3.1 representa un modelo sencillo de una sección transversal de piel, la cual tiene un ancho de 4.5 mm y una profundidad de 3.5 mm. Para proponer una geometría no hay restricción alguna, la elección de ésta depende de lo que se quiera observar. Sin embargo tiene que cumplir con condiciones de frontera (como se vera más adelante). En este trabajo se propone una geometría que por sus dimensiones es congruente con las condiciones a la frontera que deben cumplirse. Además se escogió una distribución de vasos sanguíneos que no es del todo al azar. Se pretende que el modelo muestre que temperatura alcanzan estos vasos, de tal manera que resulta interesante ver que pasa si, estos tiene diferentes diámetros, así como saber cual es su comportamiento ante la irradiación láser, si se encuentran uno justo debajo de otro y a diferentes profundidades. En la figura 3.1, la epidermis está representada como una capa de  $60 \mu$  de espesor y la dermis esta representada por una capa de 3.464 mm de espesor.

Una vez definidas las ecuaciones de difusión y de biocalor, así como la geometría del problema a resolver, es necesario definir las condiciones iniciales y de frontera de dichas ecuaciones.

### 3.4.3. Condiciones iniciales y de frontera para la ecuación de difusión

Para reproducir con un modelo lo que pasa en la realidad es necesario tener en cuenta todas, o la mayoría, de las variables involucradas. Tomaremos como marco de referencia las condiciones que impone trabajar en el laboratorio o clínica. Una de ellas es la luz presente en éste. Esta luz, que llamaremos de fondo, en promedio produce una radiancia de  $P_{bg} = 106 \text{ W/m}^2$  [12]. Esta luz de fondo se representará como un flujo de fotones, al igual que la fuente láser.

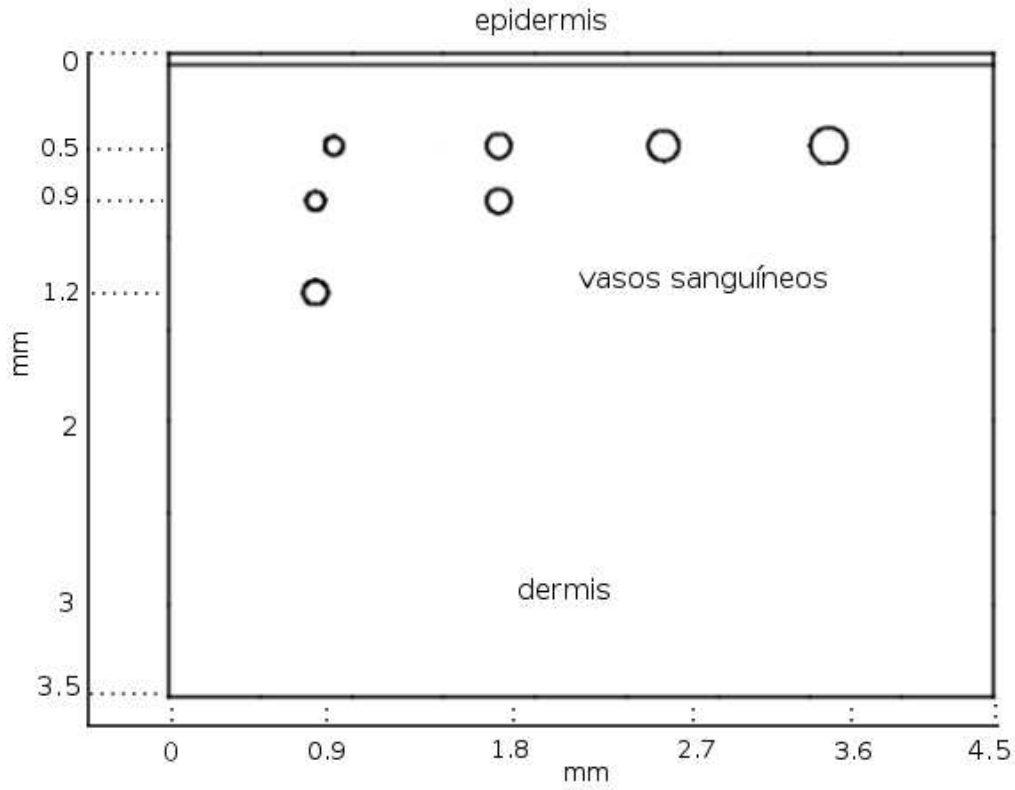


Figura 3.1: Geometría propuesta. Representa una sección transversal de piel con una distribución de vasos sanguíneos en diferentes posiciones y profundidades.

### Condiciones iniciales

- En  $t = 0$  únicamente existe la luz de fondo. La parte de luz que logra penetrar en la piel lo hace siguiendo la ley de Beer-Lambert. Lo que podemos representar por [12]

$$c_n \Phi(z, x, t) |_{z, x \geq 0, t=0} = \frac{P_{bg}}{h_p \nu_l} \exp(-\mu_a^n z) \quad (3.7)$$

donde  $h_p = 6.62 \times 10^{-34} \text{ Js}$  es la constante de Planck,  $\nu_l$  es la frecuencia del láser y  $\mu_a^n$  es el coeficiente de absorción.

### Condiciones de frontera

- Dado que el problema está descrito en términos de la energía contenida en la radiación láser, la fuente de luz se representa como un flujo de fotones que incide



sobre la epidermis, ( $z=0, 0 \leq x \leq 4.5 \text{ mm}, t > 0$ ) en la figura 3.1, dado por

$$\frac{(1-r)P(t)_{laser}c_0}{h_p \nu_l} = -\alpha^e \nabla \Phi(x, z, t) \quad (3.8)$$

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

- La frontera lateral izquierda ( $0 \leq z \leq 3.5 \text{ mm}, x=0, t > 0$ ), se considera como eje de simetría, es decir, el haz está centrado en este eje. Esto implica que el número de fotones que cruza esta frontera de un lado hacia el otro es un flujo de fotones neto igual a cero. Esto simplemente se representa matemáticamente como

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

- En la frontera inferior ( $z=3.5 \text{ mm}, 0 \leq x \leq 4.5 \text{ mm}, t > 0$ ) y lateral derecha ( $x=4.5 \text{ mm}, 0 \leq z \leq 3.5 \text{ mm}, t > 0$ ), existe un flujo de fotones entre el área considerada y el tejido adyacente, lo cual queda representado por

$$c_n \Phi(z, x, t) = -\alpha^d \nabla \Phi(x, z, t) \quad (3.9)$$

### 3.4.4. Condiciones iniciales y de frontera para la ecuación de biocalor

Además de tener una luz de fondo, el laboratorio o clínica se encuentran a una temperatura dada. Supondremos que la temperatura a la que se encuentra el laboratorio, en promedio es de  $26^\circ\text{C}$ .

#### Condiciones iniciales

- Por otra parte supondremos que la temperatura a la que se encuentra el cuerpo en general es  $37^\circ\text{C}$ , por lo tanto la temperatura inicial de la piel también es de  $37^\circ\text{C}$  en  $t = 0$ .

#### Condiciones de frontera

- Nosotros simularemos un láser que emite a una longitud de onda de  $585 \text{ nm}$ , esta longitud de onda además de penetrar lo suficiente como para alcanzar los vasos sanguíneos que son nuestro objetivo a destruir, es fuertemente absorbida por la sangre y por la melanina de la epidermis. Para proteger la epidermis de un posible daño térmico se emplea un sistema de enfriamiento sobre ésta [19]. El spray criogénico es uno de ellos. Experimentalmente se ha encontrado que al aplicar este tipo de spray, la epidermis permanece a una temperatura de  $0^\circ\text{C}$ . Por

lo tanto en el modelo consideraremos que la temperatura en la frontera ( $z=0, 0 \leq x \leq 4.5 \text{ mm } t > 0$ ), es de  $0^\circ \text{ C}$  durante la terapia láser.

- Al haber simetría respecto de  $x = 0$ , en la frontera lateral izquierda ( $x=0, 0 \leq z \leq 3.5 \text{ mm } t > 0$ ), el flujo de calor que cruza esta frontera de un lado hacia el otro es un flujo neto igual a cero.

Por lo tanto

$$\nabla T = 0$$

- En la frontera inferior ( $z=3.5 \text{ mm}, 0 \leq x \leq 4.5 \text{ mm}, t > 0$ ) y latera derecha ( $x=4.5 \text{ mm}, 0 \leq z \leq 3.5 \text{ mm}, t > 0$ ), existe un flujo de calor entre el área considerada y el tejido adyacente, lo cual queda representado por

$$-k\nabla T = v\rho^n C(T)(T_v - T) \quad (3.10)$$

donde  $v = 0.123 \text{ m/s}$  es la velocidad de flujo de la sangre en las venas que no sufren daño alguno.

### 3.4.5. Malla

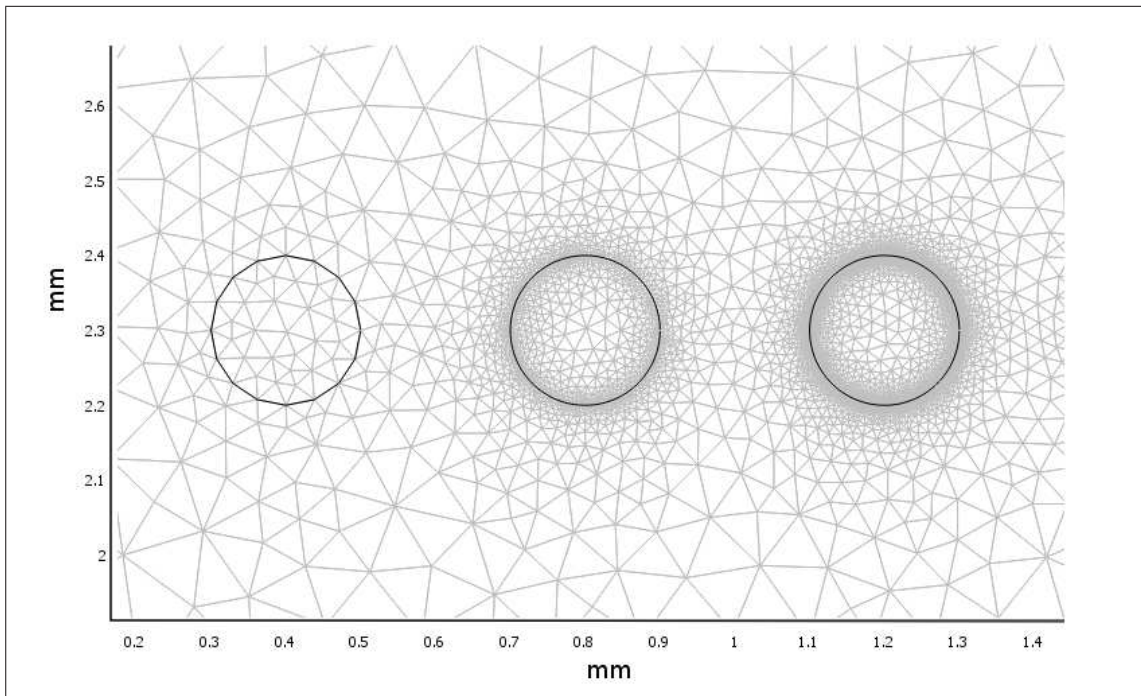
La selección de malla es un factor de suma importancia ya que de ésta depende el grado de aproximación en la solución del problema. Cuando la malla que se genera no es la adecuada, el modelo puede tener problemas de convergencia. Cuando se tienen problemas de convergencia se toma como criterio de corrección refinar la malla hasta obtener una solución estable.

Aunado al problema de convergencia se encuentra el problema de error de la solución. Esto es, se puede corregir el problema de convergencia, sin embargo la solución en ciertas regiones puede ser incongruente, lo que indica que en esa región en específico la malla no es la adecuada.

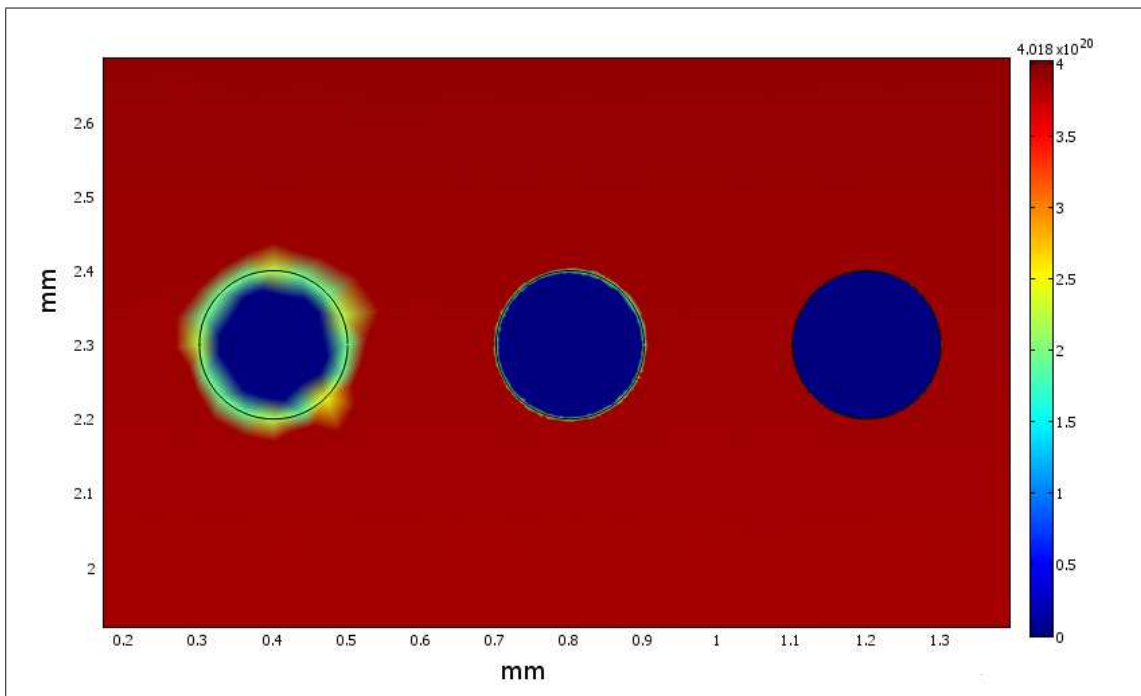
La figura 3.2 muestra el caso de tres vasos sanguíneos de  $100 \mu$  de diámetro. En la figura 3.2(a) se muestra un refinamiento gradual sobre la frontera de los vasos. La figura 3.2(b) muestra como se vería la solución inicial de la ecuación de difusión para las mallas correspondientes.

Nosotros estamos interesados en obtener con detalle la distribución de temperatura dentro del tejido biológico y en particular la temperatura que alcanzan los vasos sanguíneos, con el fin de saber si es posible inducir su destrucción por foto-coagulación. De manera que para obtener una solución congruente y estable, es necesario refinar la malla en las fronteras de los vasos.

Naturalmente, la estrategia escogida para el mallado consiste en refinar la malla en las zonas de interés y detalle, y relajar el refinado en las demás zona. Después de hacer



(a) Aumento gradual de la malla en las fronteras de los vasos sanguíneos.



(b) Solución inicial para la ecuación de difusión.

Figura 3.2: Implicación de refinamiento de la malla sobre la solución de la ecuación de difusión.

este simple pero necesario análisis se encontró que para nuestro problema la malla finalmente empleada y que cumple con los criterios de convergencia requeridos se muestra en la figura 3.3. Esta se compone de 1156 elementos.

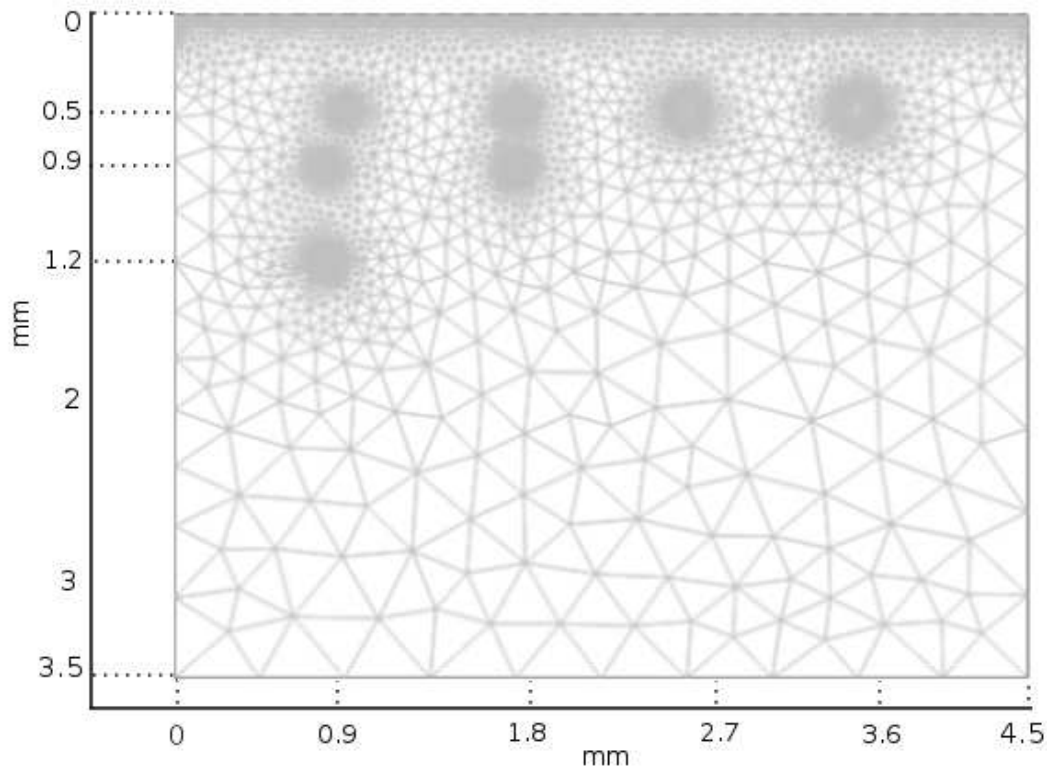


Figura 3.3: Malla empleada para la solución del problema que satisface los criterios de convergencia. Esta consiste de 1156 elementos, con un tamaño mínimo de elemento de  $6 \times 10^{-6} m$  en las fronteras de los vasos sanguíneos.

### 3.4.6. Resolución del problema

La resolución del problema consta de cuatro etapas, que corresponden a una terapia láser que se encuentra en fase de experimentación [19, 13], a continuación se muestra el orden de aplicación de los pulsos láser y spray criogénico. La fluencia utilizada es de  $8 J/cm^2$ , repartida entre dos pulsos láser de 0.1 ms cada uno [13]. la secuencia de aplicación de spray criogénico y láser se muestra gráficamente en la figura 3.4

1. Etapa 1: Aplicación de spray criogénico durante 15 ms
2. Etapa 2: Pulso láser de 0.1 ms con una fluencia de  $4 J/cm^2$

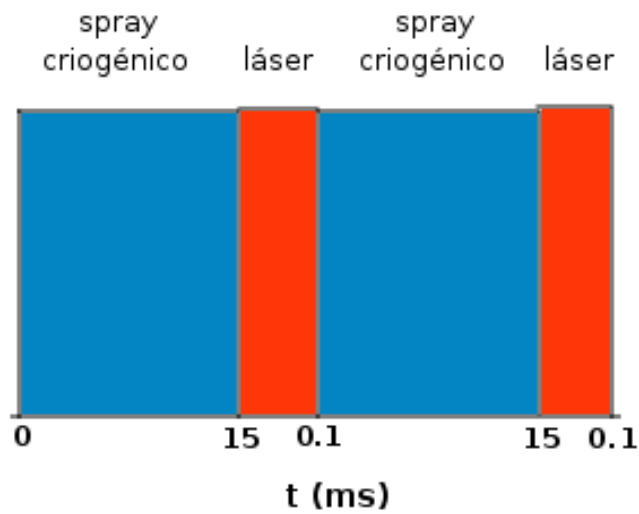


Figura 3.4: Secuencia de aplicación de pulsos láser y spray criogénico. El tiempo de duración total es de 30.2 ms.

3. Etapa 3: Aplicación de spray criogénico durante 15 ms
4. Etapa 4: Pulso láser de 0.1 ms con una fluencia de  $4 J/cm^2$

Clínicamente el spray es conocido como  $R - 134$ , y es el único aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos, para uso dermatológico [20].



# Capítulo 4

## Resultados

Una vez construido el modelo, y para tener certeza de que los resultados obtenidos sean correctos, usamos como referencia los resultados por Gal Shafirstein [13]. El trabajo mencionado resuelve la ecuación de difusión usando el método de elementos finitos utilizando el mismo software pero no la misma versión (Nuestro trabajo utiliza COMSOL Ver 3.3, mientras que [13] utiliza COMSOL Ver 3.2). Una vez que reproducimos el trabajo por [13], proponemos nuestra distribución y número de vasos sanguíneos. Agregamos el índice de refracción variable y la condición de spray criogénico para completar el modelo.

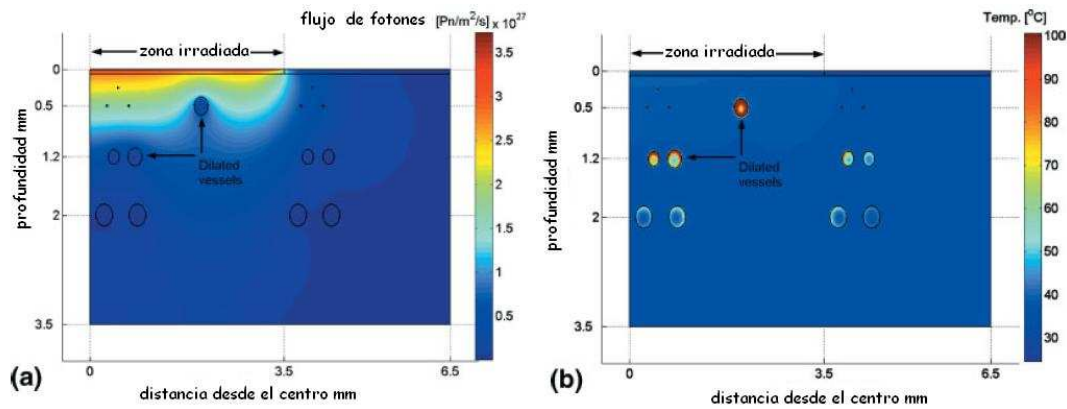
### 4.1. Validación del modelo

La validación de nuestro modelo es importante, porque con ello demostramos que los resultados obtenidos son congruentes con trabajos anteriores. Para validar el modelo, construimos la misma geometría e imponemos las mismas condiciones de frontera e iniciales, además de que los pasos de integración espacio temporales fueron iguales. Se reprodujeron los tres casos reportados. Sin embargo la distribución de la malla no es igual, el número de nodos son menores debido a que el equipo de cómputo usado para las simulaciones no contaba con los recursos necesarios, especialmente memoria RAM.

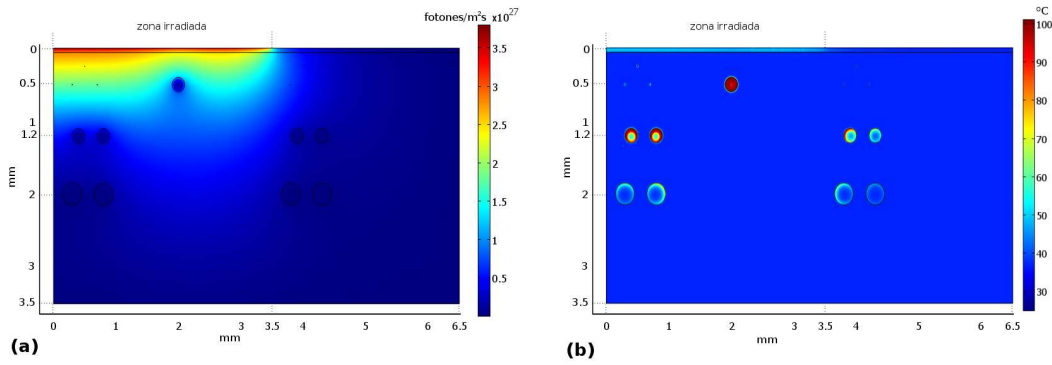
Las imágenes con las que contamos de [13], no provienen de sus datos numéricos, debido a esto, no podemos comparar de forma directamente los resultados, para ello, realizamos un análisis morfológico, del comportamiento y distribución de fotones.

La comparación de los resultados del artículo [13] y de este trabajo, se muestran en la figura 4.1. El trabajo de [13] reporta una distribución de fotones del orden de  $10^{27}$  *fotones/m<sup>2</sup>s* (ver figura 4.1(a)) y con el modelo construido en este trabajo (ver figura 4.1(b)), la distribución de fotones que se obtiene tienen la misma magnitud.

Al reproducir los resultados de [13], con el modelo construido en este trabajo, se obtienen distribuciones de fotones y temperatura similares. Se observa además que la distribución de temperaturas alcanza el mismo rango reportado en [13].



(a) Distribución de fotones (a), y temperatura (b), reportados en el artículo [13].



(b) Distribución de fotones (a), y temperatura (b), obtenidas con el modelo construido en este trabajo.

Figura 4.1: Comparación de los resultados publicados en [13] y los obtenidos en el presente trabajo.

Podemos apreciar que en ambos resultados el orden de magnitud es la misma. Lo mas notable es que el vaso ubicado a 0.5 mm de profundidad la temperatura se distribuye de manera homogénea, a diferencia de [13], el cual reporta que la temperatura del mismo vaso es menor en el centro.

## 4.2. Resultados

Los resultados que se presentan a continuación, están ordenados de acuerdo a la secuencia mencionada en el capítulo 3. El problema fue resuelto para cada etapa, primero para el caso en que el índice de refracción del tejido es constante y después para el caso en que el índice de refracción es variable. Al comparar los resultados, podremos observar el efecto de lente térmica que se produce en el tejido biológico.



### **4.2.1. Aplicación de Spray Criogénico Durante 15 ms**

La etapa 1, consiste en aplicar únicamente spray criogénico durante 15 ms, para proteger a la epidermis de un posible daño térmico al aplicar la luz láser.

En las figura 4.2 se muestra la solución a la ecuación de biocalor. Recordemos que estamos resolviendo el problema para dos casos: uno, cuando el índice de refracción es constante y dos, cuando el índice de refracción es variable. En las figuras 4.2(a) y 4.2(b), se puede observar que la temperatura que alcanza la superficie (epidermis) es de  $0^{\circ}\text{C}$ .

En la cirugía cuando se aplica el spray se forma una capa de hielo, debido a la humedad del aire, sobre la epidermis sin que ésta llegue a congelarse, simplemente baja de temperatura, la cual en promedio llega a ser de  $0^{\circ}\text{C}$  [21].

En ambos casos se obtiene la solución de la ecuación de biocalor. La solución es la misma pues al no haber irradiación láser, no hay flujo de fotones. Es decir el termino fuente en la ecuación de biocalor es cero.

En estas imágenes no se observa un calentamiento de vasos porque aun no hay absorción de energía, simplemente se ven las condiciones iniciales de temperatura del sistema.

### **4.2.2. Aplicación de Pulso Láser de 0.1 ms**

En esta etapa, como condición inicial está la temperatura a la que se encuentra la epidermis, la cual de la solución anterior es de  $0^{\circ}\text{C}$ . Sobre esta solución se aplica el primer pulso láser con duración de 0.1 ms y fluencia de  $4 \text{ J}/\text{cm}^2$ .

En esta etapa se resuelven de manera simultanea las ecuaciones de difusión y de biocalor. La solución que se muestra en las figuras 4.3 y 4.4, éstas corresponden al tiempo 15.1 ms, es decir al final del pulso primer láser.

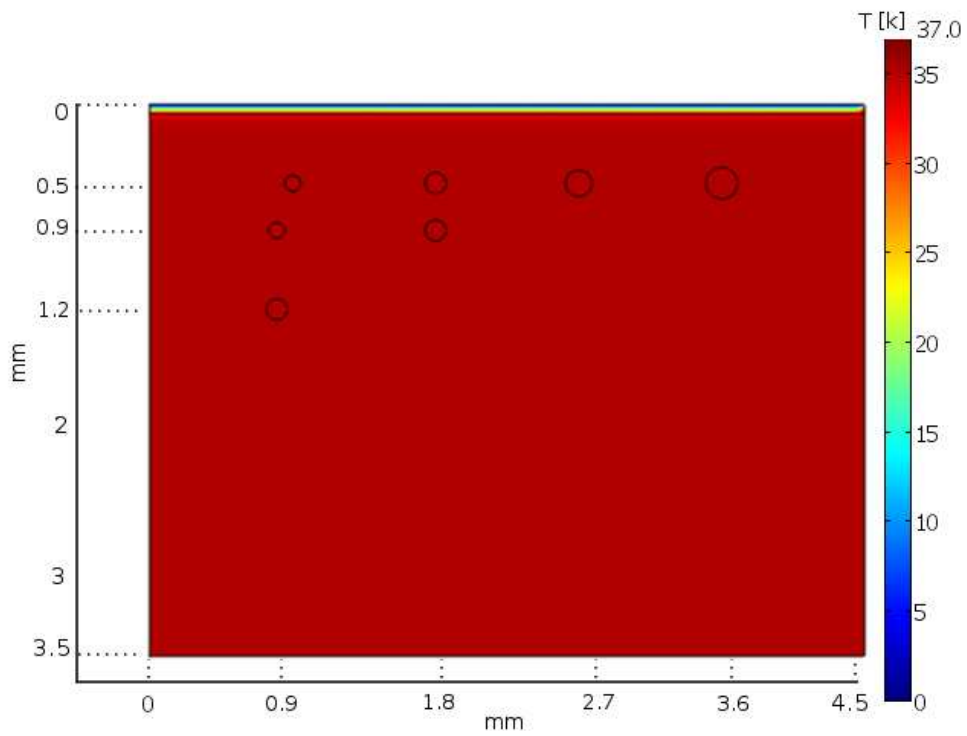
La figura 4.3(a) muestra la distribución de fotones para el caso en que el índice de refracción es constante, mientras que la figura 4.3(b) muestra la distribución de fotones para el caso en que el índice de refracción es variable.

Se puede observar que el flujo de fotones para el caso constante es ligeramente mayor que para el caso constante. Lo cual es un resultado sin duda de la variación en el índice de fracción.

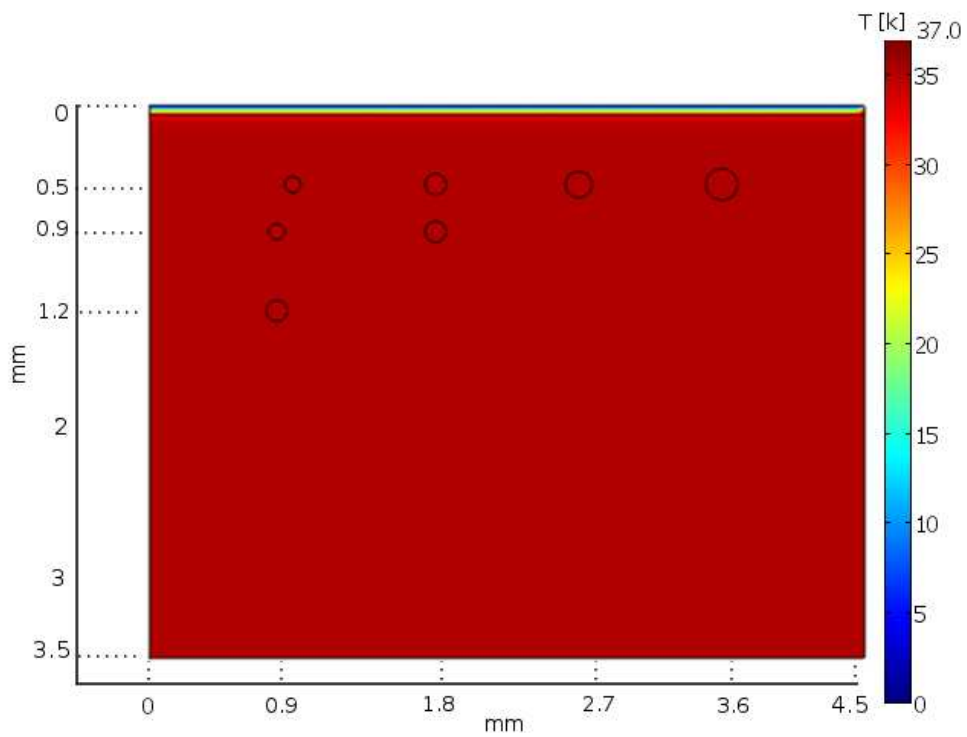
La magnitud del flujo de fotones es congruente con los reportados por Gal Shafirstein en [13], lo cual nos hace confiar en la solución obtenida.

La distribución de temperatura correspondiente a esta etapa, se muestra en la figura 4.4. Como ya lo notamos, para el caso en que el índice de refracción es constante, el flujo de fotones es mayor, que para el caso en que el índice de refracción es variable, y como consecuencia la temperatura para este caso es mayor. La diferencia de temperatura entre los dos casos es de  $1.515^{\circ}\text{C}$ .

Además se puede observar que en el caso en que el índice de refracción esta variando con la temperatura, la epidermis esta más caliente, que para el caso constante. Esto indica los fotones no penetraron más allá de la epidermis. Se distribuyeron en ésta y se

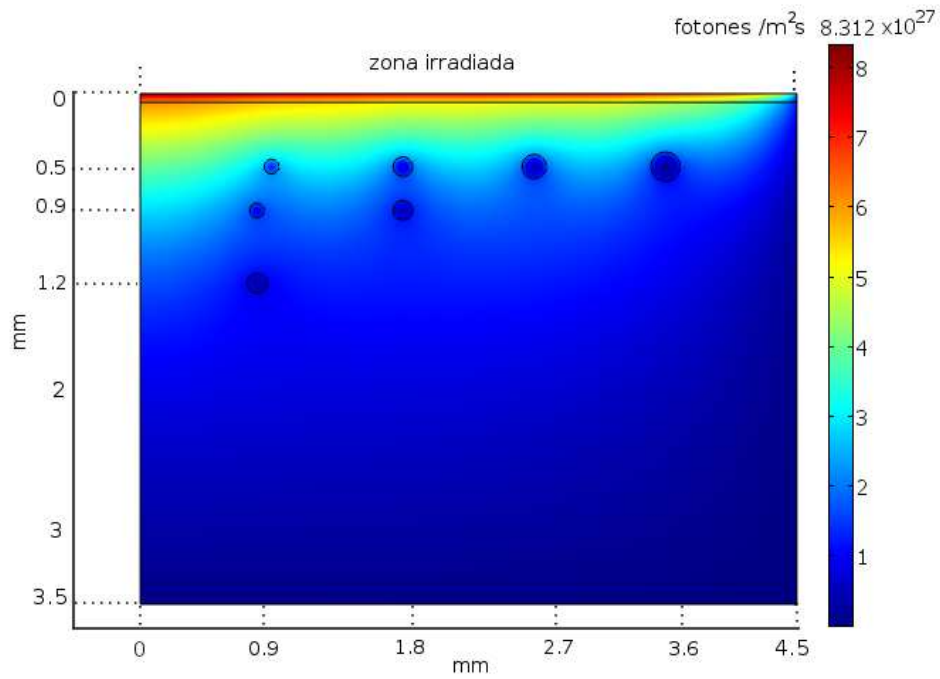


(a) Distribución de temperatura para el caso en que el índice de refracción es constante.

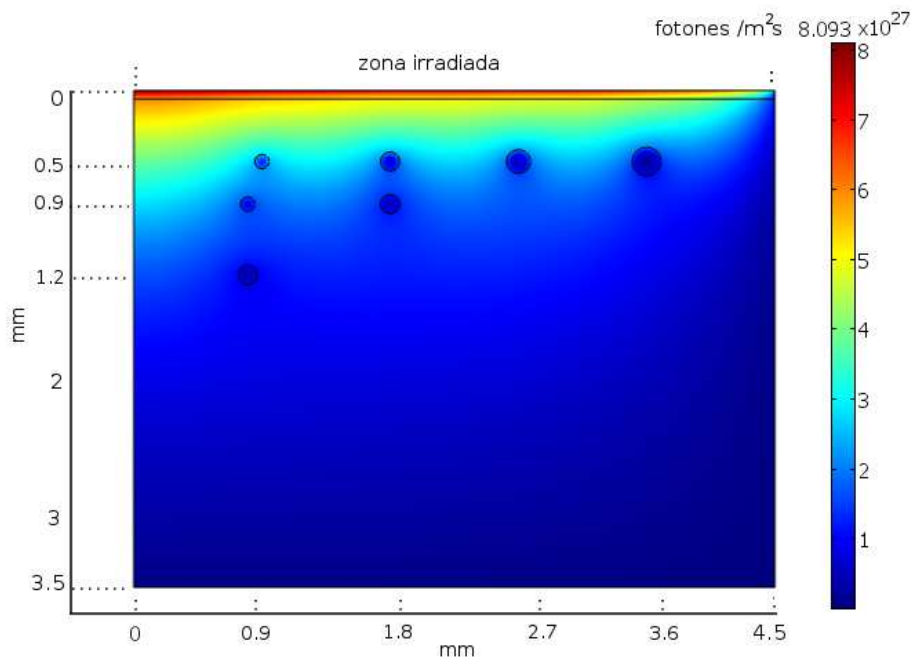


(b) Distribución de temperatura para el caso en que el índice de refracción es variable.

Figura 4.2: Distribución de temperatura al final de la etapa 1. Es decir al final del pulso de spray criogénico.

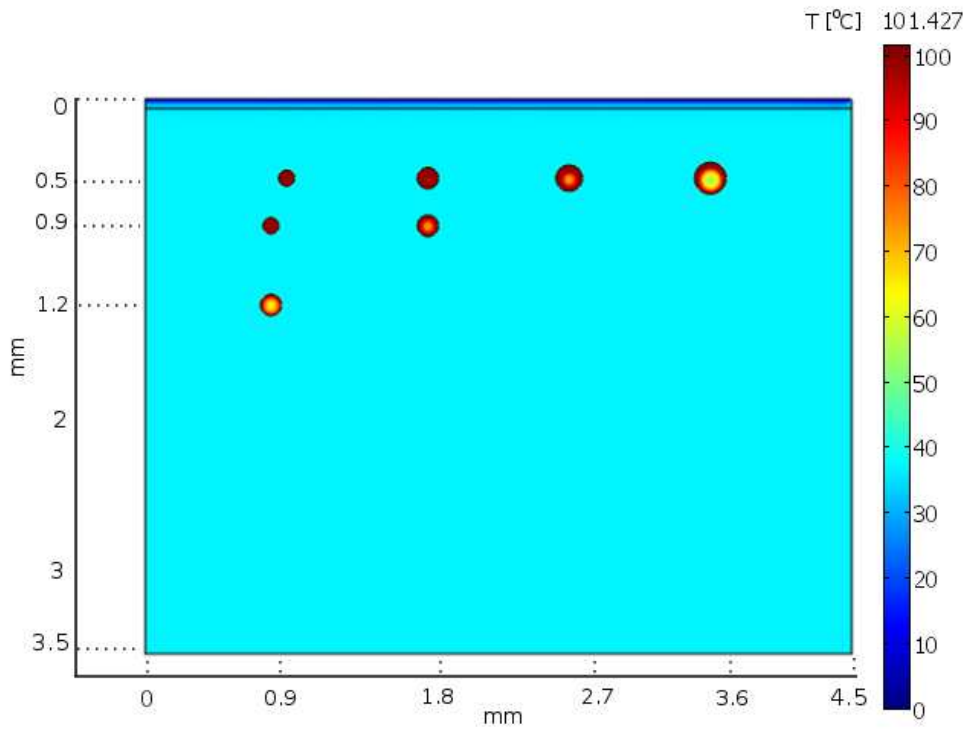


(a) Distribución de fotones por metro cuadrado por segundo, para el caso en que el índice de refracción es constante.

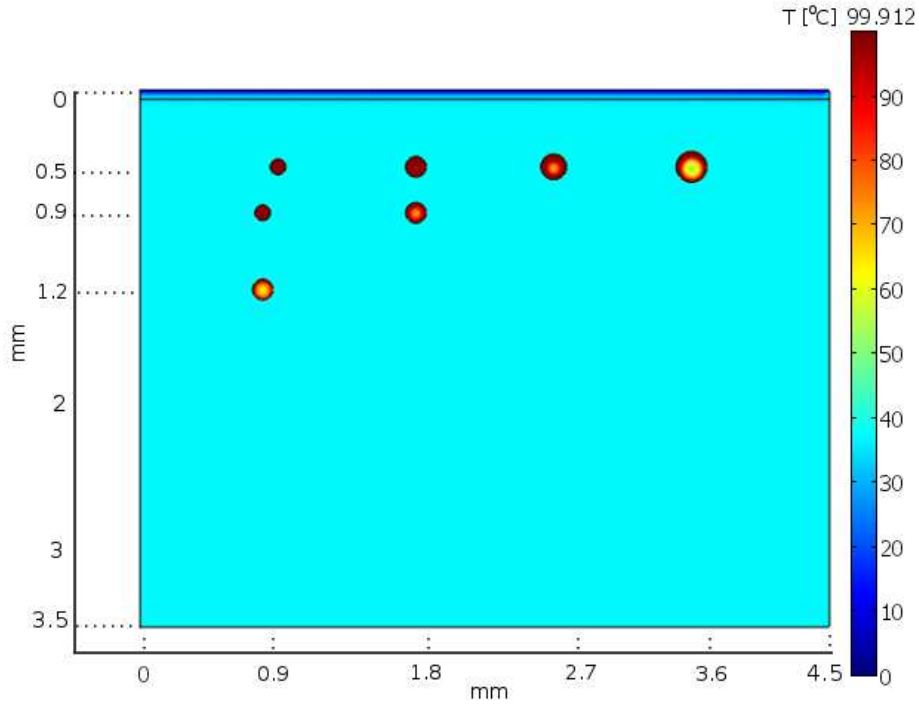


(b) [Distribución de fotones por metro cuadrado por segundo, para el caso en que el índice de refracción es variable.

Figura 4.3: Etapa 2: Distribución de fotones por metro cuadrado por segundo, al final del primer pulso láser.



(a) Distribución de temperatura para el caso en que el índice de refracción es variable.



(b) Distribución de temperatura para el caso en que el índice de refracción es variable.

Figura 4.4: Etapa 2: Distribución de temperatura al final del primer pulso láser.

calienta más. De tal suerte que en la dermis al haber un flujo menor de fotones ésta se calienta menos.

### **4.2.3. Aplicación de Segundo Spray Criogénico Durante 15 ms**

En esta etapa se simula la aplicación del segundo pulso de spray criogénico durante 15 ms, para proteger la epidermis del pulso láser siguiente. En esta etapa la temperatura que se había alcanzado en la etapa 2 se difunde y existe una diferencia entre las temperatura al final de pulso.

Recordemos que en esta etapa se resuelve únicamente la ecuación de biocalor. El cambio de temperatura en la epidermis se debe únicamente a que se aplico el segundo pulso de spray criogénico. Si tomamos como condición inicial la distribución de temperatura de la etapa 2, para ambos casos, la difusión de calor al final de este segundo pulso de spray es mas eficiente en el caso constante. Lo cual es completamente congruente, dadas las condiciones iniciales.

Además se observa que en el caso de índice de refracción constante 4.5(a), la temperatura en los vasos es mayor en el centro, debido a que la dermis se encuentra inicialmente a una temperatura más alta, la difusión de calor es más eficiente hacia el centro de los vasos que hacia afuera de ellos.

Para el caso en que el índice de refracción es variable, la temperatura es menor en el centro de los vasos, sin embargo en este caso, dado que inicialmente la epidermis estaba más caliente, y la dermis más fría, la difusión de calor alrededor de los vasos es más eficiente como se muestra en la figura 4.5(b). El calor se difunde de manera uniforme alrededor de los vasos, lo cual es de suma importancia, pues recientemente se ha podido demostrar que el daño térmico irreversible de los vasos sanguíneos se obtiene sólo cuando la membrana basal de estos se dañada irreversiblemente [22].

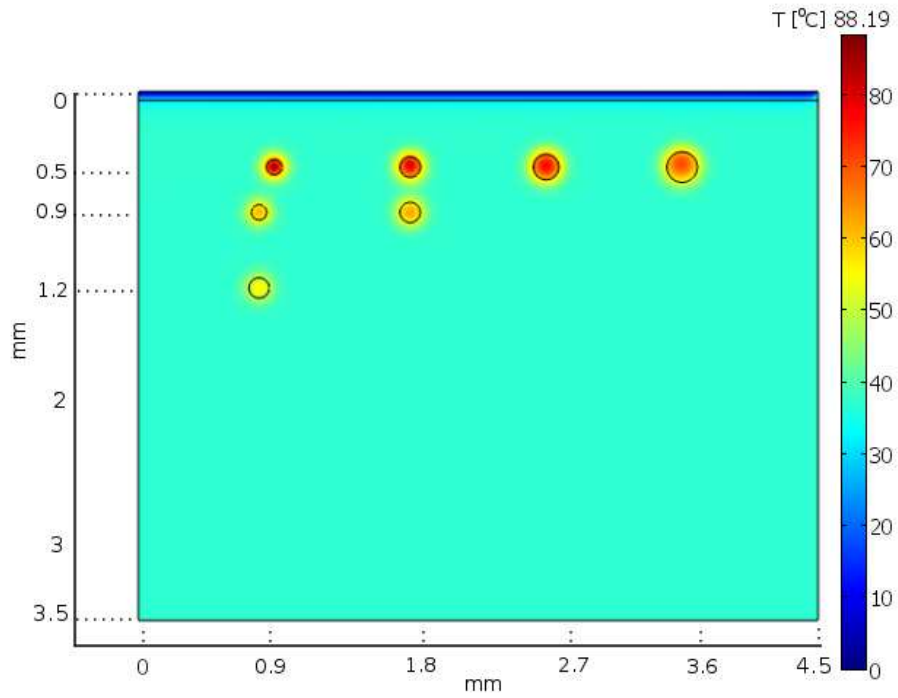
### **4.2.4. Aplicación de Segundo Pulso Láser de 0.1 ms**

En esta etapa, se aplica el segundo pulso láser con duración de 0.1 ms y fluencia de  $4 J/cm^2$ . Para el final de esta etapa habrán sumado todas las soluciones anteriores. La figura 4.6(a) muestra la distribución de fotones para el caso en que el índice de refracción es constante, mientras que la figura 4.6(b) muestra la distribución de fotones para el caso en que el índice de refracción es variable.

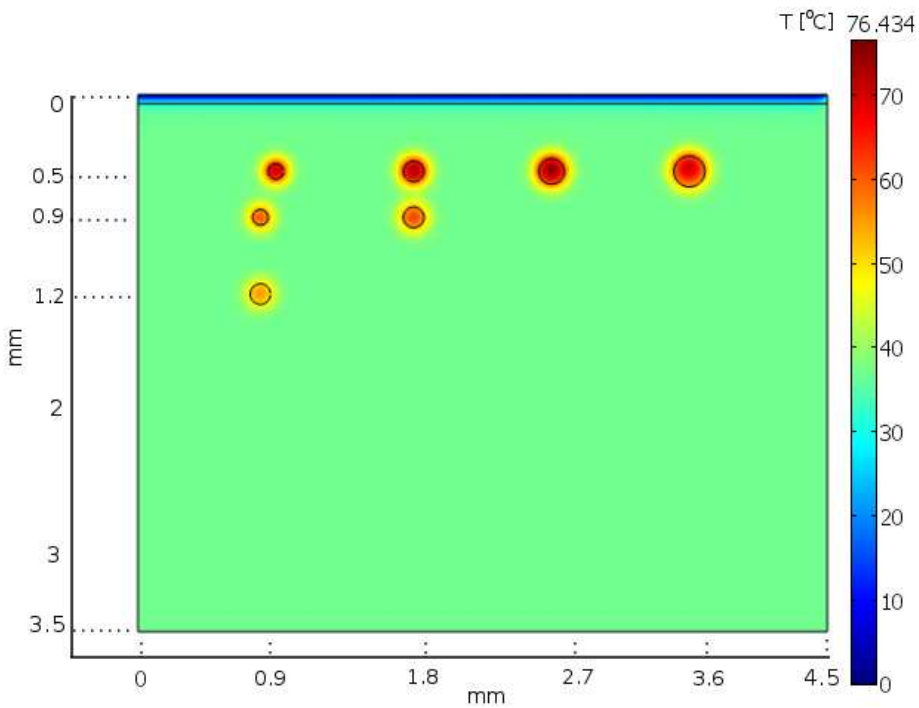
En estas figuras podemos observar el mismo resultado que en la etapa 2, el flujo de fotones para el caso en que el índice de refracción es constante es mayor que para el caso de índice de refracción variable.

La temperatura correspondiente a esta etapa, se muestra en la figura 4.7. Se puede observar que para el caso en que el índice de refracción es constante, el flujo de fotones es mayor que para el caso en que el índice de refracción es variable, y como consecuencia, la temperatura para el caso con índice de refracción es variable es menor.

La diferencia de temperatura entre los casos es de tan solo  $0.051^{\circ}C$ , que es un valor tan pequeño, que prácticamente se puede decir que no hay diferencia de temperatura entre

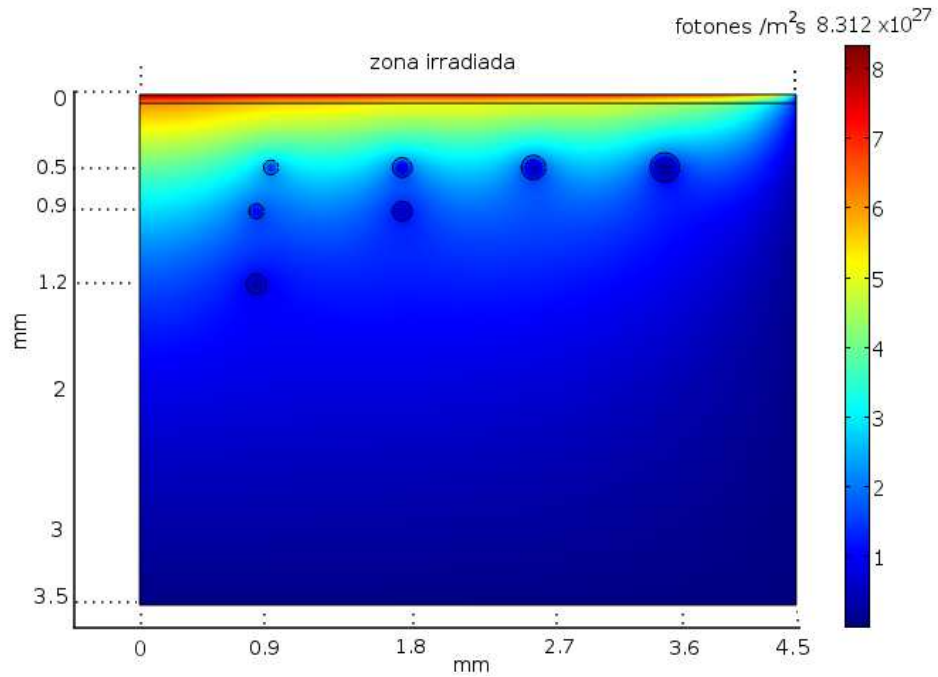


(a) Distribución de temperatura para el caso en que el índice de refracción es constante.

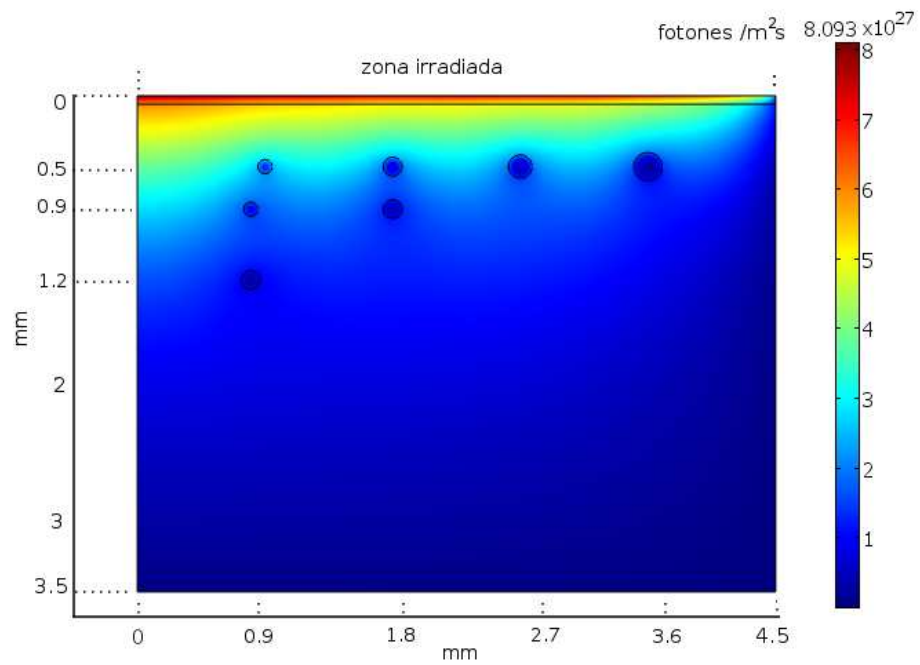


(b) Distribución de temperatura para el caso en que el índice de refracción es variable.

Figura 4.5: Etapa 3: Distribución de temperatura al final del segundo pulso de spray criogénico.

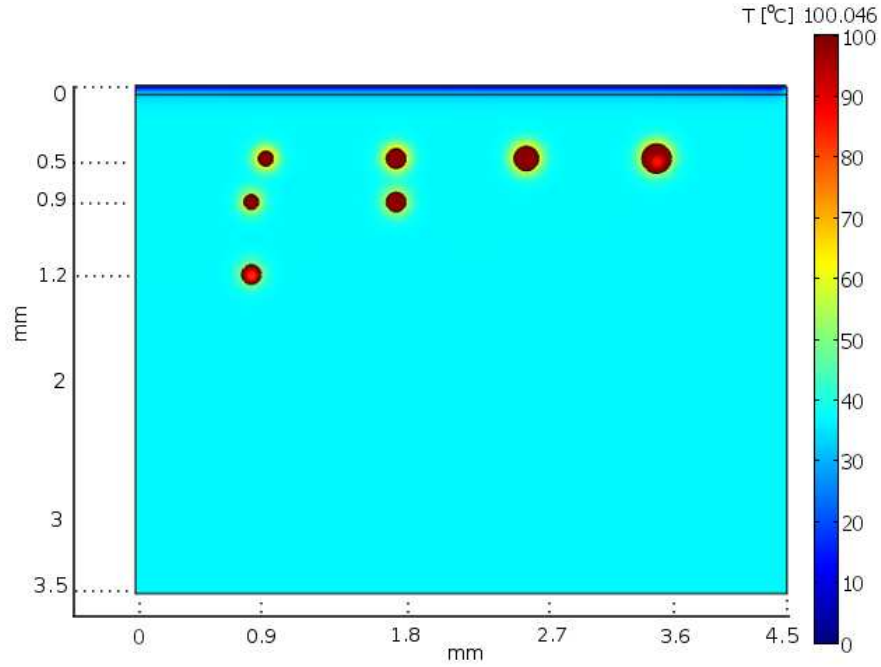


(a) Distribución de de fotones, al final del segundo pulso láser, para el caso en que el índice de refracción es constante.

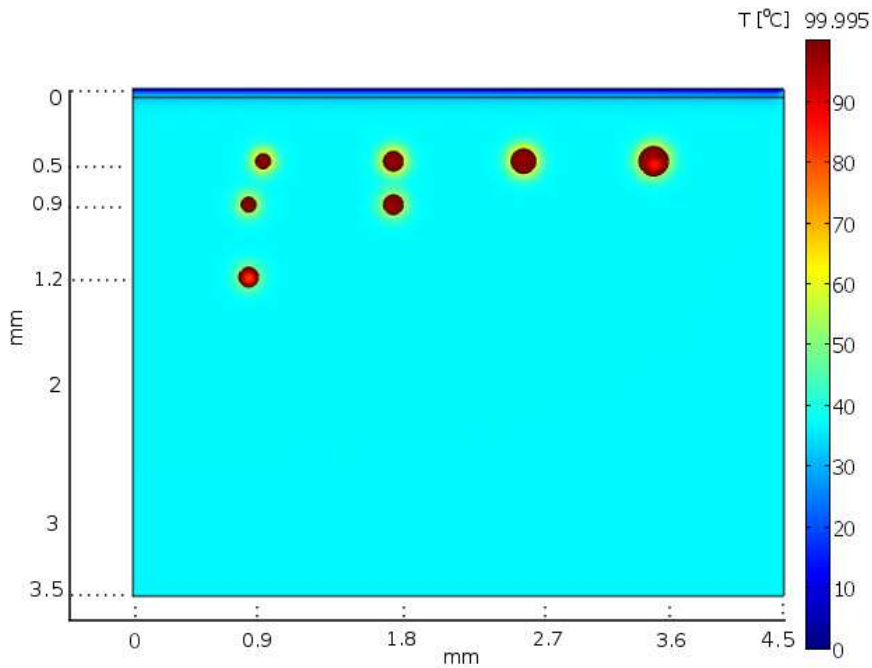


(b) Distribución de fotones, al final del segundo pulso láser para el caso en que el índice de refracción es constante.

Figura 4.6: Etapa 4: Distribución de fotones al final del segundo pulso láser.



(a) Distribución de temperatura para el caso en que el índice de refracción es constante. Al final del segundo pulso láser.



(b) Distribución de temperatura para el caso en que el índice de refracción es variable. Al final del segundo pulso láser.

Figura 4.7: Etapa 4: Distribución de temperatura al final del segundo pulso láser.



los dos casos. Esto se ve reflejado en las figuras 4.7(a) y 4.7(b). En análisis en este caso ya no es tan simple, tiene que ser más detallado. Para ello primero se obtienen líneas de contorno que representen las mismas fluencias dentro del tejido.

#### **4.2.5. Efecto de lente térmica, en el tejido irradiado**

Si el efecto de lente térmica no estuviera presente, entonces la distribución de fluencias no se vería afectada. Resultados publicados por Derek A. Affonce [17], reportan que para un pulso láser cuadrado, no hay efecto de lente térmica para fluencias menores que  $12.5 J/cm^2$ , con anchos de pulso de 18 ms. Por otra parte nosotros encontramos que el efecto de lente térmica está presente para una fluencias de  $8 J/cm^2$  con ancho de pulso de 0.1 ms. Obviamente la potencia entregada no es la misma, en nuestro caso resulta mayor, es por ello que en esta comparación no habría incongruencias con los resultados obtenidos en nuestro trabajo.

Según los resultados obtenidos por el mismo autor, el efecto de lente térmica provoca que la fluencia sea menor en la epidermis y se incremente en la dermis, es decir penetra más dentro de la dermis. Por otra parte, los resultados obtenidos en este trabajo, muestran que el efecto de lente térmica provoca que la fluencia sea siempre menor tanto en la epidermis como en dermis, como se muestra en la figura 4.8. Esto podría ser una contradicción, sin embargo esta conclusión no es del todo cierta, pues las condiciones experimentales no son las mismas, en nuestro caso, está presente el spray criogénico, lo cual cambia por completo las condiciones bajo las cuales se lleva a cabo el estudio.

En nuestro estudio, se observa también que el efecto de lente térmica es más pronunciado por debajo de los vasos, en la figura 4.8, se observa que por debajo de cada vaso la fluencia para el caso constante, se cierra más que para el caso variable. Esto es de suma importancia, pues en la práctica se observa que los vasos se queman siempre menos en la parte inferior.

Una de las conclusiones a las que llegan en el artículo [17], es que el efecto de lente térmica es tan pequeño que puede despreciarse. Sin embargo en dicho trabajo no se presentan resultados de temperatura, los cuales son finalmente los que podrían demostrar, si el efecto de lente térmica tiene consecuencias directas en la cirugía láser. En el presente trabajo, por otra parte, se obtienen las distribuciones de temperatura que resultan del efecto de lente térmica. Estas se muestran en la figura 4.9.

Vemos entonces que, en el vaso superior, la temperatura que alcanza con índice de refracción variable (línea continua) está, por muy poco, pero más hacia el centro del vaso, que para el caso con índice de refracción constante. Es decir que el calentamiento es más eficiente en presencia de lente térmica. Lo mismo sucede para el vaso del centro. Mientras que para el vaso inferior, las temperaturas se traslapan.

La temperatura que alcanza el vaso inferior, es la misma para ambos casos, esto se debe a que el flujo de fotones es prácticamente el mismo en esa zona. Si observamos la figura 4.8, la fluencia está concentrada por encima de este vaso, además se observa que el valor de las fluencias en esa región, para ambos casos, no es muy diferente, de tal suerte que, la temperatura que alcanza este vaso en ambos casos es la misma.

El comportamiento en los vasos ubicados verticalmente es parecido, estos son más calientes en la parte exterior que en la parte interior. Sin embargo al fijarnos en los tres vasos ubicados verticalmente, se observan distintos comportamientos. Estos se muestran en la figuras 4.10, 4.11 y 4.12.

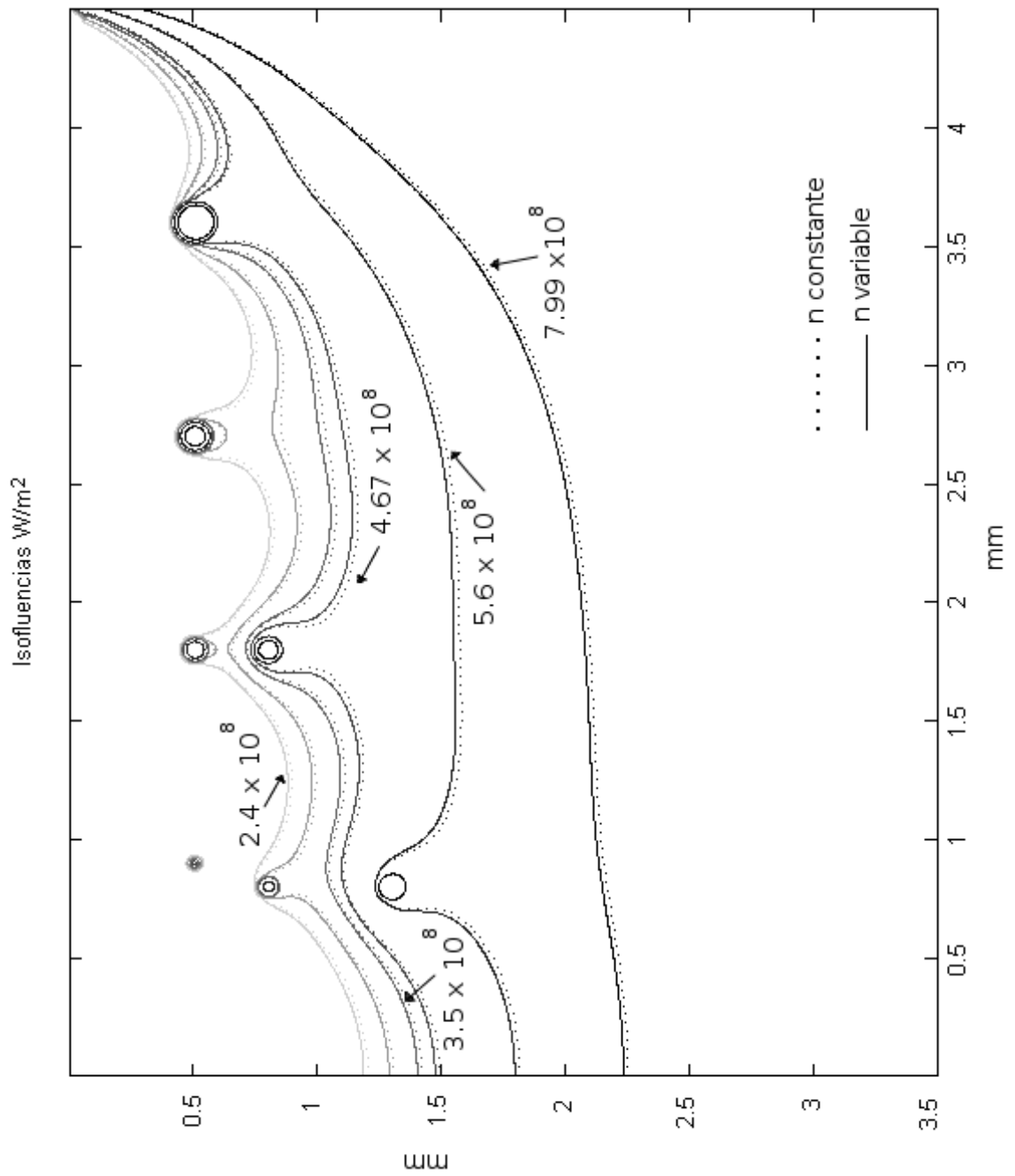


Figura 4.8: Isofluencias [ $W/m^2$ ], las líneas punteadas representan el caso de índice de refracción constante, y las líneas continuas el caso de índice de refracción variable.

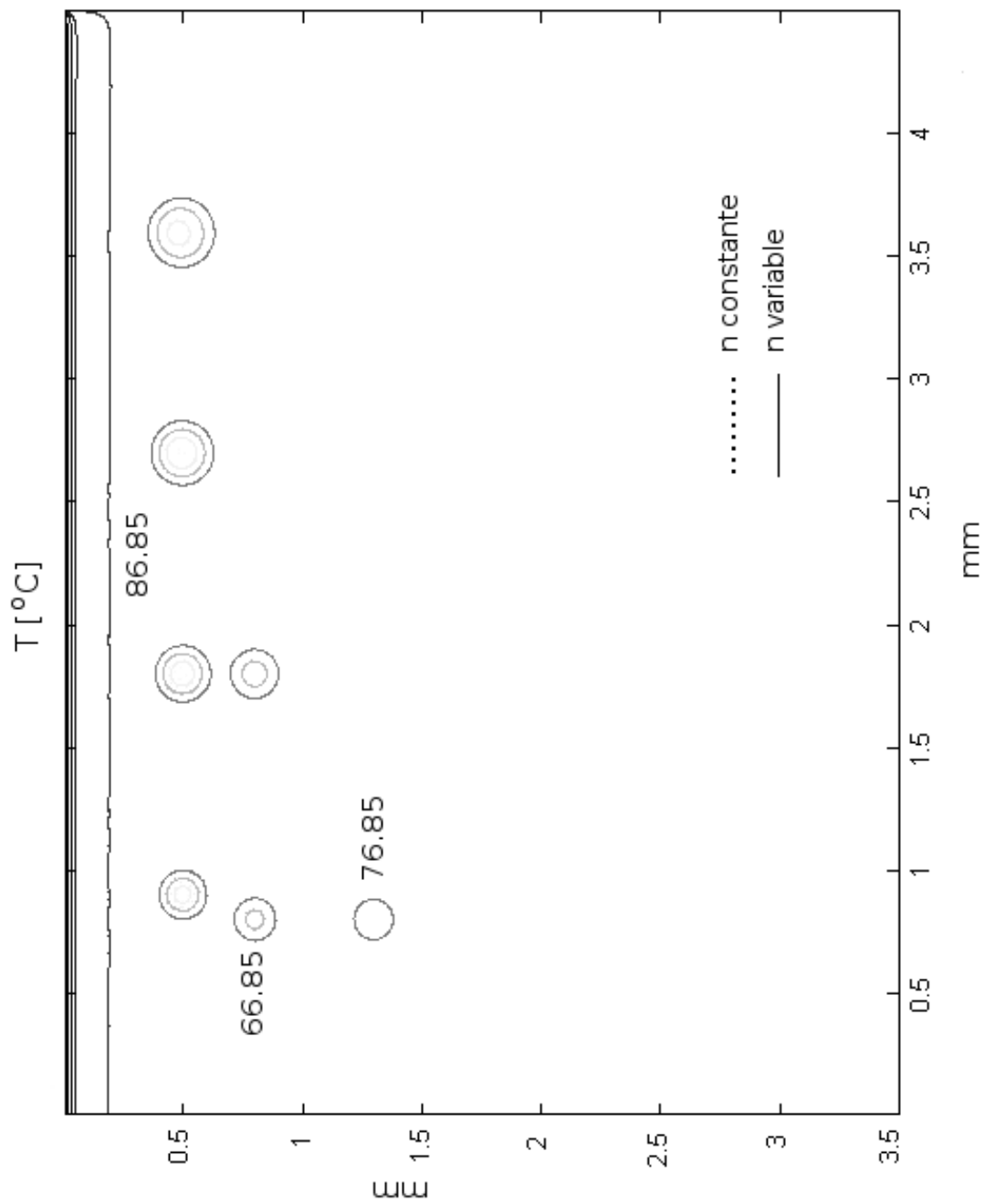


Figura 4.9: Distribución de temperatura que resulta de las isofrecuencias.

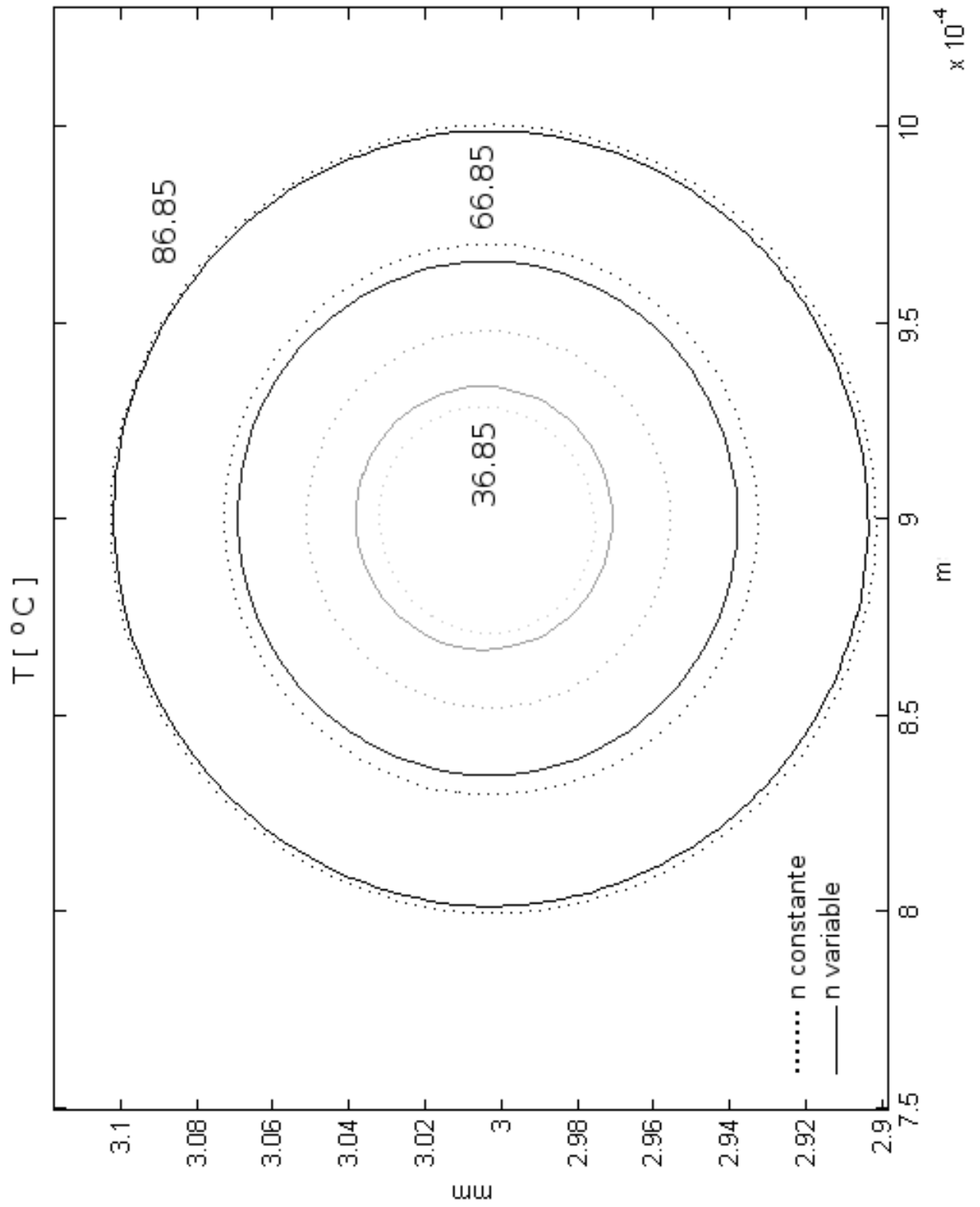


Figura 4.10: Temperatura del vaso superior,  $(0.9, 3)mm$ , para el caso de índice de refracción constante, e índice de refracción variable.

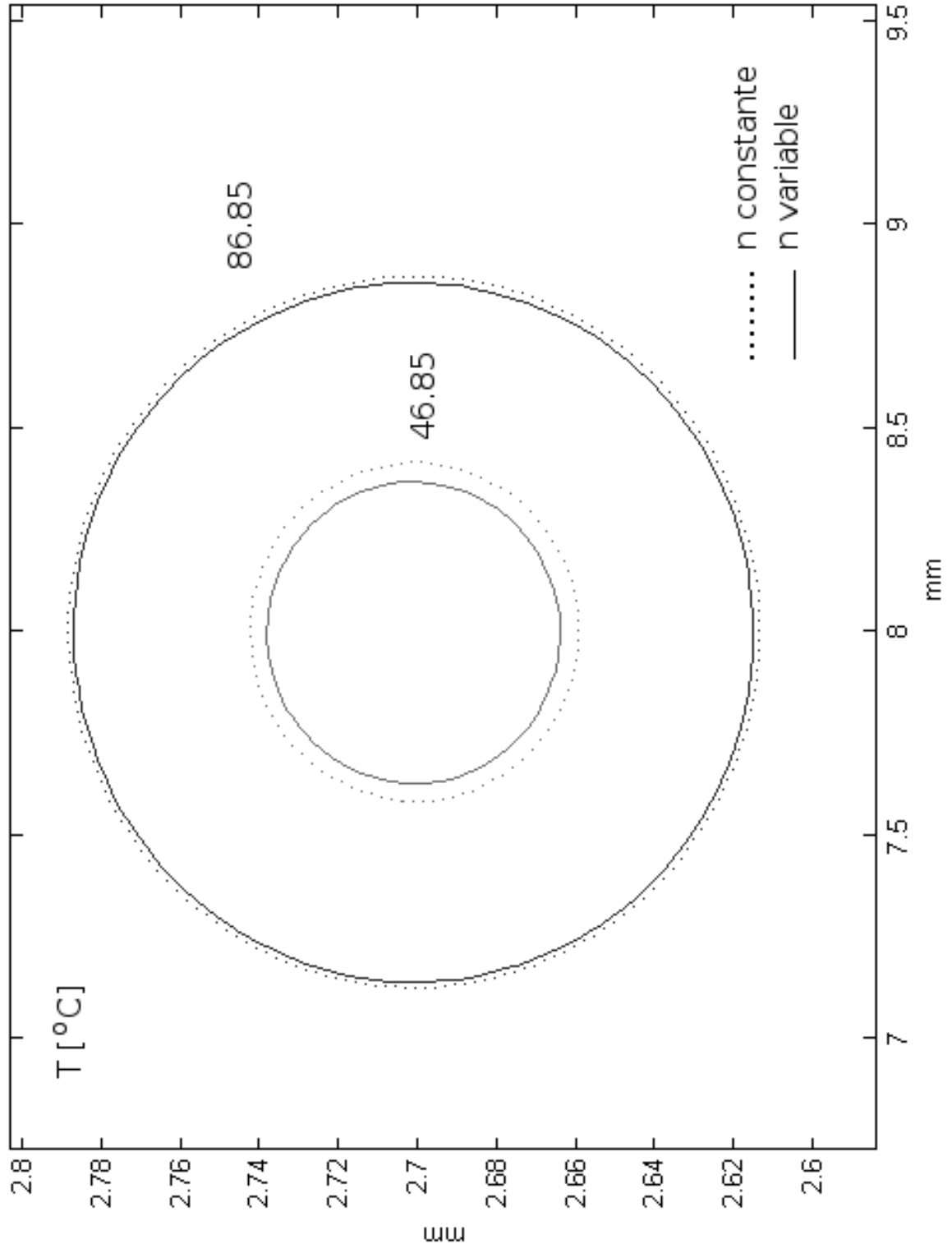


Figura 4.11: Temperatura del vaso ubicado en el centro,  $(0.8, 2.7)mm$ , para el caso de índice de refracción constante, e índice de refracción variable.

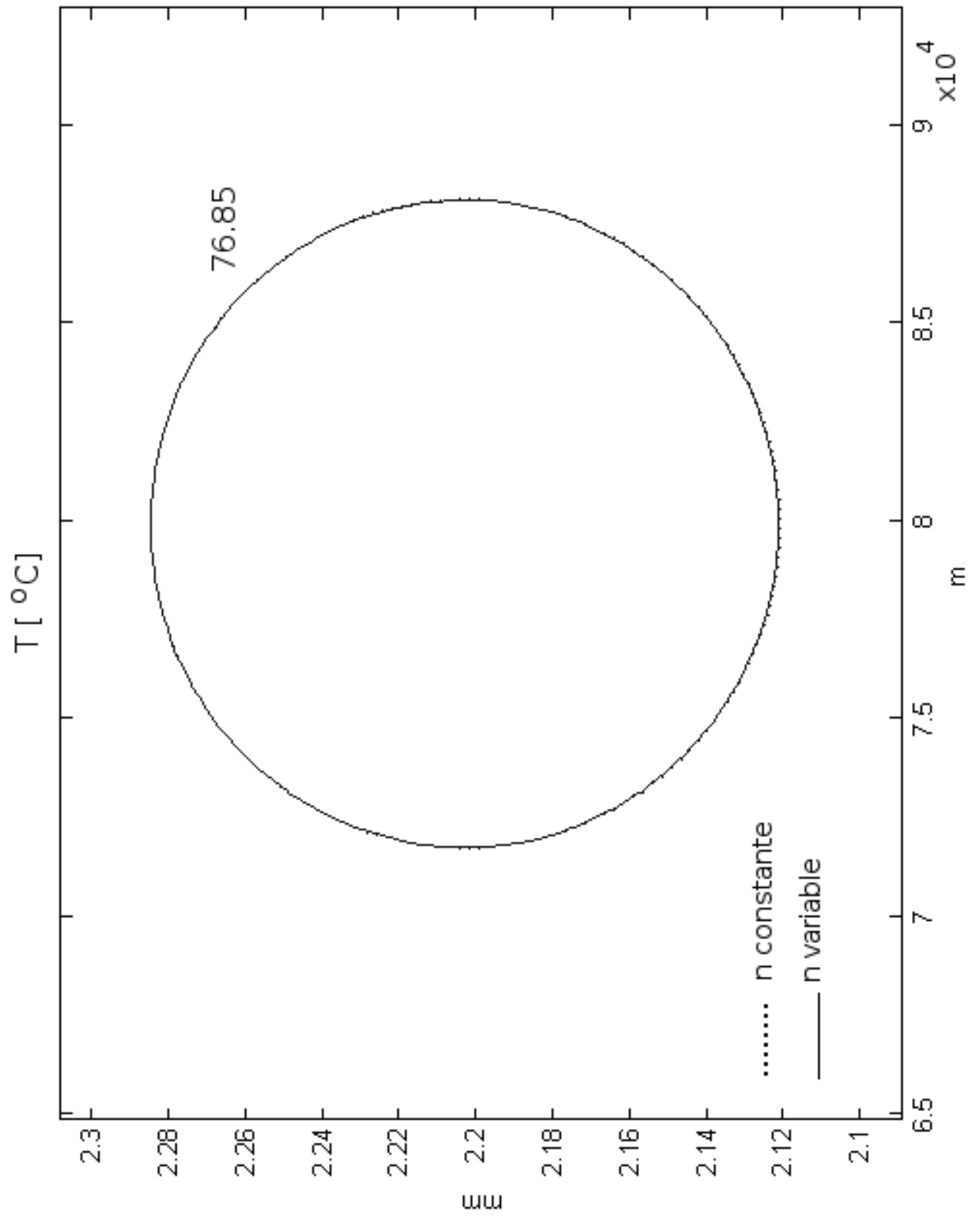


Figura 4.12: Temperatura del vaso inferior,  $(0.8, 2.2)mm$ , para el caso de índice de refracción constante, e índice de refracción variable.





# Capítulo 5

## Conclusiones

- Se pudo construir un modelo para obtener la distribución de temperatura, para una terapia láser, que puede ser usada en la clínica. Pues los resultados teóricos muestran que ésta, es capaz de inducir su destrucción por foto-coagulación.
- El modelo es capaz de reproducir resultados ya publicados, lo cual da certeza de la validez del modelo propuesto.
- Fue posible introducir el índice de refracción variable y el spray criogénico al modelo. Los resultados para este caso, muestran que las variaciones son pequeñas respecto del caso en que el índice de refracción es constante. Sin embargo en zonas bien localizadas (partes de los vasos sanguíneos menos expuestas a la radiación láser), estas diferencias son significativas.
- Las distribuciones de temperatura encontradas para el caso en que el índice de refracción es variable, muestran que el calentamiento en la superficie de los vasos sanguíneos es más eficiente y por lo tanto puede inducirse daño térmico irreversible.
- Este trabajo es el único que hasta el momento ha obtenido distribuciones de temperatura para el caso en que el índice de refracción está variando, por lo tanto puede servir de base para trabajos futuros en el área.
- Los resultados obtenidos en este trabajo son congruentes con los reportados por Derek Affonce [17], el cual es la única referencia sobre el efecto de lente térmica, únicamente sobre la fluencia. Sin embargo en dicho trabajo no se encuentra referencia sobre las distribuciones de temperatura.
- Las simulaciones realizadas en este trabajo, pueden explicar el daño causado en los vasos sanguíneos mostrados en cortes histológicos después del tratamiento con cirugía láser, sin embargo, es necesario un estudio teórico mas detallado para cuantificar el daño obtenido por nuestras simulaciones.



# Apéndice A

## Foto tipos

Foto-tipo es la denominación que reciben cada uno de los diferentes colores constitutivos del cutis. En ellos entran en juego las características hereditarias (raciales) como así también la cantidad y calidad de los pigmentos presentes en la piel.

El color normal de la piel está dado por la combinación de cuatro biocromos: amarillo, rojo, pardo y azul, los cuales son brindados a la piel por pigmentos cutáneos:

1. El amarillo, brindado por los carotenoides y por el estrato córneo.
2. El pardo, dado por la melanina
3. El rojo, debido por la hemoglobina oxigenada, presente en las arteriolas y los capilares arteriolas dérmicos.
4. El azul, proveniente de la hemoglobina reducida de las vénulas y capilares venosos dérmicos.

A la melanina le corresponde la responsabilidad de otorgarle la coloración principal a la piel y, así mismo, poner de manifiesto las diferencias de coloración cutánea entre los individuos.

El color de la piel humana está relacionado con el número, tamaño, tipo y distribución de las partículas presentes en las células como el pigmento citoplasmático denominado melanosomas, conteniendo este biocromo denominado melanina. Estas organelas especializadas son el producto de las células llamadas melanocitos. Se encuentran en la lámina basal (unión de la primera y segunda capa de la piel) y proyectan sus dendritas hacia la epidermis (primer capa de la piel). Los melanocitos transfieren sus productos (melanosomas), hacia los queratinocitos, los que se encargan de distribuir el pigmento por toda la epidermis, gracias a su reproducción.

La cantidad de melanina en los queratinocitos determina la coloración de la piel y del pelo. Las cantidades variables de melanina en los queratinocitos producen un amplio espectro en coloración cutánea observada en las distintas razas; la piel albina es básicamente semejante a todos los grupos raciales, pero no posee pigmento.

El funcionamiento de este complejo proceso está íntimamente relacionado con la estructuración particular de la epidermis. A la unidad modular responsable de esta situación se la conoce como unidad melánica epidérmica.

La determinación de los fototipos se puede lograr en forma adecuada por observación y un simple interrogatorio, mediante el cual se determinará una fórmula que servirá como orientación para la evaluación del índice de tolerancia de la radiación ultravioleta.

En el caso que nos ocupa tratamos con un Fototipo II:

Se quema fácil e intensamente, pigmenta ligeramente y descama de forma notoria.

# Índice de figuras

1.1. Capas de tejido que constituyen la piel sana y la distribución de vasos sanguíneos de la misma [1]. . . . .	2
1.2. Posibles interacciones entre luz láser y piel [31]. . . . .	4
1.3. Espectro de absorción del agua, y los cromóforos presentes en la piel, $HbO_2$ , melanina [31]. . . . .	5
1.4. Comparación entre el coeficiente de absorción y el coeficiente reducido de dispersión para una una muestra que contiene una concentración de hemoglobina del 1 % ( $2/3$ de $HbO_2$ y $1/3$ de $Hb$ ) y 70 % de agua [24]. . . . .	6
2.1. Representación gráfica de la irradiancia. El vector $\hat{s}$ representa la dirección en la que se propaga la radiancia y $dA$ es el área perpendicular a la dirección de propagación $\hat{s}$ [30]. . . . .	10
3.1. Geometría propuesta. Representa una sección transversal de piel con una distribución de vasos sanguíneos en diferentes posiciones y profundidades. . . . .	28
3.2. Implicación de refinamiento de la malla sobre la solución de la ecuación de difusión. . . . .	31
3.3. Malla empleada para la solución del problema que satisface los criterios de convergencia. Esta consiste de 1156 elementos, con un tamaño mínimo de elemento de $6 \times 10^{-6} m$ en las fronteras de los vasos sanguíneos. . . . .	32
3.4. Secuencia de aplicación de pulsos láser y spray criogénico. El tiempo de duración total es de 30.2 ms. . . . .	33
4.1. Comparación de los resultados publicados en [13] y los obtenidos en el presente trabajo. . . . .	36
4.2. Distribución de temperatura al final de la etapa 1. Es decir al final del pulso de spray criogénico. . . . .	38
4.3. Etapa 2: Distribución de fotones por metro cuadrado por segundo, al final del primer pulso láser. . . . .	39
4.4. Etapa 2: Distribución de temperatura al final del primer pulso láser. . . . .	40
4.5. Etapa 3: Distribución de temperatura al final del segundo pulso de spray criogénico. . . . .	42

4.6. Etapa 4: Distribución de fotones al final del segundo pulso láser. . . . .	43
4.7. Etapa 4: Distribución de temperatura al final del segundo pulso láser. . .	44
4.8. Isofluencias [ $W/m^2$ ], las líneas punteadas representan el caso de índice de refracción constante, y las líneas continuas el caso de índice de refracción variable. . . . .	47
4.9. Distribución de temperatura que resulta de las isofluencias. . . . .	48
4.10. Temperatura del vaso superior, $(0.9, 3)mm$ , para el caso de índice de refracción constante, e índice de refracción variable. . . . .	49
4.11. Temperatura del vaso ubicado en el centro, $(0.8, 2.7)mm$ , para el caso de índice de refracción constante, e índice de refracción variable. . . . .	50
4.12. Temperatura del vaso inferior, $(0.8, 2.2)mm$ , para el caso de índice de refracción constante, e índice de refracción variable. . . . .	51

# Índice de Tablas

3.1. El valor de calor latente de evaporación esta dado para un contenido volumétrico de agua de 60 % en la sangre, 80 % en la epidermis y 70 % en la dermis. Donde el calor latente de evaporación del agua es de $2,250 \times 10^3 [J/kg]$ . . . . .	27
---	----





# Bibliografía

- [1] Hib J. *Histología de Di Fiore. Atlas y texto*. El ateneo, 1a Edición. 2001.
- [2] Hecht E. *Optica*. Addison Wesley, Tercera Edición.
- [3] R. Rox Anderson and J. Parrish. The optics in human skin. *The Journal of Investigative Dermatology*, 77:13–19, 1981.
- [4] Tuan Vo-Dinh. *Biomedical Photonics Handbook*. CRC Press, 2003.
- [5] Akira Ishimaru. *Wave propagation and Scattering in random media*. Academic Press, 1978.
- [6] Mansur J. and Díaz J. *Dermatología*. Ciencias Médicas, 2002.
- [7] M. Alora and R. Anderson. Recent developments in cutaneous lasers. *Laser Sur Med*, 26:108–10, 2000.
- [8] M. Garden and D. Bakus. Laser treatment of port-wine stains and hemangiomas. *Dermatol Cin.*, 15:373, 1997.
- [9] R. Ashinoff and G. Geronemus. Flashlamp-pumped pulsed dye laser for port-wine stains in infancy: earlier versus later treatment. *J. Am. Acad. Dermatol*, 24:467, 1991.
- [10] J. Rivas and R. Sprik. Optical transmission through strong scattering and highly polydisperse media. *Europhys. Lett*, 48:22–28, 1999.
- [11] V. Wang and H. Wu. *Biomedical Optics, Principles and Imaging*. Wiley, 2007.
- [12] A. Welch and M. Van Gemert. *Optical-thermal response of laser irradiated tissue*. Plenum Press, 1995.
- [13] G. Shafirstein and W. Baumler. A New Mathematical Approach to the Diffusion Approximation Theory for Selective Photothermolysis Modeling and Its Implication in Laser Treatment of Port-Wine Stains. *Lasers in Surgery and Medicine*, 34:335–347, 2004.

- [14] S. Muelas. *Curso básico de programación del Método de Elementos Finitos*. U. D. Resistencia de materiales, 1999.
- [15] Comsol Multiphysics. *User guide*. Comsol 3.3, 2006.
- [16] Born M. and Wolf E. *Principles of Optics*. Pergamon Press, 6a Edición.
- [17] D. Affonce and A. Fowler. The effect of thermal lensing during selective photothermolysis. *Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer*, 73:473–479, 2002.
- [18] A. Bashkatov and E. Genina. Water refractive index in dependence on temperature and wavelength: a simple approximation. *SPIE*, 5068:393, 2003.
- [19] D. Painthankar and V. Ross. Subsurface skin renewal by treatment with a 1450-nm laser in combination with dynamic cooling. *Journal of Biomedical Optics*, 8:545–551, 2003.
- [20] JS. Nelson and S. Kimel. Safety of cryogen spray cooling during pulsed laser treatment of selected dermatoses. *Lasers in surgery and medicine*, 26:2–3, 2000.
- [21] B. Majaron and S. Kimel. Cryogen spray cooling in laser dermatology: effects of ambient humidity and Frost formation. *Lasers in surgery and medicine*, 28:469–476, 2001.
- [22] T. Dai and P. Diagaradjane. Laser-Induced Thermal Injury to Dermal Blood Vessels: Analysis of Wavelength (585 nm vs. 595 nm), Cryogen Spray Cooling, and Wound Healing Effects. *Lasers in Surgery and Medicine*, 37:210–218, 2005.
- [23] G. Kurt. Epidermal protection: a comparative analysis of Sapphire contact and cryogen Spray Cooling. *Coherent Inc.*, 1:1–8, 2000.
- [24] Annika M. K. Enejder. *Light scattering and absorption in tissue - models and measurements*. Department of Physics, Lund Institute of Technology, 1997.
- [25] SW. Lanigan and SM Taibjee. Recent developments in cutaneous lasers. *Laser Surg Med*, 26:108–18, 2000.
- [26] D. Schmults. Lasers treatment of vascular lesion. *Dermatol Clin*, 23:745–55, 2005.
- [27] C. Chang and J. Nelson. Cryogen spray cooling and higher fluence pulsed dye laser treatment improve port-wine stain clearance while minimizing epidermal damage. *Dermatol Srg*, 25:767–772, 1999.
- [28] C. Chang and K. Kelli. Comparing the effectiveness of 585 nm vs 595 nm wavelength pulsed dye laser treatment of port wine stains in conjunction with cryogen spray cooling. *Laser Surg Med*, 31:352–358, 2002.

- [29] S. Espinosa and G. Masini. Fundamentos de transferencia de calor. *Notas*, pages 1–18, 2000.
- [30] A. Sassaroli and S. Fantini. The Boltzmann transport equation and the diffusion equation. *Class Notes*, Tufts University:1–13, Department of Biomedical Engineering.
- [31] H. Robledo. Principios generales de la luz láser en la cirugía cutánea y su interacción tisular. *Cirugía Española.*, 69:486–489, 2001.