

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE INGENIERÍA, ARQUITECTURA Y DISEÑO



**”ESTUDIO DE PROPAGACIÓN DE LUZ POR SIMULACIÓN MONTE
CARLO EN APLICACIÓN DE TERAPIA FOTODINÁMICA
ANTIMICROBIANA SOBRE ANDAMIAJES ÓSEOS BASADOS EN
HIDROXIAPATITA”**

TESIS

**PARA CUBRIR PARCIALMENTE LOS REQUISITOS
NECESARIOS PARA**

OBTENER EL GRADO DE

LICENCIADO EN BIOINGENIERÍA

PRESENTA

JAVIER IVÁN WONG ROMERO

Ensenada, Baja California, 2020

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE INGENIERÍA, ARQUITECTURA Y DISEÑO

**”ESTUDIO DE PROPAGACIÓN DE LUZ POR SIMULACIÓN MONTE
CARLO EN APLICACIÓN DE TERAPIA FOTODINÁMICA
ANTIMICROBIANA SOBRE ANDAMIAJES ÓSEOS BASADOS EN
HIDROXIAPATITA”**

TESIS

PARA CUBRIR PARCIALMENTE LOS REQUISITOS NECESARIOS
PARA OBTENER EL GRADO DE
LICENCIADO EN BIOINGENIERÍA

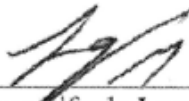
PRESENTA

JAVIER IVÁN WONG ROMERO

APROBADA POR:



Dr. Gerardo Salvador Romo Cárdenas
Director de tesis



Dr. Priscy Alfredo Luque Morales
Codirector de tesis



Dr. Juan de Dios Sánchez López
Miembro del comité

Ensenada, Baja California, 2020

Resumen

De la tesis de **Javier Iván Wong Romero**, presentada como requisito para la obtención del título de **BIOINGENIERO**, Ensenada, Baja California, 2020

ESTUDIO DE PROPAGACIÓN DE LUZ POR SIMULACIÓN MONTE CARLO EN APLICACIÓN DE TERAPIA FOTODINÁMICA ANTIMICROBIANA SOBRE ANDAMIAJES ÓSEOS BASADOS EN HIDROXIAPATITA

Resumen aprobado por:



Dr. Gerardo Salvador Romo Cárdenas
Director de tesis



Dr. Priscy Alfredo Luque Morales
Codirector de tesis

La hidroxiapatita (HAP) de erizo de mar tiene potencial para aplicación en implantes, una posible desventaja de esta, debido a su biocompatibilidad, es la infección por microorganismos. La terapia fotodinámica (PDT) es una técnica emergente en el área de terapia para el cáncer y se ha reportado su efectividad en tratamiento antimicrobiano. La técnica funciona mediante un fotosensibilizador introducido en un sistema biológico el cual es incidido con una longitud de onda específica para la molécula lo cual hará que se libere oxígeno reactivo que ataca a las especies de interés. En este proyecto se utilizó simulación Monte Carlo de esparcimiento de fotones para predecir la distribución de fluencia y absorción de fotones en distintos modelos de tejidos biológico y distintas longitudes de onda para evaluar la viabilidad de un sistema PDT para atacar infecciones de implantes. Los resultados obtenidos, demuestran que la distribución de fotones hacia el objetivo de HAP es muy baja lo cual dificulta un sistema de PDT convencional para dicha aplicación, dejando abierto para trabajo futuro una manera de optimizar la PDT ya sea en fotosensibilizador o fuente de luz para que pueda ser aplicada en infecciones de implantes.

Palabras clave: Monte Carlo, simulación, fotodinámica, óptica biomédica, hidroxiapatita

Agradecimientos

A mis padres, Javier Wong y Glenda Romero, por todo el apoyo, cariño y enseñanzas que han dado durante toda mi vida para mi formación académica y principalmente, como persona.

A mis hermanas Glenda y Ana Paola, por siempre motivarme a sus maneras.

A mi abuelo, Jorge Wong, por su apoyo, por enseñarme a ser una persona de valores, a siempre ser optimista y por enseñarme que siempre sobre todo, hay que ayudar a las personas que lo necesiten.

A mis tíos Temo y Haru, por haberme recibido en Ensenada durante el inicio de mi carrera universitaria y por ser mis confidentes.

A mis abuelas, quienes me están viendo terminar esta etapa tan importante de mi vida desde arriba.

Al Dr. Gerardo Romo, por ser mi pilar de apoyo para la realización de este trabajo y adentrarme en el mundo de las simulaciones.

A Natalia Patrón por su amor y sus palabras de motivación, dándome siempre su apoyo para seguir adelante con mis metas.

A todos mis compañeros y profesores de la licenciatura. En especial a mis amigos Miguel Ángel, Yamamoto, Erick, Gabriel, Salma y Nayeli, por tantos momentos de alegría y hacer de mi licenciatura una divertida aventura. Al profesor Carlos Gómez Agis, por adentrarme en el mundo de las matemáticas e incluirme para apoyarlo en su programa de asesorías, lo cual despertó mi gusto por ayudar a los demás en lo académico y también me dio momentos de aprendizaje. A la profesora Juracy, por ser pilar tan importante en la disciplina de mi formación y enseñarme un lado más divertido de las matemáticas. Al profesor Rubén Villarreal, por siempre estar disponible para ayudarme con cualquier problema, por ser un profesor apasionado para sus clases, por ser mi confidente académico y también por introducirme al modelado matemático.

A mis amigos de fuera; Emilio Arvizu, por siempre buscar como hacer un negocio de cualquier idea y Arturo Escamilla, alguien con quien siempre puedo mantener conversaciones y argumentos sobre nuestros temas de estudio.

A CONACyT, por el apoyo de la beca brindada con el número de proyecto 4940 de problemas nacionales, y con registro 29980.

Índice general

1. Introducción	9
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
1.2. HIPÓTESIS	11
1.3. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	11
1.4. OBJETIVOS	11
1.4.1. Objetivo general	11
1.4.2. Objetivos específicos	11
1.5. CONTENIDO DEL PROYECTO	12
2. Antecedentes: Escenario biomédico	13
2.1. HIDROXIAPATITA	13
2.2. ANDAMIOS E INFECCIÓN	14
3. Antecedentes: Terapia fotodinámica	18
3.1. ÓPTICA	18
3.1.1. INTERACCIONES DE LA LUZ CON LA MATERIA	18
3.2. TERAPIA FOTODINÁMICA	21
4. Antecedentes: Simulación	23
4.1. SIMULACIÓN	23
4.1.1. COMPUTACIÓN PARALELA	24
4.2. MÉTODO DE MONTE CARLO	26
4.3. MONTE CARLO EXTREME	27
4.3.1. MUESTROS ALEATORIOS EN MCML	29
4.3.2. PROTOCOLO DE MCML	31
4.3.3. FUNCIONAMIENTO DE MONTE CARLO EXTREME	32
5. Metodología	35
5.1. PARÁMETROS DE SIMULACIÓN	35
5.1.1. TEJIDOS BIOLÓGICOS	35
5.1.2. FOTSENSIBILIZADORES	37
5.1.3. PARÁMETROS ÓPTICOS	40
5.2. EQUIPO DE SIMULACIÓN	40

5.3. SIMULACIONES	40
5.4. PROCESAMIENTO DE DATOS	41
6. Resultados y discusiones	46
6.1. DISTRIBUCIÓN DE LUZ	46
6.2. PARÁMETROS DE IRRADIACIÓN	55
7. Conclusiones	59
7.1. CONCLUSIONES	59
7.2. TRABAJO FUTURO	59
Bibliografía	61
A. Apéndice: Interfaz de usuario de MCX	67
A.1. GUI de MCX	67
B. Apéndice: Códigos	71
B.1. CÓDIGO JSON DE MCX	71
B.2. CÓDIGOS DE MATLAB	73
B.2.1. Script densidad de energía	73
B.2.2. Script de procesamiento	75
B.2.3. Función de procesamiento	77
C. Apéndice: Resultados	79
C.1. GRÁFICAS DE MATLAB	79

Índice de figuras

2.1. Estructura cristalina de un cristal de HAP [1]	13
2.2. Síntesis de HAP local a partir de erizo de mar [2]	14
2.3. Representación esquemática de reparación ósea por andamios. A partir de una estructura porosa, se adhieren células que tienen actividad de crecimiento acelerada. [3]	14
2.4. Tratamientos utilizados para combatir PJI. Todos utilizan cirugía y/o tratamiento con antibiótico	16
3.1. Resultado de la penetración de distintas longitudes de onda en lobulo de oreja, tomado de [4]. Se puede observar que conforme aumenta la longitud de onda, disminuye la penetración.	20
3.2. Esquema de nivel de penetración de distintas longitudes de onda en la piel y tejido adiposo [5]. Se puede observar que a mayor longitud de onda, ocurre una penetración mayor de la radiación en el tejido biológico.	20
3.3. Esquema del proceso de la terapia fotodinámica. Una molécula en estado fundamental absorbe energía para pasar al estado excitado, posteriormente ocurre el cruce intersistema y pasa al estado triplete excitado. Después, reacciona con oxígeno u ocurre transferencia de electrones. [6]	22
4.1. Diagrama de flujo del proceso de modelado	24
4.2. Distribución de núcleos de un CPU y un GPU, tomado de [7]	25
4.3. Círculo inscrito en cuadro para el cálculo de valor de π con el método de Monte Carlo	27
4.4. GUI de MCX	28
4.5. Modelo físico de una simulación MCML común. [8]	28
4.6. Visualización del desplazamiento de un fotón durante la simulación [9]	29
4.7. Diagrama de flujo del algoritmo fundamental de MCML. [10]	30
4.8. Diagrama de bloque del algoritmo de MCX tomado de [11]	33
5.1. Diagrama de flujo del procedimiento general del proyecto	36
5.2. Diagrama de bloques del sistema del proyecto	36
5.3. Estructura de RLP068 [12]	38
5.4. Estructura de Azul de toluidina [6]	38

5.5. Estructura de Rosa bengala [6]	39
5.6. Estructura de curcumina [6]	39
5.7. Modelos de los escenarios realizados en MCX	43
5.8. Diagrama de flujo de script de procesamiento y despliegue de datos	44
5.9. Diagrama de flujo del algoritmo de procesamiento de datos	45
6.1. Resultados cualitativos de distribucion de luz de los distintos PS para el caso P15A30M00	49
6.2. Resultados cualitativos de distribucion de luz de los distintos PS para el caso P15A50M00	50
6.3. Resultados cualitativos de distribucion de luz de los distintos PS para el caso P15A70M00	51
6.4. Resultados cualitativos de distribucion de luz de los distintos PS para el caso P25A30M00	52
6.5. Resultados cualitativos de distribucion de luz de los distintos PS para el caso P25A50M00	53
6.6. Resultados cualitativos de distribucion de luz de los distintos PS para el caso P25A70M00	54
6.7. Resultados cualitativos de distribucion de luz de los distintos PS para el caso P20A20M20	55
6.8. Gráfico de activación de voxel de área de HAP en contra del tiempo para el caso P15A30M00. Se omitió la curcumina debido a la superioridad del orden de tiempo necesario para su activación	57
A.1. En esta sección se pueden seleccionar acciones generales para el archivo del proyecto.	67
A.2. Configuraciones básicas para la simulación. Para principiantes del programa esta sección es la única necesaria de modificar	67
A.3. No es recomendable modificar esta sección para principiantes de MCX	68
A.4. Salida de información de las acciones realizadas	68
A.5. Se tiene coeficiente de absorción (mm), coeficiente de esparcimiento (mm), anisotropía del medio e índice de refracción	68
A.6. Coordenada del centro de los detectores y el radio esférico de estos	69
A.7. Parámetros generales de simulación	69
A.8. Volumen designer	70
C.1. Gráficas de tiempo de irradiación y voxel activados para los distintos escenarios	80
C.1. Gráficas de tiempo de irradiación y voxel activados para los distintos escenarios	81
C.1. Gráficas de tiempo de irradiación y voxel activados para los distintos escenarios	82
C.1. Gráficas de tiempo de irradiación y voxel activados para los distintos escenarios	83

Índice de tablas

2.1. Porcentaje de incidencia de bacterias en escenarios de PJI [13]	17
5.1. Tabla de resultados para hombre en mm de grosor de SAT tomado de [14] . . .	37
5.2. Parámetros de los fotosensibilizadores	39
5.3. Parámetros ópticos a utilizar para simulaciones [15–19]	40
5.4. Denominación y valores de grosor de tejidos para los escenarios a evaluar . . .	41
6.1. Porcentajes de distribución de densidad de energía en los modelos.	48
6.2. Parámetros de irradiación para los escenarios de PDT con una fuente de 150 mW.	56

Capítulo 1

Introducción

La hidroxiapatita (HAP) es un biomaterial que se puede encontrar de manera frecuente en la naturaleza, por ejemplo en huesos y dientes, cáscara de huevo, escamas de peces y erizos de mar por mencionar algunos ejemplos [20–25]. Debido a su presencia en la naturaleza y a la biocompatibilidad que presenta, la HAP es un material que se utiliza cada vez mas para implantes, recubrimientos, liberación de fármacos y andamios para regeneración ósea por mencionar sólo algunas aplicaciones. [26].

Una ventaja importante que presenta la HAP sobre otro tipo de materiales utilizados con fines similares, es, como se menciono anteriormente, su disponibilidad en la naturaleza. Para añadir valor a esta ventaja, alguna de la materia prima (cáscara huevo, escamas, huesos, concha de erizo,etc) de donde se extrae HAP es residuo de la industria alimenticia. [27]

Ensenada es una ciudad localizada en el estado de Baja California del lado del océano Pacífico, es un puerto con alta actividad gastronómica con alimentos de origen marítimo, debido a esto, investigación local se ha enfocado en la obtención de biomateriales a través de algas para alginato, camarones y crustáceos para quitosano y erizo de mar y huesos de pescado para obtener HAP [2, 25]. Esto demuestra que existe una gran disponibilidad de materia prima para la obtención de HAP natural, quedando solo pendiente el darle una aplicación para beneficio de la comunidad.

La HAP se considera como un material bioactivo, estos son materiales no tóxicos y biológicamente activos que inducen la formación de un enlace químico directo entre el implante y el tejido huésped mediante la generación de una respuesta biológica en la interface [28]. Un uso común para un material cerámico bioactivo como lo es la HAP, es utilizándolo a manera de andamio para la regeneración de hueso en situaciones de fractura [29, 30]. Generalmente, se presenta la HAP como una estructura porosa, la cual, debido a su característica bioactiva, funcionará como una matriz para la adhesión y proliferación osteoblastos, promoviendo de esta manera una regeneración acelerada de hueso fracturado [31]. En [32, 33] se menciona el uso de HAP para implantes dentales u oculares.

Desafortunadamente, se ha reportado que en algunos casos de utilización de implante o andamios de HAP, se genera una infección que provoca rechazo en el paciente y por lo tanto la necesidad de remover el implante. Se ha visto en casos de estudio en implantes dentro del área

bucal [34], ojos [35] y en casos generales de andamiaje [36]. Para evitar estos problemas en implantes de HAP en función de andamios en estructuras óseas, dicho material es dopado o se recubre con algún compuesto con propiedades antimicrobianas, hidrofóbicos o inerte para que según sea el caso de la aplicación, se evite la proliferación bacteriana y por ende, la infección. [37,38].

Técnicas emergentes para el tratamiento de enfermedades por infección antimicrobiana son las basadas en mecanismos de terapia fotodinámica, la cual es utilizada más comúnmente para aplicaciones de tratamiento contra tumores cancerígenos pero se ha reportado su uso para la eliminación de bacterias [39]. En esta terapia antimicrobiana, se utilizan fotosensibilizadores que son moléculas que generan especies tóxicas de oxígeno ante estímulo óptico, para que al absorber una longitud de onda específica al fotosensibilizador, se libere un tipo de oxígeno denominado oxígeno reactivo, el cual oxida biomoléculas y destruye células. Es utilizado generalmente para tratar infecciones locales y tiene la ventaja que debido a su rápida acción, es muy pequeña la posibilidad de que se genere un desarrollo para una resistencia al tratamiento [40].

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El problema con este tipo de terapia es que se necesita encontrar un fotosensibilizador que sea congruente con la longitud de onda de luz a utilizar y que al mismo tiempo no dañe al paciente, además, en terapia fotodinámica, hay casos que se requiere estar haciendo tratamiento invasivo al paciente ya sea para el suministro de fotosensibilizador a la zona afectada o bien mismo, para irradiar con la longitud de onda activadora para un fotosensibilizador que ya se encuentra en el sistema. Debido al enfoque biomédico de este escenario, la optimización de parámetros de irradiación y la elección del fotosensibilizador para los tratamientos son clave y podría requerir varias aplicaciones experimentales para calibrar y ajustar adecuadamente estos parámetros. Es por eso que se requiere de un enfoque computacional basado en simulaciones experimentales para realizar una exploración inicial del problema y definir parámetros de irradiación e instrumentación necesarios.

En este trabajo de investigación se realizará un estudio, por medio de simulación computacional de la propagación de la luz en complejos de tejido biológico y HAP con el objetivo de determinar los parámetros preliminares para un tratamiento no invasivo de terapia fotodinámica tales como: energía necesaria y tiempo de irradiación necesaria con una fuente estandarizada y para distintos fotosensibilizadores ya reportados de actividad antimicrobiana a distintas longitudes de onda. Todo esto, para explorar la viabilidad de una alternativa a un tratamiento para infecciones en implantes que sea no invasivo y que solucione el creciente problema de bacterias resistentes a antibióticos.

1.2. HIPÓTESIS

El estudio de la propagación de luz en un sistema de tejido biológico y HAP por simulación computacional del método Monte Carlo, permitirá definir parámetros preliminares de irradiación para tratamientos de inactivación bacteriana fotodinámica no invasiva.

1.3. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- ¿Cuáles son los posibles escenarios biomédicos para la utilización de HAP como andamiaje óseo?
- ¿Cuáles son las propiedades ópticas de los materiales y los tejidos a analizar?
- ¿Cuáles son los posibles fotosensibilizadores a utilizar?
- ¿Cómo sería una simulación para la propagación de luz en estos escenarios?
- ¿Cómo se interpretan los resultados de dicha simulación?
- ¿Cuáles son los parámetros de irradiación necesarios para inactivación bacteriana fotodinámica en andamiajes de HAP?

1.4. OBJETIVOS

1.4.1. Objetivo general

Definir por medio de simulaciones computacionales del método Monte Carlo, los parámetros preliminares adecuados de irradiación para inactivación bacteriana fotodinámica en un medio formado por tejido biológico e hidroxiapatita

1.4.2. Objetivos específicos

- Definir escenario biomédico de aplicación de HAP como andamiaje óseo, para definición de casos de estudio
- Determinar propiedades ópticas de los materiales y tejidos a analizar
- Determinar fotosensibilizadores y umbrales de uso adecuados conforme la aplicación biomédica
- Diseñar e implementar simulación de método de Monte Carlo de escenarios de caso de estudio para analizar propagación de luz en escenario de inactivación bacteriana fotodinámica
- Analizar resultados de simulaciones computacionales de estudio de propagación de luz en modelos de tejido y HAP para aplicación de inactivación bacteriana fotodinámica
- Determinar parámetros de irradiación para inactivación bacteriana fotodinámica.

1.5. CONTENIDO DEL PROYECTO

El proyecto esta conformado por seis capítulos más, cada uno con un objetivo diferente.

El capítulo dos describe la estructura, síntesis y usos de la HAP, así como también describe la problemática de las infecciones de implantes y menciona como son los tratamientos comunes para atacar dicho problema. Establece también el creciente problema de la resistencia a antibióticos que han desarrollado las bacterias.

El siguiente capítulo describe las interacciones que tiene la luz con la materia y lo relaciona una técnica que ya tiene historia como uso en terapias anticancerígenas, pero que esta emergiendo como una nueva alternativa a problemas de infección bacteriana que tiene fundamento a partir de estas interacciones.

El capítulo de simulación, describe como funciona el procedimiento de modelado y simulación de un sistema y la ventaja de computación paralela. Menciona también un método de modelado estocástico; Monte Carlo y cuál es el algoritmo general para una simulación de propagación de luz en un medio. Para cerrar con el diferenciador del software Monte Carlo Extreme (MCX) como herramienta para la determinación de parámetros de irradiación de terapia fotodinámica.

El capítulo de metodología explica el origen de los parámetros de simulación a utilizar, los fotosensibilizadores que se escogieron, describe el equipo utilizado, muestra como son los modelos a simular y describe los algoritmos de procesamiento de datos.

El capítulo 6 muestra los resultados obtenidos de las simulaciones y un análisis de estos resultados mientras que el capítulo 7 concluye el trabajo de investigación y propone trabajos a futuro para continuar con este temática de investigación.

Capítulo 2

Antecedentes: Escenario biomédico

2.1. HIDROXIAPATITA

La hidroxiapatita, es un fosfato de calcio, este tipo de materiales cerámicos, de fácil síntesis en el laboratorio es de interés para su aplicación como biomaterial debido a que se encuentran muy comúnmente en la naturaleza.

La fórmula química para la HAP pura es $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, en un estado puro tiene una razón de moles de calcio a fósforo de 1.67 y tienen una estructura cristalina hexagonal como se ve en la figura 2.1, sin embargo, cuando este material se encuentra en tejido biológico, es impuro debido a que se tienen sustituciones en su estructura por iones que se encuentran en los organismos comúnmente. Por lo general, al ser una cerámica, la HAP es frágil y dura, pero esto se puede controlar modificando la porosidad y el tamaño de cristal, entre más pequeño el material se vuelve más duro. [1]

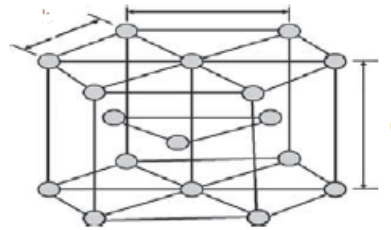


Figura 2.1: Estructura cristalina de un cristal de HAP [1]

En [2] se describe una metodología para realizar una extracción de HAP a partir de erizo de mar a partir de *Strongylocentrotus purpuratus* en una metodología de tres pasos; obtención de CaO, síntesis de $Ca(OH)_2$ y síntesis de HAP. El estudio también entra a detalle con los efectos de la temperatura en el tamaño de cristal. Un diagrama del proceso se observa en la figura 2.2

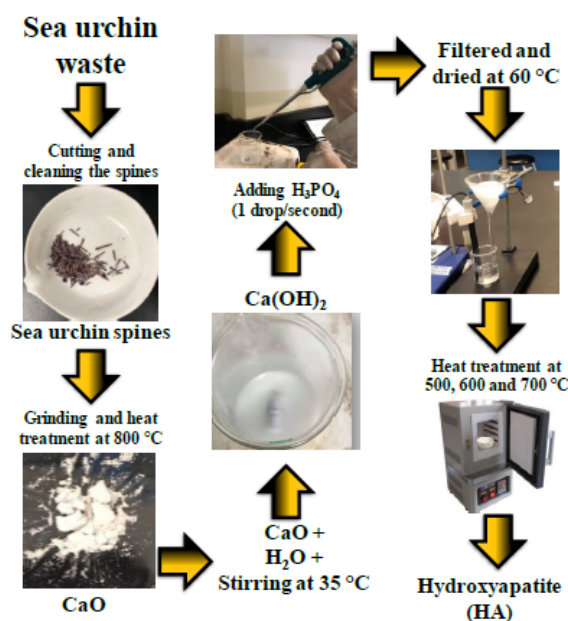


Figura 2.2: Síntesis de HAP local a partir de erizo de mar [2]

2.2. ANDAMIOS E INFECCIÓN

Debido a la naturaleza frágil de la HAP, su uso principal es como un andamio óseo para la regeneración de huesos [29]. Es decir, la utilización de una estructura de HAP insertada en un espacio del sistema óseo en donde existe una fractura difícil de sanar por sí misma debido al tamaño de la fractura [41], con el fin de acelerar la proliferación de células reparadoras. Un esquema representativo se ve en la figura 2.3

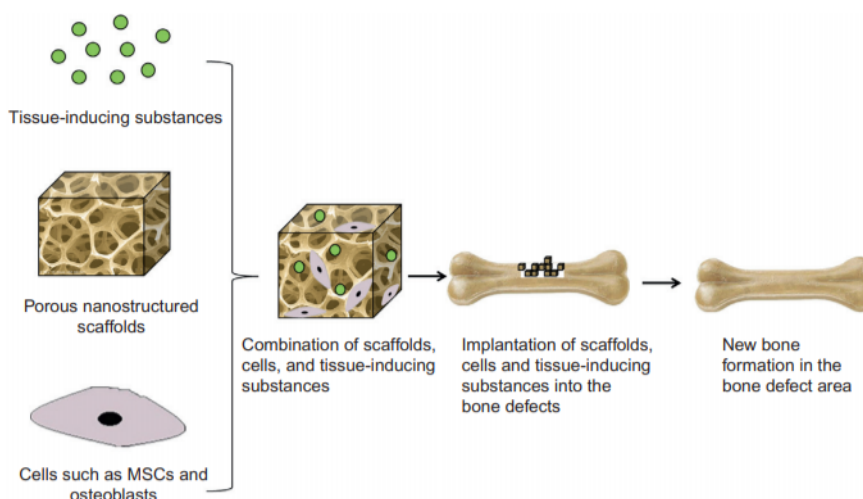


Figura 2.3: Representación esquemática de reparación ósea por andamios. A partir de una estructura porosa, se adhieren células que tienen actividad de crecimiento acelerada. [3]

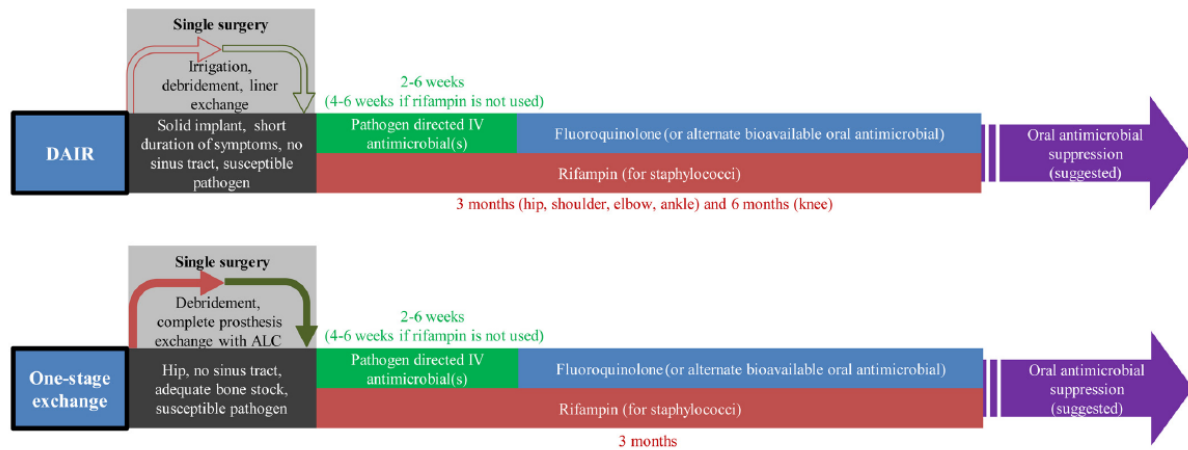
Esto se realiza principalmente mediante la formación de un cuerpo de HAP poroso, el cual debe de tener un tamaño de poro de más de 100 μm para un óptimo desarrollo de las células óseas. La ventaja de usar HAP sobre otros materiales cerámicos es su similitud química y

física a los constituyentes naturales de los huesos y dientes humanos. Así como también ser termodinámicamente estable y sus propiedades de biocompatibilidad, bioactividad y osteoconducción. [31]

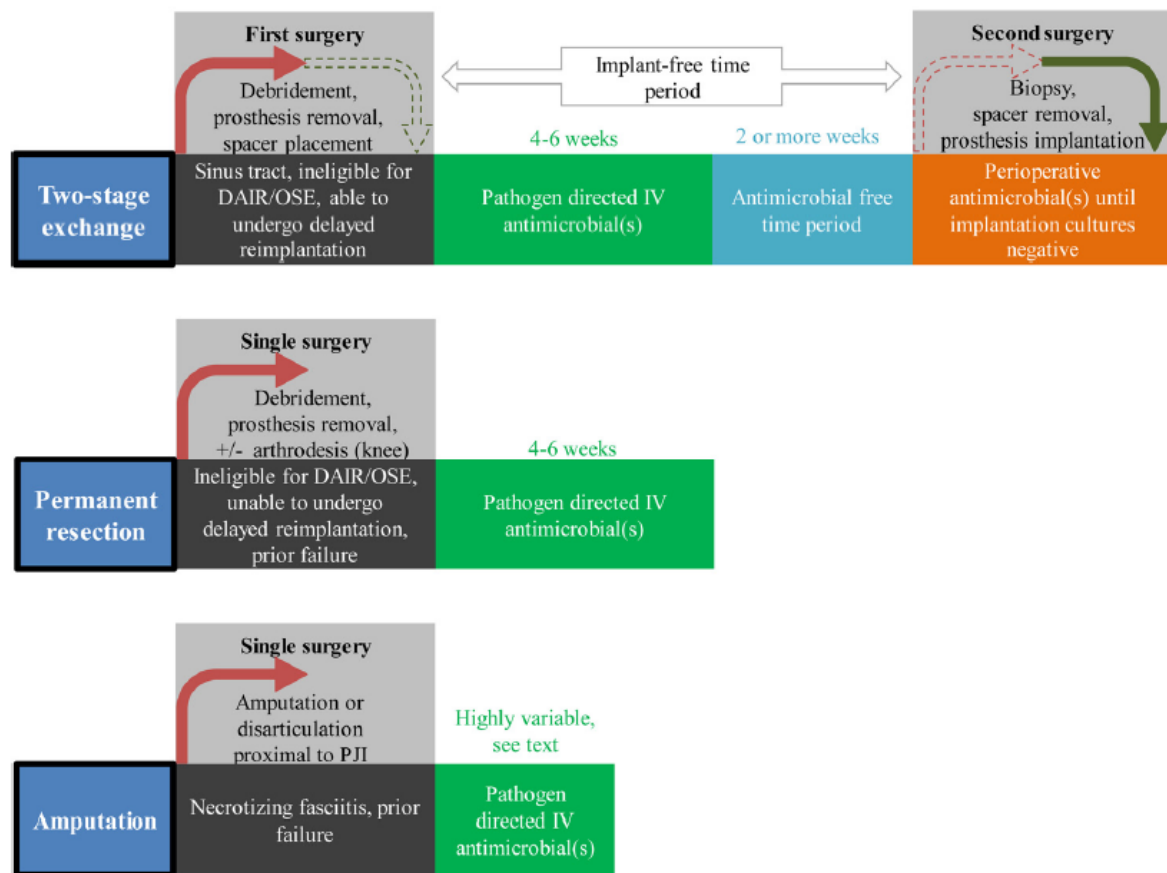
Sin embargo, una desventaja de tener un biomaterial altamente biocompatible, es que existe el riesgo de infección bacteriana.

A este tipo de infecciones las denominaremos como PJI (Prosthetic Joint Infection), debido a que estamos hablando de contaminación en implantes. Estudios del 2011 a 2014 reportaron que el porcentaje de incidencia de PJI en cadera es de 1.99 % al 2.18 % y 2.05 % a 2.18 % para rodillas [42], mientras que para hombro es de 0.8 % a 1.1 % [43] y finalmente para codo es de 3.3 % [44]. Siendo estas cifras de los EEUU en datos que provienen desde el 2005.

Aun cuando estos números de incidencia parecen ser muy pequeños, un estudio publicado en el año 2012 ([42]). Comenta que al sistema de salud de EEUU en el 2009, este tipo de padecimientos le costo 566 millones de dólares, lo cual, el mismo estudio predice que en el año 2020, este costo subirá a 1.62 billones de dólares, sin embargo [13] estima que el costo puede ser aun mayor. Lo cual no es sorprendente si se toma en cuenta los tratamientos utilizados para tratar dichas infecciones (Figura 2.4) que involucran una o dos cirugías más, así como también amplio tratamiento con antibiótico.



(a) Tratamientos utilizados para combatir PJI con supresión antimicrobiana oral. [13]. Involucran remover el implante o limpieza invasiva en la zona del implante, además de tratamientos antimicrobianos dirigidos.



(b) Tratamientos utilizados para combatir PJI sin supresión antimicrobiana oral. [13]. Involucran remover el implante. limpieza invasiva en la zona del implante o amputación, además de tratamientos antimicrobianos dirigidos.

Figura 2.4: Tratamientos utilizados para combatir PJI. Todos utilizan cirugía y/o tratamiento con antibiótico

Las principales bacterias causantes de PJI se encuentran en la tabla 2.1, que es un fragmento de la tabla 1 de la referencia [13] quienes hicieron una recopilación de más de 30 estudios para generarla.

Como se puede ver en la tabla 2.1, la mayoría de las infecciones tienen su origen en in-

Tabla 2.1: Porcentaje de incidencia de bacterias en escenarios de PJI [13]

Microorganismo	Cadera	Rodilla	Hombro	Codo
<i>Staphylococcus Aureus</i>	13	23	18	42
CoNS	30	23	41	41
<i>Streptococcus</i>	6	6	4	4
<i>Enterococcus</i>	2	2	3	0
Bacilos aerobios gram-negativo	7	5	10	7

vasiones por bacterias *Staphylococcus* y *Streptococcus*. Esto se complementa con el estudio realizado [45], el cual habla sobre la afinidad de bacterias *Streptococci* y otras con fibrilas para adherirse a superficies de HAP.

Como se infiere de la figura 2.4, es necesario buscar una alternativa al tratamiento de PJI, ya que no solamente se presenta el problema de la continua invasión al paciente, si no que en el 2018 en el estudio [46] nos habla sobre la lista que liberó la OMS de microorganismos que han desarrollado resistencia a los antibióticos convencionales. La lista se divide en tres niveles de prioridad, y los organismos comunes para infecciones PJI están dentro de esta lista.

PRIORIDAD CRÍTICA

- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterobacteriaceae*

PRIORIDAD ALTA

- *Enterococcus faecium*
- *Staphylococcus aureus*
- *Helicobacter pylori*
- *Campylobacter* spp.
- *Salmonellae*

PRIORIDAD MEDIA

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*
- *Shigella* spp.

Es decir, existe una urgencia por encontrar un tratamiento alternativo para tratar con las PJI que no sea invasivo y que también resuelva el creciente problema de la resistencia a antibióticos. Existe una técnica emergente que tiene el potencial para resolver este problema, la cual esta basada en fenómenos ópticos.

Capítulo 3

Antecedentes: Terapia fotodinámica

3.1. ÓPTICA

El concepto sobre la luz ha ido evolucionando a través de los años, principalmente por la naturaleza dual onda-partícula que presenta, lo cual es la causa de diversa discusión que se ha tenido sobre el concepto. Tippens [47] describe la luz:

“La luz es la radiación electromagnética capaz de afectar el sentido de la vista”

La óptica es la rama de la física que se encarga de estudiar todos los fenómenos del comportamiento y las propiedades de la luz y sus interacciones [48]. Una subdisciplina de esta rama es la óptica biomédica, que cubre todo el uso de la luz en medicina y biología. Algunos menciones específicas de las aplicaciones de esta rama es el uso de métodos de diagnóstico basados en luz, así como terapias basadas en iluminación.

La luz se puede utilizar para imagenología macro y microscópica y para obtención de información bioquímica tal como un nivel de oxigenación. Existen también nuevos procedimientos médicos basados en propiedades de la luz como lo son la cirugía láser y más relevante para este trabajo, la terapia fotodinámica.

Todas las aplicaciones de la luz mencionadas anteriormente son posibles gracias a las interacciones y propiedades físicas que tienen la luz sobre distintos tejidos y medios.

3.1.1. INTERACCIONES DE LA LUZ CON LA MATERIA

La luz se propaga de forma ondulatoria en paquetes discretos de energía denominados fotones. Debido a esto, la luz tiene la capacidad de interaccionar con la materia, siendo las más relevantes para este trabajo reflexión, refracción, absorción y esparcimiento.

La luz ya sea en forma onda o en forma partícula, tiene la capacidad de interactuar con la materia de distintas formas:

La reflexión es el cambio de dirección sobre un mismo medio que tiene un rayo de luz al incidir sobre una superficie de un medio distinto.

El fenómeno de refracción es el cambio de dirección y velocidad de un fotón al migrar un medio a otro, para que ocurra, ambos medios deben de tener índice de refracción distintos.

La absorción, es el proceso en el cual la radiación electromagnética es captada por la materia. El mecanismo de absorción depende de la molécula que absorbe la luz y de la energía del fotón incidente. Cuando hay absorción, la molécula es excitada a un estado de energía más alto. Generalmente en los tejidos biológicos, las moléculas responsables de la absorción de la luz se conocen como cromóforos.

Un parámetro para medir la capacidad de un material para realizar esto es denominado como el coeficiente de absorción o de atenuación. Se mide en unidades de longitud inversa y se define como la facilidad que tiene un material para ser penetrado por un rayo de luz. Un coeficiente de absorción alto, significa que un haz de luz es rápidamente atenuado

Dicho coeficiente es proporcional a la suma de las concentraciones molares c_i de los varios cromóforos presentes en el medio multiplicados por los coeficientes de extinción molar respectivos ϵ_i .

$$\mu_a = \sum_i c_i \epsilon_i \quad (3.1)$$

Cuando la luz se propaga a través de un medio homogéneo absorbente, se puede describir la intensidad de la luz utilizando la ley de Beer, la cual establece que la intensidad de la luz atravesando un medio es:

$$I = I_0 e^{-\mu_a l} \quad (3.2)$$

Otra interacción con la luz en un medio es el esparcimiento. Se refiere a la propiedad que tiene la materia para desviar la trayectoria de fotones debido a colisiones con las partículas. Se utiliza el coeficiente de esparcimiento para determinar la capacidad que tiene un material para esparcir la luz dentro de este.

El fenómeno de esparcimiento de también se puede dividir en elástico, en el cual la energía de los fotones es conservada e inelástico, en el cual se disipa la energía de los fotones

Una interacción muy importante a considerar para la naturaleza de este trabajo, es la penetración de la luz dentro de tejidos biológicos. Este fenómeno es dominado por las interacciones de la luz con materia previamente mencionadas, teniendo más peso la absorción, esparcimiento y la refracción. La penetración de la luz en la piel y tejidos subsecuentes es un tema de investigación.

En [4] se realizó un estudio sobre la transmitancia de la luz en seis longitudes de onda distintas (532 nm, 632 nm, 675 nm, 810 nm, 911 nm y 1064 nm) y el efecto del área de incidencia sobre esta sobre piel de lóbulo de oreja. Llegaron a la conclusión que una longitud de onda más grande permite mejor penetración de la luz, así como también observaron que la transmitancia aumenta de manera convergente en función del área de incidencia de la fuente. El resultado de este estudio de transmitancia en piel de humano caucásico masculino se observa en la figura 3.1.

En el trabajo presentado en [9], se presenta un trabajo computacional similar al de este trabajo, en el cual se estudia la distribución de energía en tejido de piel en un rango de longitudes de onda de 300 a 750 nm en incrementos de 50 nm. El diseño y el resultado de este estudio se puede observar de una manera resumida y más gráfica en la figura 3.2

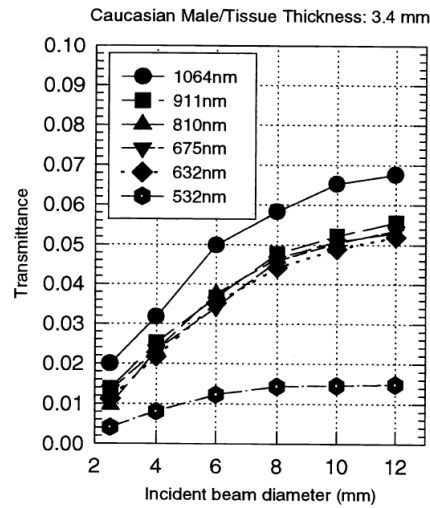


Figura 3.1: Resultado de la penetración de distintas longitudes de onda en lobulo de oreja, tomado de [4]. Se puede observar que conforme aumenta la longitud de onda, disminuye la penetración.

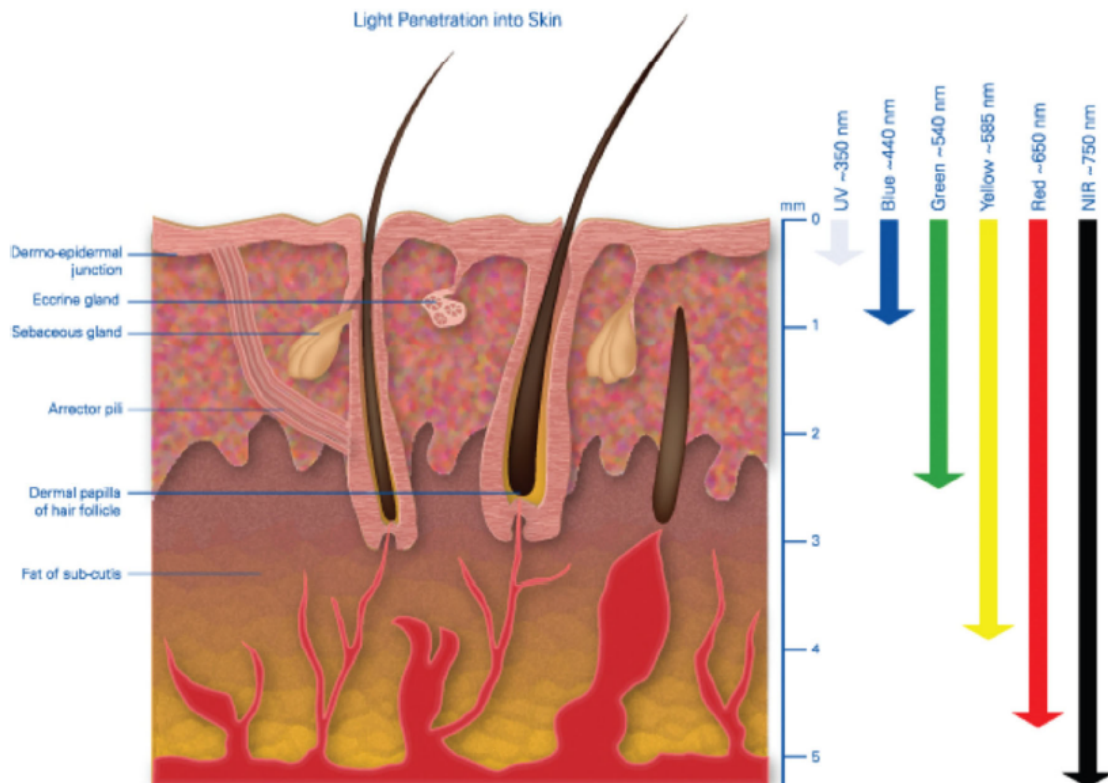


Figura 3.2: Esquema de nivel de penetración de distintas longitudes de onda en la piel y tejido adiposo [5]. Se puede observar que a mayor longitud de onda, ocurre una penetración mayor de la radiación en el tejido biológico.

3.2. TERAPIA FOTODINÁMICA

La terapia fotodinámica (PDT) es una técnica emergente para el tratamiento de distintas condiciones, particularmente esta reportado su uso para atacar tumores cancerígenos e infecciones superficiales [6].

El origen de esta técnica, se remonta al año 1900, en donde un estudiante alemán, tuvo un descubrimiento accidental en el cual microorganismos que habían sido incubados junto a ciertos colorantes, morían al ser expuestos a luz, pero no ocurría esto cuando se mantenían en la oscuridad, posteriormente se descubrió que se necesita oxígeno para que tome efecto este fenómeno. [49]

Con este fragmento de historia, es mencionar los componentes de un sistema fotodinámico: una fuente de luz y una molécula que reaccione a un estímulo del luz específica denominada fotosensibilizador (PS)

El proceso en el cual ocurre el fenómeno fotodinámico es dominado por transiciones en los estados energéticos de los PS. Un estado energético es uno de los varios valores discretos de energía que puede una partícula confinada espacialmente, esta es una característica de un sistema de mecánica cuántica y generalmente el estudio de estos fenómenos se hace en electrones, átomos, iones o moléculas enteras.

Una transición de estado energético ocurre cuando una molécula absorbe energía y pasa de un estado energético a un estado de mayor o menor energía. En el contexto de PDT, la molécula llega a estar en tres estados energéticos distintos. El primero, es el estado fundamental cuántico, en el cual, la molécula no tiene energía absorbida y esta en su nivel energético más bajo, aquí un par de electrones se encuentran bajo un mismo orbital con espines opuestos. El siguiente estado es excitado, por definición se refiere a un estado enérgicamente mayor al fundamental ocasionado por la absorción de un fotón de longitud de onda específica, lo que sucede aquí es que un electrón se traslada a un orbital de mayor energía, manteniendo su espín. Es importante que el fotón no sea de menor energía a la específica, debido a que no ocasionará ninguna transición a un estado energético mayor, pero si el fotón es excedente, ocurrirá una liberación total del electrón, sin que ocurra un estado excitado. El último estado energético observado en el fenómeno de PDT, es el estado triplete, el cual ocurre después de un fenómeno denominado cruce intersistema, una alternativa para liberación de energía alternativa a la fluorescencia o conversión interna, en el cual se desenlazan los dos electrones del estado fundamental, para así tener un electrón excitado de espín paralelo al electrón del estado fundamental. El estado triplete es mucho más estable que el estado singlete excitado, teniendo un tiempo de vida de microsegundos, a comparación del singlete excitado con meramente nanosegundos.

La molécula en el estado triplete, debido al largo tiempo de vida, alcanza a transferir su energía excesiva a oxígeno molecular para formar oxígeno singlete, a este tipo de reacción se le conoce de tipo II. Una reacción de tipo I consiste en una serie de transferencia de electrones del fotosensibilizador triplete para generar radicales de hidróxido. Ambas de las posibles especies generadas se conocen especies de oxígeno altamente reactivo (ROS) [50]. Un esquema del

proceso se ve en la figura 3.3

En ambos casos, los productos tienen potencial para dañar biomoléculas mediante oxidación y matar células mediante estrés oxidativo.

Aún cuando la PDT se descubrió debido a su actividad antimicrobiana, el enfoque que se le dio a sus aplicaciones por la mayoría del tiempo fue hacia terapia anticancerígena. Sin embargo, debido a los problemas mencionados en la sección 2.2, se ha empezado a buscar alternativas para resolverlos, siendo una de las posibles soluciones la PDT. La PDT con fines antimicrobianos se conoce como inactivación antimicrobiana fotodinámica (APDI por sus siglas en inglés). La ventaja de este método de tratamiento contra infecciones bacterianas es el hecho que es muy difícil que se genere resistencia por parte de la bacteria.

La ADPI tiene uso ya reportado en infecciones dentales [51] y superficiales [52]. Por lo cual, existe una posibilidad que sea un tratamiento adecuado para las PJI, sin embargo, es necesario iniciar con pruebas *in silico* para corroborar la factibilidad de esto.

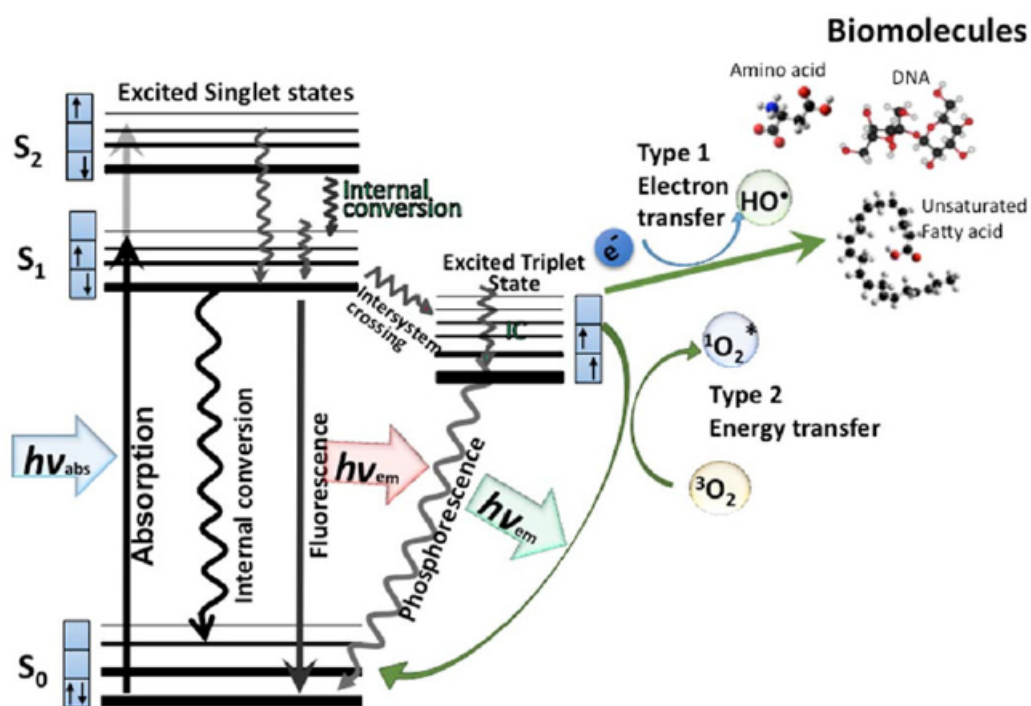


Figura 3.3: Esquema del proceso de la terapia fotodinámica. Una molécula en estado fundamental absorbe energía para pasar al estado excitado, posteriormente ocurre el cruce intersistema y pasa al estado triplete excitado. Después, reacciona con oxígeno u ocurre transferencia de electrones. [6]

Capítulo 4

Antecedentes: Simulación

4.1. SIMULACIÓN

Dentro del contexto de la ingeniería y las matemáticas, el modelado se define como la representación matemática (en forma de ecuación o función) de algún sistema físico [53]. Por otra parte, un modelo de simulación computacional esta definido como un algoritmo o programa computacional el cual simula cambios de un sistema modelado en respuesta a un estimulo o cambio de una o mas variables (señales de entrada).

El modelado y simulación de sistemas es una etapa fundamental en la planeación de proyectos, ya que predice el desempeño de un sistema físico previo a pruebas experimentales. Esto permite ahorrar tiempo y recursos, debido a que se abre la posibilidad de realizar modificaciones con la simple modificación de parámetros o una sección de código en un script computacional.

Los modelos para describir un sistema pueden ser categorizados como lineales o no lineales, estáticos o dinámicos, determinista o estocástico ó reglamentario.

Un sistema lineal esta caracterizado por ser un sistema en el cual se cumple con la condición de linealidad, es decir la suma de dos soluciones distintas del sistema dan como resultado una tercera solución. Un sistema no lineal es cuando no se cumple dicha condición. Por otra parte, los modelos dinámicos y estáticos se diferencian por la dependencia del tiempo, siendo los estáticos los modelos que son independientes del tiempo. Los modelos discretos y continuos son en función del tipo de variable trabajada y como se maneja. Cuando el modelo esta compuesto de un número finito de subunidades en sus variables, es un modelo discreto, en el caso de ser un número infinito de subunidades, el modelo se vuelve continuo. Los modelos reglamentarios no están basados en expresiones algebraicas, si no que en algoritmos lógicos. Por último, un modelo determinista no involucra muestreo de variables aleatorias, mientras que un modelo estocástico, también llamado probabilístico, esta basado en esto. La ventaja de un modelo probabilístico, es que ayuda a simplificar el modelo determinista, sin embargo, para tener un modelo estocástico que se que sea exacto, es necesario tener un número alto de muestreos. [53]

El proceso del modelado de un sistema físico debe pasar por cuatro fases, las cuales son : formulación, codificación, verificación y validación [53]. El diagrama de flujo se puede observar en la figura 4.1.

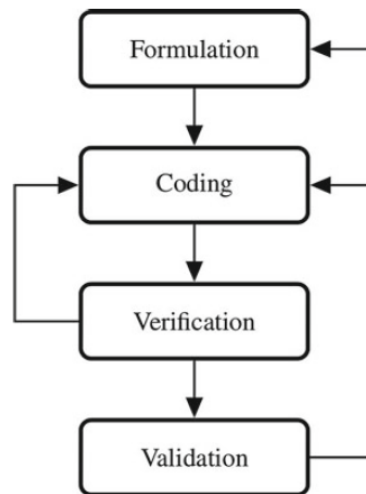


Figura 4.1: Diagrama de flujo del proceso de modelado

El paso de formulación consiste en la selección de las ecuaciones, leyes o reglas que describen mejor el sistema, generalmente, es solo seleccionar una o pocas de estas, pero hay ocasiones en las cuales el sistema a modelar se vuelve más complejo, como suele ocurrir en sistemas biológicos, y se vuelve necesaria la utilización de varias leyes o ecuaciones de forma acoplada, es decir, que se calculen de manera simultanea y que dependen una de la otra. Es importante resaltar que un modelo, nunca llega a ser tan complejo como el sistema verdadero y parte de la habilidad en realizar un buen modelo, es saber cuales son las variables que se pueden descartar.

El paso número dos del modelo es codificación, esto incluye el manualmente programar las ecuaciones modelos para aplicarlas al sistema o ingresándolas en un software de modelado, además de esto, es necesaria la implementación de algoritmos numéricos que se encarguen de llevar a cabo la solución de estas ecuaciones seleccionadas.

Los últimos dos pasos se puede considerar que son utilizados para comprobar la calidad del modelo, el paso de verificación consiste en iterar de forma distinta para comprobar que los resultados obtenidos tengan convergencia a cierto valor. El paso de validación consiste en la comparación de las salidas de un modelo simulado con los resultados obtenidos en experimento.

4.1.1. COMPUTACIÓN PARALELA

Por lo general, las simulaciones se realizan en computadoras, es importante conocer como funciona el procesamiento de instrucciones en un ordenador para tomar decisiones adecuadas de optimización de recurso y así poder disminuir el tiempo de tareas.

El hardware encargado de procesar las instrucciones para llevar a cabo una tarea en un computador es la Unidad Central de Procesamiento (CPU por sus siglas en inglés). Básicamente es el cerebro de un ordenador. Siendo las marcas comerciales más famosas AMD e Intel. Esta unidad de hardware es la que permite que el computador realice cálculos, acciones y correr programas. Un CPU funciona recibiendo instrucciones binarias desde la Random Access Memory (RAM), decodificando el mensaje y transformándolo en una señal que se envía a la unidad

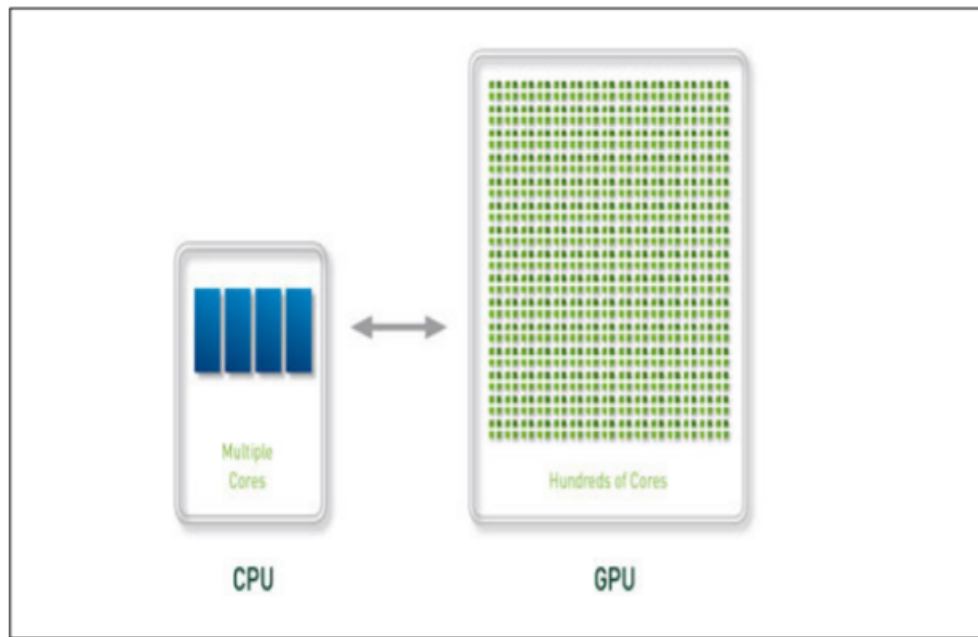


Figura 4.2: Distribución de núcleos de un CPU y un GPU, tomado de [7]

aritmética y lógica, el cual ejecuta la instrucción y la almacena de vuelta en la memoria para que sea desplegada por un dispositivo de salida.

Por otra parte se tiene, la unidad procesadora de gráficas (GPU por sus siglas en inglés), estas son el equivalente al CPU de un computador pero de la tarjeta gráfica de un computador. Un GPU al igual que un CPU también está formado de núcleos encargados del procesamiento de información, la diferencia principal es que los núcleos de un CPU están optimizados para el procesamiento de instrucciones mientras que los núcleos de GPU están más diseñados para el procesamiento de datos, como lo son los píxeles a procesar de algún videojuego, esto genera que ambas unidades de procesamiento tengan una distinta arquitectura, como se ve en la figura 4.2.

En el CPU la arquitectura que se maneja le permite procesar de manera eficiente tareas de instrucciones las cuales son más pesadas que por lo general no se pueden separar para procesamiento paralelo, lo cual requiere que los núcleos de un CPU sean más potentes. Por otra parte, las instrucciones que recibe un GPU, como se mencionó anteriormente, son tareas de procesamiento de datos, lo cual requiere una misma instrucción realizada en distintos instantes para diferentes lotes de datos, esto permite que una tarea pueda realizarse de forma paralela sin necesidad de estar cambiando de instrucción a realizar, esto abre la posibilidad de procesamiento en paralelo con múltiples núcleos menos potentes.

Debido a las demandas del mercado, principalmente de los videojuegos, los GPU han ido evolucionando rápidamente para ser cada vez más rápidos y con procesamiento de vídeo de cada vez una resolución más alta y por ende se han ido desarrollando estos dispositivos para tener más núcleos y más hilos de ejecución [54].

Fue alrededor del año 2002, cuando Mark Harris, se percató de la creciente tendencia de la utilización de GPUs para aplicaciones no únicamente gráficas y fundó gpgpu.org, donde el

término GPGPU significa por sus siglas en inglés "General Purpose computing using Graphics Processing Units" [54]. El objetivo de iniciar con este sitio web fue para promover el trabajo de investigación computacional utilizando una colaboración entre CPU y GPU.

El modelo de trabajo de GPGPU consiste en la utilización de CPU y GPU de forma simultánea en un modelo de co-procesamiento, en el cual, la parte secuencial de la tarea a realizar estaría siendo procesada por el CPU, mientras que la parte intensiva de operaciones podría ser manejada y acelerada por el GPU debido a su arquitectura paralela. Este modelo de trabajo permite acelerar de $10\times$ hasta $100\times$ [55] o en ocasiones hasta más, para realizar trabajos computacionales en los campos de química computacional, astrofísica, imagenología médica y secuenciamento genético. [55]

Las principales plataformas para GPGPU son OpenCL y CUDA, siendo el más predominante CUDA (Comput Unified Device Architecture) el cual es de los pioneros en la tecnología de GPGPU, ya que, previo a la introducción de GPUs con capacidad CUDA, la programación en GPU no era muy accesible para los usuarios debido a que se necesitaba un conocimiento de programación en programación de gráficos y en creación de programas que pudieran programar GPUs, además, se necesitaba de una conversión de una computación arbitraria, a una tarea gráfica y otra transformación para el despliegue de resultados. No fue en el 2006 cuando se lanzó al mercado por primera vez un GPU con arquitectura CUDA, el cual reemplazaba unidades de hardware dedicadas a vectores y píxeles, por un solo hardware capaz de ser programada para lograr ambas tareas, mientras que al mismo tiempo, se liberó también una plataforma de programación SDK (Software Developer's Kit) basada en C que permitía a los programadores sin experiencia en programación gráfica para trabajar con la nueva generación de GPUs [54].

Lo que se busca al programar en CUDA, es en separar un proceso en miles de hilos que se van a estar ejecutando en paralelo, todos estos hilos van a estar siendo ejecutados por un mismo código. A esto se le llama kernel. Por esta razón, la utilización de CUDA no es óptima si el proceso no se puede o no se separa en por lo menos 1000 hilos, ya que la tarea se estaría sobrecomplicando y CUDA se volvería más un cuello de botella para el procesamiento.

4.2. MÉTODO DE MONTE CARLO

Los métodos de Monte Carlo (MC) son un conjunto de algoritmos computacionales que sirven para simular sistemas complejos. A diferencia de las simulaciones deterministas convencionales, se genera un modelo estocástico con una distribución de probabilidades apropiada al sistema y se generan sus soluciones mediante la estimación de la distribución de probabilidad después de realizar un gran número de pruebas, debido a la naturaleza del método, no es necesario tener un modelo analítico del sistema y por lo tanto, se ha vuelto una opción popular para la simulación de finanzas, visualización computacional, sistemas de partículas y más recientemente, distribución de la luz.

Un ejemplo típico para un método de aproximación por MC, es el valor de π utilizando la cuarta parte de un círculo de radio 1 inscrito en un cuadro de lados 1, como se observa en la

figura 4.3. Se sabe que el valor del área del cuadro es 1 y el área del cuarto de círculo es $\pi/4$. Utilizando muestreo aleatorio, se pueden generar puntos en coordenadas que queden dentro del área general, es decir, de 0 a 1. Posteriormente se sabe que la razón de los puntos dentro de la circunferencia y la cantidad total de puntos, es aproximada a la razón mencionada anteriormente.

$$\frac{\pi}{4} \approx \frac{\text{Puntos en circunferencia}}{\text{Puntos Totales}}$$

Del lado derecho de la igualdad, se tiene un valor numérico establecido, el cual para transformarlo en un valor aproximado de π , se debe multiplicar por 4. La exactitud de este método incrementará conforme a se utilice una mayor cantidad de puntos totales.

Como resumen de la sección, se tiene a prueba una aproximación del valor de π utilizando MC, el cual esta presente en este ejemplo al realizar muestreo aleatorio de valores entre 0 y 1 para las coordenadas en el plano XY de la figura 4.3.

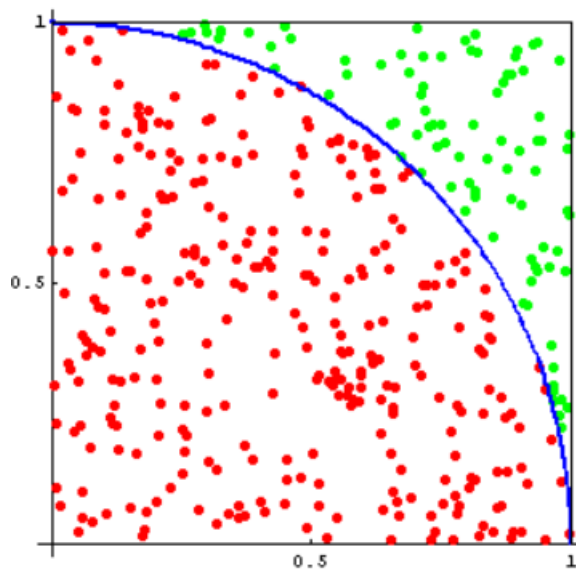


Figura 4.3: Círculo inscrito en cuadro para el cálculo de valor de π con el método de Monte Carlo

Así como la metodología de MC se utilizó para el cálculo de un valor numérico, también se puede utilizar para el modelado de la trayectoria y transporte de partículas. Utilizando muestreo aleatorio en las ecuaciones que involucran el cambio de direcciones y esparcimiento de las partículas. Un software que utiliza este algoritmo estocástico es descrito en la sección siguiente.

4.3. MONTE CARLO EXTREME

Monte Carlo Extreme (MCX) es un software desarrollado en 2009 por Qianqian Fang y David Boas basado en el método de Monte Carlo para la simulación de migración fotónica en medios turbios de múltiples capas basado en computación paralela por medio de tarjetas gráficas [11]. Actualmente, hay tres plataformas para utilizarlo; Matlab, línea de comandos y en un GUI llamado MCX Studio (figura 4.4). En A.1 se detalla la interfaz de usuario de MCX.

MCX es uno de los varios simuladores de propagación de fotones basados en el método MC (MCML para referirse a estos programas de manera general). En general, las reglas que

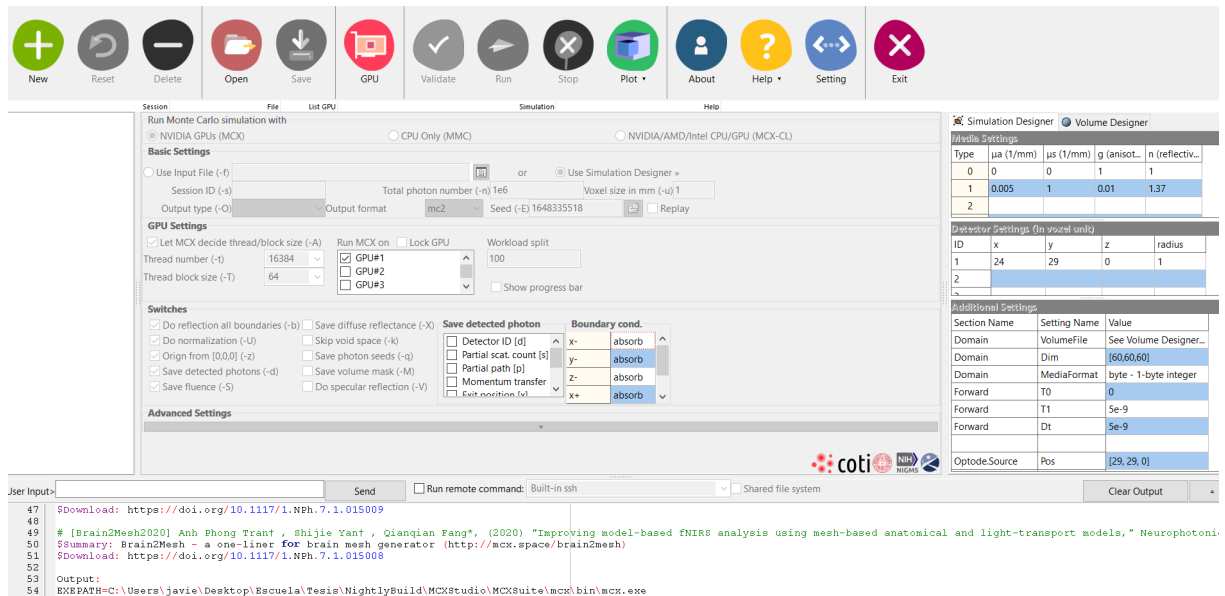


Figura 4.4: GUI de MCX

siguen los simuladores para la predicción de esta propagación de partículas, son muy similares, comúnmente, lo que diferencia una programa de otro, es como se almacenan los datos de fluencia [56].

Las simulaciones MCML por lo general son para investigar la propagación de fotones a través de medios turbios y para predecir el flujo de energía o la densidad de energía en capas de distintos medios. Por lo general, el modelo físico tiene la forma de la figura 4.5,

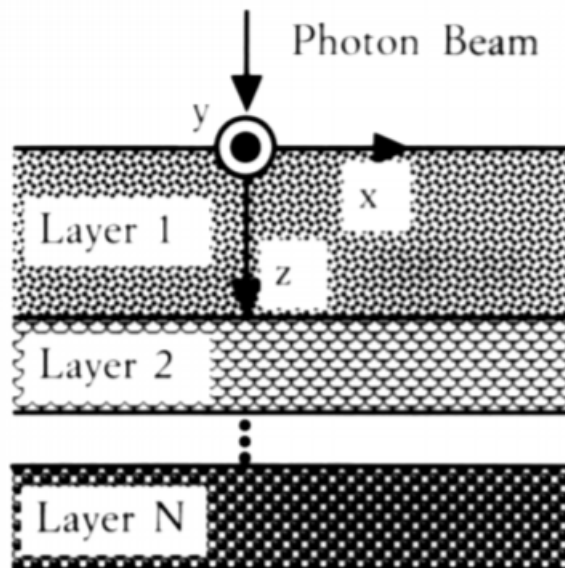


Figura 4.5: Modelo físico de una simulación MCML común. [8]

Como se observa en la figura 4.5, el espacio en el cual se propaga el fotón está descrito en coordenadas cartesianas, mientras que en la figura 4.6 podemos ver que el movimiento del fotón es calculado primeramente en coordenadas esféricas.

Estas simulaciones están basadas en reglas que dictan el movimiento del fotón en un medio.

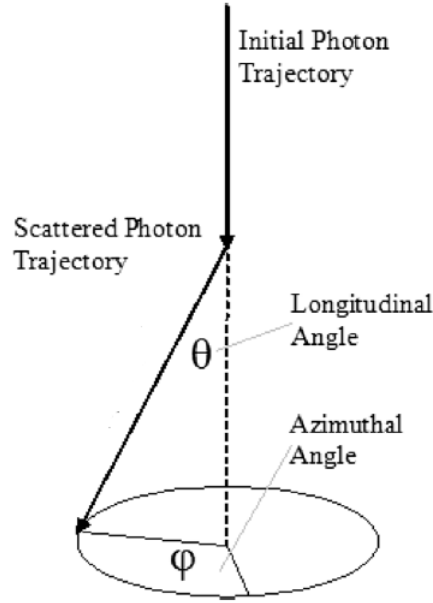


Figura 4.6: Visualización del desplazamiento de un fotón durante la simulación [9]

Las reglas y principios básicos del transporte de fotones utilizando MC están descritas en [8,57] y se describirán a continuación.

4.3.1. MUESTROS ALEATORIOS EN MCML

Como se mencionó anteriormente, el método MC está basado en el muestreo aleatorio de variables en una distribución de probabilidad adecuada. En este contexto, la ecuación 4.1 es la básica para el muestreo en una distribución no uniforme $p(x)$ en una variable generada aleatoriamente ζ que tiene un valor de 0 a 1 y x siendo una variable que se necesita para las ecuaciones de propagación de MC, que puede ser tamaño de paso o ángulos de esparcimiento de los fotones (figura 4.6).

$$\zeta = \int_a^x p(x)dx \quad (4.1)$$

Para el cálculo del tamaño de paso de los fotones, primeramente es necesario definir la ecuación que junta a los coeficientes de absorción y de esparcimiento, como se ve en 4.2.

$$\mu_t = \mu_a + \mu_s \quad (4.2)$$

La ecuación que describe el cálculo realizado en MCML para calcular el tamaño de paso de los fotones está dada por:

$$s = \frac{-\ln(\zeta)}{\mu_t} \quad (4.3)$$

En la ecuación del ángulo cenital (4.4), la función de probabilidad 4.1 está escondida dentro de los cosenos,

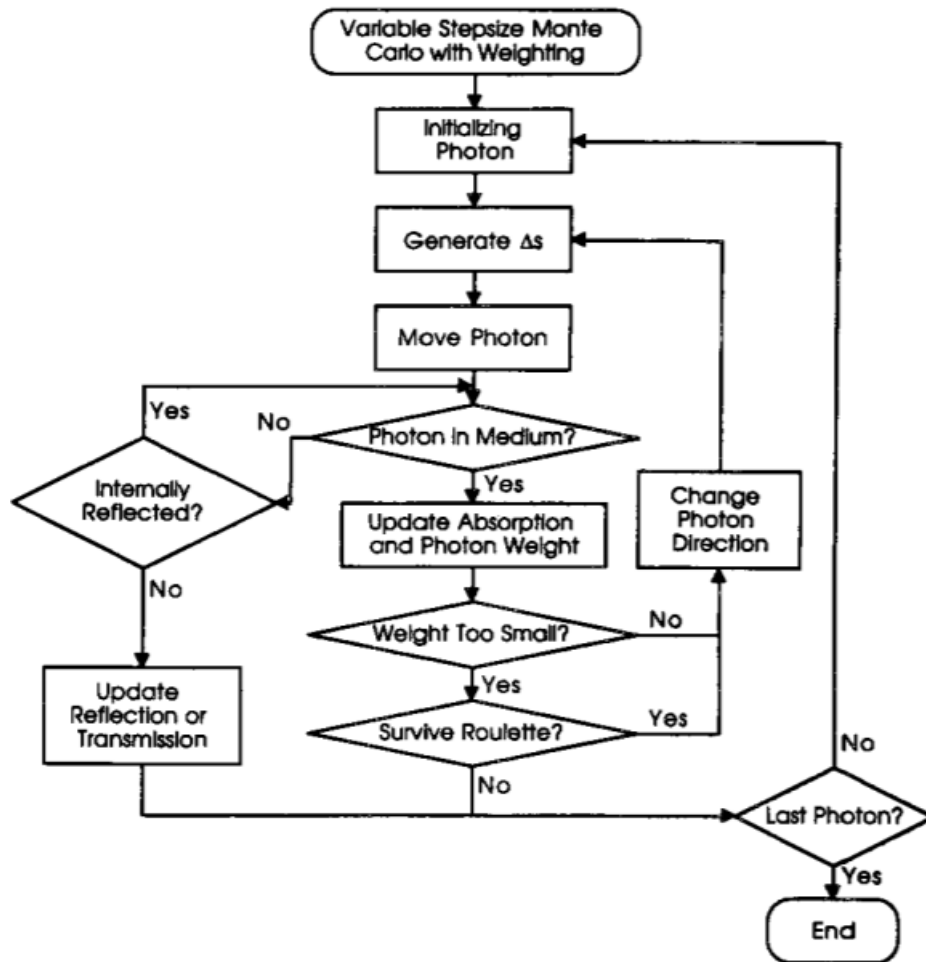


Figura 4.7: Diagrama de flujo del algoritmo fundamental de MCML. [10]

$$p(\cos\theta) = \frac{1 - g^2}{2(1 + g^2 - 2g\cos\theta)^{\frac{3}{2}}} \quad (4.4)$$

El parámetro g representa la anisotropía del medio y esta caracterizado por el esparcimiento que ocurre en el medio, para simplificar, $\cos(\theta)$ es sustituido por μ . Y se describe una función de probabilidad para g :

$$g = \int_{-1}^{+1} p(\mu)\mu d\mu = \langle \mu \rangle \quad (4.5)$$

Lo cual nos da un valor esperado para μ o $\cos(\theta)$, el cual sería de -1 a 1. Aplicando la ecuación 4.1, resolviendo la integral y despejando μ obtenemos como resultado la ecuación que involucra directamente al muestreo aleatorio en el cálculo del ángulo cenital.

$$\mu = \frac{1}{2g} \left[1 + g^2 - \left(\frac{1 - g^2}{1 - g + 2g\zeta} \right)^2 \right] \quad (4.6)$$

El cálculo del ángulo azimutal es mucho más sencillo, la función de probabilidad de densidad $p(\psi)$ es constante y esta dada por:

$$\zeta = \int_0^\psi \frac{1}{2\pi} d\psi \quad (4.7)$$

La cual se despeja a:

$$\psi = 2\pi\zeta \quad (4.8)$$

4.3.2. PROTOCOLO DE MCML

LANZAMIENTO DE FOTÓN

Cuando se lanza un fotón al medio, se le es asignado un peso con valor unitario denominado W . Después que el fotón es lanzado, es posible que exista un cambio de medio en su viaje, lo cual ocasionará reflexión especular, la cual es representada en la ecuación 4.9 donde n es el índice de refracción del medio inicial y el final respectivamente a los subíndices.

$$R_{sp} = \frac{(n_1 - n_2)^2}{(n_1 + n_2)^2} \quad (4.9)$$

Lo cual generará pérdida en el peso del fotón en fracción de la energía que si entra al medio, la cual se actualiza con la siguiente ecuación:

$$W = 1 - R_{sp} \quad (4.10)$$

DESPLAZAMIENTO DE FOTÓN

Antes de mover un fotón, es necesario el cálculo del tamaño del paso que tendrá este, para esto se utiliza la ecuación 4.3. La trayectoria del fotón esta dada por un vector unitario $\mathbf{r}$, que tiene componentes (μ_x, μ_y, μ_z) . En un principio estos componentes están dados por la dirección de la

fuelle, pero en cada paso, se calculan nuevos valores debido al esparcimiento. Estas ecuaciones se verán mas adelante.

Las nuevas posiciones de los fotones están dados por la ecuaciones siguientes en donde s es el tamaño de paso visto anteriormente.

$$x' = x + \mu_x s \quad (4.11)$$

$$y' = y + \mu_y s \quad (4.12)$$

$$z' = z + \mu_z s \quad (4.13)$$

ABSORCIÓN DE FOTÓN

En cada paso es necesario calcular la disipación de energía. Recordando que cada fotón es asignado un peso de 1, el cual se reduce con reflexión especular. El valor del fotón ira disminuyendo en cada paso conforme a la ecuación 4.14.

$$W = W - \Delta Q \quad (4.14)$$

Donde:

$$\Delta Q = W \frac{\mu_a}{\mu_t} \quad (4.15)$$

EXTINCIÓN DE FOTÓN

Cuando W llega a un valor umbral, el fotón se considera como extinto y se pasa a la siguiente iteración.

ESPARCIMIENTO DEL FOTÓN

Cada que hay un nuevo paso en la trayectoria del fotón, los componentes del vector unitario r se actualizan con las siguientes ecuaciones.

$$\mu'_x = \frac{\sin(\theta)}{\sqrt{1 - \mu_z^2}} (\mu_x \mu_z \cos(\psi) - \mu_y \sin(\psi)) + \mu_x \cos(\theta) \quad (4.16)$$

$$\mu'_y = \frac{\sin(\theta)}{\sqrt{1 - \mu_z^2}} (\mu_y \mu_z \cos(\psi) - \mu_x \sin(\psi)) + \mu_y \cos(\theta) \quad (4.17)$$

$$\mu'_z = -\sin(\theta) \cos(\psi) \sqrt{1 - \mu_z^2} + \mu_z \cos(\theta) \quad (4.18)$$

Donde los valores de θ y ψ se obtienen de las ecuaciones 4.4 y 4.7 respectivamente.

4.3.3. FUNCIONAMIENTO DE MONTE CARLO EXTREME

Como se menciona anteriormente, muchos de los programas de MCML comparten un algoritmo de propagación de fotones en un medio 3D representado por unidades cúbicas unidimensionales llamados voxel, la diferencia radica, en la forma de procesar los datos.

MCX utiliza la siguiente ecuación normalizada 4.19 para el cálculo del la fluencia ($mm^{-2}s^{-1}$) en un tiempo y coordenada determinados, en donde dicha ecuación esta basada en una ecuación

de conservación de energía descrita por [56] en donde se toma en cuenta la energía absorbida, el flujo de salida y el volumen del modelo.

$$F(\vec{r}, t) = P(\vec{r}, t) \frac{E_a/E_t}{\sum_i \sum_j P(\vec{r}, t) \mu_a(\vec{r}_i) \Delta V \Delta t} \quad (4.19)$$

En donde $P(\vec{r}, t)$ es la probabilidad de que un fotón se encuentre en dicha posición en dicho tiempo. E_a/E_t es la fracción de energía absorbida en el medio en el punto. ΔV es el volumen del voxel (mm^3), δt es el tiempo del paso, μ_a es el coeficiente de absorción.

Cabe destacar que $P(\vec{r}, t)$ esta actualizándose para cada uno de los hilos que corren de la simulación.

El algoritmo resumido de MCX se muestra en la figura 4.8

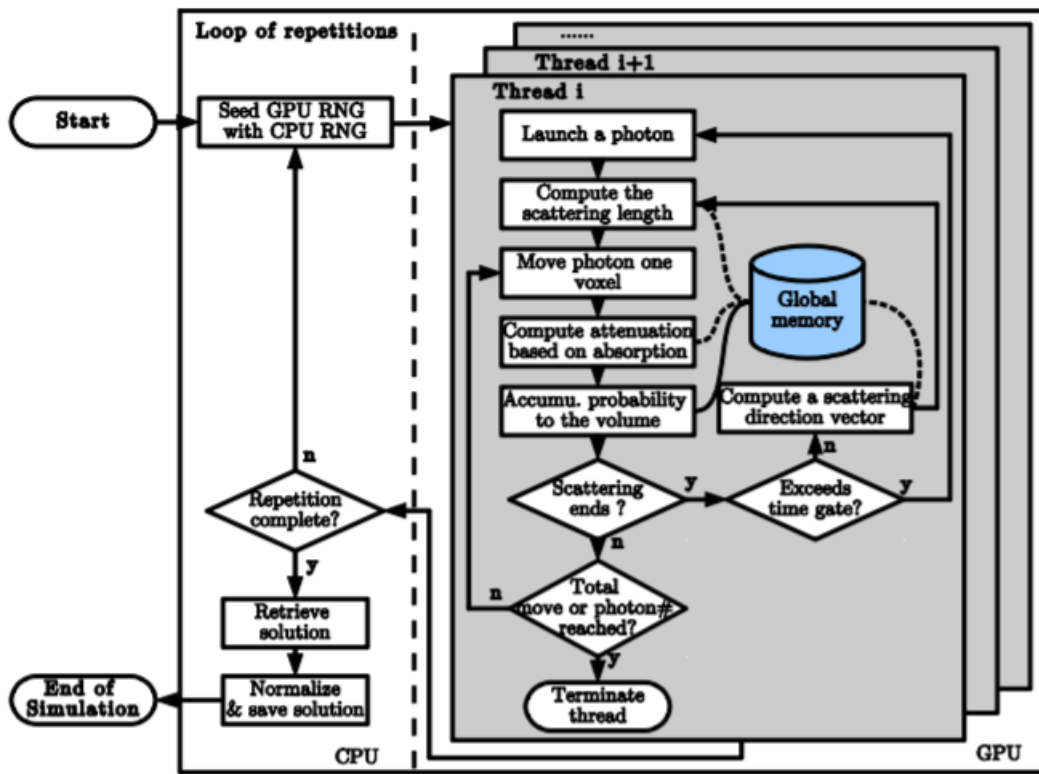


Figura 4.8: Diagrama de bloque del algoritmo de MCX tomado de [11]

Descrito en una forma más general, el proceso consiste en 9 pasos en un espacio formado por un dominio de voxels o pixels volumétricos:

1. Se lanza un fotón con un vector de dirección y un peso inicial de 1
2. A través de una distribución exponencial, se muestrea una trayectoria y distancia de esparcimiento basado en el coeficiente de esparcimiento del material
3. El foton se mueve un voxel en dirección de la trayectoria de esparcimiento, si la distancia de esparcimiento es menor a la longitud del voxel, se desplaza dentro del mismo voxel
4. Se reduce el peso del fotón en función del coeficiente de absorción

5. Se añade el peso del fotón a la probabilidad del voxel
6. Se cicla paso tres y cuatro hasta que se cumpla con la distancia de esparcimiento
7. Se muestra nuevo vector de esparcimiento. El ángulo azimutal se obtiene de una distribución uniforme de 0 a 2π y el cenital de 0 a π . Figura 4.6
8. Ciclar desde el paso dos hasta que el fotón se encuentre con una frontera de dominio o se acabe la ventana de tiempo de la simulación
9. Ciclar desde el paso uno hasta que se cumpla con el número total de fotones

De manera predeterminada, la salida de una simulación MCX describe la distribución de fluencia de una fuente unitaria en una ventana de tiempo establecida, pero es posible modificar la salida para que sea tasa de fluencia y densidad de energía.

Capítulo 5

Metodología

La metodología del proyecto consiste en realizar primeramente una revisión bibliográfica para recopilar parámetros que serán necesarios para los diseños de las simulaciones. Haciendo énfasis en cuenta que se planea simular la propagación de luz en piel, tejido adiposo subcutáneo y muscular, entre la información a investigar se encuentra: grosores de piel, tejido adiposo y músculo, fotosensibilizadores candidatos para este tipo de sistema que tengan una banda de absorción en distintas longitudes de onda, parámetros ópticos de los tejidos biológicos en las longitudes de onda correspondientes.

Posteriormente se pasa al diseño de la simulación, el cual se realizará en el GUI que ofrece MCX debido a la facilidad de uso que permite manejar. En la simulación se explorarán distintos escenarios de grosor de piel y tejido adiposo con cada una de los fotosensibilizadores seleccionados y se sumará un escenario en el cual se incluya el músculo para observar el efecto que se tiene.

Posteriormente se pasará al procesamiento de datos en Matlab 2018b, con un diseño de script y funciones que permitirán la extracción de datos y graficarlos.

En la figura 5.1 se observa un diagrama de flujo que resume el proceso general del proyecto mientras que en la figura 5.2 se puede observar el diagrama de bloques del sistema de simulación y procesamiento de datos.

5.1. PARÁMETROS DE SIMULACIÓN

5.1.1. TEJIDOS BIOLÓGICOS

Para iniciar con el diseño de la simulación, es primeramente necesario establecer el modelo físico sobre el cual se estudiará el efecto de la propagación de la luz. Es decir, es necesario definir el modelo que une tejido dérmico, tejido adiposo subcutáneo y tejido muscular. Para esto se realizó una investigación bibliográfica para poder definir escenarios de grosor realísticos para estas capas.

Piel

Los estudios de [58–61] se utilizaron como referencias para la toma de decisiones sobre los modelos de piel a utilizar.

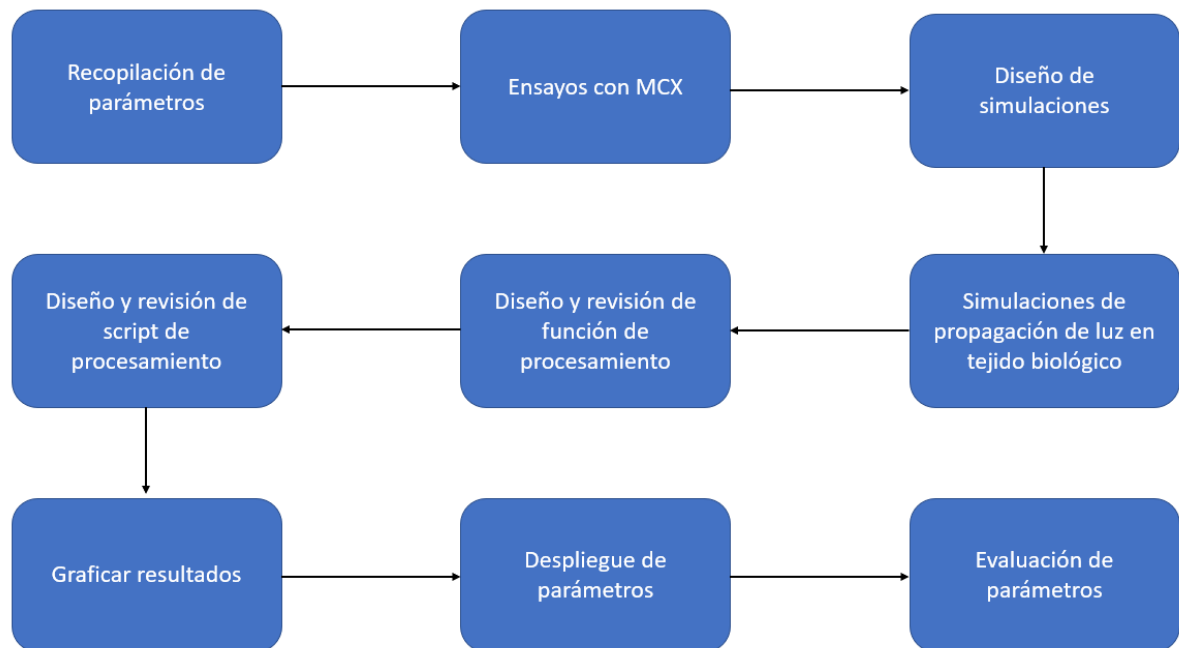


Figura 5.1: Diagrama de flujo del procedimiento general del proyecto

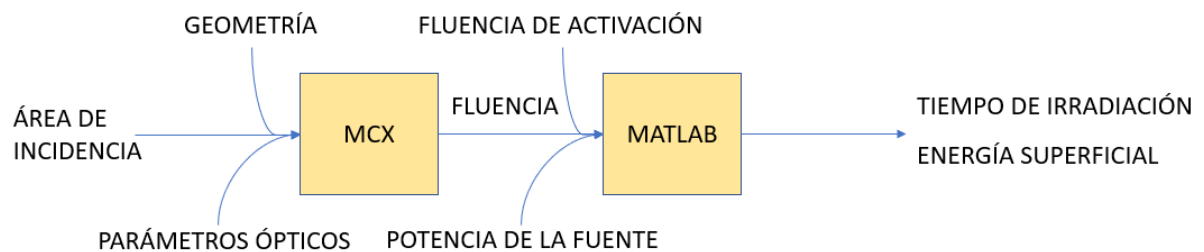


Figura 5.2: Diagrama de bloques del sistema del proyecto

En [58] nos menciona que en la piel tiene un grosor en el antebrazo de 1.3 mm para hombres y 1.26 mm para mujeres. El estudio realizado en [59] midió el grosor de piel en el muslo, la cintura, el deltoide y en la región supraescapular para ambos sexos en distintos rangos de edades e IMC. Teniendo como promedios 1.55 mm, 1.91mm, 2.02 mm y 2.54 mm respectivamente para cada parte del cuerpo. El estudio por medio de ultrasónico realizado por [60] se encargo de medir la cara ventral y dorsal del antebrazo, además del deltoide, obteniendo resultados de 1.19 mm, 1.44mm y 2.12 mm respectivamente. En una publicación de la Universidad de Leeds ([61]), ellos exclaman que la piel tiene un rango de grosor de 0.5 mm a 4 mm dependiendo de la parte del cuerpo.

Tejido adiposo subcutáneo

Similar a la revisión bibliográfica de la piel, se revisaron las referencias [14, 62, 63] para la toma de decisiones sobre el modelo de tejido adiposo subcutáneo (SAT) a utilizar.

Con fines de cirugía de reconstrucciones faciales, en [62] se construyó una base de datos del grosor de tejido blando para la zona craneofacial. Se identificaron más de 50 puntos de medición en la cara, y se realizaron las medidas de SAT para IMC bajos, normales y altos. En [14] se realizó un estudio de SAT en triceps con 6 mm, cresta iliaca con 11.6 mm, abdomen con 13.9 mm, muslo frontal 6.2 mm y pantorrilla con 4.2 mm todas estas medidas siendo en hombres aunque también se estudiaron mujeres, las cuales presentan datos significativamente diferentes y para simplificación de este proyecto se ignorarán las diferencias con el sexo femenino. Los datos de este estudio junto con el rango de medidas se observan en la tabla 5.1. Otro estudio revisado, fue [63] en el cual el SAT para hombres en triceps dio de 2.96 mm, abdomen anterior 11.05 mm, y muslo anterior 3.65 mm.

Tabla 5.1: Tabla de resultados para hombre en mm de grosor de SAT tomado de [14]

Zona	Mediana	Rango
Triceps SAT	6	1.9-16.2
Cresta iliaca SAT	11.6	3.6-36.7
Abdomen SAT	13.9	1.0-57.3
Muslo SAT	6.2	2-16.5
Pantorrilla SAT	4.2	0.9-10.4

5.1.2. FOTOSENSIBILIZADORES

El estudio realizado en [6] nos demuestra una lista de fotosensibilizadores (PS) que tienen actividad antimicrobiana ya comprobada según otros estudios. Para este trabajo se optó por seleccionar a cuatro PS distintos que tengan distintas bandas de absorción, con el fin de resaltar en las simulaciones el efecto de las distintas longitudes de onda en los valores de absorción y esparcimiento. Para la selección de los valores de fluencia de activación, se escoge la fluencia realizada dentro del estudio, que tuvo el mejor resultado de inactivación de bacterias *Staphylococcus Aureus*. Los cuatro PS seleccionados fueron:

- RLP068
- Azul de toluidina
- Rose bengala
- Curcumina

RLP068

Un compuesto de la clase ftalocianina, la cual es un colorante sintético el cual tiene según [6] una banda de absorción en 690 nm. Su estructura la podemos ver en la figura 5.3. En el estudio de [12] se cultivaron biofilms de *Staphylococcus Aureus* en discos de titanio y se irradió con 60 J/cm^2 directamente. Mencionan que para bacterias flotantes la reducción del número de bacterias es por un factor de $7\log_{10}$ y de $1,5\log_{10}$ en forma de biofilm.

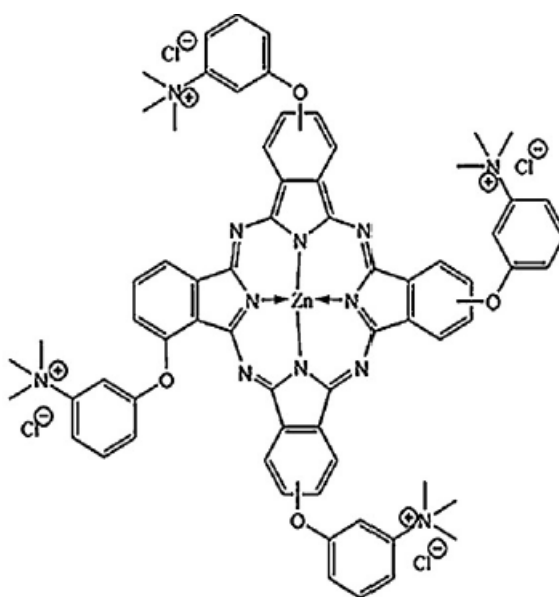


Figura 5.3: Estructura de RLP068 [12]

Azul de toluidina

El azul de toluidina (TBO) es otro colorante sintético que tiene aplicaciones como marcador. La banda de absorción principal se presenta en los 630 nm [6]. El estudio de [64] se realizó evaluando la actividad APDI contra *Staphylococcus Aureus* y *Pseudomonas Aeruginosa* utilizando fluencia directa de 97.65 J/cm^2 para obtener reducciones de $5,03\log_{10}/ml^{-1}$ y $5,56\log_{10}/ml^{-1}$ respectivamente con las bacterias. La estructura se observa en la figura 5.4.

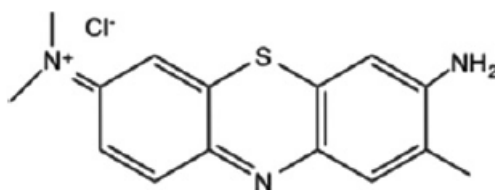


Figura 5.4: Estructura de Azul de toluidina [6]

Rosa Bengala

Es un colorante fluorescente que incluye átomos halógenos en sus anillos incrementa el rendimiento del estado triplete y tiene aplicaciones de reparación de tejidos y anticáncer según [6] con una banda de activación en los 540 nm. El estudio de [65] se encargó de evaluar los efectos del rosa de bengala en distintas bacterias, de forma planctónica y en biofilms. Teniendo una reducción de $7 \log_{10}/cm^2$ utilizando $50 J/cm^2$. La estructura de rosa de bengala se observa en 5.5.

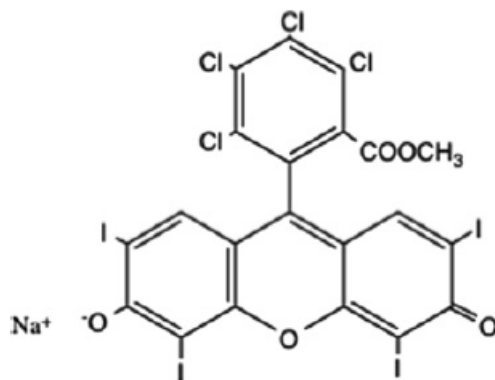


Figura 5.5: Estructura de Rosa bengala [6]

Curcumina

Compuesto conocido principalmente por su uso como especia en la cocina. Su estructura se observa en la figura 5.6. El estudio realizado por [66] obtuvo una reducción de $4 \log_{10}$ UFC utilizando $20 J/cm^2$ sobre las bacterias de forma planctónica.

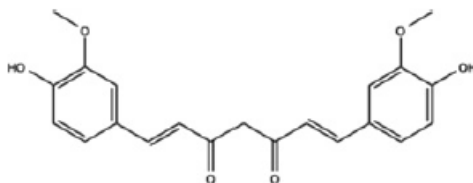


Figura 5.6: Estructura de curcumina [6]

La tabla 5.2 resume todos los parámetros mencionadas en esta sección

Tabla 5.2: Parámetros de los fotosensibilizadores

Fotosensibilizador	Longitud de onda	Fluencia recibida	Reducción UFC	Referencia
RLP068	690 nm	$60 J/cm^2$	$1.5 \log_{10}$	[12]
TBO	630 nm	$97.65 J/cm^2$	$5 \log_{10}$	[64]
Rosa de bengala	540 nm	$50 J/cm^2$	$7 \log_{10}$	[65]
Curcumina	420 nm	$20 J/cm^2$	$4 \log_{10}$	[66]

5.1.3. PARÁMETROS ÓPTICOS

Debido al concepto de piel definido para este trabajo, se optó por utilizar los valores que reporta el estudio [15] para obtener las constantes de absorción y esparcimiento de la piel, así como también la anisotropía del medio. Para el índice de refracción de la piel se optó por utilizar la ecuación 5.1 presente en [17] en donde λ se refiere a la longitud de onda en nm.

$$n_{skin}(\lambda) = 1,309 - 4,346 \times 10^2 \lambda^{-2} + 1,6065 \times 10^9 \lambda^{-4} - 1,2811 \times 10^{14} \lambda^{-6} \quad (5.1)$$

Los parámetros de SAT, se obtuvieron de [15] con el objetivo de mantenerse constantes con los parámetros de la piel. La anisotropía fue obtenida del estudio [16] y el índice de refracción fue obtenido de [17].

Para el estudio que involucrará músculo, se utilizarán los valores de [18] y para la HAP, debido a que no hay suficientes estudios, se utilizará el valor de cráneo reportado en [19] debido a su composición de HAP. Se usará solo un valor para este debido a que solo es necesario saber cuanta luz llega y que la estructura sería porosa.

Tabla 5.3: Parámetros ópticos a utilizar para simulaciones [15–19]

Tejido	$\lambda(\text{nm})$	$\mu_a (\text{mm}^{-1})$	$\mu_s (\text{mm}^{-1})$	g	n
Piel	400	0.376	71.8	0.9	1.33
	500	0.119	32.5	0.9	1.32
	600	0.069	21.8	0.9	1.31
	700	0.048	16.7	0.9	1.31
Tejido adiposo subcutáneo	400	0.226	13.4	0.9	1.455
	500	0.149	13.8	0.9	1.455
	600	0.118	13.4	0.9	1.455
	700	0.111	12.2	0.9	1.455
Músculo	633	0.123	8.94	0.9	1.31
	700	0.048	8.18	0.9	1.31
HAP	—	0.0208	10.818	0.89	1.37

5.2. EQUIPO DE SIMULACIÓN

Todas las simulaciones se llevarán a cabo en una computadora portátil Dell G3 3590 equipada con 8 GB de memoria RAM, un procesador Intel Core i5 de novena generación y una tarjeta gráfica nVIDIA GTX 1660ti con diseño Max Q que incluye 6GB de VRAM.

5.3. SIMULACIONES

Los modelos físicos sobre los cuales se llevaron a cabo las simulaciones fueron determinados a través de un análisis a los valores promedios y rangos de grosor de piel y de SAT. Se trabajó

con combinaciones de 1.5mm y 2.5 mm de piel con 3, 5 y 7 mm. Para el escenario con músculo, se optó con 2 mm piel, 2 mm de músculo y 2 mm de SAT. Como capa inferior en todos los escenarios se decidió insertar solamente 0.1mm de HAP debido a que solo nos interesa conocer la fluencia incidente.

La forma para dar denominación a cada uno de los escenarios es PxAyMz, en donde P significa piel, A significa tejido adiposo y M significa Músculo. Los valores "xyz" son el grosor de la capa en mm multiplicado por un factor de 10 para eliminar el punto decimal de la denominación.

Tabla 5.4: Denominación y valores de grosor de tejidos para los escenarios a evaluar

Denominación	Piel(mm)	SAT(mm)	Músculo (mm)
P15A30M00	1.5	3.0	0
P15A50M00	1.5	5.0	0
P15A70M00	1.5	7.0	0
P25A30M00	2.5	3.0	0
P25A50M00	2.5	5.0	0
P25A70M00	2.5	7.0	0
P20A20M20	2.0	2.0	2.0

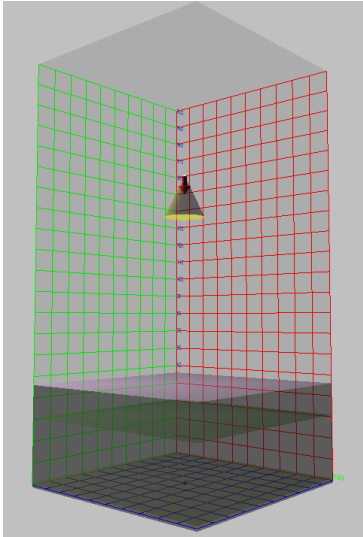
El modelo físico tiene dimensiones de 10x10xN en milímetros, siendo N la profundidad acorde al escenario que se trabaja y utilizando 10 mm en x y en y para simplificación de cálculos. El orden de las capas de tejido es piel, SAT, músculo e HAP y se utiliza un tamaño de voxel de 0.1 mm por lado.

En MCX se optó por utilizar una fuente de luz de forma cónica debido a que es la que más se asemeja a un LED en un escenario real y la cual se encuentra posicionada en el centro del plano xy a 1 cm de distancia del área de incidencia con un ángulo de apertura obtenido a partir del teorema de pitágoras con tal que el radio del círculo del área irradiada sea 0.5 mm midiendo desde el centro del plano xy. En la figura 5.7 se observan los distintos modelos de MCX para los distintos escenarios de estudio. Todas las simulaciones se realizaron con 1×10^8 fotones por recomendación del autor del programa y utilizando la misma semilla generadora de números aleatorios.

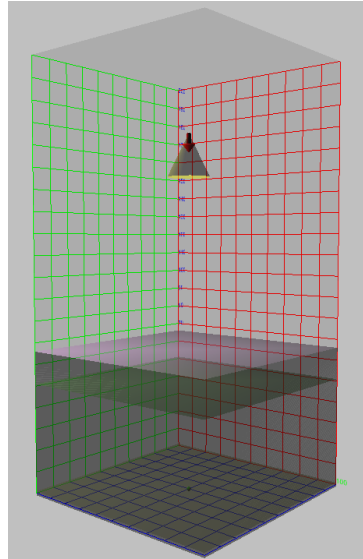
5.4. PROCESAMIENTO DE DATOS

El procesamiento de los datos obtenidos en MCX se realizó mediante un script y una función programados en Matlab, debido a que MCX esta incluido con utilidades para su uso en dicho programa. El objetivo del script es el despliegue del resultado del procesamiento de los datos mientras que la función denominada "dosimetria" se encarga de realizar los cálculos implicados en el procesamiento de los datos.

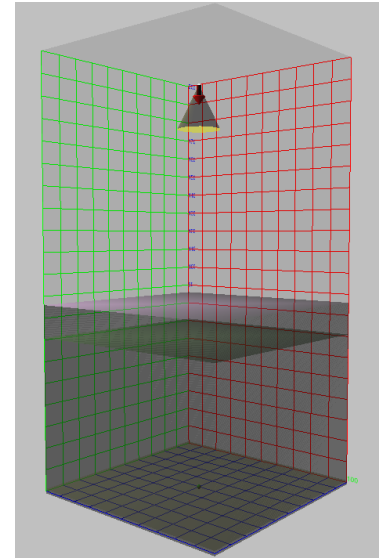
El script para el procesamiento de datos se ve reflejado en su diagrama de flujo que se ve en la figura 5.8 y su código en B.2.2. El script inicia añadiendo los directorios donde se encuentran almacenados los datos de resultados generados por MCX y en el próximo paso se cargan los



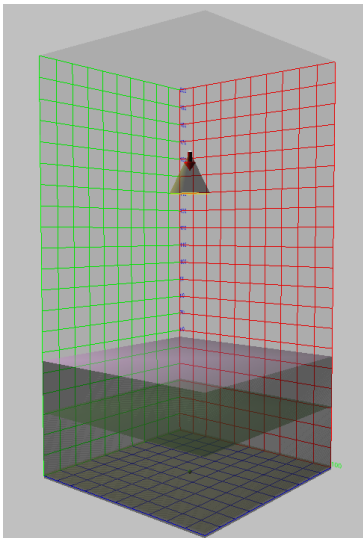
(a) Escenario P15A30M00: 1.5 mm piel, 3 mm SAT y 0 mm músculo



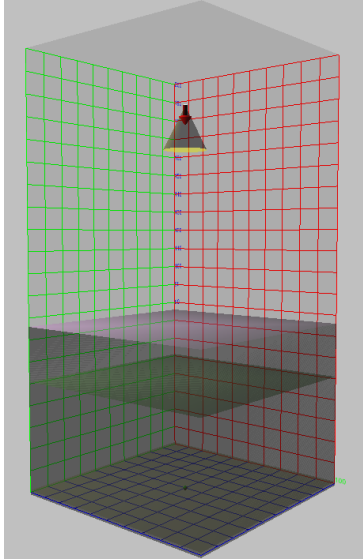
(b) Escenario P15A50M00: 1.5 mm piel, 5 mm SAT y 0 mm músculo



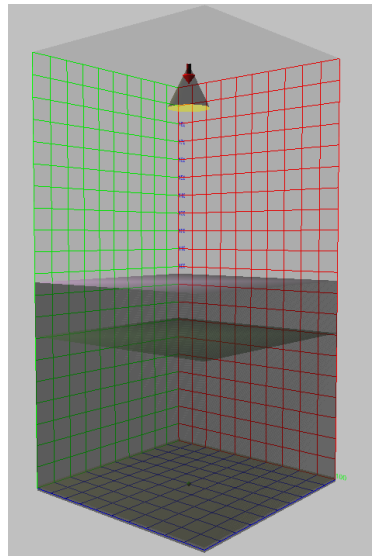
(c) Escenario P15A70M00: 1.5 mm piel, 7 mm SAT y 0 mm músculo



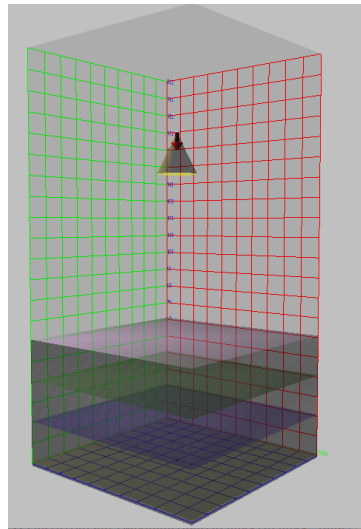
(d) Escenario P25A30M00: 2.5 mm piel, 3 mm SAT y 0 mm músculo



(e) Escenario P25A50M00: 2.5 mm piel, 5 mm SAT y 0 mm músculo



(f) Escenario P25A70M00: 2.5 mm piel, 7 mm SAT y 0 mm músculo



(g) Escenario P20A20M20: 2 mm
piel, 2 mm SAT y 2 mm músculo

Figura 5.7: Modelos de los escenarios realizados en MCX

datos utilizando la función que viene incluida en la paquetería de MCX llamada `loadmc2` lo cual nos dará los datos de todo el dominio de la simulación en una matriz 3D y se realiza un slicing de los datos para separar la matriz 2D que corresponde al plano de HAP. Luego se declaran las variables del área de incidencia, en este caso 78.54 mm^2 que corresponde al cono mencionado en la sección del modelo y también se especifica la potencia de la fuente.

Posteriormente se declaran las fluencias de activación para cada fotosensibilizador y se convierten a unidades por área de voxel. Posteriormente se llama la función de dosimetría a la cual se le insertan como argumentos el plano de HAP, la potencia de la fuente que para este estudio se utilizan 150 mW debido a que está estudiado que fuentes más potentes comienzan a tener efectos hipotérmicos sobre la piel [67] así como también se genera consumo de oxígeno, la energía de activación y el área de incidencia [68].

Los resultados son impresos en energía en Joules y tiempo en minutos, para luego graficar tiempo de irradiación contra cantidad de voxel activados.

El diagrama de flujo de la función "dosimetria" se observa en la figura 5.9. El código se encuentra en B.2.3.

El programa inicia obteniendo los parámetros de fluencia de el plano de HAP de la simulación de MCX, la potencia de la fuente utilizada, la fluencia de activación específica y el área de incidencia de la fuente de luz sobre el tejido. Posteriormente, declarará un valor 0 que representa el número de voxel activados. Un voxel activado es un voxel cuya fluencia es mayor que la fluencia de activación. Luego el código realiza un cálculo de la tasa de fluencia de incidencia que se tiene mediante el cociente de la potencia de la fuente dividido entre el área de incidencia y se realiza la conversión para tener unidades en mW/cm^2 . Posteriormente se declaran tres vectores. Uno de factor de fluencia en J con valor inicial 1, otro de tiempo de irradiación con valor inicial 0 y otro que representa la cantidad de voxel que se activan por iteración con valor inicial 0.

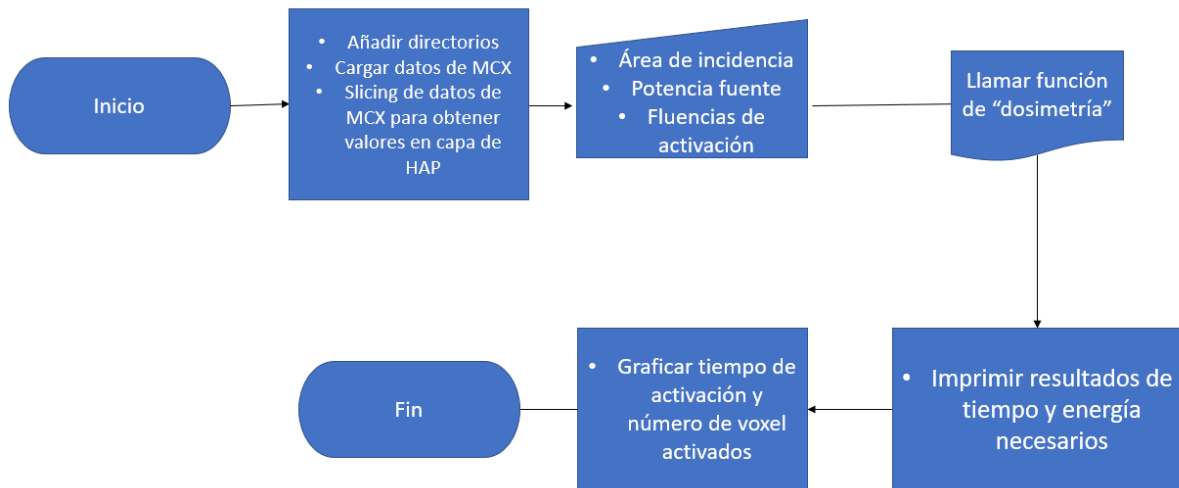


Figura 5.8: Diagrama de flujo de script de procesamiento y despliegue de datos

El código entra en un ciclo while cuya condición es, si el último valor del vector de número de activados es menor a 2500, se prosigue con el proceso. Se toma la decisión de 2500 debido a que el plano xy tiene 10 000 superficies de distintos voxels. Dentro del ciclo se multiplica el plano extraído de MCX correspondiente a HAP por el factor de fluencia más reciente, posteriormente se comparan los valores obtenidos con la fluencia de activación y un voxel se considera activado si su fluencia es mayor que la de activación. Posteriormente se suman todos los voxel activados para obtener un valor de cantidad de voxel activados y se agrega esta cantidad al vector correspondiente. Al vector de factor de fluencia se agrega un valor al final que equivale al valor anterior +1. El tiempo a agregar al vector de tiempo se calcula haciendo la división de factor de fluencia entre área de incidencia y se divide entre la tasa de fluencia aportada por la fuente. El valor obtenido se agrega al vector tiempo.

Adicionalmente, se utilizó un script para determinar la distribución de energía depositada por capa en los escenarios. El script se encuentra en B.2.1. Consiste en la adición de directorios de resultados obtenidos de MCX en función de densidad de energía. Posteriormente se carga la matriz de resultados obtenida utilizando loadmc2. Se suman todos los datos de la matriz obtenida para una variable base y posteriormente en el script se realiza slicing para cada una de las capas de tejido a partir de la matriz original, generando una matriz para cada tejido. Cada una de estas matrices será sumada para obtener un valor escalar, el cual será dividido entre la suma de la matriz original.

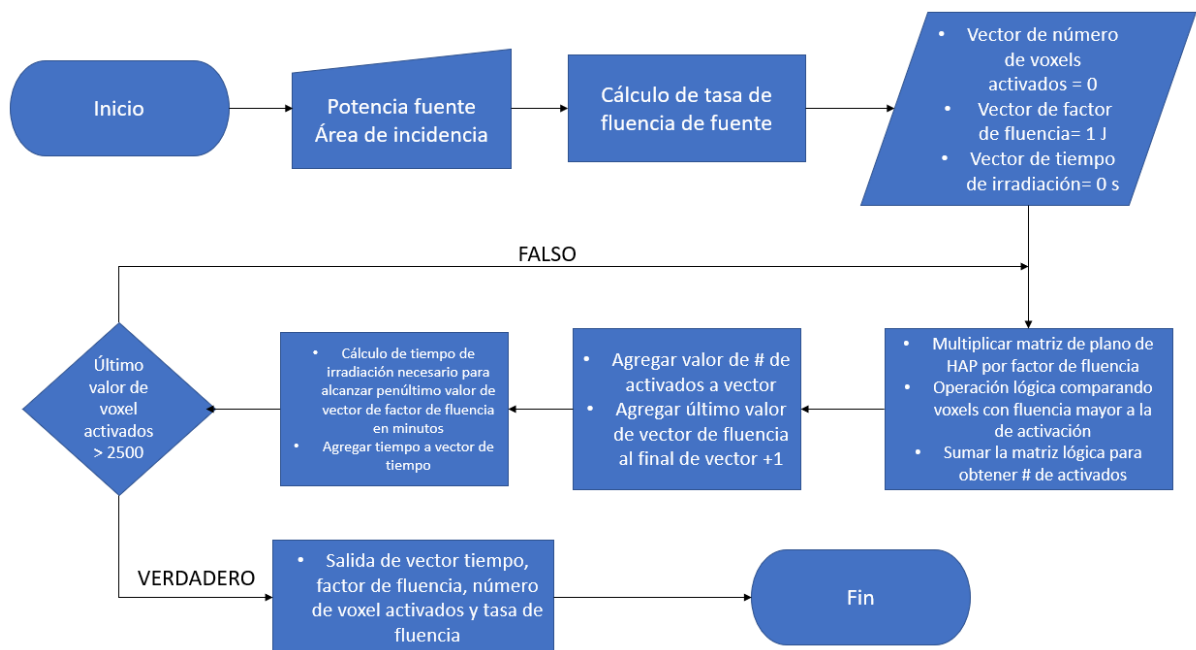


Figura 5.9: Diagrama de flujo del algoritmo de procesamiento de datos

Capítulo 6

Resultados y discusiones

6.1. DISTRIBUCIÓN DE LUZ

MCX en su despliegue de resultados genera una imagen que presenta la distribución de fluencia. En una escala de colores que va de verde a morado intenso que representa límite inferior y límite superior en la zona respectivamente. La desventaja de visualizar datos directamente con MCX es que no muestra ningún dato cuantitativo y la escala esta normalizada, es decir, un color morado intenso no tiene los mismos valores en un escenario que en otro, sin embargo, la distribución de colores es útil para generar una idea general de como esta distribuida la fluencia de luz en el escenario establecido.

Todas los subíndices de las figuras 5.7a a 5.7g están estandarizados para un PS. Subíndice *a* se refiere a RLP068, subíndice *b* a TBO, subíndice *c* a rosa de bengala y subíndice *d* a curcumina.

El primer escenario lo podemos observar en la figura 6.1 en el cual se puede observar amplia distribución de luz en todos los casos de PS a excepción de 6.1d, en el cual se ve que la mayoría de la distribución de fluencia se mantiene en el volumen que corresponde a la superficie de la piel. La mayoría de la luz es absorbida en este dominio. Mientras que en 6.1a, 6.1b y 6.1c se puede ver que la luz esta mejor dispersada en el modelo. Sin embargo, analizando de manera cualitativa el resultado obtenido, no hay una diferencia notoria de distribución entre 6.1a y 6.1b mientras que la 6.1c muestra una pequeña diferencia

El siguiente escenario, P15A50M00 se observa en la figura 6.2. La longitud del modelo permite que se logre una distinción de las distribuciones de una manera más notoria a lo largo del eje *z* de la simulación. RLP068 (6.2a), TBO (6.2b) y RB (6.2c) tienen distribución casi idénticas. La distinción de estos tres anteriores contra la curcumina (6.2d) es más notoria, en este modelo es donde se aprecia la absorción que tiene la piel sobre la luz cercana al UV.

En P15A70M00 (figura 6.3 se aprecia una ligera diferencia entre RLP068, TBO y el rosa. La región donde se puede ver esta diferencia es en las secciones que corresponden a la parte media del tejido adiposo. El caso con curcumina se puede observar ligeramente más distribuido. que en casos anteriores.

En los modelos de piel gruesa, se comienzan a notar un poco más las diferencias entre los perfiles, lo cual remarca el efecto de absorción de la piel. En la figura 6.4 del caso se puede

observar como para el caso de RLP068 tiene un gradiente de colores ligeramente más difuminado que el caso de TBO, sin embargo, para el Rosa Bengala, se puede apreciar como la distribución de fluencia se encapsula en la zona correspondiente a la piel y la curcumina queda encapsulada casi en su totalidad en la parte superior.

El caso de P25A50M00 de la figura 6.5 tiene distribuciones muy similares para TBO y el Rosa de bengala, sin embargo, se aprecia como hay un gran encapsulamiento de fluencia en el volumen de piel.

Para el último caso sin músculo, se puede observar (6.6) como en orden ascendente hay una mayor fluencia a lo largo del eje -z en orden ascendente para RLP068, TBO y Rosa. La curcumina esta totalmente encapsulada en la parte superior de la piel. En este modelo, es donde más se aprecia la diferencia entre fotosensibilizadores.

En la figura (6.7) de los modelos con músculo, no se aprecia diferencia significativa entre las distribuciones y para realizar un análisis es necesario el procesamiento cuantitativo.

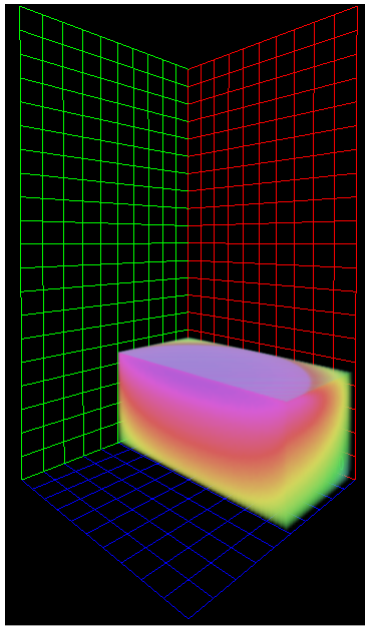
Todos estos resultados cualitativos se pueden observar de una forma cuantitativa en la tabla 6.1, que es la tabla de resultados del script de distribuciones de densidad de energía. En la tabla se resume cuanto porcentaje de energía relativo a la energía absorbida por el dominio total de la simulación hay en cada uno de los tejidos de cada escenario.

Se puede observar en la tabla 6.1 que en la mayoría de los escenarios se deposita una cantidad muy pequeña de energía. Al igual que lo mencionado para las figuras obtenidas por MCX, en la tabla se puede observar que en la mayoría de los casos, la energía se deposita principalmente en el tejido de la piel, la razón de esto es principalmente a que en todas las longitudes de onda trabajadas, el coeficiente de absorción es el más grande para el tejido dérmico. Sin embargo, se pueden ver un caso en específico en el cual se tiene mayor densidad de energía en SAT que en piel, esto puede ser debido a la proporción de los tamaños de tejidos, esta aseveración también aplica para explicar el fenómeno de aumento de energía depositada en SAT, conforme aumenta el tamaño del tejido adiposo.

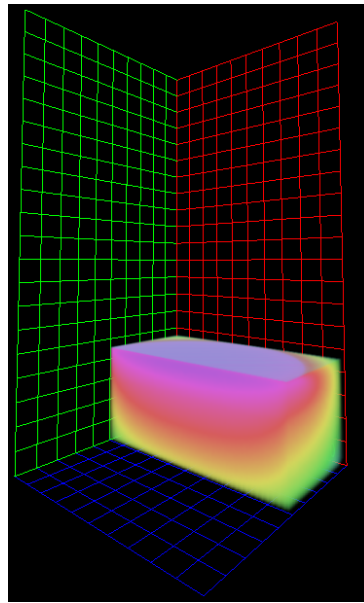
Otra observación que se puede hacer con la tabla 6.1 es la influencia del grosor de la piel en la distribución de luz. Se puede inferir esto comparando el gran cambio de distribución que hubo entre los escenarios P15 y P25, mientras en las variaciones de tejido adiposo, no se observa una gran diferencia entre las distribuciones, esto afecta directamente los escenarios con músculo, debido a que la presencia de este resulta no ser significativa, debido a que en la mayoría, la distribución de energía se mantiene en tejido dérmico y adiposo.

Tabla 6.1: Porcentajes de distribución de densidad de energía en los modelos.

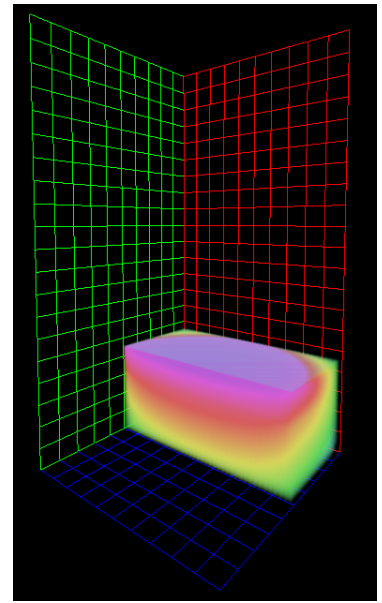
Escenario	Fotosensibilizador	HAP	SAT	Piel	Músculo
P15A30M00	RLP068	0.043	48.104	51.854	0
	TBO	0.026	35.514	64.46	0
	Rosa bengala	0.010	19.49	80.501	0
	Curcumina	0	1.39	98.607	0
P15A50M00	RLP068	0.009	50.870	49.121	0
	TBO	0.005	37.806	62.189	0
	Rosa bengala	0.002	20.707	79.292	0
	Curcumina	0.000	1.457	98.543	0
P15A70M00	RLP068	0.002	51.439	48.559	0
	TBO	0.001	38.248	61.751	0
	Rosa bengala	0.000	20.902	79.098	0
	Curcumina	0.000	1.464	98.536	0
P25A30M00	RLP068	0.023	26.024	73.953	0
	TBO	0.012	15.855	84.133	0
	Rosa bengala	0.003	5.881	94.116	0
	Curcumina	0.000	0.074	99.926	0
P25A50M00	RLP068	0.005	28.237	71.758	0
	TBO	0.002	17.229	82.769	0
	Rosa bengala	0.000	6.323	93.677	0
	Curcumina	0.000	0.078	99.922	0
P25A70M00	RLP068	0.001	28.706	71.293	0
	TBO	0.000	17.500	82.499	0
	Rosa bengala	0.000	6.394	93.606	0
	Curcumina	0.000	0.078	99.922	0
P20A20M20	RLP068	0.025	32.012	64.784	3.179
	TBO	0.010	20.874	75.285	3.832
	Rosa bengala	-	-	-	-
	Curcumina	-	-	-	-



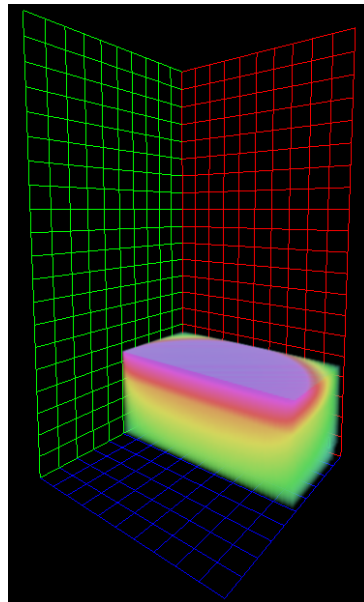
(a) PS: RLP068



(b) PS: TBO

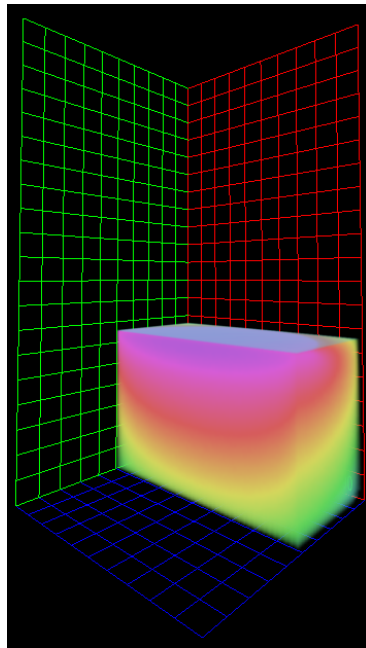


(c) PS: Rosa bengala

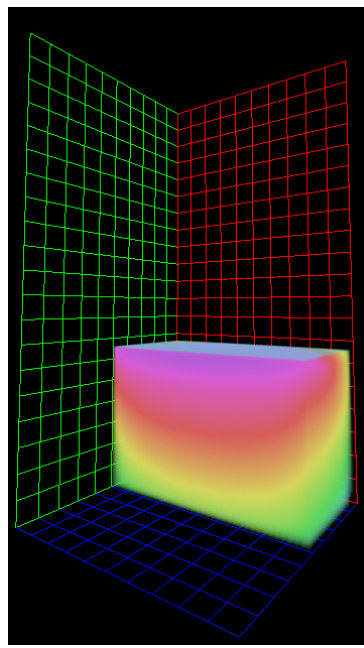


(d) PS: Curcumina

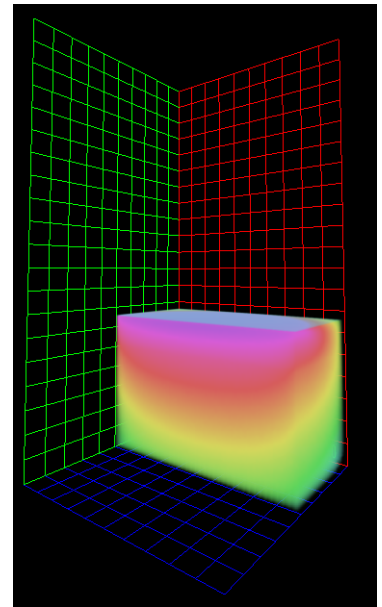
Figura 6.1: Resultados cualitativos de distribución de luz de los distintos PS para el caso P15A30M00



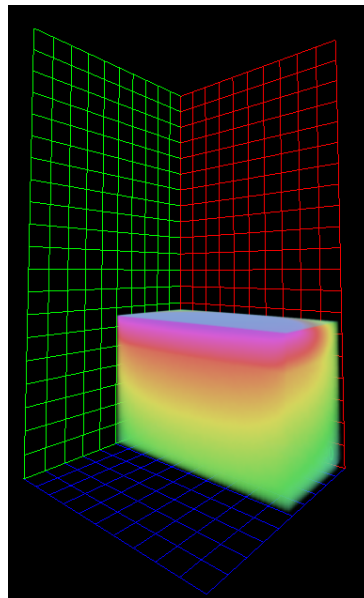
(a) PS: RLP068



(b) PS: TBO

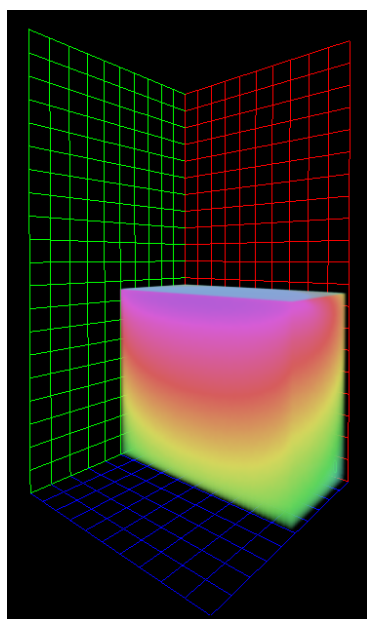


(c) PS: Rosa bengala

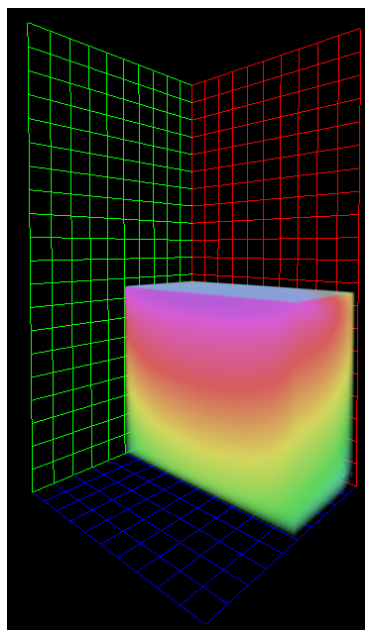


(d) PS: Curcumina

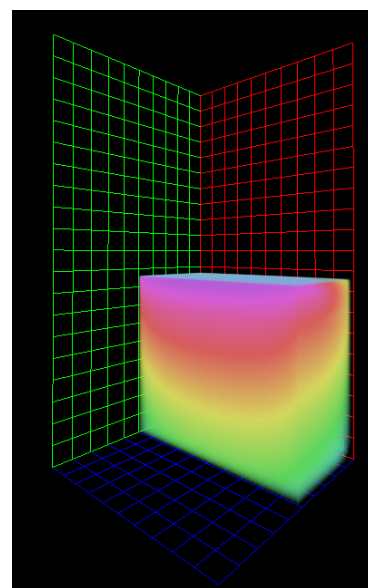
Figura 6.2: Resultados cualitativos de distribucion de luz de los distintos PS para el caso P15A50M00



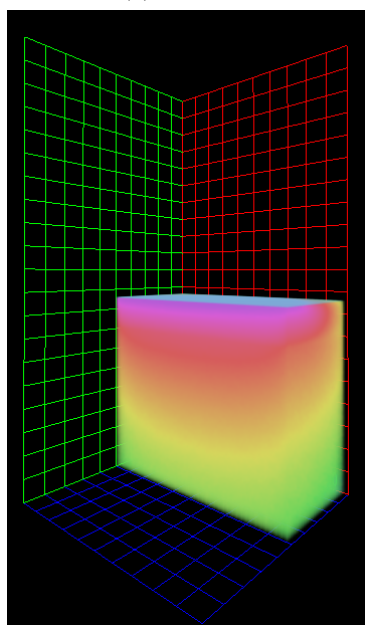
(a) PS: RLP068



(b) PS: TBO

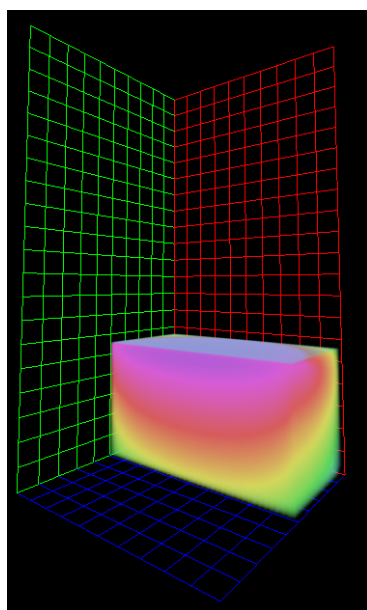


(c) PS: Rosa bengala

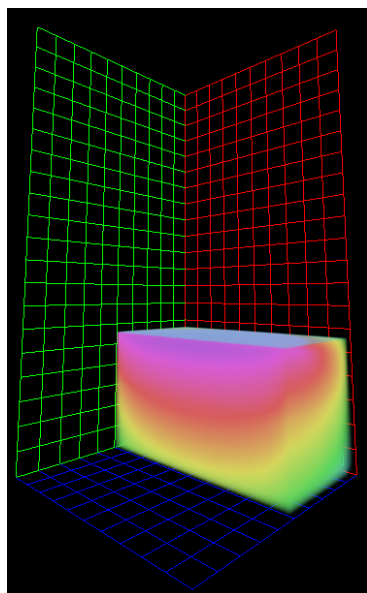


(d) PS: Curcumina

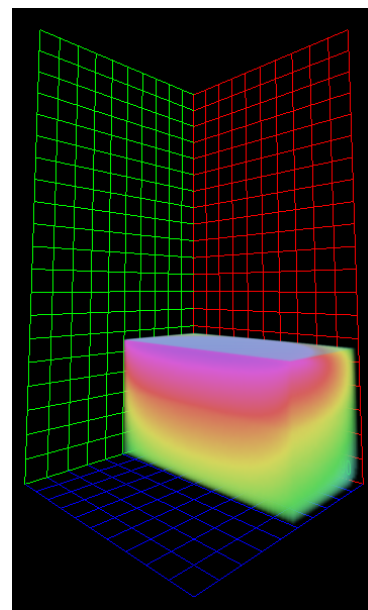
Figura 6.3: Resultados cualitativos de distribución de luz de los distintos PS para el caso P15A70M00



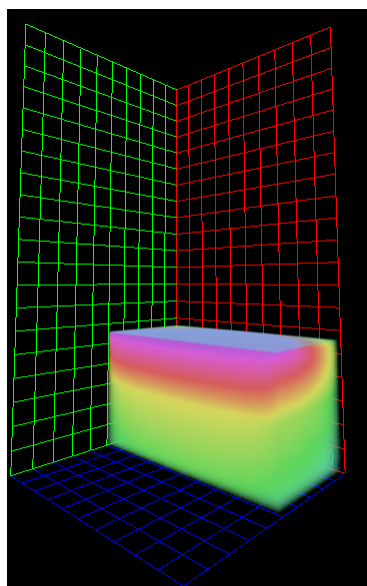
(a) PS: RLP068



(b) PS: TBO

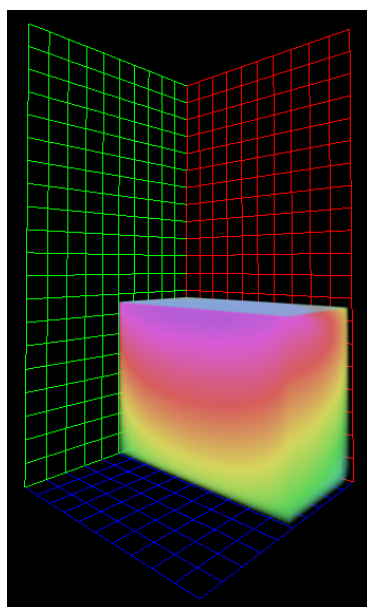


(c) PS: Rosa bengala

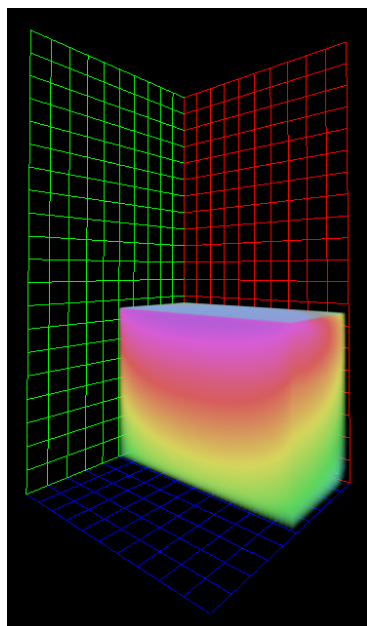


(d) PS: Curcumina

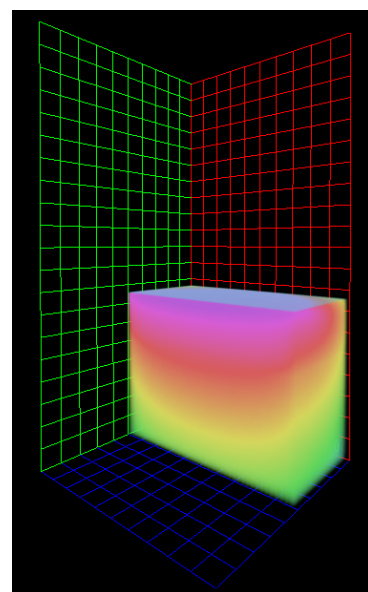
Figura 6.4: Resultados cualitativos de distribución de luz de los distintos PS para el caso P25A30M00



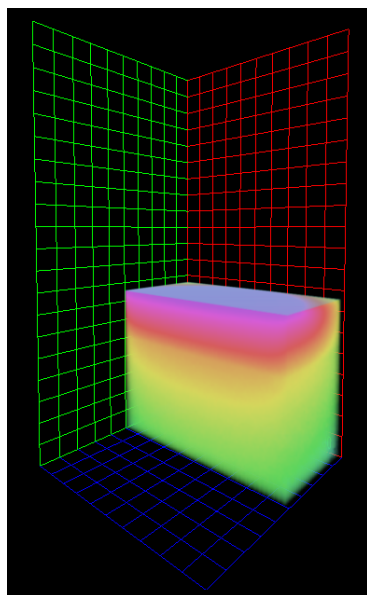
(a) PS: RLP068



(b) PS: TBO

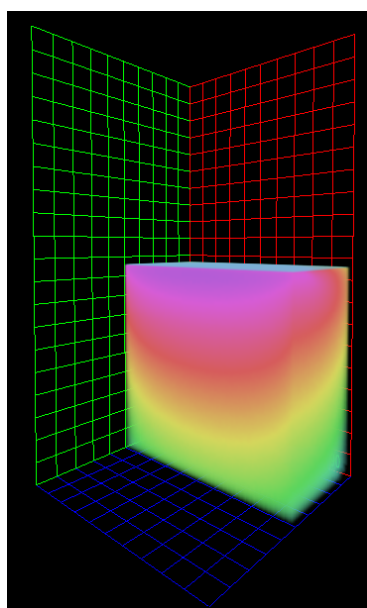


(c) PS: Rosa bengala

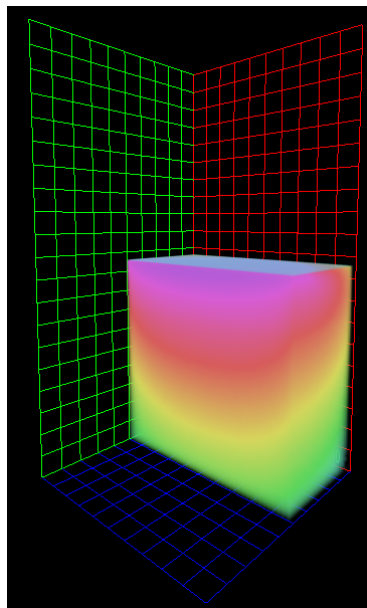


(d) PS: Curcumina

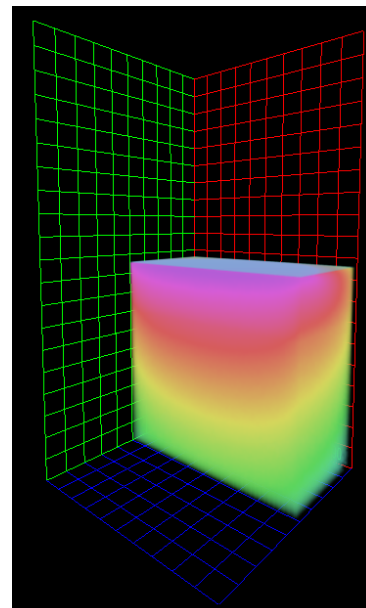
Figura 6.5: Resultados cualitativos de distribución de luz de los distintos PS para el caso P25A50M00



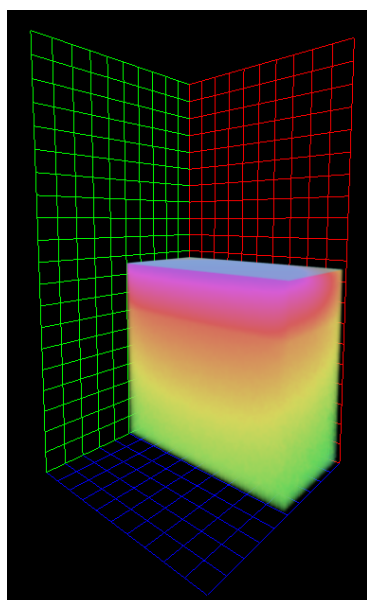
(a) PS: RLP068



(b) PS: TBO

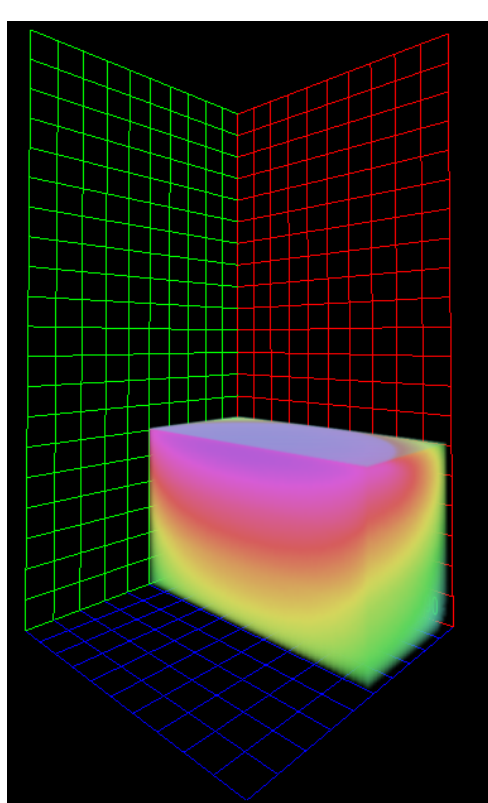


(c) PS: Rosa bengala

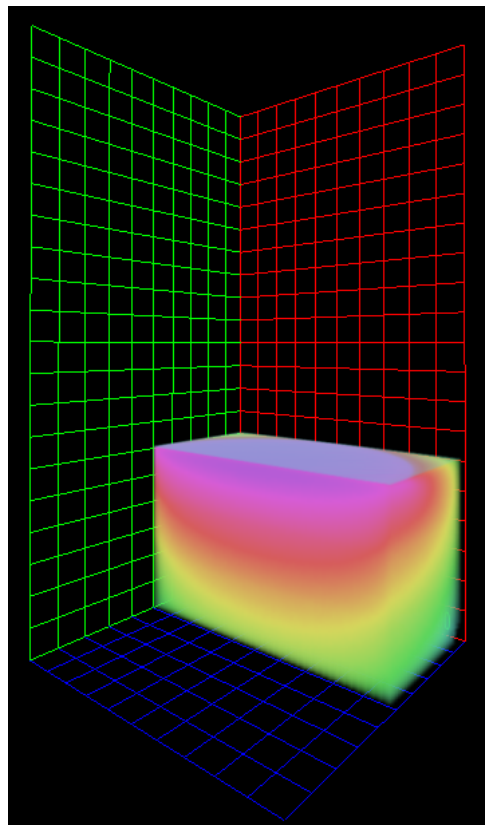


(d) PS: Curcumina

Figura 6.6: Resultados cualitativos de distribución de luz de los distintos PS para el caso P25A70M00



(a) PS: RLP068



(b) PS: TBO

Figura 6.7: Resultados cualitativos de distribución de luz de los distintos PS para el caso P20A20M20

6.2. PARÁMETROS DE IRRADIACIÓN

El procesamiento en Matlab fue necesario para poder obtener resultados cuantitativos sobre la distribución de la fluencia de la luz en cada uno de los modelos. Los resultados obtenidos por los programas de Matlab se tienen en la tabla 6.2 en donde se expresa la energía que debe de incidir sobre el área de incidencia para poder obtener energía de activación en 0.25 cm^2 de HAP, la fluencia que se debe de incidir para que el parámetro se vuelva independiente de superficie y el tiempo de irradiación que debe de ser necesario con la fuente utilizada. Los resultados para curcumina de los modelos P15A70M00, P25A50M00 y P25A70M00 no se calcularon debido al alto tiempo de procesamiento requerido y que debido a la tendencia que se tenía con los PS anteriores, es seguro su descartado para aplicaciones de PDT para PJI mediante métodos convencionales.

También se generaron gráficas para cada uno de los modelos que mostraban la cantidad de voxel activados contra el tiempo transcurrido de irradiación. Esto se observa para el modelo P15A30M00 de RLP068 en la figura 6.8 para todos los otros escenarios en la sección C.1. En estas gráficas se observa como la activación en los casos de longitud de onda alta es de una forma más uniforme a comparación de el PS de banda de absorción baja. La curcumina no fue considerada para estas gráficas debido a que las curvas de curcumina toman un tiempo mucho mayor para empezar a crecer.

Tabla 6.2: Parámetros de irradiación para los escenarios de PDT con una fuente de 150 mW.

Escenario	Fotosensibilizador	Energía (J)	Fluencia (J/cm^2)	Tiempo (minutos)
P15A30M00	RLP068	714	909	79
	TBO	1,714	2,182	190
	Rosa bengala	2,013	2,563	223
	Curcumina	17,516	22,302	1946
P15A50M00	RLP068	3,311	4,215	367
	TBO	8,719	11,109	968
	Rosa bengala	12,427	15,822	1380
	Curcumina	151,817	193,368	16,874
P15A70M00	RLP068	15,383	19,586	1,709
	TBO	44,273	56,730	4,919
	Rosa bengala	75,729	96,421	8,414
	Curcumina	-	-	-
P25A30M00	RLP068	1,380	1,757	153
	TBO	3,841	4,891	426
	Rosa bengala	6,551	8,341	727
	Curcumina	327,631	417,152	36,403
P25A50M00	RLP068	6,407	8,158	711
	TBO	19,635	25,000	2,181
	Rosa bengala	40,264	51,266	4,473
	Curcumina	-	-	-
P25A70M00	RLP068	29,718	37,838	3,302
	TBO	100,158	127,525	11,128
	Rosa bengala	245,752	312,900	27,304
	Curcumina	-	-	-
P20A20M20	RLP068	1,303	1,659	144
	TBO	4,693	5,975	521
	Rosa bengala	-	-	-
	Curcumina	-	-	-

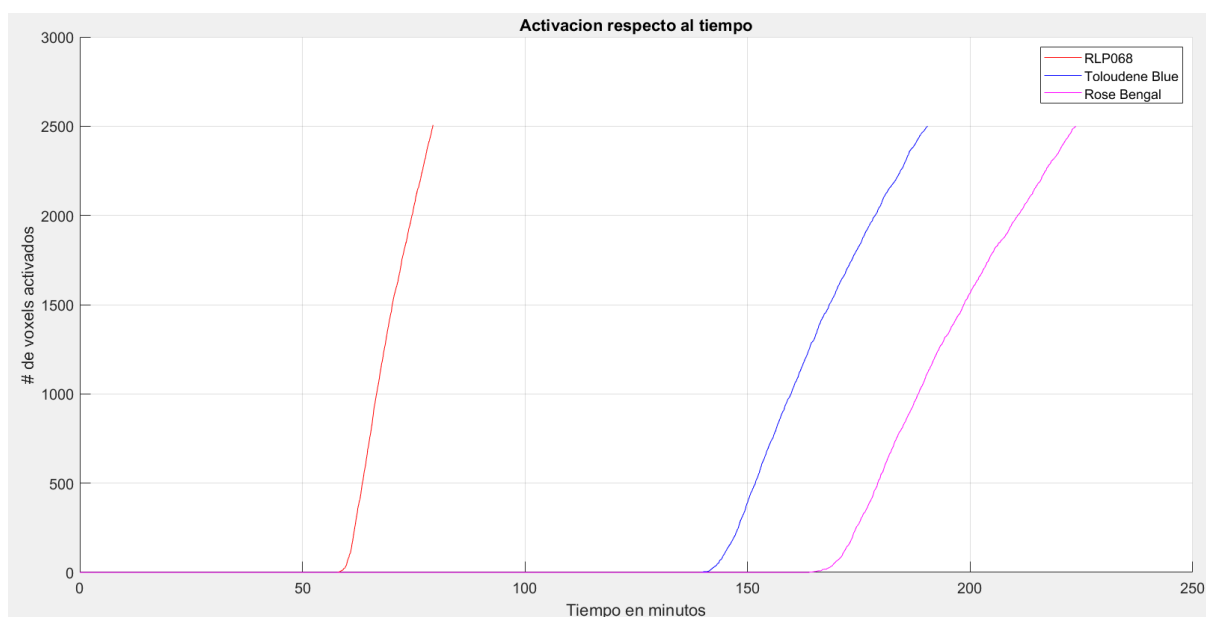


Figura 6.8: Gráfico de activación de voxel de área de HAP en contra del tiempo para el caso P15A30M00. Se omitió la curcumina debido a la superioridad del orden de tiempo necesario para su activación

El uso de MCX permitió conocer como es el comportamiento de la luz en tejidos biológicos. Si bien se tiene ya conocimiento y estudios previos sobre las interacciones que tiene la luz en función de su longitud de onda con distintos medios, un área menos explorada es como se distribuye la energía de esta luz.

En todos los escenarios de simulación a excepción de uno, los tiempos de irradiación calculados dio como resultado un tiempo mayor a 2 horas. Sin embargo, es necesario resaltar que el PS que tiene mayor probabilidad de activación debido a la distribución de luz en los tejidos, es el fotosensibilizador que presenta la actividad antimicrobiana más baja para casos de biofilm, esto es un factor a tomar en cuenta para las limitaciones que podría tener un sistema de PDT integrado en HAP para combatir PJI. Una posible solución a los problemas de largo tiempo de irradiación, es la utilización de fuentes más potentes, lo cual es inversamente proporcional al tiempo de irradiación, aún así, es importante tomar en cuenta que este estudio no se realiza ningún procedimiento que evalúe los efectos de la irradiación prolongada sobre los tejidos ya sean efectos térmicos o de disipación de energía.

Para aplicaciones de PDT simple para situaciones de PJI el único escenario que es rentable según los resultados obtenidos, es P15A30M00 es decir en zonas de piel delgada, poca grasa y sin músculo. Zonas del cuerpo que se asimilan a estos escenarios pueden ser nudillos, barbilla, rodilla, espinilla, tobillo y muñecas. Sin embargo, para garantizar que estas zonas del cuerpo encajen con el perfil del escenario propuesto es para personas que sean de edad avanzada y con un IMC dentro del rango normal o bajo.

Los valores de fluencia obtenidos para llevar a cabo la PDT no son valores no esperados, debido a que la mayoría de los estudios previamente mencionados en los cuales se lleva a cabo PDT son estudios sobre los cuales se busca inactivar bacterias que se encuentran directamente sobre una superficie, sin embargo, no se esperaba que los valores de fluencia necesarios para activar

fotosensibilizadores ubicados en tejido profundo superara casi x10 las dosis convencionales de hidroxiapatita que por lo general oscilan en dosis de fluencia de 10 a 200 J/cm².

Capítulo 7

Conclusiones

7.1. CONCLUSIONES

La hidroxiapatita sintetizada localmente ofrece un gran potencial como biomaterial para aplicaciones en andamios óseos, sin embargo una problemática que se presenta en todo tipo de implantes, es el riesgo por infección, lo cual tiene altos costos monetarios y de tiempo para el tratamiento de este tipo de infecciones y otro problema que complementa al anterior, es el creciente desarrollo de las bacterias hacia una resistencia a antibióticos. La PDT es una técnica que esta recobrando el interés de muchos equipos de investigación buscando una forma de aplicar dicho tratamiento para padecimientos distintos al cáncer de piel, y una de estas alternativas es el tratamiento de infecciones. Ya hay aplicaciones de PDT para infecciones superficiales, como lo son en heridas abiertas, piel y bucales. Sin embargo, el campo de PDT no ha sido explorado muy a profundo para aplicaciones en tratamiento de PJI. La mayoría de los estudios llegando a evaluar el efecto de PDT en biofilms adheridos a materiales de implante.

En este trabajo se realizaron estudios computacionales sobre distintos modelos de tejido compuesto por capa de piel, tejido adiposo e hidroxiapatita con el fin de predecir la fluencia que llega al material de implante para evaluar la viabilidad de aplica una técnica de PDT contra PJI en el cual se tiene el PS unido al material de implante y calcular los parámetros de PDT necesarios para llevar a cabo dicho sistema. Los resultados demuestran que se necesita dosimetría de luz muy alta en tiempo y energía para llevar a cabo una PDT básica, sin embargo existen una gran variedad de posibles trabajos a futuro que se pueden llevar a cabo para mejorar el sistema de PDT propuesto.

7.2. TRABAJO FUTURO

En este trabajo se consideraron una variedad de casos de aplicación de terapia fotodinámica, sin embargo, se pueden proponer más estudios que sirvan como complemento, detallado o propuestas para mejorar la posible PDT.

Propuestas para continuar con la investigación en el campo de PDT e HAP pueden iniciar desde la síntesis de un nuevo PS que tenga bandas de absorción en longitudes de onda altas y que

el PS tenga alguna forma de adherirse o dopar estructuras de HAP, esta investigación puede ser subsecuentemente complementada mediante estudios de inactivación antimicrobiana y estudio de cinética fotoquímica. Estos últimos, con la utilidad que permitiría obtener parámetros más exactos para una simulación más exacta de terapia fotodinámica.

Otro estudio a llevar a cabo es una simulación del efecto térmico de la dosimetría sobre el tejido incidente, así como también realización de estudios sobre la extinción del oxígeno a fluencias más altas.

Una propuesta más para mejorar el desempeño de PDT para PJI es mediante el diseño de un sistema de PDT basado en conversión ascendente. Puede ser mediante un fotosensibilizador con alta actividad antimicrobiana que tenga banda de absorción en una longitud de onda no muy penetrante que tenga partículas adheridas con bandas de absorción en espectro de baja energía capaces de realizar un desplazamiento Anti-Stokes para así, activar al PS. O bien, la simulación un sistema de moléculas de conversión ascendente y PS separados, y que se encuentren en distintas profundidades del tejido, siendo las moléculas un potenciador de la penetración de la luz a favor del PS con el objetivo de verificar la viabilidad de dicho sistema.

Una vez teniendo el sistema de PDT establecido, también es importante llevar a cabo estudios de longevidad del PS debido al fotoblanqueado

Bibliografía

- [1] JL Ong, Mark R Appleford, and Gopinath Mani. *Introduction to biomaterials: basic theory with engineering applications*. Cambridge University Press, 2014.
- [2] Nayeli Sarahi Gómez Vázquez, Priscy Alfredo Luque Morales, Claudia Mariana Gomez Gutierrez, Osvaldo de Jesus Nava Olivas, Ruben Cesar Villarreal Sánchez, Alfredo Rafael Vilchis Nestor, and Manuel de Jesús Chinchillas Chinchillas. Hydroxyapatite biosynthesis obtained from sea urchin spines (*strongylocentrotus purpuratus*): Effect of synthesis temperature. *Processes*, 8(4):486, 2020.
- [3] Limei Wang and Pishan Yang. Nanostructured scaffold and its bioactive potentials in bone tissue engineering. In *Nanobiomaterials in Hard Tissue Engineering*, pages 241–270. Elsevier, 2016.
- [4] ZhongQuan Zhao and Paul W Fairchild. Dependence of light transmission through human skin on incident beam diameter at different wavelengths. In *Laser-Tissue Interaction IX*, volume 3254, pages 354–360. International Society for Optics and Photonics, 1998.
- [5] Marc Clement, Gwenaelle Daniel, and Mario Trelles. Optimising the design of a broadband light source for the treatment of skin. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 7(3-4):177–189, 2005.
- [6] Heidi Abrahamse and Michael R Hamblin. New photosensitizers for photodynamic therapy. *Biochemical Journal*, 473(4):347–364, 2016.
- [7] Jayshree Ghorpade, Jitendra Parande, Madhura Kulkarni, and Amit Bawaskar. Gpgpu processing in cuda architecture. *arXiv preprint arXiv:1202.4347*, 2012.
- [8] Lihong Wang, Steven L Jacques, and Liqiong Zheng. Mcml—monte carlo modeling of light transport in multi-layered tissues. *Computer methods and programs in biomedicine*, 47(2):131–146, 1995.
- [9] Caerwyn Ash, Michael Dubec, Kelvin Donne, and Tim Bashford. Effect of wavelength and beam width on penetration in light-tissue interaction using computational methods. *Lasers in medical science*, 32(8):1909–1918, 2017.
- [10] Scott A Prahl. A monte carlo model of light propagation in tissue. In *Dosimetry of laser radiation in medicine and biology*, volume 10305, page 1030509. International Society for Optics and Photonics, 1989.

- [11] Qianqian Fang and David A Boas. Monte carlo simulation of photon migration in 3d turbid media accelerated by graphics processing units. *Optics express*, 17(22):20178–20190, 2009.
- [12] Christian Vassena, Simone Fenu, Francesco Giuliani, Lia Fantetti, Gabrio Roncucci, Giulio Simonutti, Carlo Luca Romanò, Raffaele De Francesco, and Lorenzo Drago. Photodynamic antibacterial and antibiofilm activity of rlp068/cl against staphylococcus aureus and pseudomonas aeruginosa forming biofilms on prosthetic material. *International journal of antimicrobial agents*, 44(1):47–55, 2014.
- [13] Aaron J Tande and Robin Patel. Prosthetic joint infection. *Clinical microbiology reviews*, 27(2):302–345, 2014.
- [14] Siobhan Leahy, Clodagh Toomey, Karen McCreesh, Cian O’Neill, and Philip Jakeman. Ultrasound measurement of subcutaneous adipose tissue thickness accurately predicts total and segmental body fat of young adults. *Ultrasound in medicine & biology*, 38(1):28–34, 2012.
- [15] AN Bashkatov, EA Genina, VI Kochubey, and VV Tuchin. Optical properties of human skin, subcutaneous and mucous tissues in the wavelength range from 400 to 2000 nm. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 38(15):2543, 2005.
- [16] AN Bashkatov, EA Genina, VI Kochubey, and VV Tuchin. Optical properties of the subcutaneous adipose tissue in the spectral range 400–2500 nm. *Optics and spectroscopy*, 99(5):836–842, 2005.
- [17] Alexey N Bashkatov, Elina A Genina, and Valery V Tuchin. Optical properties of skin, subcutaneous, and muscle tissues: a review. *Journal of Innovative Optical Health Sciences*, 4(01):9–38, 2011.
- [18] C Rebecca Simpson, Matthias Kohl, Matthias Essenpreis, and Mark Cope. Near-infrared optical properties of ex vivo human skin and subcutaneous tissues measured using the monte carlo inversion technique. *Physics in Medicine & Biology*, 43(9):2465, 1998.
- [19] Paolo Cassano, Anh Phong Tran, Husam Katnani, Benjamin S Bleier, Michael R Hamblin, Yaoshen Yuan, and Qianqian Fang. Selective photobiomodulation for emotion regulation: model-based dosimetry study. *Neurophotonics*, 6(1):015004, 2019.
- [20] T Andrew Taton. Nanotechnology: Boning up on biology. *Nature*, 412(6846):491, 2001.
- [21] Li Hong He and Michael V Swain. Understanding the mechanical behaviour of human enamel from its structural and compositional characteristics. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 1(1):18–29, 2008.
- [22] W Khoo, FM Nor, H Ardhyanta, and Denni Kurniawan. Preparation of natural hydroxyapatite from bovine femur bones using calcination at various temperatures. *Procedia Manufacturing*, 2:196–201, 2015.

- [23] Gréta Gergely, Ferenc Wéber, István Lukács, Attila L Tóth, Zsolt E Horváth, Judit Mihály, and Csaba Balázs. Preparation and characterization of hydroxyapatite from eggshell. *Ceramics International*, 36(2):803–806, 2010.
- [24] Weeraphat Pon-On, Panan Suntornsaratoon, Narattaphol Charoenphandhu, Jirawan Thongbunchoo, Nateetip Krishnamra, and I Ming Tang. Hydroxyapatite from fish scale for potential use as bone scaffold or regenerative material. *Materials Science and Engineering: C*, 62:183–189, 2016.
- [25] Egar Mancilla-Sanchez, Claudia M Gómez-Gutiérrez, Graciela Guerra-Rivas, Carlos A Soto-Robles, Alfredo R Vilchis-Nestor, Eunice Vargas, and Priscy A Luque. Obtaining hydroxyapatite from the exoskeleton and spines of the purple sea urchin *strongylocentrotus purpuratus*. *International Journal of Applied Ceramic Technology*, 16(2):438–443, 2019.
- [26] Aleksandra Szcześ, Lucyna Hołysz, and Emil Chibowski. Synthesis of hydroxyapatite for biomedical applications. *Advances in colloid and interface science*, 249:321–330, 2017.
- [27] Soo-Ling Bee and ZA Abdul Hamid. Hydroxyapatite derived from food industry bio-wastes: Syntheses, properties and its potential multifunctional applications. *Ceramics International*, 2020.
- [28] Roger Narayan. *Encyclopedia of Biomedical Engineering*. Elsevier, 2018.
- [29] Garima Tripathi and Bikramjit Basu. A porous hydroxyapatite scaffold for bone tissue engineering: Physico-mechanical and biological evaluations. *Ceramics International*, 38(1):341–349, 2012.
- [30] B Mondal, S Mondal, A Mondal, and N Mandal. Fish scale derived hydroxyapatite scaffold for bone tissue engineering. *Materials Characterization*, 121:112–124, 2016.
- [31] Sandra Teixeira, Maria Pia Ferraz, and Fernando J Monteiro. Biocompatibility of highly macroporous ceramic scaffolds: cell adhesion and morphology studies. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 19(2):855–859, 2008.
- [32] Álvaro Pereira and Patricio Oliva. Eficacia de la hidroxiapatita en la cicatrización de injertos óseos e implantes dentales: una revisión sistemática de la literatura. *International journal of odontostomatology*, 8(3):425–432, 2014.
- [33] R Thiesmann, A Anagnostopoulos, and B Stemplewitz. Long-term results of the compatibility of a coralline hydroxyapatite implant as eye replacement. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 115(2):131–136, 2018.
- [34] M Hultcrantz. Case report after introducing a new abutment surface for bone anchored hearing implants: hydroxiapatite abutment surfaces and skin reaction. *J Med Imp Surg*, 2(1):115, 2017.

- [35] Alicia Galindo-Ferreiro, Sahar M Elkharny, Azza Maktabi, Alberto Galvez-Ruiz, and Silvana Artioli Schellini. Chronic orbital inflammation associated to hydroxyapatite implants in anophthalmic sockets. *Case reports in ophthalmology*, 8(3):574–580, 2017.
- [36] Tao Ma, Bei-Cheng Shang, Hui Tang, Tian-Hua Zhou, Gui-Li Xu, Hong-Liang Li, Qing-Hua Chen, and Yong-Qing Xu. Nano-hydroxyapatite/chitosan/konjac glucomannan scaffolds loaded with cationic liposomal vancomycin: preparation, in vitro release and activity against staphylococcus aureus biofilms. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 22(12):1669–1681, 2011.
- [37] Daniela Predoi, Simona Liliana Iconaru, Aurélien Deniaud, Mireille Chevallet, Isabelle Michaud-Soret, Nicolas Buton, and Alina Mihaela Prodan. Textural, structural and biological evaluation of hydroxyapatite doped with zinc at low concentrations. *Materials*, 10(3):229, 2017.
- [38] Ji-Eun Lee, Chung Wung Bark, Hoang Van Quy, Seung-Jun Seo, Jae-Hong Lim, Sung-A Kang, Youngkyun Lee, Jae-Mok Lee, Jo-Young Suh, and Yong-Gun Kim. Effects of enhanced hydrophilic titanium dioxide-coated hydroxyapatite on bone regeneration in rabbit calvarial defects. *International journal of molecular sciences*, 19(11):3640, 2018.
- [39] Reza Fekrazad, AmirHossein Nejat, and Katayoun AM Kalhori. Antimicrobial photodynamic therapy with nanoparticles versus conventional photosensitizer in oral diseases. In *Nanostructures for antimicrobial therapy*, pages 237–259. Elsevier, 2017.
- [40] Michael Wilson. Lethal photosensitisation of oral bacteria and its potential application in the photodynamic therapy of oral infections. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 3(5):412–418, 2004.
- [41] R Dodde 2nd, Reha Yavuzer, Ulrich C Bier, Amjad Alkadri, and Ian T Jackson. Spontaneous bone healing in the rabbit. *The Journal of craniofacial surgery*, 11(4):346–349, 2000.
- [42] Steven M Kurtz, Edmund Lau, Heather Watson, Jordana K Schmier, and Javad Parvizi. Economic burden of periprosthetic joint infection in the united states. *The Journal of arthroplasty*, 27(8):61–65, 2012.
- [43] MAJ van de Sande, R Brand, and PM Rozing. Indications, complications, and results of shoulder arthroplasty. *Scandinavian journal of rheumatology*, 35(6):426–434, 2006.
- [44] Ilya Voloshin, David W Schippert, Sanjeev Kakar, Elizabeth Krall Kaye, and Bernard F Morrey. Complications of total elbow replacement: a systematic review. *Journal of shoulder and elbow surgery*, 20(1):158–168, 2011.
- [45] Yuehwei H An and Richard J Friedman. Concise review of mechanisms of bacterial adhesion to biomaterial surfaces. *Journal of biomedical materials research*, 43(3):338–348, 1998.

- [46] Saurabh RamBihariLal Shrivastava, Prateek Saurabh Shrivastava, Jegadeesh Ramasamy, et al. World health organization releases global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. *Journal of Medical Society*, 32(1):76, 2018.
- [47] Paul E Tippens, José Hugo Contreras Orozco, and Ángel Carlos González Ruiz. *Física: conceptos y aplicaciones*. McGraw-Hill Interamericana, 2007.
- [48] P Sybil. *McGraw-Hill Encyclopedia of Science and Technology*. McGraw-Hill Professional Publishing., 1997.
- [49] Asta Juzeniene, Qian Peng, and Johan Moan. Milestones in the development of photodynamic therapy and fluorescence diagnosis. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 6(12):1234–1245, 2007.
- [50] Christopher S Foote. Mechanisms of photosensitized oxidation. *Science*, 162(3857):963–970, 1968.
- [51] Cintia R Lima Leal, Letícia H Alvarenga, Tamires Oliveira-Silva, Ilka T Kato, Bianca Godoy-Miranda, Sandra K Bussadori, Martha S Ribeiro, and Renato A Prates. Antimicrobial photodynamic therapy on streptococcus mutans is altered by glucose in the presence of methylene blue and red led. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 19:1–4, 2017.
- [52] Yan Sun, Rei Ogawa, Bi-Huan Xiao, Yu-Xin Feng, Yan Wu, Liang-Hong Chen, Xing-Hua Gao, and Hong-Duo Chen. Antimicrobial photodynamic therapy in skin wound healing: A systematic review of animal studies. *International Wound Journal*, 17(2):285–299, 2020.
- [53] Socrates Dokos. *Modelling organs, tissues, cells and devices: using Matlab and Comsol multiphysics*. Springer, 2017.
- [54] Erik Wynters. Parallel processing on nvidia graphics processing units using cuda. *Journal of Computing Sciences in Colleges*, 26(3):58–66, 2011.
- [55] David Luebke. Cuda: Scalable parallel programming for high-performance scientific computing. In *2008 5th IEEE international symposium on biomedical imaging: from nano to macro*, pages 836–838. IEEE, 2008.
- [56] David A Boas, Joseph P Culver, Jonathan J Stott, and Andrew K Dunn. Three dimensional monte carlo code for photon migration through complex heterogeneous media including the adult human head. *Optics express*, 10(3):159–170, 2002.
- [57] Steven L Jacques and Lihong Wang. Monte carlo modeling of light transport in tissues. In *Optical-thermal response of laser-irradiated tissue*, pages 73–100. Springer, 1995.
- [58] P Wilkinson and R Millington. *Skin (Digitally printed version ed.)*. Cambridge university press, Cambridge (GB)[etc.], 1983.

- [59] Aurélie Laurent, Frédéric Mistretta, David Bottiglioli, Karima Dahel, Catherine Goujon, Jean François Nicolas, Anca Hennino, and Philippe E Laurent. Echographic measurement of skin thickness in adults by high frequency ultrasound to assess the appropriate micro-needle length for intradermal delivery of vaccines. *Vaccine*, 25(34):6423–6430, 2007.
- [60] TJS Van Mulder, M de Koeijer, H Theeten, D Willems, P Van Damme, M Demolder, G De Meyer, KCL Beyers, and V Vankerckhoven. High frequency ultrasound to assess skin thickness in healthy adults. *Vaccine*, 35(14):1810–1815, 2017.
- [61] Skin functions and layers, Aug 2015.
- [62] Sven De Greef, Peter Claes, Dirk Vandermeulen, Wouter Mollemans, Paul Suetens, and Guy Willems. Large-scale in-vivo caucasian facial soft tissue thickness database for craniofacial reconstruction. *Forensic science international*, 159:S126–S146, 2006.
- [63] Oktay Akkus, Aytekin Oguz, Mehmet Uzunlulu, Muhammed Kizilgul, et al. Evaluation of skin and subcutaneous adipose tissue thickness for optimal insulin injection. *J Diabetes Metab*, 3(8):2, 2012.
- [64] Paramanantham Parasuraman, Asha P Antony, Alok Sharan, Busi Siddhardha, Kaviyarasu Kasinathan, Needa A Bahkali, Turki MS Dawoud, and Asad Syed. Antimicrobial photodynamic activity of toluidine blue encapsulated in mesoporous silica nanoparticles against pseudomonas aeruginosa and staphylococcus aureus. *Biofouling*, 35(1):89–103, 2019.
- [65] Alex Fiori Silva, Anabela Borges, Camila Fabiano Freitas, Noboru Hioka, Jane Martha Graton Mikcha, and Manuel Simões. Antimicrobial photodynamic inactivation mediated by rose bengal and erythrosine is effective in the control of food-related bacteria in planktonic and biofilm states. *Molecules*, 23(9):2288, 2018.
- [66] Mirian AA Freitas, André HC Pereira, Juliana G Pinto, Adriana Casas, and Juliana Ferreira-Strixino. Bacterial viability after antimicrobial photodynamic therapy with curcumin on multiresistant staphylococcus aureus. *Future microbiology*, 14(9):739–748, 2019.
- [67] Lars O Svaasand. Photodynamic and photohyperthermic response of malignant tumors. *Medical physics*, 12(4):455–461, 1985.
- [68] TM Sitnik, JA Hampton, and BW Henderson. Reduction of tumour oxygenation during and after photodynamic therapy in vivo: effects of fluence rate. *British journal of cancer*, 77(9):1386–1394, 1998.

Apéndice A

Apéndice: Interfaz de usuario de MCX

A.1. GUI de MCX

De la figura A.1 se pueden seleccionar acciones generales para el archivo del proyecto. El botón GPU muestra en el log las características de la tarjeta gráfica del equipo. Validar es para revisar el código. Plot es para generar imágenes del modelo previo a la simulación de la luz y para generar las imágenes de distribución de fluencia. En settings se puede seleccionar la ubicación del archivo de salida y las configuraciones para operación remota.

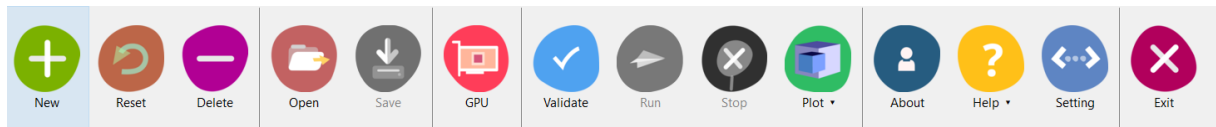


Figura A.1: En esta sección se pueden seleccionar acciones generales para el archivo del proyecto.

En la figura A.2 se puede seleccionar que tipo de procesamiento se utilizará, se puede seleccionar si la simulación será hecha manualmente con el GUI o con un archivo JSON. Permite darle un nombre a la simulación a realizar, seleccionar numero de fotones, tamaño del lado de un voxel en mm, seleccionar el tipo de salida y el tipo de archivo de salida. Es posible también introducir un número entero para establecer la semilla del generador de números aleatorios.

Figura A.2: Configuraciones básicas para la simulación. Para principiantes del programa esta sección es la única necesaria de modificar

La sección mostrada en la figura A.3 es principalmente para las suposiciones realizadas en la

simulación y para seleccionar que datos guardar. Se puede también seleccionar que ocurre con los fotones al llegar a la frontera del dominio.

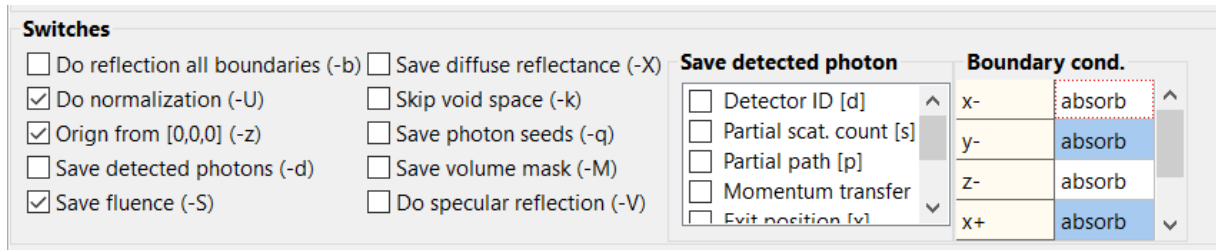


Figura A.3: No es recomendable modificar esta sección para principiantes de MCX

La sección de la figura A.4 es para el despliegue de información de resultados de las simulaciones.

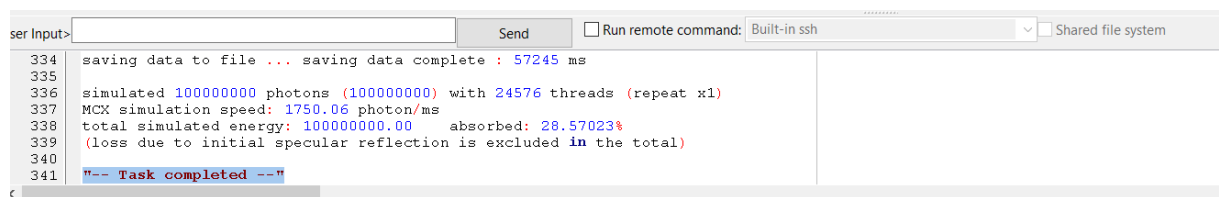


Figura A.4: Salida de información de las acciones realizadas

En la figura A.5 se configura las propiedades opticas de los medios. Al realizar el diseño del modelo, a cada dominio se le asigna una etiqueta numérica, que es la que se usa para referir que propiedades ópticas le corresponden

Media Settings				
Type	μ_a (1/mm)	μ_s (1/mm)	g (anisot...	n (reflectiv...
0	0	0	1	1
1	0.048	16.7	0.9	1.31
2	0.111	12.2	0.9	1.455
3	0.0208	10.818	0.89	1.37

Figura A.5: Se tiene coeficiente de absorción (mm), coeficiente de esparcimiento (mm), anisotropía del medio e índice de refracción

MCX permite el uso de detectores esféricos de fotones. En el log se expresa cuantos fotones llegaron en total a todos los detectores del modelo. Se pueden poner hasta 24. Figura A.6

En figura A.7 se establecen las dimensiones del dominio de toda la simulación, contemplando también el espacio de aire o vacío. En caso que una simulación sea en un intervalo de tiempo de propagación para los fotones, se realiza en esta sección la selección del tiempo y los intervalos para guardar la información. Se selecciona también el tipo de fuente y los parámetros de esta.

Por último se muestra en la figura A.8 el volume designer de MCX, el cual permite la creación del modelo físico a utilizar para las simulaciones.

Detector Settings (in voxel unit)				
ID	x	y	z	radius
1	50	50	0	1

Figura A.6: Coordenada del centro de los detectores y el radio esférico de estos

Additional Settings		
Section Name	Setting Name	Value
Domain	VolumeFile	See Volume Designer...
Domain	Dim	[100, 100, 200]
Forward	T0	0
Forward	T1	5e-9
Forward	Dt	5e-9
Optode.Source	Pos	[50, 50, 146]
Optode.Source	Dir	[0, 0, -1]
Optode.Source	Type	cone
Optode.Source	Param1	[0.46, 0, 0, 0]
Optode.Source	Param2	[0, 0, 0, 0]
Session	RootPath	

Figura A.7: Parámetros generales de simulación

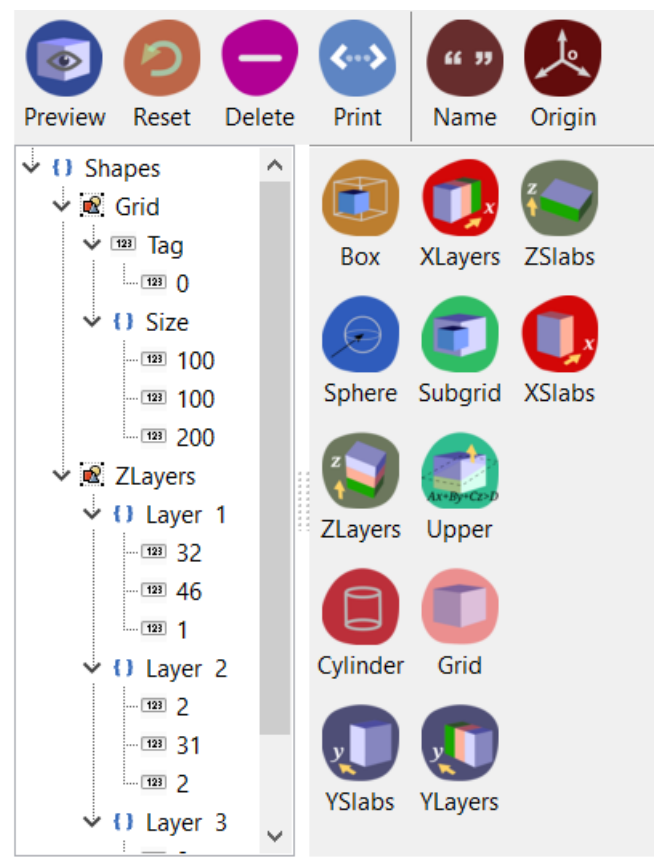


Figura A.8: Volumen designer

Apéndice B

Apéndice: Códigos

B.1. CÓDIGO JSON DE MCX

```
{
  "Session" : {
    "Photons" : 1.0000000000000000E+008,
    "RNGSeed" : 2901239,
    "ID" : "RLP068",
    "DoMismatch" : 0,
    "DoNormalize" : 1,
    "DoPartialPath" : 0,
    "DoSaveSeed" : 0,
    "DoSaveRef" : 0,
    "OutputType" : "F"
  },
  "Domain" : {
    "OriginType" : 1,
    "LengthUnit" : 1.0000000000000001E-001,
    "Media" : [
      {
        "mua" : 0.0000000000000000E+000,
        "mus" : 0.0000000000000000E+000,
        "g" : 1.0000000000000000E+000,
        "n" : 1.0000000000000000E+000
      },
      {
        "mua" : 4.8000000000000001E-002,
        "mus" : 1.6699999999999999E+001,
        "g" : 9.0000000000000002E-001,
        "n" : 1.3100000000000001E+000
      }
    ]
  }
}
```



```

    },
    {
      "mua" : 1.1100000000000000E-001,
      "mus" : 1.2199999999999999E+001,
      "g" : 9.0000000000000002E-001,
      "n" : 1.4550000000000001E+000
    },
    {
      "mua" : 2.0799999999999999E-002,
      "mus" : 1.0818000000000000E+001,
      "g" : 8.9000000000000001E-001,
      "n" : 1.3700000000000001E+000
    }
  ],
  "Dim" : [
    100,
    100,
    200
  ]
},
"Optode" : {
  "Detector" : [
    {
      "Pos" : [
        5.0000000000000000E+001,
        5.0000000000000000E+001,
        0.0000000000000000E+000
      ],
      "R" : 1.0000000000000000E+000
    }
  ],
  "Source" : {
    "Pos" : [
      50,
      50,
      146
    ],
    "Dir" : [
      0,
      0,

```

```

        -1
    ],
    "Type" : "cone",
    "Param1" : [
        4.60000000000000002E-001,
        0,
        0,
        0
    ],
    "Param2" : [
        0,
        0,
        0,
        0
    ]
}
},

```

B.2. CÓDIGOS DE MATLAB

B.2.1. Script densidad de energía

%Script para absorciones

clear

clc

%Añadir directorio del archivo de MCX

```

addpath('C:\Users\javie\Desktop\Escuela\Tesis\NightlyBuild\
    MCXStudio\Output\mcxsessions\ABSORCIONES\P20A20M20\
    mcxsessions\RLP068')

```

```

addpath('C:\Users\javie\Desktop\Escuela\Tesis\NightlyBuild\
    MCXStudio\Output\mcxsessions\ABSORCIONES\P20A20M20\
    mcxsessions\Blue')

```

```

%addpath('C:\Users\javie\Desktop\Escuela\Tesis\NightlyBuild\
    MCXStudio\Output\mcxsessions\ABSORCIONES\P25A70M20\
    mcxsessions\Rose')

```

```

%addpath('C:\Users\javie\Desktop\Escuela\Tesis\NightlyBuild\
    MCXStudio\Output\mcxsessions\ABSORCIONES\P25A70M00\
    mcxsessions\Curcumin')

```

%Cargar datos

```
rlp068=loadmc2('RLP068.mc2',[100,100,200,1],'float');
blue=loadmc2('Blue.mc2',[100,100,200,1],'float');
%rose=loadmc2('Rose.mc2',[100,100,200,1],'float');
%curcumin=loadmc2('Curcumin.mc2',[100,100,200,1],'float');
```

%Para rlp068

```
zrlp068=sum(rlp068,'all');
hrlp068=100*sum(rlp068(:, :, 1),'all')/zrlp068;
mrlp068=100*sum(rlp068(:, :, 2:21),'all')/zrlp068;
srlp068=100*sum(rlp068(:, :, 22:41),'all')/zrlp068;
prlp068=100*sum(rlp068(:, :, 42:61),'all')/zrlp068;
```

```
fprintf('RLP068 HAP: %0.3f, SAT: %0.3f, P: %0.3f, M: %0.3f\n',
        hrlp068, srlp068, prlp068, mrlp068)
```

%Para blue

```
zblue=sum(blue,'all');
hblue=100*sum(blue(:, :, 1),'all')/zblue;
mblue=100*sum(blue(:, :, 2:21),'all')/zblue;
sblue=100*sum(blue(:, :, 22:41),'all')/zblue;
pblue=100*sum(blue(:, :, 42:61),'all')/zblue;
```

```
fprintf('TBO HAP: %0.3f, SAT: %0.3f, P: %0.3f, M: %0.3f\n',
        hblue, sblue, pblue, mblue)
```

%Para rose

```
%zrose=sum(rose,'all');
%hrose=100*sum(rose(:, :, 1),'all')/zrose;
%mrpl068=
%grose=100*sum(rose(:, :, 2:71),'all')/zrose;
%prose=100*sum(rose(:, :, 72:96),'all')/zrose;
```

```
%fprintf('Rose HAP: %0.3f, SAT: %0.3f, P: %0.3f\n', hrose,
        srose, prose)
```

%Para curcumin

```
%acu=sum(curcumin,'all');
%hcu=100*sum(curcumin(:, :, 1),'all')/zcu;
%mrpl068=
```

```
%scu=100*sum(curcumin(:,:,2:71),'all')/zcu;
%pcu=100*sum(curcumin(:,:,72:96),'all')/zcu;

%fprintf('Curcumin HAP: %0.3f, SAT: %0.3f, P: %0.3f \n',hcu,
        scu,pcu)
```

B.2.2. Script de procesamiento

%Script para procesar resultados

```
clear
```

```
clc
```

```
hold off
```

%Añadir directorio del archivo de MCX

```
addpath('C:\Users\javie\Desktop\Escuela\Tesis\NightlyBuild\
        MCXStudio\Output\mcxsessions\RLP068')
addpath('C:\Users\javie\Desktop\Escuela\Tesis\NightlyBuild\
        MCXStudio\Output\mcxsessions\Blue')
addpath('C:\Users\javie\Desktop\Escuela\Tesis\NightlyBuild\
        MCXStudio\Output\mcxsessions\Rose')
addpath('C:\Users\javie\Desktop\Escuela\Tesis\NightlyBuild\
        MCXStudio\Output\mcxsessions\Curcumin')
```

%Cargar datos

```
rlp068=loadmc2('RLP068.mc2',[100,100,200,1],'float');
blue=loadmc2('Blue.mc2',[100,100,200,1],'float');
rose=loadmc2('Rose.mc2',[100,100,200,1],'float');
curcumin=loadmc2('Curcumin.mc2',[100,100,200,1],'float');
```

```
prlp068=rlp068(:,:,1);
pblue=blue(:,:,1);
prose=rose(:,:,1);
pcurcumin=curcumin(:,:,1);
```

%%Definir variables por PS

```
AE=78.54; %um2
potenciafuente=3000; %W
```

%RLP068

```

EArlp068=60/(10^4); %De J/cm2 a J/vox2
%Blue
EAblue=75/(10^4); %De J/cm2 a J/vox2
%Rose
EArose=30/(10^4); %De J/cm2 a J/vox2
%Curcumin
EAcurcumin=20/(10^4); %De J/cm2 a J/vox2

%Llamar funcion de dosimetria
%RLP068
[POrlp068,FLUrlp068,TIrlp068,NArlp068]=dosimetria3(prlp068,
    potenciafuente,EArlp068,AE);
%Blue
[POblue,FLUblue,TIblue,NAbblue]=dosimetria3(pblue,potenciafuente
    ,EAblue,AE);
%Rose
[POrose,FLUrose,TIrose,NArose]=dosimetria3(prose,potenciafuente
    ,EArose,AE);
%Curcumin
[POcurcumin,FLUcurcumin,TIcurcumin,NAcurcumin]=dosimetria3(
    pcurcumin,potenciafuente,EAcurcumin,AE);

%Imprimir resultados

fprintf('RLP068-Energia=%0.3fJ,Tiempo=%0.3fminutos\n',
    FLUrlp068,TIrlp068(length(TIrlp068)))
fprintf('Blue-Energia=%0.3fJ,Tiempo=%0.3fminutos\n',
    FLUblue,TIblue(length(TIblue)))
fprintf('Rose-Energia=%0.3fJ,Tiempo=%0.3fminutos\n',
    FLUrose,TIrose(length(TIrose)))
fprintf('Curcumin-Energia=%0.3fJ,Tiempo=%0.3fminutos\n',
    FLUcurcumin,TIcurcumin(length(TIcurcumin)))

hold on

plot(TIrlp068,NArlp068,'r')
plot(TIblue,NAbblue,'b')
plot(TIrose,NArose,'m')

```

```

title ( 'Activacion□respecto□al□tiempo' )
ylabel ( '#□de□voxels□activados' )
xlabel ( 'Tiempo□en□minutos' )
legend ( { 'RLP068' , 'Toloudene□Blue' , 'Rose□Bengal' } , 'Location' , '
    northeast' )
grid on

```

B.2.3. Función de procesamiento

```

function [ wfluenceratein , fluence , vtiempo , vnactivados ] =
    dosimetria3 ( planops , potenciafuente , afluence ,
        areaincidencia )
%Funcion de parametros de irradiacion
% Regresa potencia de entrada , fluencia necesaria y tiempo de
% irradiacion necesario

    vnactivados = [ 0 ]; %voxels activados

    %Fluence rate por fuente
    fluenceratein = potenciafuente / areaincidencia * 100 / 1000; %J/cm2 s
    wfluenceratein = potenciafuente / areaincidencia * 100; %W/cm2

    %Factor de fluencia
    fluence = 1; %J, J/cm2
    vfluence = double.empty;
    vtiempo = double.empty;
    vnactivados = double.empty;

    vfluence = [ vfluence 1 ]; %J
    vtiempo = [ vtiempo 0 ]; %s
    vnactivados = [ vnactivados 0 ];

    while vnactivados ( length ( vnactivados ) ) < 2500 %Queremos activar
        al menos 5000 voxels

        fluencehueso = ( planops / 100 ) * vfluence ( length ( vfluence ) );
        mvactivados = fluencehueso >= afluence ;
        vnactivados = sum ( mvactivados , 'all' );

```

```
vnactivados=[vnactivados nvactivados];  
vfluence=[vfluence vfluence(length(vfluence))+1] ;  
  
tiemponuevo=(vfluence(length(vfluence)-1)/(areaincidencia  
/100))/fluenceratein/60;  
vtiempo=[vtiempo tiemponuevo];
```

end

%Impresion

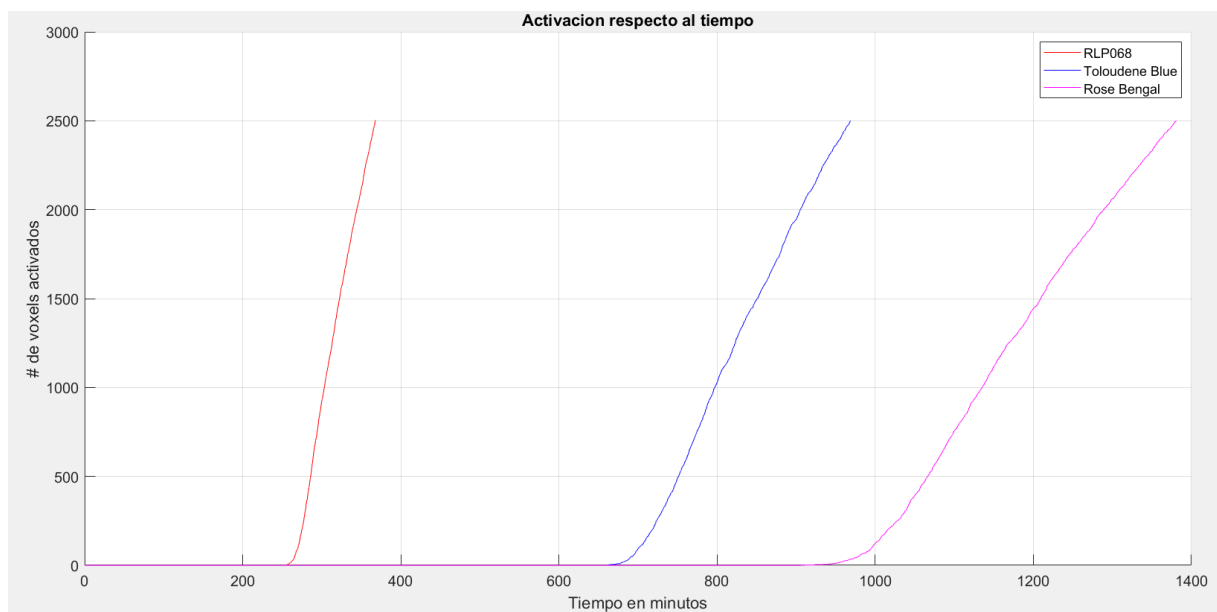
```
fluence=vfluence(length(vfluence)-1);  
tiempo=vtiempo(length(vtiempo));
```

end

Apéndice C

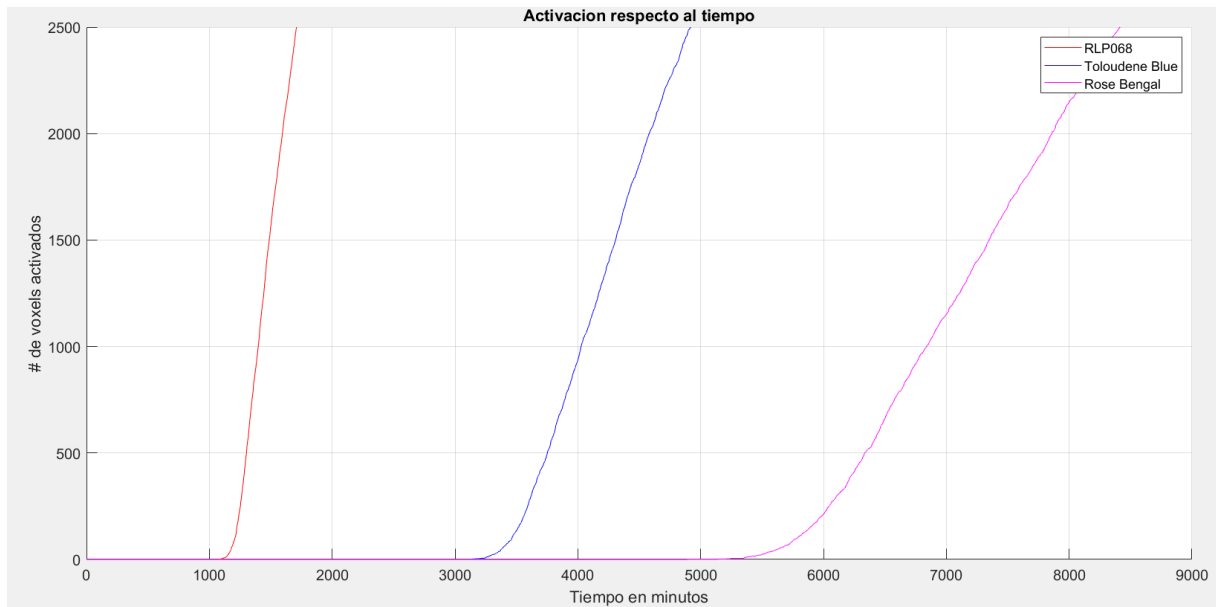
Apéndice: Resultados

C.1. GRÁFICAS DE MATLAB

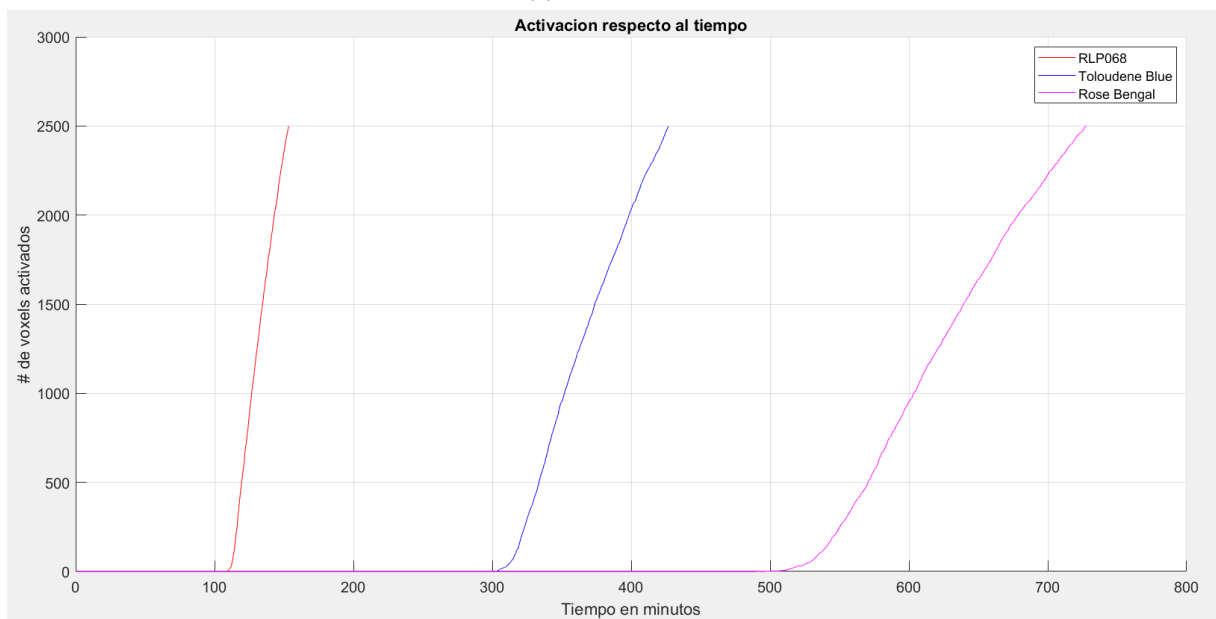


(a) P15A50M00

Figura C.1: Gráficas de tiempo de irradiación y voxel activados para los distintos escenarios

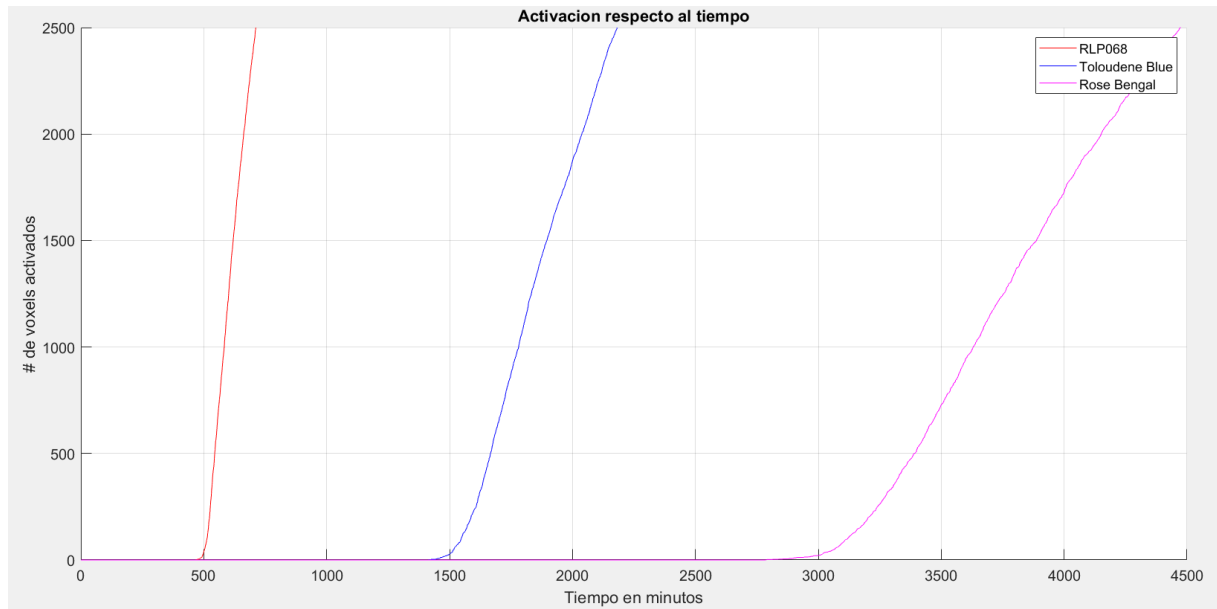


(b) P15A70M00

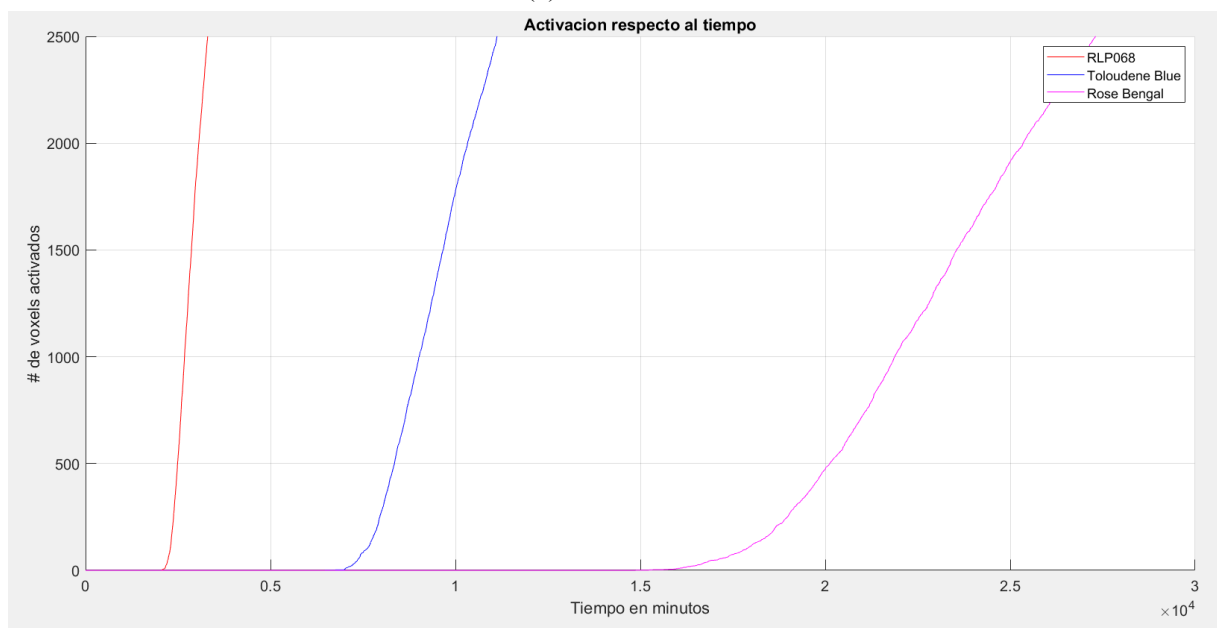


(c) P25A30M00

Figura C.1: Gráficas de tiempo de irradiación y voxel activados para los distintos escenarios

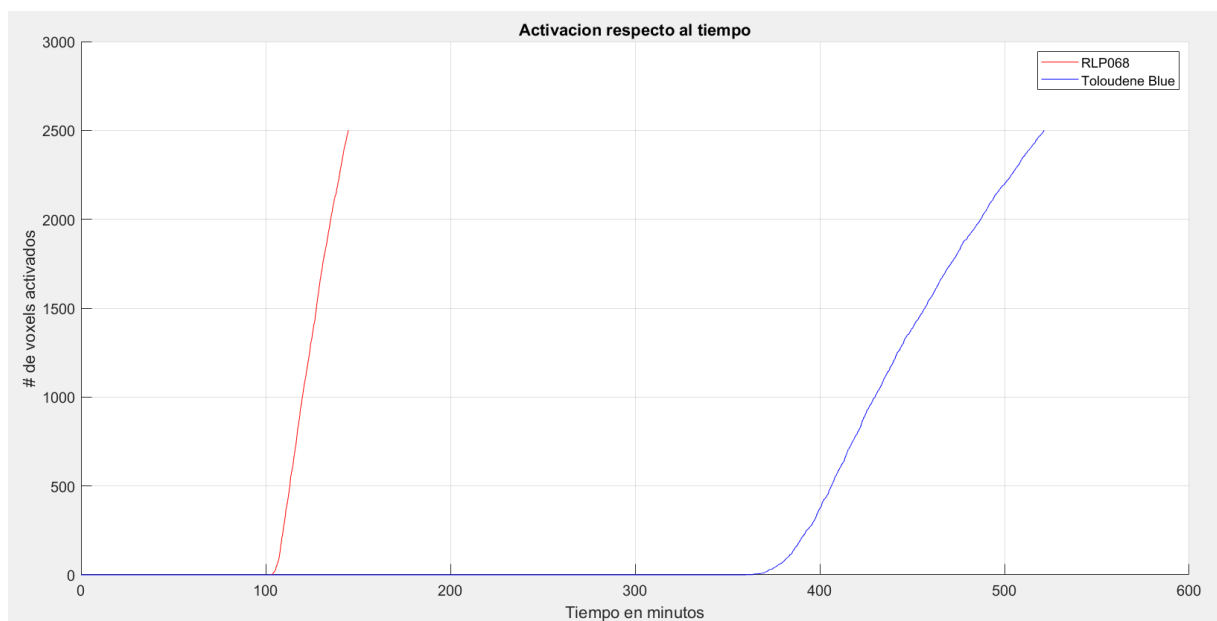


(d) P25A50M00



(e) P25A70M00

Figura C.1: Gráficas de tiempo de irradiación y voxel activados para los distintos escenarios



(f) P20A20M20

Figura C.1: Gráficas de tiempo de irradiación y voxel activados para los distintos escenarios