

22
2ej-



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE CIENCIAS

EFFECTOS FOTOTERMICOS DE LA IRRADIACION DEL LASER DE
ARGON SOBRE TEJIDOS ORGANICOS

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
F I S I C O
PRESENTA

PABLO LOZA ALVAREZ

DIRECTOR DE TESIS
DR. ROBERTO ORTEGA MARTINEZ

CD. UNIVERSITARIA, MEXICO, NOVIEMBRE DE 1992

FALLA EN GEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

INTRODUCCION.	1
CAPITULO I: APLICACIONES EN LA CARDIOLOGIA.	4
1.1 ARRITMIAS.	4
1.2 LA ATEROESCLEROSIS.	5
CAPITULO II: MODELO TEORICO.	10
2.1 CONDICIONES DEL MODELO.	10
2.2 PRINCIPIOS FISICOS.	14
2.3 ANALISIS DE LOS RESULTADOS A LA ECUACION DE CONDUCCION DE CALOR.	17
2.4 MODELOS.	20
CAPITULO III: PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL Y RESULTADOS.	25
3.1 RECANALIZACION DE ARTERIAS OBSTRUIDAS.	25
3.2 EL LASER EN EL TRATO DE UNA ARRITMIA.	29
3.3 COMPARACION DE LOS RESULTADOS TEORICOS Y EXPERIMENTALES.	32
CONCLUSIONES.	36
APENDICES A: OBTENCION DE LA ECUACION DE CONDUCCION DE CALOR.	39
B: SOLUCION A LA ECUACION DE CONDUCCION DE CALOR.	42
C: ALGORITMO COMPUTACIONAL.	48
D: TABLAS Y FIGURAS.	50
E: GRAFICAS.	55
F: GLOSARIO.	64
BIBLIOGRAFIA.	68

INTRODUCCION

Los fenómenos que ocurren al tener la interacción de la radiación electromagnética en medios orgánicos heterogéneos, tales como el tejido biológico, no son del todo conocidos.

El láser como fuente de radiación electromagnética, ha encontrado muchas aplicaciones en el campo de la interacción de la radiación no ionizante con la materia orgánica. Sin embargo, poco se conoce de la física de los diferentes procesos que allí se originan. Adicionalmente, el desarrollo de nuevos láseres día con día, facilita el utilizarlos con potencias de radiación que van desde los μW hasta los TW, diferentes longitudes de onda en el espectro electromagnético y operarlos en forma continua o pulsada. Esto da como resultado que se pueda realizar una gran variedad de aplicaciones en la biología, la física, la química y la medicina. Esta última en el diagnóstico o en el tratamiento de diferentes padecimientos, por lo cuál, el campo de investigación para aplicaciones médicas es de gran actualidad.

Muchas de las aplicaciones de los láseres en medicina, se basan en los efectos fototérmicos que se producen en los diferentes tejidos del cuerpo, (Martellucci, S. y Chester, A.N., 1983), algunos de los cuales son estudiados en este trabajo.

Por otro lado, un efecto fototérmico depende de las propiedades de absorción de la luz por el tejido, las cuales están fuertemente determinadas por su contenido en agua, hemoproteínas, pigmentos y por la longitud de onda de la irradiación (Svanberg, S., 1992). Adicionalmente con la absorción, es importante determinar la distribución de la luz en el tejido, la capacidad de conducción de calor y la dinámica de la ablación del tejido entre otros.

La motivación de esta tesis es la investigación los fenómenos producidos por interacción de la radiación no ionizante de un haz continuo de luz láser en tejidos orgánicos. Este trabajo, se hizo bajo un convenio de colaboración multidisciplinario entre físicos del Centro de Instrumentos de la Universidad Nacional Autónoma de México y médicos del Hospital de Cardiología "Luis Méndez" del Centro Médico Nacional, Siglo XXI; y consistió en irradiar in-vitro, diferentes tejidos de arterias, estudiar los efectos producidos y finalmente proponer un modelo físicos de los procesos que allí intervienen para aplicarlo a nuestras primeras experiencias en el campo de la cardiología en el tratamiento de la aterosclerosis y de las arritmias.

En el Capítulo I de este trabajo, se expone información general de estos dos padecimientos. En él se menciona brevemente, cual es el procedimiento para el tratamiento médico de estos males, cuáles son sus deficiencias y la manera que éste trabajo propone el uso de la radiación láser para ayudar al tratamiento.

En el Capítulo II, se hace el análisis teórico de la interacción de la radiación con la materia y se toman de la literatura, algunas relaciones matemáticas que son de nuestro interés. Aquí se establecen las condiciones bajo las cuales se permita obtener un primer modelo de dicha interacción a partir de las propiedades de la luz láser y de los tejidos biológicos a irradiar. Se expone la ecuación que rige al modelo, la cual está basada en la ley de absorción de Beer-Lambert y en la Ecuación de Conducción de Calor, y finalmente se discute físicamente de la solución de esta ecuación.

En el Capítulo III, se describe la parte experimental, la cual fue realizada en colaboración de médicos especialistas en el ramo de la cardiología. Se menciona cual fue el material utilizado, el procedimiento a seguir y bajo qué parámetros se hicieron las experiencias, in-vitro e in-vivo para el tratamiento de la aterosclerosis y de las arritmias respectivamente. Se mencionan los resultados experimentales y finalmente se hace una breve comparación con los resultados teóricos. Se hace una evaluación de los resultados obtenidos para hacer una recanalización arterial y/o una ablación de focos arritmogénicos. En base a esto, se propone un sistema que pueda ser empleado en la técnica de la Angioplastía láser y uno para el tratamiento de las arritmias cardiacas.

Por último se dan las conclusiones. Adicionalmente, la tesis contiene Tablas, Figuras, Apéndices, Glosario y Bibliografía que completan el contenido de este trabajo.

APLICACIONES DE LOS LASERES EN LA CARDIOLOGIA

1.1 ARRITMIAS

En términos muy simples, se puede decir que una arritmia es la presencia de latidos cardíacos, originados o no en el ritmo sinusal, pero que no tienen una periodicidad constante. Esto produce un mal funcionamiento del organismo, el cual puede incluso producir un paro cardíaco.

En el pasado se han desarrollado un gran número de técnicas quirúrgicas para el tratamiento de este mal. La mayoría de éstas se basan en un barrido electrofisiológico para guiar la intervención quirúrgica, o mediante cateterismo, el cual consiste en una fulguración del endocardio responsable de la arritmia, de tal manera que la región arritmica pueda ser localizada en cualquier parte del corazón (Svenson, R.H. et al, 1987).

Una de las técnicas para el tratamiento de este padecimiento es la ablación criotérmica, la cual es usada con cierto éxito para la ablación atrioventricular y de focos arritmogénicos ventriculares. Esta técnica requiere de una aplicación intraoperativa muy prolongada (25 min), además de que sus efectos anatómicos y fisiológicos son difíciles de definir. La ablación criotérmica reemplaza el tejido normal por una cicatriz enorme y homogénea pero no elimina por completo el tejido enfermo preexistente.

Los análisis a largo plazo de los resultados de estos tratamientos han sido estudiados y aunque en muchos de los pacientes el padecimiento es corregido, del 25% al 28% de ellos requieren de terapia adicional con fármacos (Saksena, S. et al, 1987). Nace así, la

necesidad por técnicas intraoperativas alternas que puedan mejorar la eficacia de las ya existentes.

Así la radiación láser se ha empezado a usar efectivamente para la eliminación de focos arritmogénicos ya que ésta, en contraste con la crioterapia, produce un efecto ablativo mucho más local y preciso, con un menor grado de inestabilidad eléctrica y de disfunción miocárdica (Oeff, M. et al, 1991).

1.2 LA ATEROESCLEROSIS

La aterosclerosis se puede definir, en forma muy general, como una obstrucción de la luz arterial (diámetro interno de la arteria) por la protrucción de una placa de la pared la cual contiene básicamente células inflamatorias y colesterol.

Los padecimientos cardiovasculares degenerativos, en especial la cardiopatía isquémica por aterosclerosis coronaria constituye un grave problema de salud pública y es causa frecuente de mortalidad precoz y de invalidez en la época productiva de la vida convirtiéndose en el mayor proceso patológico causante de muerte en los países del Primer Mundo. Además, la incidencia de este padecimiento se está incrementando en forma alarmante en países como el nuestro; solamente en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS en 1991 se atendieron 1500 pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica por aterosclerosis coronaria y para 1992 se espera que la cifra ascienda a 2000 pacientes con este diagnóstico (Ruesga, E. et al, 1991).

Por estas razones adquiere gran importancia la búsqueda y optimización de procedimientos que sean capaces de corregir esta enfermedad, así como disminuir la magnitud de lesiones que sufre el tejido miocárdico ante la presencia de la oclusión coronaria.

Las placas aterosclerosas dentro de las arterias limitan el flujo de sangre, el cual se convierte en un flujo turbulento y ocasiona estancamientos y contracorrientes. Esto normalmente causa obstrucción arterial con la subsecuente hipoxia del tejido a ser irrigado, generándose isquemia, y si ésta es progresiva, se puede llegar a la necrosis.

Como tratamiento terapéutico se han desarrollado técnicas como la Angioplastia Coronaria Transluminal Percutánea (ACTP) como procedimiento efectivo para la revascularización (re canalización de vasos sanguíneos) de pacientes con síntomas de obstrucción coronaria aterosclerosa. Esta terapia consiste en introducir un cateter con un pequeño balón en uno de sus extremos, que al ubicarlo dentro de la arteria en donde se encuentra la obstrucción, es inflado, distiende el obstáculo, trombo o ateroma en la pared arterial, aumenta el diámetro de la arteria y por consiguiente permite un mayor flujo de sangre.

Sin embargo la eficacia de la angioplastia de balón ha cambiado poco desde su introducción en 1977 por el doctor Gruentzig (Martínez-Ríos, M.A., 1990.); enfrentándose con varias complicaciones y dificultades tales como oclusiones totales crónicas, lesiones fuertemente calcificadas o segmentos aterosclerosos muy difusos. Estos hechos muchas veces imposibilitan que el pequeño balón pueda introducirse en la zona dañada, ocasionando que la técnica falle en aproximadamente el 20% de los pacientes (Lee, G. et al, 1985.) Por otro lado si el balón logra penetrar entre las paredes dañadas, se ejercerá un esfuerzo mecánico sobre las paredes arteriales, desgarrando los tejidos dentro de la pared arterial, incluyendo una fractura de la placa aterosclerosa, lo cual puede resultar en un colapso de la placa dentro del vaso ocasionando complicaciones, muchas de las veces

de las veces catastróficas. Otro de los puntos a considerar es que en aproximadamente el 30% de los pacientes tratados con la angioplastia de balón, el problema es solucionado sólo temporalmente, ya que con el tiempo las arterias vuelven a reestenosarse. La tasa de reestenosis es del 20% en 12 meses (Jenkins, R.D. y Spears, J.R., 1990). Así mismo la reestenosis subsecuente puede acelerarse por la pérdida de la estructura normal de las paredes de la arteria, lo cual genera una superficie altamente trombogénica.

Existen nuevas técnicas de angioplastia que no producen desgarro, no alteran la morfología de la luz arterial ni producen desorganización de la arquitectura normal de la pared y pueden mejorar la seguridad y eficacia de la recanalización. Entre éstas se encuentra la Angioplastia Láser Coronaria Transluminal Percutánea o Angioplastia Láser (McCowan, T.C. et al, 1988).

La primera Angioplastia Láser Coronaria fue realizada por Choy en 1982, donde una fibra óptica acoplada a un láser de Argón fue utilizado para este propósito (Choy, D.S.J. et al, 1982). A partir de entonces, numerosas investigaciones han intentado vaporizar la placa de aterosclerosis usando radiación láser transmitida a través de fibras ópticas flexibles. De esta forma ha sido posible sustituir el sistema "balón-cateter" por un sistema "balón-cateter-láser", con una fibra óptica, previamente acoplada a un láser. Así, la luz del láser es transmitida por la fibra óptica e incide perpendicular y directamente sobre la obstrucción, la radiación es absorbida y convertida en energía térmica, la cual eleva localmente la temperatura del tejido. Si la irradiancia es lo suficientemente energética, el tejido experimentará un cambio de fase, evaporándose después de pasar por los siguientes estados sucesivos típicos: expansión térmica,

desnaturalización (muerte de proteínas) y vacuolización, que no es más que una rápida explosión debida a la producción de vapor de agua en los tejidos irradiados.

Así, el sistema ideal láser-cateter para fines de angioplastia debe de cumplir con las siguientes características:

1.- El sistema debe ser capaz de producir orificios con diámetros que vayan desde 0.5mm hasta 3mm, o de reestablecer la luz (diámetro) de la arteria a su talla original ya que tiene poco valor el producir un orificio de 1mm de diámetro en una arteria que tiene una luz de 3mm.

2.- La fibra óptica debe ser lo suficientemente flexible, de tal manera que la punta de la fibra óptica no desgare o perfora las paredes de la arteria. No es muy difícil tener una fibra óptica lo suficientemente flexible si lo que queremos es realizar una perforación de 0.4mm, pero si en cambio, el orificio tiene que ser mayor que 1mm, el problema se complica.

3.- El sistema deberá ablacionar el tejido enfermo sin dañar el tejido sano, es decir deberá respetar las estructuras normales de las paredes de la arteria. La forma en que la radiación de varios de los láseres utilizados en medicina interacciona con los tejidos biológicos, produce la disipación de una gran cantidad de calor en la vecindad del punto de aplicación, lo cual puede causar daño en el tejido sano, y el posible riesgo de complicar la situación del paciente.

Lo anterior se presenta particularmente grave cuando el trombo posee un alto contenido de placa calcificada pues los láseres usados en humanos, que emiten radiación continua, remueven material por un mecanismo térmico, y no son capaces de remover la placa calcificada ya que encuentran materiales que requieren de altas temperaturas de vaporización. (Prince, M.R. et al, 1987; De la Lata, M. et al, 1990).

Los puntos antes numerados y aparentemente sencillos son algunas de las metas a alcanzar, sin embargo representan un verdadero reto pues en ellos interviene toda una multitud de tecnología y conocimientos de diversas ramas de la ciencia y la tecnología, como pueden ser la física, la medicina, la biología, la ingeniería y la instrumentación, sólo por mencionar algunas.

Así, este trabajo considera las propiedades físicas de la radiación continua láser, tales como la monocromaticidad, niveles de intensidad, distribución de intensidad gaussiana y direccionalidad, así como las propiedades ópticas y térmicas del tejido a irradiar tales como la absorción, la capacidad y la conductividad caloríficas para realizar una investigación de los fenómenos de la interacción radiación-materia y de esta forma nos permita la posibilidad de poder proponer una solución a algunos de los problemas que se encuentran en el tratamiento de la aterosclerosis y de las arritmias.

C A P I T U L O I I

MODELO TEORICO

2.1 CONDICIONES DEL MODELO

Considérese un haz colimado de luz láser que incide normalmente sobre la superficie de un tejido Fig.1. La luz al incidir en una interfaz entre dos medios con diferentes índices de refracción; parte de esta luz es reflejada al primer medio y parte es transmitida dentro del segundo medio. Mientras la luz viaja dentro del segundo medio, su propagación depende de las características de éste y a su vez es afectada por dos importantes mecanismos llamados esparcimiento y absorción, los cuales pueden ser definidos de la siguiente manera (Hecht, E. y Zajac, .A., 1974):

El esparcimiento es la pérdida de energía de las ondas electromagnéticas del haz incidente, producido por las inhomogeneidades del medio, y la subsecuente reemisión de una porción de esa misma energía.

La absorción es la transformación que sufre la energía radiante en otras formas de energía al interaccionar con la materia, por ejemplo, en energía calorífica.

Cuando la propagación de la luz es dentro de materiales biológicos, ésta es regida por el esparcimiento y por la absorción principalmente; fenómenos que son producidos debido a los cromoforos, las proteínas de la sangre y el agua que contiene el tejido.

La generación de calor en un tejido al cual se le hace incidir luz, es principalmente debida a la forma en que el tejido absorbe dicha radiación. De esta forma los efectos fototérmicos están únicamente medidos en base a la absorción y al esparcimiento de la luz. Los efectos por reflexión no influyen térmicamente.

Debido a esto, es importante contar con una ley que establezca la forma en que la absorción sucede, ésta es una ley empírica, conocida como Ley de absorción de Beer-Lambert, la cual establece lo siguiente: "Si un haz de luz de intensidad I_0 incide en algún medio de cierto espesor, la intensidad I de la luz a la salida de éste será menor de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$I = I_0 \exp(-\alpha z) \quad (2.1)$$

donde α es el coeficiente de absorción total y z es el grosor de la muestra".

El coeficiente de absorción total está a su vez dado por:

$$\alpha = \alpha_a + \alpha_s \quad (2.2)$$

donde α_a es el coeficiente de absorción y α_s es el coeficiente de esparcimiento de la luz en el tejido (Martellucci, S. y Chester, A.N., 1983).

El coeficiente de absorción total, determina la distribución de flujo de irradiancia real en el tejido en la región de la profundidad de penetración del haz láser, se supondrá en el modelo que los efectos por esparcimiento no afectan térmicamente al tejido.

La luz así absorbida, produce una excitación de las moléculas del tejido a estados vibracionales y rotacionales o electrónicos mayores, con su subsecuente decaimiento al estado inicial, el cual involucra un proceso no radiativo. Como consecuencia, se observa un incremento de temperatura en la zona irradiada. Debido al gradiente de temperatura que se crea, el calor se empieza a difundir hacia vecindades del tejido más frías dependiendo de las características térmicas de éste (Patrovi, F. et al, 1987).

En principio es posible calcular la distribución de energía absorbida en el tejido a partir del flujo radiante y del coeficiente

de absorción, sin embargo, dicha distribución no será constante en el tiempo debido a que existe conducción de calor en él. Adicionalmente, la manera en que un tejido absorbe a la luz, puede producir diferentes efectos dependiendo del tiempo de interacción, aún cuando la misma dosis de energía sea aplicada:

Para bajas irradiancias de luz láser (del orden $1\text{mW}/\text{mm}^2$ o menores) y para grandes tiempos de exposición (del orden de minutos o mayores), se puede interaccionar fotoquímicamente en el tejido al activar ciertos fotosensibilizadores previamente depositados en él, que a su vez desencadenen una reacción química. Este tipo de técnica es conocida como *terapia fotodinámica*.

Para tiempos de irradiación menores y para mayores irradiancias, la absorción de la luz láser conduce a un incremento en la temperatura en el tejido hasta producir coagulación. En este caso la luz del láser no eliminará directamente al tejido sino que cuerpos vivientes digerirán las partes necróticas del mismo. Esta interacción es la que se llama *fototérmica*.

Incrementando la irradiancia del láser la temperatura del tejido alcanzará algunos cientos de grados centígrados en un tiempo muy corto, entonces el tejido será eliminado directamente por evaporación. Esto es lo que se conoce como *fotoablación*.

Finalmente, utilizando irradiancias muy altas del láser y tiempos de exposición muy cortos, la evaporación es tan rápida que el efecto es de una pequeña pero fuerte explosión, lo que es conocido como *fotodisrupción*. (Müller, G. et al, 1991; Ortega, R. et al, 1991).

En el presente trabajo sólo se estudiarán los fenómenos fototérmicos y fotoablativos, sin tener un límite bien definido para la diferenciación de ellos.

De esta manera se encuentra que la termodinámica resultante de la interacción del láser con el tejido consiste en dos distintas fases umbrales. La primera fase es la coagulación del tejido debido a la desnaturalización de proteínas y enzimas, lo cual finalmente conduce a la destrucción de células vivas. La segunda fase es la ablación, proceso que puede envolver un gran número de reacciones endotérmicas y exotérmicas, vaporizando el tejido bajo la siguiente secuencia: explosión, desintegración y carbonización (Ruesga, E. et al, 1992).

El papel del campo luminoso en el campo térmico antes y durante la fase de ablación es considerado en este estudio.

Cabe mencionar que la fotoablación es independiente de la energía de un solo fotón, es decir, el efecto de un solo fotón sobre el rompimiento de las ligaduras de las moléculas no es importante, sino que los fenómenos colectivos son los que dominan el proceso. Así, para una longitud de onda dada, debe existir un gran coeficiente de absorción para que muchos fotones puedan ser absorbidos, de tal manera que sea entregada suficiente energía al tejido para poder dañarlo. Por otro lado, aunque el flujo luminoso que penetra en el tejido, se extiende en principio hasta el infinito, tal y como lo indica la Ec.(2.1), se considera que el daño térmico que puede ocasionar la luz al absorberse y convertirse en calor sólo afecta al tejido en una distancia para la cual el flujo luminoso inicial ha sido atenuado por un factor de $1/e$. La profundidad para la cual sucede esto es llamada profundidad de penetración, la cual se define como sigue:

$$D = 1 / \alpha_a \quad (2.3)$$

Es importante mencionar que la profundidad de penetración de la luz en el tejido depende de la constitución del mismo y de la longitud de onda con la que se irradia.

2.2 PRINCIPIOS FISICOS

Se considera un haz de luz láser incidiendo normalmente sobre el tejido a una temperatura ambiente inicial T_a constante. El haz puede emerger de una fibra óptica multimodal o del mismo láser, y en ambos casos se considera que el haz tiene distribución de intensidades gaussiana que depende sólo de la distancia radial. El haz incidente se supone colimado (inclusive para fibras ópticas, ya que la punta de ésta siempre se puede colocar a distancias cortas del tejido). El haz incidente tiene una irradiancia I_0 que permanece constante durante todo el tiempo de irradiación y que penetra en el tejido hasta alcanzar la profundidad de penetración D , donde ahora el coeficiente de absorción está dado únicamente por $\alpha = \alpha_0$.

En una primera aproximación el tejido se supone homogéneo principalmente constituido por la sangre. La sangre es considerada como una mezcla de agua y hemoglobina. (Decker-Dunn, D. et al, 1989). Esta última absorbe fuertemente la luz en el intervalo del espectro visible del láser de argón y de colorante. En el caso de luz en el ultravioleta y en el infrarrojo, el agua es el principal absorbedor de estas longitudes de onda. La Figura 2 muestra las correspondientes curvas de absorción para diferentes constituyentes de tejido orgánico para las longitudes de onda del espectro electromagnético que van desde los 100 hasta los 10000nm (el coeficiente de extinción molar, mostrado en las gráficas es equivalente al coeficiente de absorción α_0). En el eje horizontal se muestran algunos láseres que emiten en esas longitudes de onda. Como segunda aproximación se considera a la sangre con las mismas constantes térmicas que las del agua y que éstas no varían con la temperatura. Por último se supone que los efectos de esparcimiento de la luz en el tejido no lo afectan térmicamente.

La hemoglobina contenida en la sangre absorbe la luz del láser de argón, ésta a su vez transmite esta energía absorbida a las moléculas del agua en forma de calor, calentando así el tejido. De esta manera el calor se transmite por el área de interacción. Estos incrementos de temperatura son predichos de acuerdo a la ecuación inhomogénea de conducción de calor. Para su deducción ver el apéndice A.

Debido a que estamos considerando tejido orgánico "homogéneo", y que el haz láser tiene simetría axial, consideraremos al tejido en sólo 2 direcciones, a saber x (profundidad) y y (ancho). Los resultados que se obtengan se pueden generalizar para cualquier otra dirección teniendo como eje de simetría al eje x .

La ecuación de conducción de calor se escribe como:

$$K \nabla^2 T(x,y,t) - S(x,y) = \rho c \partial/\partial t T(x,y,t) \quad (2.4)$$

donde $K = \kappa \rho c$

K Conductividad térmica [$J/(mm \text{ seg } ^\circ C)$]

κ Difusividad térmica [mm^2/seg].

c Capacidad calorífica [$J/(g ^\circ C)$]

ρ Densidad volumétrica [g/mm^3]

La fuente $S(x,y)$ está dada por la siguiente expresión:

$$S = \alpha I_0 \exp(-\alpha x) \exp(-(y/\sigma)^2) \quad (2.5)$$

donde: α coeficiente de absorción [mm^{-1}]

σ radio del haz del láser [mm]

I_0 Irradiancia inicial [W/mm^2]

Las condiciones iniciales y de frontera se toman considerando que la temperatura inicial del tejido es la temperatura ambiente (ó $37^\circ C$ si se trata de una aplicación in-vivo) y que la temperatura lejos del haz del láser, se mantiene constante a la temperatura ambiente (ó $20^\circ C$). Debido a que estos números son constantes, para efectos de la

solución matemática se considerará que estas condiciones son iguales a cero para ambos casos.

La manera en que se resuelve la Ec.(2.4) es mediante métodos numéricos. Primeramente se utiliza el método de Crank-Nicolson, el cuál da como resultado un sistema matricial lineal (Ver Apéndice B). Dicho sistema es resuelto con el método de Crout (Richard, L. et al, 1985), mediante un algoritmo computacional realizado en lenguaje Fortran (Ver Apéndice C).

2.3 ANALISIS DE LOS RESULTADOS A LA ECUACION DE CONDUCCION DE CALOR

Primeramente, se comprobará que la solución que se obtiene al resolver la Ec.(2.4) mediante el método descrito en el Apéndice B corresponde a los resultados esperados. Para este fin, se suponen condiciones extremas en los parámetros, y se analizan las soluciones desde un punto de vista de la física.

En el Apéndice E se muestran las soluciones a la Ecuación de Conducción de Calor, Ec.2.4, en donde se grafica la evolución de la temperatura calculada, contra la posición sobre la superficie del tejido. Para conocer la distribución de temperatura en el interior del tejido sólo hay que hacer uso del factor de atenuación, dado por la Ec.(B.4) (Ver Apéndice B). Cada curva en una misma gráfica, corresponde a un incremento de tiempo, el cual está especificado en cada una de ellas. En las Gráficas 1 a 5, se ha hecho variar uno de los coeficientes que entran en juego en la Ec.2.4. Al cambiarlo, y dejar fijos a los demás, los resultados deben de diferir de una cierta manera esperada, según el significado físico de dicho coeficiente.

Para efectos de comparación se utiliza la Gráfica 1a, como gráfica patrón. En ella, los valores que fueron tomados en cada uno de los parámetros, son los típicos de un tejido orgánico homogéneo y característicos de un láser de argón, el cual tiene acoplado una fibra óptica (ver apéndice E).

En las Gráficas 1a, 1b y 1c, se muestran los resultados al cambiar el coeficiente de la difusividad calorífica κ , el cual se ha hecho variar en factores de 10. Cuando se tiene una difusividad alta, debe existir una rápida distribución de la temperatura en todo el cuerpo. Al bajar dicho coeficiente, se espera que la temperatura en la

zona irradiada sea mucho más localizada y que se expanda muy lentamente con el paso del tiempo. Hay que hacer notar que variar la difusividad térmica es equivalente a variar la difusividad calorífica.

Si ahora dejamos fija la conductividad calorífica y lo que cambiamos es la capacidad calorífica c , lo que se espera es que mientras mayor sea ésta, más tiempo tarde el material en cambiar su temperatura, es decir es una medida de la inercia calorífica. Las Gráficas 1a, 2a y 2b muestran los resultados al cambiar las capacidades caloríficas en potencias de 10. Se muestra que a mayor capacidad calorífica corresponde menor incremento de temperatura. Hay que hacer notar que cambiar la capacidad calorífica tiene el mismo efecto que cambiar la densidad de masa, pues como se explicó lo que varía es la inercia térmica del material en juego.

Las Gráficas 1a, 3a y 3b muestran los resultados obtenidos al cambiar los coeficientes de absorción α . Físicamente cambiar un coeficiente de absorción, puede significar 2 cosas: cambiar la longitud de onda con la que se irradiaba o cambiar de material. Así, para un coeficiente de absorción mayor, se espera que el tejido incremente su temperatura más rápido en dirección del haz de luz.

Cambiar el radio de los haces de luz σ , sólo debe de influir en un ensanchamiento del perfil de temperaturas. En las Gráficas 1a, 4a y 4b se muestran los resultados al irradiar al material con el haz de luz emergiendo de la cabeza del láser ($\sigma = 1\text{mm}$) y con el haz emergiendo de una fibra óptica ($\sigma = 150\mu\text{m}$). La figura 1a muestra un radio de haz emergente de $\sigma = 0.5\text{mm}$.

Finalmente, suministrar el doble de la densidad de potencia I_0 , a un tejido, en el mismo intervalo de tiempo, significa suministrar el

doble de energía. Esto se debe de reflejar como un aumento de aproximadamente el doble de temperatura en el tejido (se supone que el tejido no cambia sus propiedades con la temperatura). Las Gráficas 1a, 5a y 5b, así lo demuestran.

Hay que hacer notar que cambiar los pasos en el tiempo y en la posición para efectos de los resultados, sólo cambia la precisión de ellos (ver Apéndice B) y nos delimitan el rango en el cual la función es estable o no (Tijonov, A.N. y Samarsky, A.A., 1980). En este caso, si la solución resulta ser inestable, es necesario disminuir el tamaño de el paso en el tiempo o aumentar el paso en la posición.

2.3 MODELOS

El tejido orgánico está constituido por un 75-80% de agua, así que es posible considerar los fenómenos ablativos en términos de una rápida vaporización del agua contenida.

Debido a que la distribución de la luz sobre la superficie del tejido, se supone aproximadamente una Gaussiana Ec.(2.5), es entonces más intensa justo en el centro axial del haz. El tejido allí se calienta más rápidamente debido a la absorción, hasta alcanzar los 100°C o una cierta temperatura crítica T_c , temperatura en la cual se inicia el proceso de ablación. Es importante decir que la temperatura crítica es distinta para cada tejido, pues depende de la composición de éste. Por otra parte se considera que los cambios en presión que ocurren al irradiar el tejido, no influyen térmicamente. Una vez alcanzada la temperatura crítica, la radiación sobre el tejido incrementa su temperatura en las vecindades del centro axial hasta llegar a proporcionar al agua contenida en él, la energía latente de vaporización, la cual es el requerimiento energético para que empiece la vaporización del agua (esta energía es fija y tiene un valor de 2.25J/mm^3). Rebasada esta energía, los líquidos del tejido son vaporizados produciendo una ampolla. Si la irradiación continúa, el tejido terminará por explotar, produciéndose una onda de choque, arrojando fragmentos de tejido al exterior, con el resultado final de la formación de un cráter. La energía mínima necesaria para producir el cráter es llamada energía de ablación h_a . Este efecto permite que una parte más interna del tejido quede expuesta a la irradiación, repitiéndose así el mismo proceso.

De esta manera, si el agua está a una temperatura inicial T_1 , entonces para producir ablación en el tejido, es necesario

suministrarle suficiente calor para llevar el agua a una temperatura de $T_c = 100^\circ\text{C}$. De acuerdo con la definición de la capacidad calorífica y considerando que el proceso ocurre a presión constante, se tiene que (Van Waylen, G.J. y Sonntag, R.E., 1983):

$$c = \frac{1}{m} \frac{\Delta Q_1}{\Delta T} \quad (2.6)$$

por lo tanto, la cantidad de calor por unidad de volumen que se le tiene que entregar al agua para llevarla de una temperatura T_1 a una temperatura T_c , esta dada por:

$$Q_1 = \int_{T_1}^{T_c} \rho c \, dT = \rho c (T_c - T_1) \quad (2.7)$$

donde: $Q_1 = Q_1/v$, v = unidad de volumen, ρ y c , son la densidad y capacidad calorífica del agua, las cuales, de acuerdo a la sección 2.2, se asume que no cambian con la temperatura.

Lo anterior nos permite definir a la energía de ablación h_a , de la siguiente manera:

$$h_a = Q_1 + \rho H, \quad (2.8)$$

donde Q_1 esta dado por la Ec.(2.7) y $\rho H = 2.25\text{J/mm}^3$, es la energía latente de vaporización.

Para el agua a una temperatura inicial de $T_1 = 37^\circ\text{C}$ es necesario suministrar 0.25J/mm^3 para llevarla a una temperatura de $T_c = 100^\circ\text{C}$ y es necesario un calor latente de vaporización de $\rho H \approx 2.25\text{J/mm}^3$, por lo tanto $h_a = 2.5\text{J/mm}^3$. Aunque el tejido no es solamente agua, estos parámetros son suficientemente cercanos a los reales como para considerar válidas las aproximaciones (Welch, A.J. et al, 1991).

Por otro lado, debido a que la función de la fuente Ec.(2.5), representa la potencia absorbida del haz láser por unidad de volumen, al integrarla sobre la región de interacción del haz en el tejido, se obtiene la potencia total entregada al sistema:

$$P = \int_0^L \int_0^{\infty} S(x,y) dx dy \quad (2.9)$$

donde L es la longitud de la muestra (Ver Fig.1).

De esta manera el calor latente de vaporización estará dado por:

$$\rho H = \left(\frac{t_{iv}}{\sigma D} \right) \left(2 \int_0^{\sigma} \int_0^D S(x',y) dx dy \right) \approx 2.25 \text{ J/mm}^3 \quad (2.10)$$

donde σ es el radio del haz del láser D es la profundidad de penetración, $S(x,y)$ está dado por la Ec.(2.5) y t_{iv} es el tiempo latente de vaporización, es decir, el tiempo que le toma al tejido para comenzar la vaporización una vez que la temperatura crítica se ha alcanzado (Patrovi, F. et al, 1987).

El flujo radiante umbral Φ_0 , es definido como el requerimiento de la energía mínima por unidad de área que debe entregarse al tejido en forma de luz para proveer el calor de ablación h_a a un volumen cilíndrico de tejido, el cual tiene como dimensiones el radio del haz láser σ y como profundidad, la profundidad de penetración del tejido $D = 1/\alpha$; así el flujo umbral es definido como:

$$\Phi > \Phi_0 = h_a D \quad (2.11)$$

Φ_0 , el flujo radiante máximo que el tejido puede soportar antes de que la ablación empiece, está relacionado con la irradiancia del haz láser en la superficie del tejido I_0 , y con el tiempo de exposición t_0 de la siguiente manera:

$$t_0 = \Phi_0 / I_0 \quad (2.12)$$

En este caso, si se considera al láser de argón ($\lambda=514.5, 488.0\text{nm}$) incidiendo sobre una aorta, $\alpha=3\text{mm}^{-1}$ ($D=0.33\text{mm}$), con una densidad de potencia de $I_0=1.5\text{W/mm}^2$, el flujo radiante Φ_0 será entonces, de acuerdo a la Ec.(2.11) $\Phi_0=(2.5)(0.33)=0.825\text{J/mm}^2$. De esta manera, y utilizando la Ec.(2.12), se tiene que el tiempo mínimo para lograr la vaporización es de $t_0=(0.825)/(1.5)=0.55\text{seg}$. Como ya se dijo, aunque

el tejido no es solamente agua, estos sencillos cálculos nos pueden ayudar a tener una idea de las magnitudes involucradas, tanto para el experimento, como para el modelo.

Para el caso del tratamiento de las arritmias, el daño al tejido tiene que ser impartido de manera muy selectiva, de tal forma que al irradiar diversas zonas del corazón, sea capaz de eliminar al tejido enfermo sin dañar al tejido sano.

De los datos de la Tabla 1 (Ver Apéndice D), se muestra que el requerimiento mínimo para producir un daño irreversible en el tejido orgánico, es elevar su temperatura en aproximadamente 60°C . Si se alcanza la temperatura crítica T_c en el tejido particular, se considera que el daño producido es aproximadamente homogéneo para una profundidad del orden de la profundidad de penetración del haz. Para el caso de la radiación característica del láser de argón, la profundidad de penetración en corazón es de $892\mu\text{m}$ aproximadamente (Grandolfo, A.R. et al, 1991).

En el tratamiento de la aterosclerosis, el objetivo es la recanalización de las arterias mediante un efecto fotoablativo en la zona de obstrucción. Para efectos del modelo, se considera que la obstrucción en el interior de las arterias está únicamente formada por materia orgánica (grasa, coágulos de sangre y material fibroso). Para lograr una recanalización efectiva, de acuerdo a la Tabla 1 habrá que llevar el trombo a una temperatura mayor que los 100°C para que inicie la ablación. Una vez que se inicia dicho proceso, parte del tejido es eliminado, pero una parte interna de la obstrucción queda expuesta, sólo que ahora la temperatura inicial del trombo con la cual se reinicializa el proceso ya no es la misma, si no que se ve incrementada por un cierto valor T_p que depende de las propiedades

térmicas del tejido, y se ve reflejado en el modelo de un cambio de las condiciones iniciales. Además, la longitud del trombo se ve disminuida en una cierta cantidad $l(t)$, la longitud efectiva del tejido después de un tiempo t de irradiación:

$$x(t) = x_0 - l(t) \quad (2.13)$$

donde $l(t)$ es la profundidad de ablación, x_0 grosor inicial del trombo.

Estas relaciones permitirán iniciar en un futuro próximo, el modelaje para la ablación del tejido, en donde adicionalmente habrá que tomar en cuenta el cambio de fase del mismo.

C A P I T U L O I I I

PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL Y RESULTADOS

En este Capítulo, se mencionan los materiales, procedimientos y resultados en lo que respecta a la realización de la parte experimental de esta parte del trabajo, la cual fue realizada en colaboración de médicos especialistas del Hospital de Cariología del Centro Médico Nacional del IMSS, Siglo XXI.

Para el tratamiento de la aterosclerosis se explica el arreglo experimental y procedimientos llevados a cabo in-vitro, en la recanalización de arterias obstruidas. En la segunda parte del capítulo, se discute el procedimiento in-vivo, llevado a cabo para el tratamiento de una arritmia cardiaca. Al final del capítulo se hace una breve comparación de los resultados experimentales, con los resultados obtenidos a partir del modelo.

3.1 RECANALIZACION DE ARTERIAS OBSTRUIDAS.

El arreglo experimental que se utiliza es un equipo láser de argón marca Control Laser, Modelo 553A, de radiación continua TEM₀₀ el cual se hizo irradiar con las líneas espectrales de emisión características (514.5nm, 488.0nm) simultáneamente y con potencias que variaron de .1 a 1W de salida, mismas que fueron medidas con un detector con un disco calorimétrico marca Scientech, modelo 365002, con indicador digital. El haz del láser cuenta con un diámetro emergente de 2mm y tiene una divergencia de 0.6mrads. Mediante un sistema acoplador láser-fibra óptica, la radiación fue conducida por una guía, la cual tiene corazón de cuarzo y un diámetro de 600µm, los tiempos de exposición fueron controlados con un sistema de control del obturador automático marca Newport Research Corporation (Treviño, C.

et al, 1991). Así la luz es transportada dentro de dicha guía, hasta hacerla llegar al sitio deseado. Particularmente, es de nuestro interés poder irradiar diferentes puntos del cuerpo muchas veces inaccesibles, tales como el interior de las arterias.

De segmentos de arterias obstruidas se estudiaron los efectos de la irradiación transluminal con láser de argón desde un punto de vista angiográfico y por microscopía óptica y electrónica. Fueron analizados 30 segmentos de arterias coronarias correspondientes a 6 corazones obtenidos por autopsia de pacientes fallecidos por infarto al miocardio a una edad promedio de 59 años. Así mismo se estudiaron 30 segmentos de arterias periféricas obtenidas de 9 piernas amputadas de edad promedio de 72 años, todos con diagnóstico de enfermedad arterial periférica severa.

Después de haber obtenido las piezas, éstas fueron lavadas con solución salina, se fijó una línea guía arterial y se realizó una angiografía de control. Se desarrolló un estudio preliminar a base de prueba y error, para determinar los parámetros óptimos de irradiación con mínimos efectos secundarios.

En base a los resultados obtenidos en el estudio preliminar, se procedió a irradiar diversos segmentos de arterias del cuerpo humano que mostraran obstrucción de flujo sanguíneo, mediante la introducción de una de las guías ópticas dentro de un cateter médico multipropósitos.

La punta de la fibra óptica se avanzó bajo visión directa en las arterias coronarias y en las piernas se realizó disección in-situ de la arteria involucrada respetando el mayor número de vasos colaterales posibles.

Posteriormente se practicó la irradiación transluminal en forma anterograda. Dependiendo del tipo de obstrucción se varió la densidad de potencia de 1.5 a 2.1W/mm², manteniendo la distancia de la punta de la fibra óptica a la obstrucción constante, y variando los tiempos de exposición de 1 a 90s. Durante las diferentes etapas de irradiación se tuvo control de la potencia irradiada y de los tiempos de exposición.

Después de la irradiación se realizó otra angiografía y se procedió al análisis histológico de las muestras utilizando microscopía óptica y microscopía electrónica. A los segmentos analizados se les demostró presencia de calcio en la placa aterosclerosa, así como de trombos, detritus celulares y estrias lepidicas. En cuanto al efecto fototérmico ocasionado, se localizaron tres regiones, la más cercana a la luz de la arteria es la región de carbonización, esto indica que la temperatura en esa región rebasó los 145°C; adyacente a esta región, se encuentra un área de vacuolización y finalmente se encuentra un área de necrosis y de desnaturalización, la cual está pegada al tejido normal (ver Figura 3a y 3b).

Desde el punto de vista histológico se apreció el efecto fototérmico producido por el láser en 48 de los 60 segmentos analizados, estos efectos consistieron en vaporización de la placa en 10 segmentos (17%), fragmentación del trombo en 12 segmentos (20%), efecto sobre placa con ruptura de ésta en 10 segmentos (17%), efecto sobre la pared arterial en 12 segmentos (20%) y perforación en 4 segmentos (6%).

La microscopía electrónica de barrido demostró la existencia de efectos térmicos en tejidos aórticos analizados y nos permitió observar la irregularidad de los cráteres producidos por la

irradiación, alrededor de los cuales se originaron orificios satélites Fig.4a, los cuales posiblemente fueron creados por la ebullición del agua. Una amplificación del área dañada, permitió observar el fondo del crater donde, se demostró la existencia de material fundido, fragmentación y vacuolización del tejido, efectos producidos debido a la rápida vaporización del agua y del tejido mismo Fig.4b. Esto permitió ver las áreas de lesión térmica, que son de gran importancia para los efectos biológicos de la técnica.

Desde un punto de vista angiográfico y para efectos de análisis de los resultados obtenidos en cuanto a la recanalización de arterias obstruidas, se utilizó una escala ordinal en la que las obstrucciones se dividieron en tres grados basados en su aspecto angiográfico, el Grado I incluía estenosis hasta del 50% de oclusión, el Grado II de 50 a 90% y el Grado III más del 90%.

Posterior a la irradiación en las oclusiones GIII advertimos mejoría en el 78% (67% se redujo a GII y 11% a GI) mientras que el 22% permaneció sin cambio. En las oclusiones GII permanecieron sin cambio el 21%, mientras que se redujeron a GI el 79% de los segmentos. En las oclusiones de GI no obtuvimos reducción del grado de estenosis en ninguno de los 24 segmentos.

Hay que mencionar que estos resultados dependen de la estructura del trombo, encontrándose que para obstrucciones con alto contenido de calcio el daño térmico es considerable en las paredes de las arterias, y un insignificante efecto fotoablativo en el obstáculo, lo cual complica el procedimiento.

3.2 EL LASER EN EL TRATO DE UNA ARRITMIA.

El arreglo experimental utilizado para la corrección de una arritmia in-vivo fue el mismo que para la recanalización de las arterias, sólo que esta experiencia fue llevada in-situ, en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional del IMMS Siglo XXI, con colaboración de médicos especialistas en el ramo.

Para llevar a cabo esta experiencia, fue necesario implementar a una sala quirúrgica del hospital de las instalaciones adecuadas, para poder así trasladar y utilizar allí mismo el equipo láser-fibra óptica.

Instalado el láser en el quirófano, se hizo la intervención, al paciente, el cual tenía el diagnóstico de cardiopatía Chagásica (enfermedad del corazón por crecimiento de tejido extraño, productor de arritmia). El paciente fue anestesiado y sometido a cirugía, de tal manera que el corazón quedara expuesto. De esta forma, es posible detectar los focos arritmogénicos del corazón por medio de un registro electrofisiológico. Esto es hecho mediante microelectrodos capaces de detectar los pulsos eléctricos del corazón. Cabe mencionar que el tejido enfermo de corazón origina pulsos anormales, los cuales se detectan por medio del registro.

Localizados estos puntos, se le ocasionó al paciente una hipotermia, virtiendo agua con hielo y solución cardiopléjica a la cavidad torácica tal forma que el corazón dejara de latir y poder intervenir en él. Mientras el corazón estaba parado, el paciente fue derivado a una bomba de circulación extracorpórea, la cual sustituye la función del corazón.

Bajo estas circunstancias, las partes visiblemente más dañadas del corazón fueron eliminadas mediante incisión mecánica (cortadas) y retiradas. Posteriormente se realizó la ablación del tejido por medio de radiación láser. Esta radiación fue dirigida hacia las zonas del corazón donde se acababa de retirar parte de éste, con objeto de causar ablación, o al menos una inhibición de la actividad enzimática del tejido enfermo que pudiera todavía existir, por medio de un efecto fototérmico (ver Tabla 1).

La manera de irradiar al corazón fue a través de una fibra óptica de cuarzo, con un diámetro de $400\mu\text{m}$, acoplada a un láser de argón. A la salida de la fibra óptica se mantuvo una potencia de aproximadamente 400mW y la punta de ésta se colocó a una distancia que se estima varió entre 1mm y 3mm de la zona de irradiación, debido a que esta fue hecha manualmente. Si se considera que la fibra óptica que se utilizó tiene una apertura numérica de $N.A.=0.09$, entonces la densidad de potencia suministrada al corazón varió entre 1.5 y $0.5\text{W}/\text{mm}^2$ (Carranza, J., 1990). De esta manera, mediante observación directa, se desplazó a la fibra por la zona donde pudieran quedar residuos de tejido arritmogénico.

Posteriormente, se suturó de nuevo al corazón de tal manera que las heridas producidas cerraran nuevamente. Se retiró el agua con hielo y la solución cardiopléjica y se reinició la actividad eléctrica del corazón, comenzando su movimiento en un ritmo denominado fibrilación ventricular, es decir, latiendo de una manera irregular, para finalmente recuperar el ritmo sinusal del corazón. El paciente fue retirado de la bomba de circulación extracorpórea y se procedió a realizar un nuevo registro electrofisiológico en el corazón,

encontrándose que los los focos arritmogénicos desaparecieron por completo. Acto seguido se procedió a cerrar la herida causada en el pecho del paciente para así concluir con esta experiencia.

En la realización de esta experiencia, se utilizó la radiación láser como herramienta alterna a la usual. Los resultados que se obtuvieron en este caso, hasta el momento han sido buenos (aunque no concluyentes), pues la arritmia en el paciente fue eliminada, y hasta ahora goza de buena salud.

Desafortunadamente, no se ha podido volver a realizar esta interesante experiencia, de tal manera que se pueda estar seguro de que la técnica láser da resultado.

3.3 COMPARACION DE LOS RESULTADOS TEORICOS Y EXPERIMENTALES

A continuación, se discuten los resultados que se obtienen en la Ec.2.4, donde los valores que toman cada uno de los parámetros listados, corresponden al valor que éstos coeficientes tienen, para cada uno de los tejidos que se indican. Estos parámetros han sido tomados de la literatura. Las soluciones obtenidas al resolver la Ecuación de Conducción de Calor con los parámetros presentados, están representadas en forma gráfica y se pueden encontrar en el Apéndice E. En cada una de ellas, se graficó la evolución de la temperatura sobre la superficie del tejido, contra la posición. El cero en la temperatura de cada gráfica corresponde a la temperatura inicial del tejido.

Bajo las condiciones citadas para modelar el tejido orgánico en la sección 2.2, se procedió a resolver la Ecuación de Conducción de Calor para diferentes tejidos.

Los parámetros para el tejido aórtico, tomados de la literatura (Patrovi, F. et al, 1987), se listan continuación:

Coefficiente de absorción	$\alpha = 3 \text{ mm}^{-1}$.
Difusividad térmica	$\kappa = 0.106 \text{ mm}^2/\text{seg}$.
Densidad volumétrica	$\rho = 1.1 \times 10^{-3} \text{ gr/mm}^3$.
Capacidad calorífica	$c = 3.96 \text{ J/g } ^\circ\text{C}$.
Irradiancia del haz	$I_0 = 1 \text{ W/mm}^2$.
Radio del haz del láser	$\sigma = 1 \text{ mm}$.

Estos valores fueron usados como parámetros en la ecuación de Conducción de Calor, Ec.(2.4), para obtener la evolución de la temperatura en el tejido Aórtico, donde, el coeficiente de absorción α corresponde a las líneas mas intensas de la luz del láser de argón

(514.5 y 488.0 nm), el valor del radio del haz (σ) y el valor de la densidad de potencia I_0 , corresponden a un radio y una densidad de potencia típicos de un láser de argón. Esta evolución de la temperatura se muestra en la Gráfica 6. Esta Gráfica muestra que a 0.5 seg., se tiene un radio aproximado de 0.25mm, en el cual el tejido ha alcanzado una temperatura que la literatura reporta como crítica (referencia) y tiene un valor de $T_c=145^\circ\text{C}$. Experimentalmente se encontró que la ablación para este tipo de tejido ocurre después de un intervalo de tiempo con irradiación continua de aproximadamente 1 seg.

Por lo que respecta a arterias con alto contenido de placa calcificada, la eficiencia de nuestra técnica experimental bajó pues difícilmente se produce ablación con las características de emisión del láser de argón, antes señaladas. Los tiempos de exposición que se encontraron para producir un efecto ablativo con éste láser, son del orden de decenas de veces mayores que los tiempos de exposición encontrados para producir ablación en tejido aptico sano o con poco contenido de placa calcificada, lo cual ocasiona daño térmico en zonas donde no se requiere.

Para efecto del modelo, debido a que la placa calcificada no es tejido orgánico, se tomaron como constantes térmicas, las características del calcio (Handbook of Chemistry and Physics, 1985), y para las propiedades de absorción de la luz para diferentes longitudes de onda, se toman las que la arteria aterosclerosa presenta en cada caso (Salimbeni, R. 1991).

La Gráfica 7 muestra el perfil de temperaturas que se obtiene al introducir en la Ecuación de Conducción de Calor, Ec.2.4, donde el coeficiente de absorción α , se ha hecho variar. Los parámetros

correspondientes a placa calcificada en aorta son:

Difusividad térmica	$\kappa = 6.6 \text{ mm}^2/\text{seg.}$
Densidad volumétrica	$\rho = 1.365 \times 10^{-3} \text{ gr/mm}^3.$
Capacidad calorífica	$c = 21.93 \text{ J/g } ^\circ\text{C.}$
Irradiancia del haz	$I_0 = 1 \text{ W/mm}^2.$
Radio del haz del láser	$\sigma = 1 \text{ mm.}$

La solución al introducir estos parámetros en la Ec.(2.4) se muestra en las Gráficas 7. En éstas Gráficas se puede apreciar un rápido incremento de la temperatura y una gran conducción radial de calor. Las Gráficas 7a, 7b y 7c muestran los resultados numéricos al cambiar el coeficiente de absorción de la placa calcificada. En este caso esto equivale a haber cambiado la longitud de onda de irradiación. Estos coeficientes corresponden a luz láser de argón ($\lambda=514.5, 488.0 \text{ nm}$) $\alpha=3\text{mm}^{-1}$, XeCl (excímero) ($\lambda=308\text{nm}$) $\alpha=20\text{mm}^{-1}$ y Holmium:YAG ($\lambda=2.0\mu\text{m}$) $\alpha=15\text{mm}^{-1}$, respectivamente.

Para el caso de las arritmias, lo que se irradió fue el corazón, el cual nuevamente es un tejido biológico, donde en comparación con las arterias poco calcificadas lo único que cambia, para efectos del modelo, es el coeficiente de absorción. Para éste caso, el coeficiente de absorción α de dicho tejido para la luz de argón (514.5, 488.0 nm), tiene un valor de 1.12 mm^{-1} (Wai-Fung, Ch. et al, 1990). Los datos utilizados son los que a continuación se listan:

Difusividad térmica	$\kappa = 0.106 \text{ mm}^2/\text{seg.}$
Densidad volumétrica	$\rho = 1.1 \times 10^{-3} \text{ gr/mm}^3.$
Capacidad calorífica	$c = 3.96 \text{ J/g } ^\circ\text{C.}$
Irradiancia del haz	$I_0 = 0.4 \text{ W/mm}^2.$
Radio del haz del láser	$\sigma = 0.3 \text{ mm.}$

Hay que hacer notar que la densidad de potencia I_0 y el radio del haz σ (radio de la fibra óptica utilizada) que se utilizan en el modelo, son los mismos que se utilizaron en la experiencia in-vivo, la cual se describe en la sección 3.2.

Los resultados numéricos correspondientes al resolver la Ecuación de Conducción de Calor para este caso se encuentran en la Gráfica 8. Es importante hacer notar, que en este caso, los médicos encargados de la cirugía y que practicaron la irradiación sobre el corazón, lo hicieron desplazando la punta de la fibra óptica sobre las partes que ellos consideraron adecuadas, a una velocidad que se estima varió entre 1.5 a 20 mm/seg, y por lo tanto, cada punto del tejido se expuso a la radiación entre 0.2 y 0.5 seg. Se estima que en cada punto del tejido, se mantuvo fija la guía durante un lapso de tiempo que pudo haber variado entre 0.2 seg y 0.5 seg. De la gráfica 8, se observa que para estos tiempos de exposición, las temperaturas estimadas en la trayectoria oscilan entre 50 y 110°C, si se considera que el cero en temperatura de la gráfica corresponde a los 10°C (temperatura aproximada del corazón cuando se le aplica la solución cardiopléjica). De acuerdo con la Tabla 1, es posible que se haya logrado desde una inhibición de la actividad enzimática, hasta vaporización de tejido.

CONCLUSIONES

Con el sistema cateter-láser-fibra óptica propuesto en este trabajo de tesis, se realizaron varias pruebas in-vitro, para recanalizar arterias periféricas y coronarias in-vitro y una experiencia in-vivo para el tratamiento de las arritmias cardiacas. Ambas experiencias, pioneras en México, permitieron el inicio de una colaboración multidisciplinaria entre físicos y médicos.

ATEROESCLEROSIS

En el caso de la aterosclerosis, los resultados que se obtienen son alentadores, aunque, como se mencionó muestran algunas limitaciones:

-Las obstrucciones de grasa, cuábulos de sangre y fibrosas, son fácil de eliminar con esta técnica. Sin embargo, las obstrucciones con gran contenido de calcio, fue necesario hacer esfuerzo mecánico para atravesarlas, o removerlas.

En cuanto a la parte experimental, se llegó a las siguientes conclusiones:

-La densidad de potencia de radiación del láser de argón más eficiente para producir ablación a través de una fibra óptica de 600 μ m en arterias poco calcificadas es de 2.14W/mm².

-Los tiempos de irradiación óptimos antes de que el daño deje de ser controlable es menor a 5s, para las potencia arriba mencionadas.

-Las obstrucciones de grado I (menores al 50%) no fueron eliminadas, debido al pequeño diámetro de la fibra usada para algunos de estos casos.

-Del punto anterior se concluye que la angioplastia láser, es una técnica eficaz para el tratamiento de arterias con alto grado de estenosis, obstrucciones grado II y III; por lo tanto:

-La irradiación transluminal láser es un método efectivo para recanalizar arterias coronarias y periféricas ocluidas con ateromas.

ARRITMIAS

En el caso de la experiencia realizada in vivo, para el tratamiento de arritmias cardíacas, los resultados fueron suficientemente satisfactorios, pues el paciente goza ahora de buena salud. Sin embargo, es necesario realizar más experiencias de este tipo.

Los parámetros de la irradiación láser usados para el tratamiento de este padecimiento, son prometedores.

MODELO TEORICO

En cuanto al modelo físico, el cual se caracteriza por ser elegante y muy simple, los resultados que se obtienen concuerdan con los resultados experimentales. Sin embargo, es necesario continuar trabajando en él si se quiere afinar los resultados teóricos. Las conclusiones que se pueden obtener de este modelo son:

-El modelo físico propuesto permite analizar el efecto fototérmico producido por la interacción de la radiación continua láser con el tejido.

-El tejido puede ser modelado como una barra para efectos de la ecuación de conducción de calor.

-Es posible modelar la distribución de temperaturas en tejido orgánico a partir de la ecuación de conducción de calor y la ley de absorción de Beer-Lambert.

El modelo no considera la fase ablativa, sin embargo, es posible, a partir de la teoría y de los resultados aquí presentados, empezar a trabajar en un modelo que la contemple. Esto sugiere que un siguiente paso en el modelo, sea el de los fenómenos fotoablativos.

En cuanto a futuro trabajo, para que el modelo esté completo habrá que considerar, entre otras cosas: las inhomogeneidades del tejido, a las constantes térmicas como funciones de la temperatura, los efectos de esparcimiento de la luz en el tejido, los efectos de los láseres cuando estos son pulsados, etc.

Finalmente, de los resultados teóricos que se obtienen, se puede apreciar que, los láseres en el infrarrojo (Holmium:YAG, Erbium:YAG) o en el ultravioleta (Excimeros), son los que mejor se pueden utilizar para el desarrollo de la angioplastia láser debido a la alta absorción que tiene dicha radiación en arterias aterosclerosas, con alto contenido de calcio. En particular, el láser que se propone para continuar con esta investigación es el de Holmium:YAG o el de excímero XeCl, los cual son láseres pulsado que emite en el infrarrojo en $2.1\mu\text{m}$ y en el ultravioleta en 308nm , y su radiación ya es capaz de ser transmitida por fibras ópticas.

A P E N D I C E A

OBTENCION DE LA ECUACION DE CONDUCCION DE CALOR

En este apéndice se obtiene la ecuación de conducción de calor cuando se tiene una fuente, utilizando para ello el principio de conservación de la energía.

Para obtener la distribución de temperaturas en un tejido que es irradiado con una fuente continua de luz láser se supone al tejido como una barra de sección transversal constante A . Se considera un elemento de volumen incluido dentro de dos planos paralelos adyacentes y colocados a distancias x y $x + \Delta x$, respectivamente. La temperatura en uno de los planos al tiempo t esta dada por $T(x, y, t)$, la temperatura en un plano mas alejado estará dada por $T(x+\Delta x, y, t)$ y se parte de los principios físicos siguientes:

1.- La cantidad de calor ΔQ necesaria para elevar la temperatura T de un objeto de masa m en una cantidad ΔT es $mc\Delta T$, donde c es el calor específico del material usado.

2.- La cantidad de calor que fluye a través de un área por unidad de tiempo t es proporcional a la tasa de cambio de la temperatura con respecto a la distancia perpendicular al área:

$$\Delta Q/\Delta t = -KA\partial T/\partial x \quad (\text{A.1})$$

donde K es la conductividad térmica, la cual depende del material.

Así, el incremento de calor por unidad de volumen ΔQ , en una región está relacionado con el cambio de temperatura por:

$$\Delta Q = \rho c dT/dt \quad (\text{A.2})$$

donde ρ es la densidad del medio.

La ecuación de conducción de calor se puede ver como una consecuencia del principio de la conservación de la energía. Esta última se puede enunciar de la siguiente manera:

"La cantidad de energía que se le entrega a una cierta región, más la que allí se genera, es igual a la cantidad de energía que sale de dicha región, más la que almacena."

Así, el cambio de temperatura en el tiempo

$$[T(x,y,t+\Delta t)] - [T(x,y,t)] \quad (\text{A.3})$$

en una cierta región es igual a las contribuciones de temperatura por la absorción de la luz

$$[\Delta T_1(x,y,t)] \quad (\text{A.4})$$

más la conducción de temperaturas desde y hacia tejido adyacente

$$[\Delta T_c(x,y,t)] \quad (\text{A.5})$$

Lo anterior se puede expresar como:

$$T(x,y,t+\Delta t) - T(x,y,t) = \Delta T_1(x,y,t) + \Delta T_c(x,y,t) \quad (\text{A.6})$$

La intensidad del haz dentro del tejido está dada por:

$$I(x,y,t) = \begin{cases} I_0 \exp(-y/\sigma)^2 \exp(-\alpha x) & \text{cuando } 0 < t < t_p. \\ 0 & \text{otro caso.} \end{cases} \quad (\text{A.7})$$

donde I_0 es la intensidad inicial del láser, $\exp(-y/\sigma)^2$ es la distribución gaussiana del haz, en donde σ es el radio en el cual la intensidad del láser decae a $1/e$ ($I = I_0 e^{-1}$), $\exp(-\alpha x)$ es la ley de absorción de Beer-Lambert, en donde α es el coeficiente de absorción y t_p es el tiempo de irradiación.

La radiación que el tejido absorbe, genera una pequeña fuente de calor volumétrica, la cual está dada por:

$$-\partial/\partial x I(x,y,t) = S(x,y,t) \quad (\text{A.8})$$

Así se obtiene:

$$S(x,y) = \alpha I_0 \exp(-y/\sigma)^2 \exp(-\alpha x) \quad (\text{A.9})$$

A partir de la Ecs. (2), (4), para pequeñas Δt se obtiene :

$$\Delta T_1(x, y, t) = \Delta t Q / \rho c = \Delta t S(x, y) / \rho c \quad (\text{A.10})$$

$$\Delta T_1(x, y, t) = \Delta t \alpha I_0 \exp(-y/\sigma)^2 \exp(-\alpha x) \quad (\text{A.11})$$

Así la cantidad de calor que fluye en ambos planos esta dado por:

$$-KA \Delta t \partial T / \partial x \Big|_x \quad y \quad (\text{A.12})$$

$$-KA \Delta t \partial T / \partial x \Big|_{x+\Delta x} \quad (\text{A.13})$$

La cantidad neta de calor que se acumula en el volumen entre los dos planos es:

$$-KA \Delta t \partial T / \partial x \Big|_x - (-KA \Delta t \partial T / \partial x \Big|_{x+\Delta x}) = KA \Delta t (\partial T / \partial x \Big|_{x+\Delta x} - \partial T / \partial x \Big|_x) \quad (\text{A.14})$$

y por la ley 1 tenemos entonces:

$$KA \Delta t (\partial T / \partial x \Big|_{x+\Delta x} - \partial T / \partial x \Big|_x) = mc \Delta T = \rho A \Delta x c \Delta T \quad (\text{A.15})$$

Al dividir ambos lados por A , Δx y ΔT , y generalizando éste resultado para las variables x y y se obtiene:

$$\Delta T_0(x, y, t) = \Delta t \kappa \nabla^2 T(x, y, t) \quad (\text{A.16})$$

donde $\kappa = K/\rho c$ es la difusividad térmica del material.

Finalmente, de las Ec. (A.6), (A.11), (A.16), dividiendo entre Δt y haciendo que ΔT y Δt tiendan a cero se obtiene:

$$K \nabla^2 T(x, y, t) + S(x, y) = \rho c \partial / \partial t T(x, y, t) \quad (\text{A.17})$$

donde S está definido por la Ec. (A.9). La Ec. (A.17) es conocida como la ecuación de conducción de calor en dos dimensiones con una fuente.

A P E N D I C E B

SOLUCION A LA ECUACION DE CONDUCCION DE CALOR

METODO DE MALLAS

El método universal de resolución mediante aproximación de una amplia gama de ecuaciones diferenciales de la física matemática se conoce como método de las diferencias finitas, o método de *mallas*. Este método consiste en sustituir la región de los argumentos continuos de una función, por un conjunto finito (discreto) de puntos, llamados *nudos*. Dicha región se conoce con el nombre de *malla*. Las funciones de argumento discreto definidas en los nudos de la malla se llaman *funciones de malla*.

Las derivadas que figuren en una ecuación diferencial se sustituyen (se aproximan) por combinaciones lineales de valores de la función de malla en varios nudos de la red, para así, sustituir en la ecuación diferencial un sistema de ecuaciones algebraicas o *ecuaciones en diferencias*. Las condiciones iniciales y de frontera también son escritas en forma de diferencias para la función de malla.

La región de variación de los argumentos continuos (y, t) dado por $D = (0 \leq y \leq \ell, 0 \leq t \leq \mathcal{T})$, se le asocia la malla:

$$W_{h\tau} = \{(y_i = ih, t_j = j\tau), i = 0, 1, \dots, N, j = 0, 1, \dots, N_0\}$$

donde $hN = \ell$ y $\tau N_0 = \mathcal{T}$ y los nudos $y_i = ih, t_j = j\tau$ definen las coordenadas (y_i, t_j) en el rectángulo D . A las cantidades h y τ se les conoce como pasos en y y en t respectivamente. Si el tamaño de los pasos h y τ es constante para toda la región, se dice que la malla es regular (Tijonov et al 1980).

De esta forma, con los conceptos arriba mencionados, es posible resolver la ecuación de conducción de calor, en donde la coordenada y representa la posición y la coordenada t el tiempo, como se indica:

SOLUCION

La ecuación de conducción de calor homogénea esta dada por la siguiente expresión:

$$K \nabla^2 T(x, y, t) = \rho c \partial/\partial t T(x, y, t) \quad (B.1)$$

La ecuación de conducción de calor con una fuente de calor esta dada por:

$$K \nabla^2 T(x, y, t) + S(x, y) = \rho c \partial/\partial t T(x, y, t) \quad (B.2)$$

Donde $S(x, y)$ esta dada por:

$$S(x, y) = \alpha I_0 \exp(-\alpha x) \exp[-(y/\sigma)^2] \quad (B.3)$$

Se ha propuesto la Ecuación de Conducción de Calor Ec.(B.2) en coordenadas rectangulares y no en coordenadas cilíndricas, como era de esperarse, debido a que, las condiciones a la frontera en éste tipo de sistema, salen de manera natural, considerando que lejos del haz del láser, la temperatura del sistema no cambia. De otra forma, para la solución en coordenadas cilíndricas, habría que implantar una condición a la frontera justo en el centro del sistema (donde incide el haz láser), lo cual sólo complica las cosas pues en esa región, la temperatura es una función del tiempo. Se espera que las soluciones que se encuentren en uno u otro sistema no difieran mucho de los resultados que se esperan, dadas las simplificaciones que se están tomando en cuenta para el modelo.

Para encontrar la solución a la Ec.(2) se propone la siguiente función:

$$T(x, y, t) = T_1(y, t) \exp(-\alpha x) \quad (B.4)$$

Al sustituir dicha función en la Ec.(B.2) se obtiene:

$$K \alpha^2 \exp(-\alpha x) T_1(y, t) + K \alpha^2 \exp(-\alpha x) \nabla^2 T_1(y, t) + \alpha I_0 \exp(-\alpha x) \exp[-(y/\sigma)^2] = \rho c \partial/\partial t T_1(y, t) \exp(-\alpha x) \quad (B.5)$$

lo cual permite eliminar la dependencia en x , para obtener una ecuación de conducción de calor modificada:

$$K \alpha^2 T_1(y, t) + K \nabla^2 T_1(y, t) + \alpha I_0 \exp[-(y/\sigma)^2] = \rho c \partial T_1 / \partial t \quad (\text{B.6})$$

Las condiciones iniciales y de frontera son:

$$\text{Condición inicial:} \quad T_1(y, 0) = 0 \quad 0 < t < T$$

$$\text{Condiciones de frontera:} \quad T_1(0, t) = 0 \quad 0 < y < L$$

$$T_1(L, t) = 0$$

donde T es el tiempo de irradiación y L es la longitud del tejido. Cabe mencionar que para obtener la temperatura en zonas internas del tejido, o lo que es lo mismo, la solución a la ecuación B.2, hay que multiplicar la solución que se obtiene al resolver la ecuación B.6, con sus respectivas condiciones iniciales y de frontera, por el factor $\exp(-\alpha x)$, tal y como lo indica la ecuación B.4., donde α es el coeficiente de absorción del tejido a considerar y x es la profundidad a la cual se quiere conocer la temperatura.

Para facilitar la expresión anterior, se suprime en lo que sigue el subíndice 1, y se escriben los siguientes términos:

$$A_1 = \kappa \alpha,$$

$$A_2 = \kappa,$$

$$A_3 = \alpha I_0 / \rho c,$$

$$B = (1/\sigma)^2$$

La solución a la Ec. (6) se obtiene mediante el método de Crank-Nicolson.

Se integra desde t hasta $t + \Delta t$ mediante el método de los trapecios, el cual permite obtener la siguiente expresión:

$$T(y, t+\Delta t) - T(y, t) = A_1 \{T(y, t+\Delta t) + T(y, t)\} \Delta t/2 + A_2 v^2 \{T(y, t+\Delta t) + T(y, t)\} \Delta t/2 + A_3 \exp(B y^2) \Delta t \quad (B.7)$$

Al agrupar se obtiene:

$$T(y, t+\Delta t) - A_1 T(y, t+\Delta t) \Delta t/2 - A_2 v^2 T(y, t+\Delta t) \Delta t/2 = T(y, t) + A_1 T(y, t) \Delta t/2 + A_2 v^2 T(y, t) \Delta t/2 + A_3 \Delta t \exp(B y^2) \quad (B.8)$$

Se usa el método de las diferencias finitas para eliminar las derivadas tal que:

$$T(y, t+\Delta t) - T(y, t+\Delta t) \Delta t A_1/2 - [T(y+\Delta y, t+\Delta t) - 2T(y, t+\Delta t) + T(y-\Delta y, t+\Delta t)] \Delta t A_2/2\Delta y^2 = T(y, t) + T(y, t) \Delta t A_1/2 + [T(y+\Delta y, t) - 2T(y, t) + T(y-\Delta y, t)] \Delta t A_2/2\Delta y^2 + A_3 \Delta t \exp(B y^2) \quad (B.9)$$

Lo anterior se puede reescribir como:

$$T_j(t+\Delta t) - T_j(t+\Delta t) A_1 \Delta t/2 - [T_{j+1}(t+\Delta t) - 2 T_j(t+\Delta t) + T_{j-1}(t+\Delta t)] A_2 \Delta t/2\Delta y^2 = T_j(t) + T_j(t) A_1 \Delta t/2 + [T_{j+1}(t) - 2T_j(t) + T_{j-1}(t)] A_2 \Delta t/2\Delta y^2 + A_3 \Delta t \exp(B y_j^2) \quad (B.10)$$

Al factorizar se tiene:

$$T_j(t+\Delta t) [1 - A_1 \Delta t/2 + A_2 \Delta t/\Delta y^2] - A_2 \Delta t/2\Delta y^2 T_{j+1}(t+\Delta t) - A_2 \Delta t/2\Delta y^2 T_{j-1}(t+\Delta t) = T_j(t) [1 + A_1 \Delta t/2 - A_2 \Delta t/\Delta y^2] + A_2 \Delta t/2\Delta y^2 T_{j+1}(t) + A_2 \Delta t/2\Delta y^2 T_{j-1}(t) + A_3 \Delta t \exp(B y_j^2) \quad (B.11)$$

Sea:

$$F1 = A_2 \Delta t / 2 \Delta y^2$$

$$F2 = A_1 \Delta t / 2$$

$$F3 = A_3 \Delta t$$

la Ec. (15) se reescribe como:

$$\begin{aligned} T_j(t+\Delta t) [1 - F2 + 2F1] - F1 T_{j+1}(t+\Delta t) - F1 T_{j-1}(t+\Delta t) = \\ T_j(t) [1 + F2 - 2F1] + F1 T_{j+1}(t) + \\ F1 T_{j-1}(t) + F3 \exp(B Y_j^2) \end{aligned} \quad (B.12)$$

Al dividir entre F1 se obtiene:

$$\begin{aligned} T_j(t+\Delta t) [1 - F2 + 2F1] / F1 - T_{j+1}(t+\Delta t) - T_{j-1}(t+\Delta t) = \\ T_j(t) [1 + F2 - 2F1] / F1 + T_{j+1}(t) + \\ T_{j-1}(t) + F3/F1 \exp(B Y_j^2) \end{aligned} \quad (B.13)$$

Sea ahora:

$$F4 = [1 - F2 + 2F1]$$

$$F5 = 2 - F4$$

se obtiene:

$$\begin{aligned} T_j(t+\Delta t) F4 / F1 - T_{j+1}(t+\Delta t) - T_{j-1}(t+\Delta t) = \\ T_j(t) F5 / F1 + T_{j+1}(t) + T_{j-1}(t) + F3 / F1 \exp(B Y_j^2) \end{aligned} \quad (B.14)$$

finalmente se reescribe:

$$F6 = F4 / F1$$

$$F7 = F5 / F1$$

$$F8 = F3 / F1$$

para obtener:

$$T_j(t+\Delta t)F6 - T_{j+1}(t+\Delta t) - T_{j-1}(t+\Delta t) = T_j(t)F7 + T_{j+1}(t) + T_{j-1}(t) + F8 \exp(B y_j^2) \quad (B.15)$$

La Ec.(18) nos define un sistema matricial dado por:

$$\begin{pmatrix} F6 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ -1 & F6 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & F6 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1 & F6 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & & & & & & & & & & & & & \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & F6 & -1 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & & & & & & & & & & & & & \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & -1 & F6 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} T_1(t+\Delta t) \\ T_2(t+\Delta t) \\ T_3(t+\Delta t) \\ T_4(t+\Delta t) \\ \vdots \\ T_j(t+\Delta t) \\ \vdots \\ T_n(t+\Delta t) \end{pmatrix} =$$

$$\begin{pmatrix} F7T_1(t) + T_2(t) + F8\exp(By_1^2) \\ T_1(t) + F7T_2(t) + T_3(t) + F8\exp(By_2^2) \\ T_2(t) + F7T_3(t) + T_4(t) + F8\exp(By_3^2) \\ T_3(t) + F7T_4(t) + T_5(t) + F8\exp(By_4^2) \\ \vdots \\ T_{j-1}(t) + F7T_j(t) + T_{j+1}(t) + F8\exp(By_j^2) \\ \vdots \\ T_{n-1}(t) + F7T_n(t) + F8\exp(By_n^2) \end{pmatrix}$$

Las matrices aqui definidas representan un sistema tridiagonal lineal y es resuelto mediante el método de Crout. (Richard, L. et al, 1985).

A P E N D I C E C

ALGORITMO COMPUTACIONAL

En este apéndice se explica muy brevemente el programa para la diagonalización de la matriz tridiagonal que resulta de resolver la ecuación de conducción de calor mediante métodos numéricos (ver Apéndice B). Al final se muestra el algoritmo realizado en lenguaje Fortran del programa diagonalizador.

El algoritmo principia pidiendo los datos de entrada: número de pasos en la posición tamaño del tejido, tamaño del paso y número de pasos en el tiempo, la difusividad térmica del tejido (κ), la temperatura inicial de éste, el radio del haz láser, la densidad de potencia con la que el haz incide sobre el tejido, la absorción de la luz en ese tejido y la capacidad calorífica de éste. Después, se dan las condiciones iniciales y de frontera.

En seguida se calculan todas las constantes involucradas en la matriz tridiagonal F6, F7 y F8 (ver Ec. B.15).

El sistema matricial es ahora resuelto por el método de Crout, en el cual, la matriz tridiagonal es factorizada por la multiplicación de dos matrices, una de las cuales tiene a los elementos bajo la diagonal iguales a cero, y en la otra a los elementos sobre la diagonal son igual a cero.

El resultado es así calculado para cada paso en el tiempo, de manera recursiva, es decir, el primer resultado sirve como condición inicial para el segundo, el segundo para el tercero, etc. hasta que los pasos en el tiempo sumen el tiempo total de irradiación, indicado al principio del programa.

El algoritmo es como sigue:

PROGRAMA DE LA SOLUCION A LA ECUACION DE CONDUCCION DE CALOR

```

REAL*4 V(512),Z(512),W(512),L(512),S(512)
READ(*,*) NY,YMAX,NT,T
READ(*,*) RK,TE1,RAFUEN,POTEN,ALFA,RO
C LA TEMP. INICIAL = TEMP. EN EXTREMOS = 0, con fuente GAUSSIANA
C ESTE ES EL PROBLEMA FISICO.
WRITE(*,*) NY,YMAX,NT,T
WRITE(*,*) RK,TE1,RAFUEN,POTEN,ALFA,RO
Y=YMAX*2/NY
A1=(ALFA*POTEN*T)/RO
A2=RK
A3=RK*ALFA*ALFA
F1=(A2*T)/(Y*Y)
F2=A3*T
W(NY)=0
F4=(F1-F2)
G=RAFUEN*RAFUEN
GA=-YMAX
DO 10 I=1,NY-1
GA=GA+Y
GA2=(GA*GA)/G
S(I)=A1*EXP(-GA2)
W(I)=TE1
10 CONTINUE
L(1)=1+F4
V(1)=(-F1)/(2*L(1))
DO 12 I=2,NY-2
L(I)=1+F4+((F1*V(I-1))/2)
V(I)=-F1/(2*L(I))
12 CONTINUE
L(NY-1)=1+F4+((F1*V(NY-2))/2)
DO 14 J=1,NT
TE=J*T
Z(1)=((1-F4)*(W(1)+S(1))+(F1/2)*(W(2)+S(2)))/L(1)
DO 16 I=2,NY-1
A=1-F4
B=F1/2
Z(I)=(A*(W(I)+S(I))+B*(W(I+1)+S(I+1)+W(I-1)+S(I-1)+Z(I-1)))/L(I)
16 CONTINUE
W(NY-1)=Z(NY-1)
DO 18 I=1,NY-2
W(NY-1-I)=Z(NY-1-I)-(V(NY-1-I)*W(NY-I))
18 CONTINUE
PRINT *,TE,' SEGUNDOS'
PRINT *,NY-1
DO 21 I=1,NY-1
X=I*Y
PRINT *,X,W(I)
21 CONTINUE
14 CONTINUE
END

```

A:\GRAFTES>

A P E N D I C E D

TABLAS Y FIGURAS

TEMPERATURA EN °C	EFECTO EN EL TEJIDO
< 43	no hay efecto.
43-45	mortalidad celular si hay cambios conformacionales en las células.
50	reducción de la actividad enzimática.
52	edemas y cambios en enzimas.
60	desnaturalización proteínica, coagulación.
80	permeabilización de las membranas celulares, desnaturalización de colágenos, carbonización de tejido.
100-300	vaporización resequead.
> 300	Pirólisis vaporización del tejido sólido.

Tabla 1.- Efectos de la temperatura sobre tejido orgánico. (Grandolfo.A.R. et al, 1991).

Figura 1

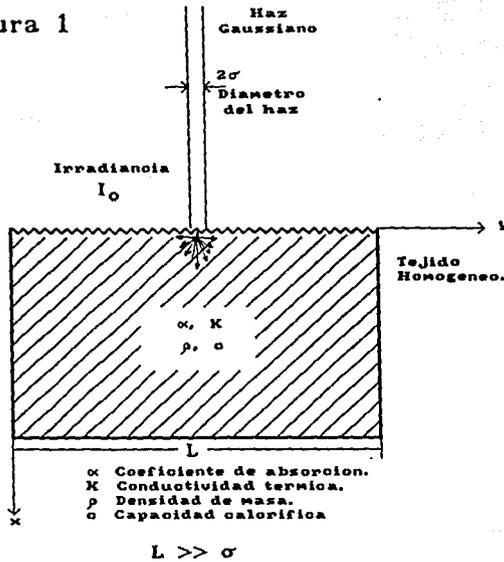


Figura 1.- Figura que ilustra los parámetros del tejido.

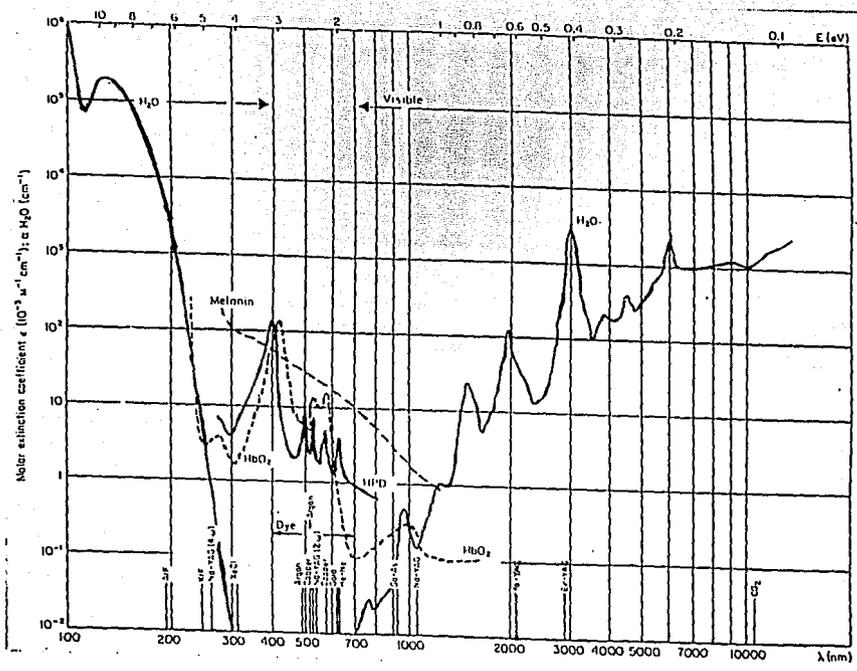


Figura 2.- Curvas de Absorción de varios cromoforos biológicos. (Svanberg, S., 1992).



Figura 3.- Cortes histológicos que muestran el daño producido por la irradiación continua de un láser de argón sobre 2 segmentos de arteria aterosclerosa. En ambas se aprecia la lesión térmica producida: Carbonización, vacuolización, necrosis y desnaturalización del tejido. a) Corte longitudinal, b) Corte transversal.



Figura 4.- Microscopía electrónica y de barrido que muestra la lesión térmica producida por la irradiación continua de un láser de argón sobre una arteria aterosclerosa. En la figura a) se aprecia la formación de un cráter principal y dos lesiones satélites. En la figura b) se muestra, en el fondo del cráter principal, la lesión térmica producida en donde se puede apreciar fusión y coagulación.

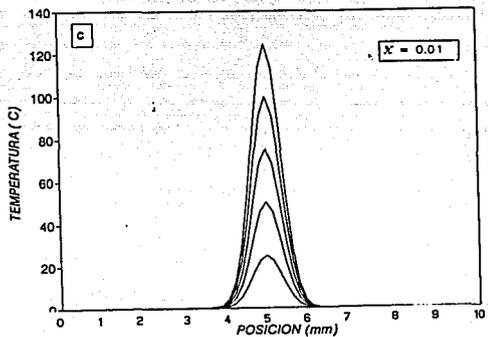
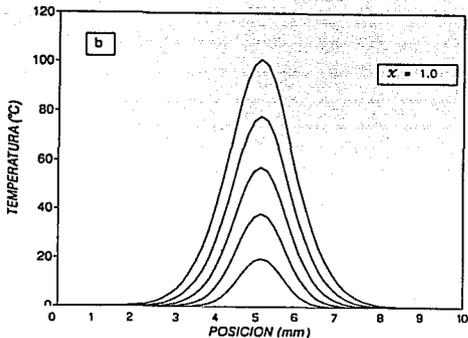
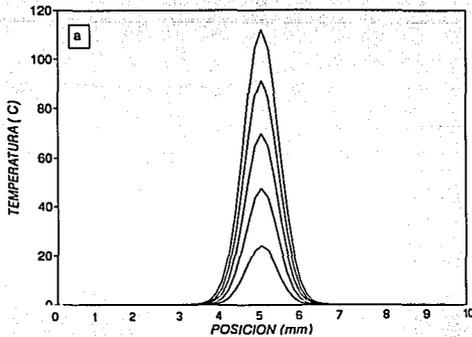
A P E N D I C E E

GRAFICAS

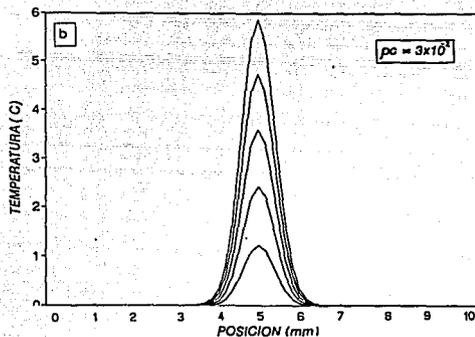
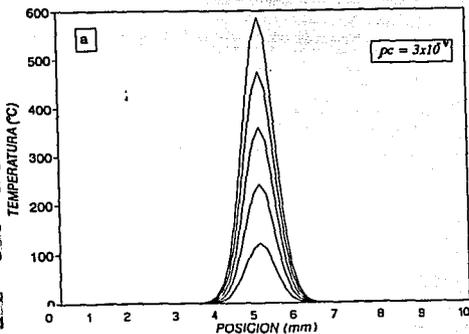
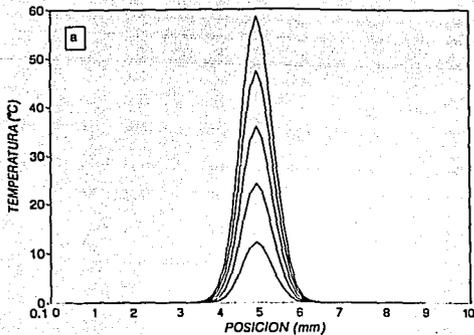
Los datos que a continuación se listan corresponden a los valores (tomados de las referencias) con los cuales se obtiene la gráfica patrón (Gráfica 1a) con la cual se comparan todos las demás. Para cada serie de gráficas se hizo variar una de las constantes, según se indique en cada una de ellas. Todos los parámetros de esta gráfica, son los parámetros típicos que se pueden encontrar para tejido orgánico y para la emisión de un láser de argón. Los parámetros se listan a continuación:

Tamaño del tejido	10 mm
Número de divisiones	64
paso en la posición	10/64
κ Difusividad Térmica	0.1 mm ² /seg
c Capacidad Calorífica	3.96x10 ⁻³ J/g °C
ρ Densidad Volumétrica	1 g/mm ³
K Conductividad Térmica	(0.1)x(3.96x10 ⁻³) (1) J/mm seg °C
α Coeficiente de Absorción	1 mm ⁻¹
σ Radio del haz láser	0.5 mm
I ₀ Irradiancia inicial	1 W/mm ²

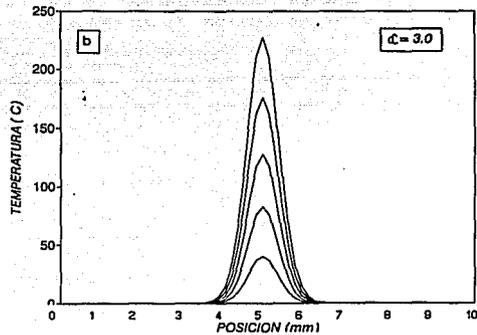
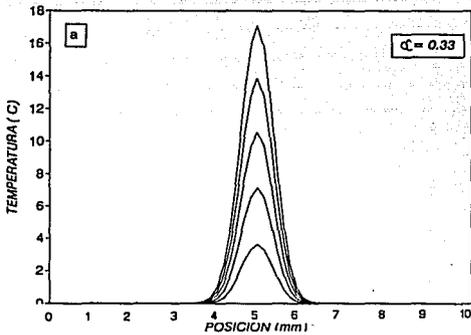
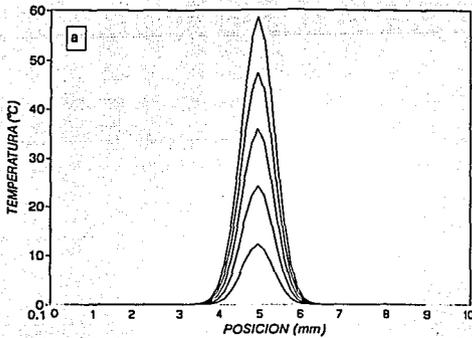
Los tiempos de irradiación están especificados en cada gráfica. En ella se señalan los pasos en el tiempo para cada curva, empezando siempre por la de menor tamaño.



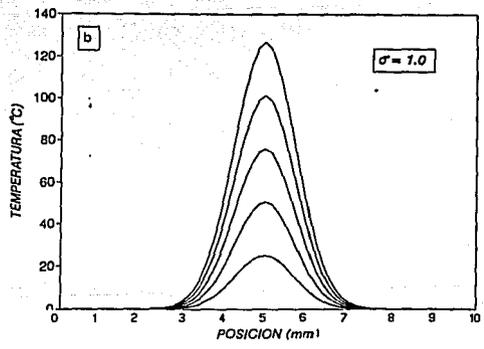
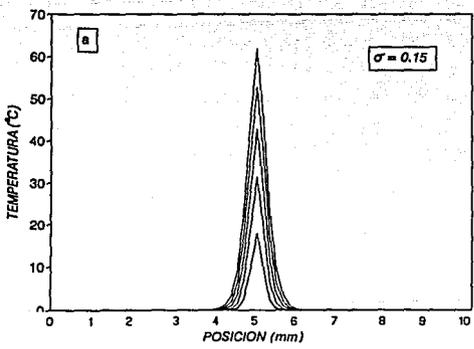
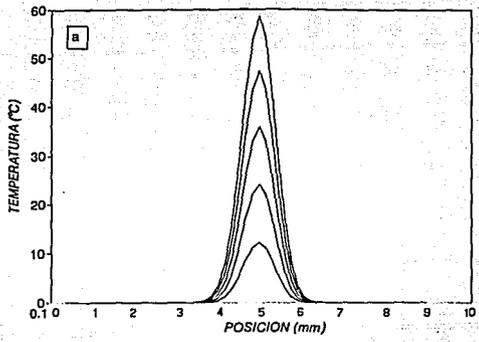
Gráfica 1.- Se muestra el cálculo de la distribución de temperatura en el modelo del tejido orgánico homogéneo, como función de la difusividad térmica del tejido. Las demás constantes están citadas al principio del Apéndice E. la) $K=0.1\text{mm}^2/\text{seg}$, lb) $K=1\text{mm}^2/\text{seg}$, lc) $K=0.01\text{mm}^2/\text{seg}$. El paso en el tiempo t para cada curva es de 0.1seg.



Gráfica 2.- Se muestra el cálculo de la distribución de temperatura en el modelo del tejido orgánico homogéneo, como función de la capacidad térmica del tejido. Las demás constantes están citadas al principio del Apéndice E. 1a) $\rho c = 3.96 \times 10^{-3} \text{ J/mm}^3 \text{ } ^\circ\text{C}$, 2a) $\rho c = 3.96 \times 10^{-4} \text{ J/mm}^3 \text{ } ^\circ\text{C}$, 2b) $\rho c = 3.96 \times 10^{-2} \text{ J/mm}^3 \text{ } ^\circ\text{C}$. El paso en el tiempo para cada curva es de 0.05seg.

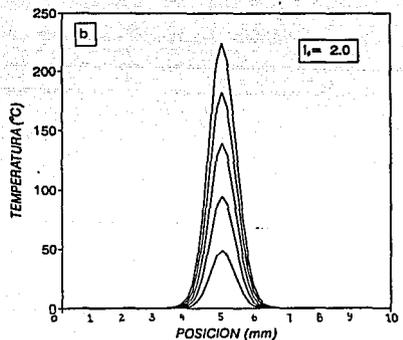
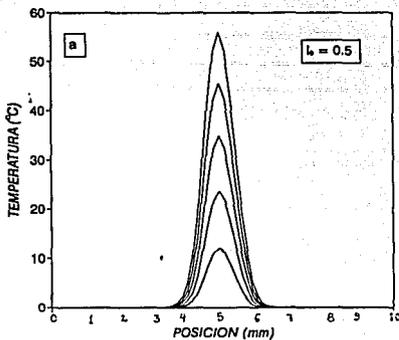
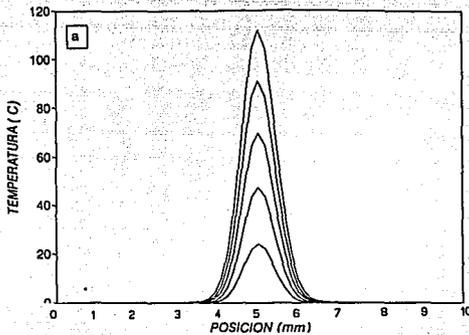


Gráfica 3.- Se muestra el cálculo de la distribución de temperatura en el modelo del tejido orgánico homogéneo, como función del coeficiente de absorción del tejido. Las demás constantes están citadas al principio del Apéndice E. 1a) $\alpha=1\text{mm}^{-1}$, 3a) $\alpha=0.33\text{mm}^{-1}$, 3b) $\alpha=3\text{mm}^{-1}$. El paso en el tiempo t para cada curva es de 0.05seg.

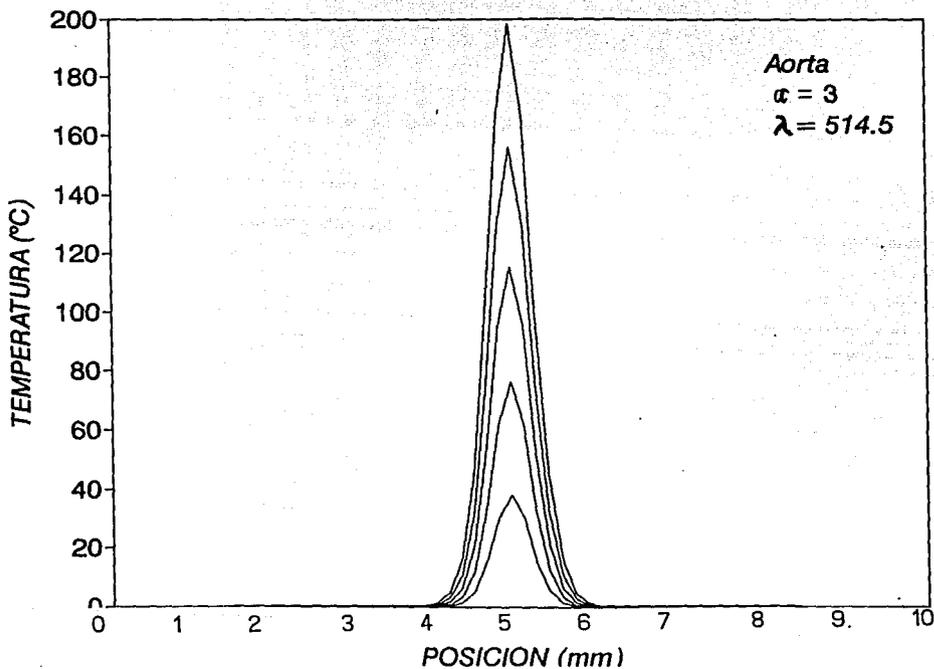


Gráfica 4.- Se muestra el cálculo de la distribución de temperatura en el modelo del tejido orgánico homogéneo, como función del radio del haz del láser. Las demás constantes están citadas al principio del Apéndice E. la) $\sigma=0.5\text{mm}$ 4a) $\sigma=0.150\text{mm}$, 4b) $\sigma=1\text{mm}$. El paso en el tiempo t para cada curva es de 0.05seg .

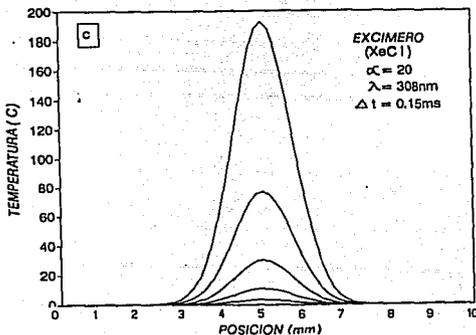
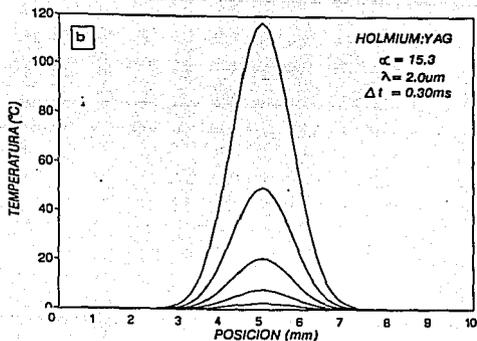
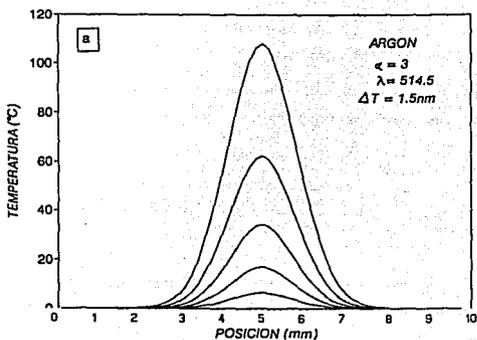
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA



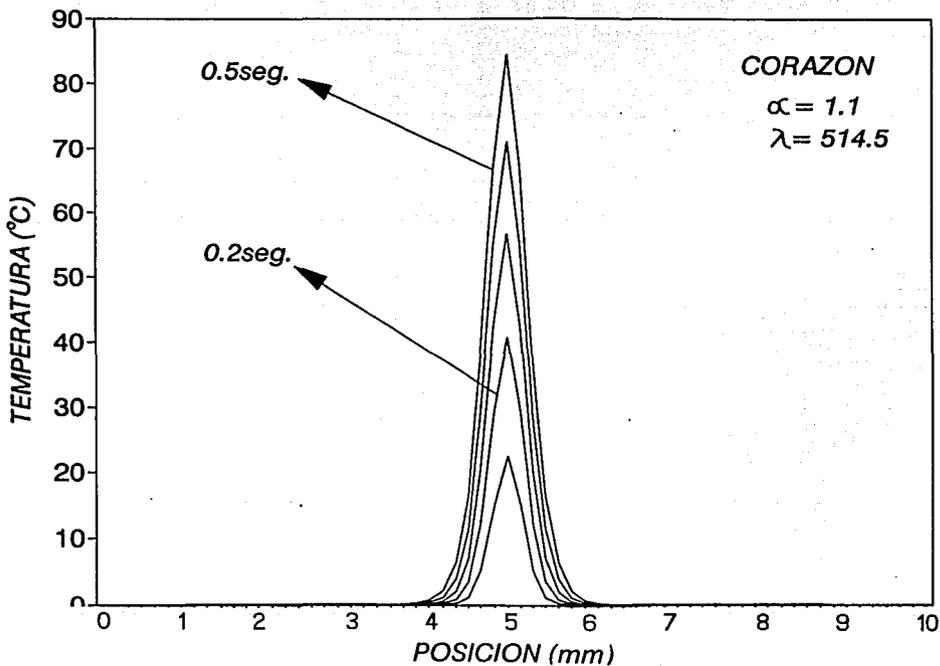
Gráfica 5.- Se muestra el cálculo de la distribución de temperatura en el modelo del tejido orgánico homogéneo, como función del radio del haz del láser. Las demás constantes están citadas al principio del Apéndice E. 1a) $I_0=1W/mm^2$, 5a) $I_0=0.5W/mm^2$ 5b) $I_0=2W/mm^2$. El paso en el tiempo t para cada curva es de 0.1seg.



Gráfica 6.- Cálculo del efecto de la irradiación del láser de argón sobre una aorta con poco contenido de calcio. Las demás constantes están citadas en la sección 3.3. El paso en el tiempo para cada curva es de 0.1seg.



Gráfica 7.- Cálculo del efecto de la irradiación láser sobre una aorta con gran contenido de calcio. Las demás constantes están citadas en la sección 3.3. Los láseres que se simulan son los de: 7a) Argón, $\alpha = 3 \text{ mm}^{-1}$, $\Delta t = 1.5 \text{ ns}$, 7b) Holmium:YAG, $\alpha = 15.33 \text{ mm}^{-1}$, $\Delta t = 0.3 \text{ ms}$ y 7c) XeCl (excímero), $\alpha = 20 \text{ mm}^{-1}$, $\Delta t = 0.15 \text{ ms}$.



Gráfica 8.- Cálculo del efecto de la irradiación del láser de argón sobre corazón. Las demás constantes están citadas en la sección 3.3. El paso en el tiempo para cada curva es de 0.1seg.

A P E N D I C E E

GLOSARIO.

- ABLACION:** Extirpación de una parte. Amputación. Desprendimiento.
- ANGIOGRAFIA:** Radiografía de los vasos sanguíneos.
- ANTEROGRAFO:** Que se mueve o se extiende hacia adelante.
- ARRITMIA:** Alteración de un ritmo, especialmente de los latidos cardíacos.
- ARRITMIA SINUSAL:** Irregularidad del latido cardíaco debido a interferencias en los impulsos originados en el nudo senoauricular.
- ARTERIA:** Cualquiera de los conductos membranas o vasos sanguíneos, de ramificaciones divergentes que distribuyen por el organismo la sangre expedida de las cavidades ventriculares del corazón.
- ARTERIOESCLEROSIS:** Dureza y engrosamiento anormales de las paredes arteriales, resultado de su inflamación crónica, especialmente de la capa interna de la arteria, con tendencia a la obliteración del vaso.
- ATEROESCLEROSIS:** Forma la más común de la arterioesclerosis, caracterizada anatómicamente por el depósito de materia lipóide en la capa interna de las arterias.
- ATEROMA:** Quiste sebáceo.
- CARDIACO (Cardiaco o cardíaco):** Relativo al corazón.
- CARDIOPATIA:** Terminología general para las enfermedades del corazón.
- CARDIOVASCULAR:** Relativo al corazón y a vasos sanguíneos en general.
- CATETER:** Instrumento tubular quirúrgico para el desagüe de líquidos o para distender un paso o conducto.
- CELULA:** Unidad atomofuncional de vida, capaz de autorregularse.

COAGULACION: Transformación de un sólido a gel. Proceso bioquímico que provoca que las proteínas solubles del plasma se agreguen formando una malla de fibras reticulares en la cual quedan atrapados los eritrocitos y elementos formes de la sangre, en estado gel.

COLESTEROL: El mas importante esteroide amina ($C_{27}H_{46}O$). Se encuentra en el plasma sanguíneo en una proporción de unos 2g% de los cuales el 70% se halla esterificado con ácidos grasos y unido a proteínas.

CRIOTERAPIA: Crioterapia: Empleo terapéutico del frío.

CROMOFORO: Grupo químico cuya presencia da un color determinado a un compuesto y que se une con otros ciertos grupos para formar colorantes.

DESNATURALIZACION: Pérdidas de las propiedades químicas y físicas propias de las proteínas, por la acción de agentes llamados desnaturizantes.

DETRITUS: Restos o residuos de un cuerpo desorganizado.

EDEMA: Acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido debido a diversas causas. La incazón producida se caracteriza por conservar la huella de la presión del dedo.

ENDOCARDIO: Membrana endotelial que tapiza el interior de las cavidades cardíacas y las válvulas.

ENZIMAS: Son catalizadores capaces de provocar un incremento de la velocidad de las reacciones químicas específicas, sin que se consuman en éste proceso.

ESCLEROSIS: Endurecimiento o induración morbosa de los tejidos, consecutiva a la inflamación.

ESTENOSIS: Estrechez patológica congénita o accidental de un orificio o conducto.

ESTRIAS: Línea más oscura que las partes próximas, que resulta de la yuxtaposición de fibras o elementos anatómicos.

FULGURACION: Conjunto de efectos producidos por un rayo sobre el hombre o los animales.

FULGURANTE: Que aparece y desaparece con la rapidz de un relámpago.

HEMO: Forma prefija del griego *Haima*, sangre.

HEMOGLOBINA: Materia colorante que contiene el hierro de la sangre; sustancia cristalina de color rojo y composición compleja, que consta principalmente de una proteína, globina, combinada con la hematina. Se encarga del transporte de oxígeno.

HIPOXIA: Oxigenación deficiente.

HISTOLOGIA: Estudio de la composición y estructura microscópica de los tejidos orgánicos.

ISQUEMIA: Detención de la circulación arterial en una parte, y estado consecutivo de la misma.

LEPIDICA: Relativo a escamas o escamoso; término para denominar los tejidos de cubierta caracterizados por la ausencia de un estroma conjuntiva definida entre las células.

LUMEN: Luz (diámetro) de un vaso o conducto. // *Opt.* Unidad de medición de la luz.

MIOCERDIO: Porción muscular del corazón.

NECROSIS: Muerte celular con evidencia celular (histológica).

NUDO SENOAURICULAR O SINUSAL: Colección bien definidas en la unión de la vena cava superior con la aurícula, lugar de origen del ritmo normal del corazón.

PERCUTANEA: Practicado por ó a través de la piel.

PROTEINA: Macromolécula compuesta de una o mas cadenas polipeptidas cada una de las cuales posee una secuencia de aminoácidos y un peso molecular específicos.

PROTRUSION: Avanzamiento anormal, de una parte, tumor u órgano por aumento de volumen.

REESTENOSIS: Reinsidencia de la estenosis.

RITMO SINUSAL: Ritmo cardiaco normal originado en el nudo seno auricular.

TROMBO: Cuágulo sanguíneo en el interior de un vaso que permanece en el punto de su formación.

VENTRICULO -del corazón: Cada una de las dos cavidades inferiores del corazón, que reciben la sangre de las aurículas y la envían por la arteria pulmonar a los pulmones y por la aorta a todo el cuerpo.

B I B L I O G R A F I A

Carranza, J., Transmisión de la Radiación de un láser de Argón a través de Fibras Ópticas para Aplicaciones en Medicina. Tesis de licenciatura, Facultad de Ciencias, UNAM. (1990).

Choy, D.S.J., Stertz, S., Rotterdam, H.S., Bruno, M.S. *Laser coronary angioplasty: Experience with nine cadaver hearts.* Am J Cardiol 30, 1209-1211, (1982).

Decker-Dunn, D., Christensen, D., Mackie, W., Fox, J., Vincent, M., *Optothermal mathematical model and experimental studies for laser irradiation of arteries in the presence of blood flow.* Appl Opt 28, 2263-2272, (1989).

De la Lata, M., Silva, E., Valero, G., Ortega, R., Carranza, J., Velez, M., Monteverde, C., Nava, G., Ponce, L. *Efectos in vitro de la radiación del láser de argón en aorta sana y aterosclerosa.* Arch. Inst. Cardiol. Mex 60, 521-528, (1990).

Grandolfo, M., Rindi, A., Sliney, D.H., *Light, Lasers and Synchrotron Radiation. A Health Risk Assessment.* Vol.4. Plenum, New York, (1991).

Handbook of Chemistry and Physics, (1991).

Hecht, E., Zajac, A., *Optics,* Addison Wesley, USA, (1974).

Jenkins,R.D., Spears,J.R., *Laser ballon angioplasty. A new approach to abrupt coronary occlusion and chronic restenosis.* Charles A. Dana Research Institute, Harvard-Thorndike Laboratory of Beth Israel Hospital, Boston, MA 81 (3 Suppl.) P.IV101-8. (1990).

Lee,G., Chan,M.C., Ikeda,R.M., Rink,J.L., Dukich,J., Peterson,L., Lee,K.K., Reis,R.L., Mason,D.T., *Applicability of laser to assist coronary ballon angioplasty.* Am Heart J 110, 1233-1236, (1985).

Martellucci,S., Chester,A.N. *Laser Photobiology and Medicine.* Vol.22, Plenum, New York, (1983).

Martínez-Ríos,M.A., *Cateterismo Cardíaco, Diagnóstico y Tratamiento de las Cardiopatías.* Trillas, México (1991).

McCowan,T.C., Ferris,E.J., Barnes,R.W., Baker,M.L., *Laser thermal angioplasty for the treatment of obstruction of the distal superficial femoral or popliteal arteries.* AJR 150, 1169-1173 (1988).

Müller,G., Dörschel,K., Kar,H., *Biophysics of the photoablation process.* Lasers Med Sci 6, 241-254, (1991).

Oeff,M., Hug,B., Müller,G., *Transcatheter laser photocoagulation for treatment of cardiac arrhythmias.* Lasers Med Sci 6, 355-361, (1991).

Ortega,R., Loza,P., Garcés,V., Nogueira,A., Ruesga,E., Valero,G., *Efectos Fototérmicos de la interacción de la radiación láser con el*

Saksena,S., Hussain,M.S., Gielchinsky,I., Gadhoke,M., Pantopoulos,D.
*Intraoperative mapping-guided argon laser ablation of malignant
ventricular tachycardia.* Am J Cardiol 59, 78-83, (1987).

Salimbeni,R. *Lasers systems for cardiovascular applications.* Lasers in
Med and Sci 6, 255-259, (1991).

Svanberg,S. *Atomic and Molecular Spectroscopy. Basic Aspects and
Practical Applications.* Springer Series on Atoms and Plasmas.
Springer, Berlin. Heidelberg, (1992).

Svenson,R.H., Gallagher,J.J., Selle,J.G., Zimmern,S.H., Fedor,J.M.,
Robicsek.F., *Neodymium YAG: laser fotocoagulation: a successful new
map-guided technique for the intraoperative ablation of ventricular
tachycardia.* Therapy and prevention 76, 1319-1328, (1987).

Tijonov,A.N., Samarsky,A.A., *Ecuaciones de la Física Matemática.*
Segunda Edición, Edit. Mir. Moscú, (1980).

Treviño,C.G., Carranza,J., Ortega,R., *Diseño y construcción de un
acoplador láser-fibra óptica.* Instrumentación y Desarrollo 3 33-37,
(1991).

Van Wylen, G. J. y Sonntag, R. E., *Fundamentos de Termodi.* Limusa
México, (1983).

Wai-Fung,Ch., Scott,A.P., Welch,A.J., A Review of the Optical Properties of biological tissue. IEEE J Quant Elect 26, 2166-2185, (1990).

Welch,A.J., Motamedi,M., Rastegar,S., LeCarpentier,G.L., Jansen,D., Laser thermal ablation. (Review Article). Photochem Photobiol 53, 815-823, (1991).