



Universidad Politécnica de Tulancingo

Dirección de Investigación y Posgrado

Obtención de los parámetros fisiológicos de la piel, mediante espectroscopía de reflexión difusa

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN COMPUTACIÓN ÓPTICA**

PRESENTA

Ing. Carolina de Montserrat Cabrera Cortés

Directores de Tesis

Dra. Margarita Cunill Rodríguez

Dr. José Alberto Delgado Atencio

Tulancingo, Hgo. Septiembre 2020



**DIRECCIÓN DE
INVESTIGACIÓN
Y POSGRADO**

Resumen

La piel es una estructura estratificada diseñada para proteger el organismo humano contra los agentes externos, tales como las infecciones, la radiación ultravioleta, el calor, entre otros. Ella está dividida en tres capas principales: epidermis, dermis e hipodermis. La pigmentación en la piel es producida por los melanocitos, células que en condiciones normales, se encuentran en la capa basal de la epidermis. Dentro de estas células se hallan los melanosomas, orgánulos que producen a la melanina, pigmento que determina el color de la piel humana.

Es un hecho fundamentado que el color de la piel está genéticamente determinado por la cantidad de gránulos de melanina, y por la forma y tamaño de los melanosomas, siendo ellos fuertemente dependientes de la raza humana.

Uno de los objetivos fundamentales de este proyecto de tesis es poder determinar el contenido de melanina de los nevos (o lunares comunes) debido a que ellos son lesiones benignas de la piel que pueden ser semejantes, en su fase inicial de crecimiento, con uno de los tipos de cáncer de piel más letales, el melanoma maligno.

La implementación de técnicas ópticas no invasivas y económicas para el diagnóstico y tratamiento de diversas patologías, es apremiante. Una de las herramientas más consolidadas en este ámbito es la espectroscopia de reflexión difusa (ERD) la cual se ha utilizado ampliamente para investigar el estado metabólico y la estructura de distintos tipos de tejidos biológicos con fines de diagnóstico. Una de las formas más simples de su implementación consiste en colocar una sonda conformada por dos fibras ópticas, una de ellas es la encargada de emitir luz sobre el tejido, por ejemplo la piel, y una vez que ocurre el proceso de interacción de la luz con el tejido biológico, la otra fibra se encarga de coleccionar la luz reflejada difusamente. Posteriormente, a partir de los espectros medidos mediante un espectrómetro óptico, y haciendo uso de un modelo matemático (analítico u estocástico) y herramientas computacionales, es posible calcular las propiedades fisiológicas de la piel sana y lesionada.

Este proyecto de tesis servirá como fundamento para comprender mejor la distribución de la melanina en lunares muy pequeños de la piel en comparación con los sitios sanos y su correlación con el fototipo de piel.

Abstract

The skin is a stratified structure designed to protect the human body against external agents, such as infections, ultraviolet radiation, heat, among others. The skin has three main layers: epidermis, dermis, and hypodermis. The skin pigmentation is produced by melanocytes, which in normal conditions are found in the basal layer of the epidermis. In these cells, there are the melanosomes, organelles that produce melanin, which determines the color of the human skin.

A fundamented fact is that the skin color is genetically determined by the number of melanin granules, and by the shape and size of the melanosomes, which are strongly dependent on the human race.

One of the fundamental objectives of this thesis project is to be able to determine the melanin content on nevi (moles) which are benign skin lesions that can look similar, in their initial phase, to one of the most deadliest types of skin cancer, malignant melanoma.

The implementation of economic and non-invasive optical techniques for diagnosis and treatment of several pathology is urgent. One of the most consolidated tools in this field is diffuse reflectance spectroscopy (DRS) which has been widely used to investigate the metabolic state and the structure of different types of biological tissues for diagnostic. One of the simplest ways of the implement of the DRS is to place the two optical fibers probe, in which one of them emits light over the tissue, and once this process occurs the light interaction with the biological tissue, the other fiber collects the diffuse reflected light. After that, from the parameters gotten by the optical spectrometer making the mathematical model (analytic or stochastic) and computer tools, it is possible to calculate the physiological properties of healthy and unhealthy skin.

This thesis project will serve as a foundation to get better understanding about distribution of melanin in tiny moles on the skin related to healthy sites and its correlation with the skin phototype.

Dedicatoria

A mi madre, por estar siempre ahí, por enseñarme a levantarme después de cada tropiezo, por los consejos dados siempre que lo he necesitado, y por el cariño inmenso que siempre me ha demostrado.

A mis hermanos, por las palabras de aliento que siempre me han dado, por su apoyo incondicional en cada proyecto que emprendo.

A mis amigos, por su apoyo durante este trayecto.

A todas las personas que me han apoyado a lo largo de este trabajo, sin su consejo no podría ser posible este trabajo.

Agradecimientos

Quiero agradecer a la Universidad Politécnica de Tulancingo, por brindarme la oportunidad de realizar mis estudios de posgrado.

A mi asesora de tesis la Dra. Margarita Cunill Rodríguez por su apoyo, orientación, ayuda y consejo brindado durante mis estudios de maestría, y principalmente en el desarrollo de mi trabajo de tesis.

A mi co-asesor de tesis, el Dr. José Alberto Delgado Atencio, por sus consejos y orientaciones, que sin ellos este trabajo no sería posible.

Agradezco a los profesores que conforman la Maestría en Computación Óptica, que me permitieron aprender de ellos las bases necesarias para la elaboración de mi tesis.

A mis compañeros, por los momentos compartidos a lo largo de esta etapa.

Así mismo, a mis compañeros del grupo de Óptica Biomédica, por el apoyo brindado por todos; sobre todo a Sonia, ya que sin su oportuna ayuda esto no sería posible.

Agradezco a mis Sinodales, la Dra. Carina Toxqui Quitl, la M. en C. Magda Muñoz Pérez, el Dr. José Alberto Delgado Atencio y la Dra. Margarita Cunill Rodríguez, por sus comentarios y sugerencia para la mejora de esta tesis.

A CONACyT por haberme brindado el apoyo económico durante mis estudios de Maestría.

Índice general

Resumen	I
Abstract	III
Dedicatoria	V
Agradecimientos	VII
Capítulo 1. Introducción	1
1.1. Introducción	3
1.2. Planteamiento del problema	5
1.3. Objetivos	5
1.4. Justificación	6
1.5. Conclusiones	7
Referencias	7
Capítulo 2. Fundamentos teóricos	11
2.1. Introducción	13
2.2. La piel humana	13
2.2.1. Funciones de la piel	14
2.2.2. Fototipos de piel	16
2.2.3. Lesiones en la piel	17
2.2.4. La interacción de la luz en la piel	18
2.2.5. Técnicas ópticas no invasivas para la detección del cáncer de piel	20
2.2.5.1. Tomografía de Coherencia Óptica	20
2.2.5.2. Espectroscopia de reflexión difusa	21
2.2.5.2.1. Teoría de la aproximación de la difusión	21
2.3. Conclusiones	24
Referencias	24
Capítulo 3. Comparación del contenido de melanina entre lunares de la piel y su entorno	27
3.1. Introducción	29
3.2. Materiales y métodos	30
3.2.1. Sistema de adquisición de espectros de reflexión difusa	30
3.2.2. Mediciones de los voluntarios	30
3.2.3. Algoritmo inverso para determinar las propiedades fisiológicas	33

3.2.4. Evaluación de la sensibilidad del algoritmo inverso al parámetro “Mel”	35
3.2.5. Extracción de los parámetros fisiológicos, usando como “parámetros adivinadores” los valores promedios obtenidos del estudio de la sensibilidad del algoritmo.....	36
3.3. Resultados y discusiones	37
3.4. Conclusiones.....	47
Referencias	47
Capítulo 4. Evaluación del algoritmo de extracción con espectros sintéticos.....	49
4.1. Introducción	51
4.2. Materiales y métodos.....	52
4.2.1. Algoritmo para generar los espectros de reflexión difusa sintéticos.....	52
4.2.1.1. Teoría de la aproximación de la difusión.....	52
4.2.1.2. Propiedades ópticas de la piel.....	52
4.2.1.3. Parámetros fisiológicos utilizados	54
4.2.1.4. Ruido aleatorio gaussiano	54
4.2.2. Valores adivinadores en el algoritmo modificado <i>analyze2.m</i>	55
4.2.3. Error relativo porcentual.....	55
4.3. Resultados y discusiones	56
4.4. Conclusiones.....	61
Referencias	61
Capítulo 5. Conclusiones generales.....	63
5.1. Conclusiones generales.....	65
5.2. Trabajos a futuro	66
5.3. Productos derivados del trabajo de tesis	66
ANEXOS	67
Anexo 1.	69
Anexo 2.	71
Anexo 3.	74
Anexo 4.	77
Anexo 5.	80
Anexo 6.	83
Anexo 7.	86

Índice de figuras

Capítulo 2. Fundamentos teóricos	11
Figura 2.1. Esquema representativo de las capas que conforman a la piel humana, destacando los espesores que suelen presentarse en zonas de la piel sana [3].....	14
Figura 2.2. Esquema representativo de la composición básica de un melanocito [5]	16
Figura 2.3. Tonos de la piel correspondientes a cada uno de los fototipos de piel [7]	17
Figura 2.4. Esquema representativo de la ubicación de los nevos dentro de la piel [6] ...	17
Figura 2.5. Esquema representativo de la interacción de la luz con un tejido biológico [5]	19
Figura 2.6. Esquema representativo de la técnica óptica OCT	20
Figura 2.7. Esquema representativo de la técnica óptica ERD	21
Figura 2.8. Esquema representativo de las fronteras extrapoladas, para la explicación de la teoría de la difusión [2]	22
Capítulo 3. Análisis de los parámetros fisiológicos de la piel	27
Figura 3.1. Esquema del sistema de medición espectroscópica que muestra los componentes ópticos y computacionales. Una ampliación de la punta de la sonda bifurcada es mostrada dentro del esquema para la ejemplificación de la toma de los espectros de reflexión difusa experimentales, para los voluntarios del estudio.	31
Figura 3.2. Representación esquemática de los tres casos de mediciones que fueron utilizados en este estudio	32
Figura 3.3. Representación esquemática de los modelos ópticos considerados en el algoritmo inverso para determinar los parámetros del modelo matemático del transporte de luz. Estos tres modelos ópticos son situaciones idealizadas de las situaciones reales presentadas en la Figura 3.2 en la sección 2.2 a) la sonda de fibra óptica sobre la zona de la piel normalmente pigmentada, b) la fibra emisora se encuentra colocada sobre un pequeño lunar, pero la fibra detectora se encuentra sobre una zona de la piel normalmente pigmentada, y c) la sonda de fibra óptica se encuentra sobre el lunar el cual tiene un diámetro tan grande que a pesar de la distancia entre las fibras emisora y detectora, se logró colocar ambas fibras sobre la lesión.....	34
Figura 3.4. Coeficiente de absorción de la epidermis a) y la dermis b) como función de las longitudes de onda para el modelo óptico adoptado en este trabajo de tesis.....	35
Figura 3.5. Gráficos de los resultado del proceso de ajuste de los espectros de reflexión difusa medidos experimentalmente (curva negra) al modelo analítico de Farrell <i>et al.</i> [4] (Curva roja) para el caso 1 de medición (zonas sana de la piel): a) fototipo de piel I del voluntario V1, b) fototipo de piel IV del voluntario V9	38
Figura 3.6. Gráficos de los resultado del proceso de ajuste de los espectros de reflexión difusa medidos experimentalmente (curva negra) al modelo analítico de Farrell <i>et al.</i> [4]	

(curva roja) para el caso 2 de medición (lunares): a) fototipo de piel I del voluntario V1, b) fototipo de piel IV del voluntario V9	38
Figura 3.7. Gráfico del resultado del proceso de ajuste del espectro de reflexión difusa medido experimentalmente (curva negra) al modelo analítico de Farrell <i>et al.</i> [4] (curva roja) para el caso 3 de medición (lunar con un diámetro en el orden de los 7 mm) para el voluntario V3 que corresponde al fototipo de piel II.....	39
Figura 3.8. Resultados del cálculo del error relativo entre ambas curvas (espectro experimental y el modelo analítico), para los voluntarios a) V1, con fototipo de piel I y b) V9, que presenta un fototipo de piel IV, para el caso de la piel sana.	40
Figura 3.9. Resultados del cálculo del error relativo entre ambas curvas (espectro experimental y el modelo analítico), para los voluntarios a) V1, con fototipo de piel I y b) V9, que presenta un fototipo de piel IV, para el caso de los nevus de entre 1.2 a 2 mm de diámetro	41
Figura 3.10. Resultado del cálculo del error relativo entre ambas curvas (espectro experimental y el modelo analítico), para el voluntario V3, con fototipo de piel II para el caso del nevo de 7 mm de diámetro	41
Figura 3.11. Parámetros fisiológicos extraídos (B, S, a, const, Mel) para el voluntario V1: a) con variaciones en el rango de “Mel” desde 1.3 % hasta 6.3 % para áreas de la piel sana (piel clara), y b) en el rango de “Mel” desde 24 % hasta 29 % para el área del lunar (piel oscuramente pigmentada). Los valores promedio calculados para cada parámetro fisiológico se encuentran destacados por una línea color roja	43
Figura 3.12. Parámetros fisiológicos extraídos (B, S, a, const, Mel) para el voluntario V1: a) con variaciones en el rango de “Mel” desde 11 % hasta 16 % para el área de la piel sana (piel clara), y b) en el rango de “Mel” desde 24 % hasta 29 % para el área del lunar (piel oscuramente pigmentada). Los valores promedio calculados para cada parámetro fisiológico se encuentran destacados por una línea color roja	44
Figura 3.13. Gráficos de los resultado del proceso de ajuste de los espectros de reflexión difusa medidos experimentalmente (curva negra) al modelo analítico de Farrell <i>et al.</i> [4] (curva roja) para el caso 1 de medición (piel sana): a) fototipo de piel I del voluntario V1, b) fototipo de piel V del voluntario V10	45
Figura 3.14. Gráfico de los resultado del proceso de ajuste de los espectros de reflexión difusa medidos experimentalmente (curva negra) al modelo analítico de Farrell <i>et al.</i> [4] (curva roja) para el caso 2 de medición para el voluntario V9 con el fototipo de piel II	46
Capítulo 4. Simulaciones teóricas	49
Figura 4.1. Figura reportada en el artículo de L. Wang <i>et al.</i> [10] y b) reproducción de la reflexión difusa resuelta espacialmente con el modelo de Farrell <i>et al.</i> [4], mediante el algoritmo desarrollado para este trabajo de tesis.....	53
Figura 4.2. a) Figura reportada en el trabajo de J. Delgado <i>et al.</i> [9] y b) reproducción de la Figura, mediante el algoritmo generado como parte de este trabajo de tesis.....	53
Figura 4.3. Gráficos de los resultados del proceso de ajuste de los espectros sintéticos de la piel sana (curva negra) al modelo analítico de Farrell <i>et al.</i> [4] (curva roja): a) para el	

espectro sintético que caracterizó al fototipo de piel I (S1), y **b)** para el espectro sintético que simuló al fototipo de piel IV (S9) 55

Figura 4.4. Gráficos de los resultados del proceso de ajuste de los espectros sintéticos de la piel sana (curva negra) al modelo analítico de Farrell *et al.* [4] (curva roja): **a)** para el espectro sintético que caracterizó al fototipo de piel III (S5), y **b)** para el espectro sintético que simuló al fototipo de piel V (S10) 56

Figura 4.5. Gráficos de los resultados del proceso de ajuste de los espectros sintéticos de la piel sana (curva negra) al modelo analítico de Farrell *et al.* [4] (curva roja): **a)** para el espectro sintético que caracterizó al fototipo de piel I (S1), y **b)** para el espectro sintético que simuló al fototipo de piel IV (S9) 56

Figura 4.6. Gráfico del resultado del proceso de ajuste del espectro sintético S3 de la piel pigmentada (curva negra) al modelo analítico de Farrell *et al.* [4] 57

Índice de tablas

Capítulo 2. Fundamentos teóricos 11

Tabla 2.1. Características de respuesta a la exposición de la radiación solar para cada fototipo de piel.....	16
---	----

Capítulo 3. Análisis de los parámetros fisiológicos de la piel..... 27

Tabla 3.1. Representación de las zonas de medición tópicas en el estudio. El fototipo de piel (I-V), la fotografía del sitio de medición, y el caso de medición de cada voluntario....	32
--	----

Tabla 3.2. Valores de los parámetros adivinadores que fueron utilizados y ligeramente modificados basándonos en los propuestos por S. Jacques [2] que ayudaron a un ajuste adecuado de los espectros experimentales usando la versión modificada del código <i>analyze2.m</i>	36
---	----

Tabla 3.3. Fracción volumétrica de melanosomas, expresada en porciento, en zonas de la piel sana y pigmentada, para cada uno de los voluntarios	40
---	----

Tabla 3.4. Valores promedios calculados de la fracción volumétrica de melanosomas, expresados en porciento, en áreas de la piel sana y pigmentada, para cada uno de los voluntarios.....	44
--	----

Tabla 3.5. Valores extraídos de la fracción volumétrica de melanosomas, en áreas de la piel sana y lunares para cada uno de los voluntarios, tomando como parámetros de entrada al algoritmo los valores promedio de los parámetros fisiológicos del estudio de la sensibilidad.....	46
--	----

Capítulo 4. Evaluación del algoritmo de extracción con espectros sintéticos..... 49

Tabla 4.1. Parámetros utilizados para la simulación de los espectros de reflexión difusa sintéticos ($PF_{\text{verdadero}}$) en sitios de la piel no pigmentados.....	54
--	----

Tabla 4.2. Parámetros utilizados para la simulación de los espectros de reflexión difusa sintéticos ($PF_{\text{verdadero}}$) en sitios de la piel pigmentados (lunares).....	55
---	----

Tabla 4.3. Representación de los espectros de reflexión difusa sintéticos, el fototipo de piel simulado, el espectro sintético para la piel sana y sitios pigmentados	56
---	----

Tabla 4.4. Resultados de la fracción volumétrica de melanosomas, en zonas de la piel sana y sitios pigmentados, para cada uno de los espectros sintéticos	60
---	----

Tabla 4.5. Error relativo porcentual del parámetro fisiológico Mel, en zonas de la piel sana y sitios pigmentados, para cada uno de los espectros sintéticos	60
--	----

Capítulo 1

Introducción

Capítulo 1

Introducción

1.1. Introducción

La piel es una estructura estratificada diseñada para proteger el organismo humano contra los agentes externos, tales como las infecciones, la radiación ultravioleta, el calor, entre otros. Ella está dividida en tres capas principales: epidermis, dermis e hipodermis. La pigmentación en la piel es producida por los melanocitos, células que en condiciones normales, se encuentran en la capa basal de la epidermis. Dentro de estas células se hallan los melanosomas, orgánulos que producen a la melanina, pigmento que determina el color de la piel humana [1].

Según lo reportado por L. Randeberg [1], es un hecho fundamentado que el color de la piel está genéticamente determinado por la cantidad de gránulos de melanina, y por la forma y tamaño de los melanosomas, siendo ellos fuertemente dependientes de la raza humana. Por ejemplo, en los individuos caucasianos (piel muy clara) los melanosomas tienen un eje largo de aproximadamente 400 nm y tienden a concurrir en grupos de tres a ocho, mientras que los melanosomas de la raza negroide (piel oscura) son más grandes, con un eje largo de aproximadamente 800 nm y no tienden a agruparse. Aunque la densidad de melanosomas es la misma para todas las razas, de acuerdo a lo reportado por este mismo autor, la cantidad total de melanina distribuida en la piel es menor en los individuos caucasianos que en los negroides y mongoles. En general, para todas las razas, la densidad de melanosomas en la piel varía con el sitio corporal, siendo mayor en las zonas expuestas al sol.

Uno de los objetivos fundamentales de este proyecto de tesis es poder determinar el contenido de melanina de los nevos (o lunares comunes) debido a que ellos son lesiones benignas de la piel que pueden ser semejantes, en su fase inicial de crecimiento, con uno de los tipos de cáncer de piel más letales, el melanoma maligno.

Es conocido que existen tres tipos de cáncer de piel, el carcinoma de células basales (BCC), el carcinoma de células escamosas (SCC), y el melanoma maligno (MM). Sin embargo, el melanoma maligno, es la mayor causa de muerte en pacientes con cáncer de piel en el mundo [2]. Es por ello que la detección en la fase inicial de desarrollo continúa siendo una de las necesidades médicas urgentes a resolver [3].

La implementación de técnicas ópticas no invasivas y económicas para el diagnóstico y tratamiento de diversas patologías, es apremiante. Una de las herramientas más consolidadas en este ámbito es la espectroscopía de reflexión difusa (ERD) la cual se ha utilizado ampliamente para investigar el estado metabólico y la estructura de distintos tipos de tejidos biológicos con fines de diagnóstico. Una de las formas más simples de su implementación consiste en colocar una sonda conformada por dos fibras ópticas, una de

ellas es la encargada de emitir luz sobre el tejido, por ejemplo la piel, y una vez que ocurre el proceso de interacción de la luz con el tejido biológico, la otra fibra se encarga de colectar la luz reflejada difusamente. Posteriormente, a partir de los espectros medidos mediante un espectrómetro óptico, y haciendo uso de un modelo matemático (analítico u estocástico) y herramientas computacionales, es posible calcular los parámetros fisiológicos de la piel sana y lesionada.

Las propiedades ópticas de la piel humana (coeficientes de absorción y esparcimiento reducido) y sus parámetros fisiológicos, han sido reportados por diversos autores [4-10, 12-18], quienes utilizan la teoría de la aproximación de la difusión o el método Monte Carlo, como modelos analíticos para sus estudios. Estas propiedades ópticas están estrechamente relacionadas con los parámetros fisiológicos de la piel, tales como: la fracción volumétrica de melanosomas (Mel), la fracción volumétrica de sangre (B), el contenido de agua (W), la saturación de oxígeno (S), y la amplitud de esparcimiento (a), siendo publicados por los autores antes mencionados, todos o algunos de estos parámetros fisiológicos de la piel sana, con excepción de Boone et al. [10] que solamente estudiaron a los nevus y melanomas en individuos con fototipos de piel I y III, de acuerdo a la escala de clasificación de Fitzpatrick. Es conocido que esta escala clasifica a la piel considerando su respuesta a la radiación solar y los fenotipos o características genéticas de distintos grupos étnicos (color del pelo, ojos y piel) existiendo seis tipos diferentes (fototipos del I al VI) tal como es reportado por Fitzpatrick en el año 1988 [9].

Por otra parte, hemos encontrado en la revisión bibliográfica de este tema que los parámetros fisiológicos de la piel han sido reportados tanto para la piel sana como lesionada de los voluntarios que participaron en el estudio [6, 9, 14, 15, 16]. En dos de estos trabajos de investigación los autores utilizaron la teoría de la aproximación de la difusión para calcular los parámetros fisiológicos de las diferentes áreas de interés de la piel [6, 16].

Los parámetros fisiológicos de la piel sana *in-vivo*, aplicando la teoría de la difusión, es reportado por Jacques en el año 2008 [5]. En este trabajo Jacques considera la epidermis de la piel como un “filtro óptico” colocado sobre la dermis, mientras que la dermis se considera una capa semi-infinita, permitiendo de esta manera utilizar el modelo de difusión propuesto por Farrell *et al.* [19]. Estas consideraciones fueron codificadas en su algoritmo de inversión *analyze2.m* disponible públicamente en esa misma referencia, y será utilizado en este proyecto de tesis.

Las investigaciones anteriores sobre los parámetros fisiológicos están en su mayoría desarrollados en voluntarios con fototipos de piel del I al III, mientras que en una minoría de dichos estudios se realizan estas investigaciones con voluntarios de acuerdo a la etnia a la que pertenecen o a la región del mundo en la que fue realizado su trabajo. Por ejemplo, Kono *et al.* [15], reportaron la fracción volumétrica de melanosomas y de sangre en un grupo de pacientes japoneses, que según la escala de Fitzpatrick, fueron clasificados en fototipos de piel III o IV. De manera semejante, Zherebtsov *et al.* [18] publicaron además de esos dos parámetros fisiológicos, a la saturación de oxígeno, en voluntarios sanos de piel Caucásica e India correspondientes al tipo II y IV, respectivamente. La escala de clasificación de Fitzpatrick será explicada en el capítulo 2.

También existen otras técnicas ópticas no invasivas que determinan las propiedades ópticas de la piel. De acuerdo a la revisión bibliográfica realizada de los últimos cinco años, se observó que la herramienta óptica utilizada mayormente es la Tomografía de Coherencia Óptica (por sus siglas en inglés OCT). Con esta técnica han sido reportadas las propiedades ópticas para el melanoma maligno [12, 22 - 28], el carcinoma de células basales [22, 24, 26, 27], el nevo benigno [12, 22, 24, 25, 27, 28] y la piel sana [23, 27, 28]. Las desventajas presentes en esta técnica óptica son: su alto costo y el rango de longitudes de onda que puede detectar, por ejemplo, M. Boone *et al.* dentro de su estudio, utilizó la longitud de onda de 1300 nm para generar todas sus mediciones experimentales.

Lamentablemente no fue posible lograr una colaboración con el sector salud, ya que el hospital general de Tulancingo no cuenta con un departamento de Dermatología y los encontrados dentro del estado de Hidalgo se ubican en la ciudad de Pachuca en el hospital del niño DIF y el hospital general de Pachuca. Aunado a eso por cuestiones de la contingencia sanitaria a nivel mundial, no fue posible realizar un primer contacto con dichas instituciones.

1.2. Planteamiento del problema

El aumento en la exposición a la radiación ultravioleta en décadas recientes es la causa principal del incremento de incidencias del melanoma maligno. El diagnóstico y extirpación en fases tempranas del melanoma resulta en una supervivencia del 98%, en contraste del 23% de aquellos que no son detectados hasta que la enfermedad ha sido propagada [29].

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), señala que ocurren 132 000 casos de cáncer de piel tipo melanoma en todo el mundo durante el año [30].

En México, la información acerca del melanoma maligno es limitada y los resultados recabados muestran que este tipo de neoplasia tiene una incidencia del 1.3 % del total de los pacientes con cáncer. Esto quiere decir, que por cada cien mil habitantes existe un caso de este padecimiento, o lo que es lo mismo de entre 3500 a 3700 casos al año [30].

Se han buscado métodos ópticos no invasivos para la detección del cáncer de piel y aunque el más utilizado según lo reportado en la literatura es la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT), es una técnica muy costosa, mientras que la espectroscopía de reflexión difusa es una herramienta óptica ya consolidada y de aplicación relativamente sencilla y económica.

Por otra parte, de acuerdo a la literatura revisada, no se ha profundizado en la aplicación de la espectroscopía de reflexión difusa para la determinación de los parámetros fisiológicos en lesiones de la piel con distintos fototipos según la escala de clasificación de Fitzpatrick [11].

1.3. Objetivos

Determinar los parámetros fisiológicos en los sitios sanos y pigmentados de la piel (lunares) en voluntarios con distintos fototipos de piel (I–V), mediante la espectroscopía de reflexión difusa.

1. Proponer un modelo óptico novedoso para la piel, que permita caracterizar mejor los sitios sanos y pigmentados estudiados, e implementarlo en el algoritmo de inversión *analyze2.m*.
2. Comparar el contenido de melanina entre los sitios sanos y lunares de la piel.
3. Evaluar la sensibilidad del algoritmo de inversión en la extracción de los parámetros fisiológicos, cuando se realizan pequeñas variaciones del contenido de melanina dentro de los “parámetros adivinadores” o de entrada, que inicializan el programa.
4. Desarrollar un algoritmo computacional en MATLAB, para generar espectros de reflexión difusa sintéticos, añadiéndole un ruido aleatorio gaussiano para simular a los espectros experimentales. Estos espectros serán usados para evaluar el desempeño de la extracción de los parámetros fisiológicos del algoritmo.

1.4. Justificación

La espectroscopía de reflexión difusa es una prometedora herramienta óptica no invasiva para la cuantificación de los constituyentes del tejido en diagnosis patológicas, siendo relativamente sencilla de aplicar.

Además, como se cuenta con la instrumentación necesaria en el laboratorio de Óptica Biomédica de nuestra universidad, es la espectroscopía de reflexión difusa la técnica que se utilizará en este proyecto de tesis.

Por otra parte, se cuenta con una base de datos de curvas espectrales experimentales, generada por la Mtra. Sonia Buendía Aviles, [2], miembro del grupo de Óptica Biomédica de nuestra casa de estudios. En su trabajo de tesis de maestría, estos espectros de reflexión difusa fueron tomados en las zonas sanas de la piel que rodean a los lunares medidos, en 10 voluntarios que presentan los fototipos de piel desde I hasta V, según la escala de clasificación de Fitzpatrick. Estos espectros servirán para la obtención de los parámetros fisiológicos de la piel (sana y pigmentada) a través de un algoritmo capaz de extraer dichos parámetros.

Con el fin de evaluar cuán sensible es el algoritmo de extracción de los parámetros fisiológicos cuando se realizan muy pequeñas modificaciones de los parámetros adivinadores que inicializan el programa, se realizará un estudio en el cual se variará el contenido de melanina, dependiendo de las categorías encontradas para la piel en [4] dejando constantes a los demás parámetros fisiológicos.

Este proyecto de tesis servirá como fundamento para comprender mejor la distribución de la melanina en lunares muy pequeños de la piel en comparación con los sitios sanos y su correlación con el fototipo de piel. Además, aunque no contamos con los datos estadísticos correspondientes a la incidencia del melanoma cutáneo en la región de Tulancingo, el estudio servirá como fundamento para afrontar este padecimiento con ayuda de la técnica óptica no invasiva denominada “espectroscopía de reflexión difusa”.

1.5. Conclusiones

Ya que no se ha profundizado en la aplicación de la espectroscopía de reflexión difusa para determinar los parámetros fisiológicos en las lesiones de la piel con distintos fototipos de piel, de acuerdo con la bibliografía revisada, se decidió utilizar esta técnica para realizar este trabajo de tesis. Puesto que la instrumentación con la que se cuenta en el laboratorio de Óptica Biomédica de nuestra casa de estudios, la espectroscopía de reflexión difusa será la empleada en este proyecto de investigación.

Además, se mostró que se cuenta con una base de datos de espectros de reflexión difusa, pertenecientes a diez voluntarios que tienen cinco fototipos de piel diferentes (I – V), según la escala de clasificación de Fitzpatrick, para poder determinar los parámetros fisiológicos de los sitios de interés, mediante el algoritmo de inversión *analyze2.m*.

Este proyecto servirá como fundamento para un mejor entendimiento de la distribución del contenido de melanina y su relación con el fototipo de piel.

Referencias

- [1] Randeberg Lise Lyngsnes, "Diagnostic applications of diffuse reflectance spectroscopy", Doctoral Thesis submitted to the Department of Electronics and Telecommunications, Norwegian University of Science and Technology, ISBN 82-471-7077-9, Trondheim (2005).
- [2] Sonia Buendia Avilés, "Caracterización de lesiones cutáneas benignas mediante la técnica de espectroscopía de reflexión difusa", Master's thesis (2019).
- [3] Bishitz Y. et al, "Optical configuration of pigmented lesion detection by frequency analysis of skin speckle patterns", Biomedical Optics EXPRESS, (2016).
- [4] Steven L. Jacques, "Skin Optics Summary" Oregon Medical Laser Center, January 1998, <<https://omlc.org/news/jan98/skinoptics.html>> (29 de septiembre de 2019).
- [5] Steven L. Jacques, "Spectroscopic determination of tissue optical properties using fiber spectrometer: Analysis by least squares fitting" Oregon Medical Laser Center, April 2008, < <https://omlc.org/news/apr08/skinspectra/index.html>> (10 de enero de 2020).
- [6] George Zonios and Aikaterini Dimou, "Optical properties of human melanocytic nevi *in vivo*", Photochemistry and Photobiology, 85: 298-303 (2009).
- [7] Dmitry Yudovsky and Laurent Pilon, "Rapid and accurate estimation of blood saturation, melanin content, ad epidermis thickness from spectral diffuse reflectance", Appl. Opt. 49, 1707-1719 (2010).
- [8] Tom Lister, Philip A. Wright and Paul H. Chappell, "Optical properties of human skin", Journal of biomedical optics. 17(9) 090901 (2012).
- [9] Timothy J. Muldoon, Sean A. Burgess, Brenda R. Chen, Désirée Ratner, and Elizabeth M. C. Hillman, "Analysis of skin lesions using laminar optical tomography," Biomed. Opt. Express 3, 1701-1712 (2012).

- [10] M. A. L. M. Boone, M. Suppa, F Dhaenens, M. Miyamoto, A. Marneffe, G. B. E. Jemec, V. Del Marmol and R. Nebosis, "In vivo assessment of optical properties of melanocytic skin lesions and differentiation of melanoma from non.malignant lesions by high-definition optical coherence tomography", *Archives of Dermatological Research*. 308. 10.1007/s00403-015-1608-5 (2015).
- [11] T. B. Fitzpatrick, "The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI", *Arch. Dermatol Vol.* 124 (1988).
- [12] Hanna Jonasson, Ingemar Fredriksson, Sara Bergstrand, Carl Johan Östgren, Marcus Larsson and Tomas Strömberg, "In vivo characterization of light scattering properties of human skin in the 475- to 850-nm wavelength range in a Swedish cohort. *J Biomed Opt.* 23 (12):1-6 (2018).
- [13] C. Mignon, D. J. Tobin, M. Zeitouny, and N. E. Uzunbajakava, "Shedding light on the variability of optical skin properties: finding a path towards more accurate prediction of light propagation in human cutaneous compartments," *Biomed. Opt. Express* 9, 852-872 (2018).
- [14] Nina Verdel, Griffin Lentsch, Mihaela Balu, Bruce J. Tromberg, and Boris Majaron, "Noninvasive assessment of skin structure by combined photothermal radiometry and optical spectroscopy: coregistration with multiphoton microscopy," *Appl. Opt.* 57, D117-D122 (2018).
- [15] Takahiro Kono, Nobuaki Imanishi, Keiko Nozawa, Atsuo Takashima, Rajagopalan Uma Maheswari, Hiroki Gonome, and Jun Yamada, "Optical characteristics of human skin with hyperpigmentation caused by fluorinated pyrimidine anticancer agent," *Biomed. Opt. Express* 10, 3747-3759 (2019).
- [16] Peter Naglič, Luka Vidovič, Matija Milanič, Lise L. Randeberg, and Boris Majaron, "Suitability of diffusion approximation for an inverse analysis of diffuse reflectance spectra from human skin in vivo," *OSA Continuum* 2, 905-922 (2019).
- [17] Chiao-Yi Wang, Tzu-Chia Kao, Yin-Fu Chen, Wen-Wei Su, Hsin-Jou Shen and Kung-Bin Sung, "Validation of an inverse fitting method of diffuse reflectance spectroscopy to quantify multi-layered skin optical properties", *Photonics* 6.61 (2019).
- [18] Evgeny Zherebtsov, Viktor Dremin, Alexey Popov, Alexander Doronin, Daria Kurakina, Mikhail Kirillin, Igor Meglinski, and Alexander Bykov, "Hyperspectral imaging of human skin aided by artificial neural networks," *Biomed. Opt. Express* 10, 3545-3559 (2019).
- [19] Thomas J. Farrell, Michael S. Patterson, and Brian Wilson, "A diffusion theory model of spatially resolved, steady-state diffuse reflectance for the noninvasive determination of tissue optical properties *in vivo*". *Med. Phys.*, 19: 879-888 (1992).
- [20] J. A. Delgado Atencio, E. E. Orozco Guillén, S. Vázquez y Montiel, M. Cunill Rodríguez, J. Castro Ramos, J. L. Gutiérrez and F. Martínez, "Influence of probe pressure on human skin diffuse reflectance spectroscopy measurements", *Opt. Mem. Neural Networks* 18, 6–14 (2009).
- [21] Jesús Herrero-Garibi, Ignacio Cruz-González, Patricia Parejo-Díaz, and Ik-Kyung Jang. Tomografía de coherencia óptica: situación actual en el diagnóstico intravascular. *Revista española de cardiología*, (2010).
- [22] Wei Gao, Valery P. Zakharov, Oleg O. Myakinin, Ivan A. Bratchenko, Dmitry N. Artemyev, Dmitry V. Kornilin, "Medical images classification for skin cancer using

- quantitative image features with optical coherence tomography”, *Journal of Innovative Optical Health Sciences* (2016).
- [23] Layla Pires, Valentin Deminov, I. Alex Vitkin, Vanderlei Bagnato, Cristina Kurachi, Brian C. Wilson, “Optical clearing of melanoma in vivo characterization by diffuse reflectance spectroscopy and optical coherence tomography”, *Journal of Biomedical Optics* (2016).
- [24] J. Olsen, L. Themstrup, G. B. E. Jemec, “Optical coherence tomography in dermatology”, *Giornale Italianodi Dermatologia e Venereologia* (2015)
- [25] T. Gambichler, M. H. Schmid-Wendtner, I. Plura, P. Kampilafkos, M. Stücker, C. Berking, T. Maier, “A multicentre pilot study investigating high-definition optical coherence tomography in the differentiation of cutaneous melanoma and melanocytic naevi”, *European Academy of Dermatology and Venereology* (2015).
- [26] Yi-Quan Xiong, Yun Mo, Yu-Qi Wen, Ming-Ji Cheng, Shu-Ting Huo, Xue-Jiao Chen, Qing Chen, “Optical coherence tomography for the diagnosis of malignant skin tumors: a meta-analysis”, *Journal of Biomedical Optics* (2018).
- [27] Valery P. Zakharov, Ivan A. Bratchenko, Dmitry N. Artyemyev, Oleg O. Myakinin, Dmitry V. Kornilin, Sergey V. Kozlov, Alexander A. Moryatov, “Comparative analysis of combined spectral and optical tomography methods for detection of skin and lung cancers.”, *Journal of Biomedical Optics* (2019).
- [28] Zahra Turani, Emad Fatemizadeh, Tatiana Blumetti, Steven Daveluy, Ana Flavia Moraes, Wei Chen, Darius Mehregan, Peter E. Andersen, Mohammadreza Nasiriacanaki, “Optical Radiomic Signatures Derived from Optical Coherence Tomography Images to Improve Identification of Melanoma”, *American Association for Cancer Research* (2019).
- [29] Sociedad Americana Contra El Cáncer. (2019). Tasas de supervivencia del cáncer de piel tipo melanoma. < <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-piel-tipo-melanoma/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/tasas-de-supervivencia-para-el-cancer-de-piel-de-tipo-melanoma-por-etapas.html> >, (14 de agosto de 2020).
- [30] Aguirre Adrián, (23 de mayo de 2020), Cada año fallecen alrededor de 800 personas por melanoma en México, recuperado de <https://sumedico.lasillarota.com/que-significa-si-me-salio-un-lunar-dia-mundial-del-melanoma-mexico-como-saber-si-tengo-melanoma-efemerides-salud/323510>.

Capítulo 2

Fundamentos teóricos

Capítulo 2

Fundamentos teóricos

2.1. Introducción

La óptica biomédica es un campo de investigación que tiene como objetivo el desarrollo de nuevas herramientas para el diagnóstico y tratamiento de diversos padecimientos, a través de métodos ópticos no invasivos. Una de las técnicas más populares es la espectroscopía de reflexión difusa, la cual será utilizada en este trabajo de tesis, y explicada en este capítulo. Así mismo, al ser la piel el órgano a medir, como se comentó en el capítulo 1, se abordarán los temas referidos en cuanto a su estructura, funciones y fototipos de piel, según la escala de clasificación de Fitzpatrick [1].

Finalmente, serán presentados en este capítulo los fundamentos teóricos de la teoría de la aproximación de la difusión, propuesta por Farrell *et al.* [2] para comprender el comportamiento de la luz reflejada difusamente, una vez que incide sobre la piel. Además, esta teoría será usada en el algoritmo de inversión *analyze2.m* explicada en el capítulo 3 de este proyecto de tesis.

2.2. La piel humana

La piel es el órgano más grande e importante del cuerpo humano, ya que además de protegerlo de organismos dañinos como bacterias, y de agentes externos como sustancias químicas, lo protege de la radiación ultravioleta recibida por el sol, y de las altas temperaturas [3].

Las capas fundamentales de la piel se dividen en tres: epidermis, dermis e hipodermis.

La epidermis al ser la capa superior es la que nos protege contra las influencias ambientales. Dependiendo de la ubicación la epidermis puede tener un grosor de 0.1mm (valor promedio) hasta de 0.02 mm (cara), así como en las plantas de los pies puede tener un grosor de 1-5 mm. La epidermis contiene hasta un 80% de queratinocitos, que funcionan como barrera, evitando que entren sustancias nocivas y que el agua y otras sustancias esenciales abandonen el cuerpo. El otro 10% de las células epidérmicas son los melanocitos, que fabrican y distribuyen la melanina, la proteína que agrega pigmento a la piel y protege al cuerpo de los rayos UV [3].

La dermis es la siguiente capa, esta está dividida por dermis papilar, dermis reticular y dermis profunda. Está compuesta de tejido conectivo, vasos, nervios y anexos cutáneos [3].

La última capa es la hipodermis o tejido celular subcutáneo, éste está formado por lóbulos de adipocitos, que son células redondas con núcleo periférico y citoplasma lleno de lípidos, que sirven como reserva energética y aislante de calor [3].

En la **Figura 2.1** se muestra la estructura básica de la piel, exhibiendo los espesores usuales para cada una de las capas.



Figura 2.1. Esquema representativo de las capas que conforman a la piel humana, destacando los espesores que suelen presentarse en zonas de la piel sana [3].

2.2.1. Funciones de la piel

A continuación, se presentan las principales funciones de la piel.

Queratínica

La función queratínica es la encargada de producir queratina. Se origina en los queratinocitos que forman el estrato basal y que al emigrar a la superficie en tres o cuatro semanas, se compactan para ascender al estrato córneo donde se desprenden de forma continua [4].

Sudoral

La función sudoral segrega sudor y otras sustancias. Puede ser transpiración sensible o perspiración insensible, está regulada por el sistema nervioso central.

La sudoración es efectuada por las glándulas sudoríparas ecrinas y apocrinas [4].

Sensorial y perceptiva

La función sensorial y perceptiva se efectúa por corpúsculos de sensibilidad (Meissner – tacto, Krause – frío, Pacini – presión profunda, Ruffini – térmica, Merkel – dolor, Golgi – caricia)

En la dermis se sitúan terminaciones nerviosas nociceptivas (sensación indispensable para la vida). Cabe mencionar que actualmente se rechaza la idea de que dichas terminaciones transmitan exclusivamente dichos estímulos, sin embargo se ha demostrado preferencia a ellos [4].

Sebácea

La función sebácea es la encargada de formar el sebo. Está regida por productos gonadales y su acción es débil en la infancia. Inicia realmente en la pubertad.

El sebo está compuesto por: 50% de grasas neutras (triglicéridos) y 50% de ácidos grasos libres, alcoholes, escualeno, esteroides y pequeñas cantidades de hidrocarburos de la parafina.

Las glándulas sebáceas son anatómicamente inseparables del pelo, forman parte del complejo pilosebáceo [4].

Melánica

La función melánica es la encargada de realizar la síntesis de la melanina. Es efectuada por los melanocitos que se encuentran en el estrato basal y en cuyos melanosomas se elabora el pigmento melanina formado por: Eumelanina (color café-negro), feomelanina (color amarillo-rojo), melaninas de tipo mixto y grupo de pigmentos endógenos (hemoglobina, oxihemoglobina, carotenos)

La formación de la melanina se inicia a partir de la tirosina, que por acción de la tirosinasa se transforma en dioxifenilalanina (DOPA) por oxidación se transforma en DOPA-quinona y finalmente en melanina. La actividad de la tirosinasa está controlada genéticamente. La función de la melanina es la protección contra las radiaciones [4].

Proceso de la melanina

La melanina es uno de los cromóforos cutáneos más fuertes con un índice de refracción absoluto de 1.7. La absorción y esparcimiento de la epidermis en los rangos espectrales visibles y NIR se definen casi exclusivamente por su contenido de melanina y agua, respectivamente

Se le conoce como melanogénesis al proceso de síntesis de la melanina. Los melanosomas se encuentran dentro de una célula dendrítica llamada “melanocito”, tal como se muestra en la **Figura 2.2**, y son los encargados de sintetizar la melanina.

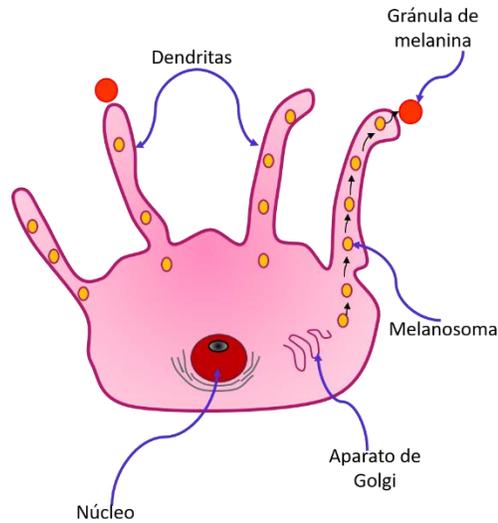


Figura 2.2. Esquema representativo de la composición básica de un melanocito [5].

2.2.2. Fototipos de piel

La piel humana presenta diferentes tonalidades en dependencia de sus características genéticas.

La escala de Fitzpatrick se basa en la predisposición genética, la reacción a la exposición a la radiación solar y los hábitos de bronceado de cada persona (**Tabla 2.1**). Los fototipos de piel van desde la piel sumamente clara hasta la piel de tono oscuro, para una mejor comprensión se muestra la **Figura 2.3** [6].

Tabla 2.1. Características de respuesta a la exposición de la radiación solar para cada fototipo de piel [6].

Fototipo de piel	Se quema	Se broncea
I	Siempre	Nunca
II	Generalmente	A veces
III	Algunas veces	Correctamente
IV	Moderadamente	Normalmente
V	Raramente	Generalmente
VI	Nunca	Siempre

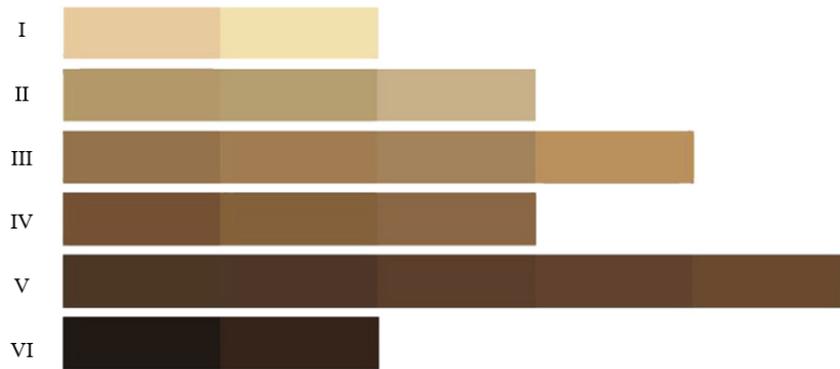


Fig. 2.3. Tonos de la piel correspondientes a cada uno de los fototipos de piel [7].

2.2.3. Lesiones en la piel

Las lesiones en la piel como los nevos, son también conocidos como lunares. La palabra nevo procede del latín naevus que significa “marca de nacimiento” [6]. Se consideran neoformaciones cutáneas benignas únicas o múltiples que aparecen de forma secundaria a la proliferación exagerada de un tejido normal. Una clasificación simple es presentada a continuación:

Nevo melanocítico (nevocítico)

Se define al nevo melanocítico como neoformaciones benignas únicas o múltiples, que contienen células névicas o melanocitos, localizadas en la epidermis, la dermis o la unión dermoepidérmica. Estos nevos pueden ser pequeños, medianos o gigantes. Suelen ser pigmentados y de crecimiento variable. Son congénitos o aparecen a cualquier edad. Son las neoplasias de la piel que se observan con mayor frecuencia. Este tipo de nevo se subdivide como: nevo de unión, nevo compuesto y nevo intradérmico. En la **Figura 2.4** se presenta un esquema de la ubicación de los nevos antes mencionados dentro de la piel [6].

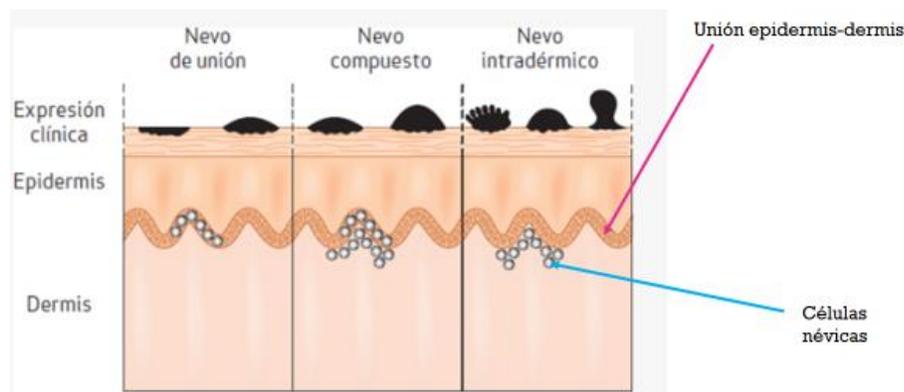


Figura 2.4. Esquema representativo de la ubicación de los nevos dentro de la piel [6].

Nevo de unión

Este tipo de nevo se manifiesta en las uñas por una banda pigmentada longitudinal. Los localizados en palmas y plantas tienen riesgo de malignización, que aumenta por fricción o traumatismos; cuando esto ocurre hay cambios morfológicos, como incremento de tamaño, irregularidades de la superficie, ulceración, o distribución irregular del pigmento. Suelen disminuir con la edad [6].

Nevo compuesto

Estos nevos se localizan en cualquier parte de la piel, como cabeza y cuello (47%), palmas, plantas y dorso de las manos; inicialmente se presenta una neoformación sésil de 2 a 4cm, un poco elevada, de color rojizo, café o negro; evoluciona hasta tomar aspecto "nodular"; la superficie es verrugosa o queratósicas, sin pelos [6].

Puede ser congénito; crece con lentitud hasta la adolescencia [6].

Nevo intradérmico

Los nevos intradérmicos predominan en adultos, y casi no se observa durante la niñez. Sobreviene en cualquier parte de la superficie cutánea; se localiza en cabeza y cuello en 81%. Es una neoformación elevada y cupuliforme, que puede ser de superficie lisa, polipoide, verrugosa o pilosa, sésil o pediculada, y del color de la piel, castaño, negro o azul. En general, estas neoformaciones son múltiples y miden de 1mm a 1 cm de diámetro; muestra un contorno regular. La evolución es estable, pero puede modificarse en la pubertad o con las gestaciones; sufre regresión durante el quinto a sexto decenios de la vida [6].

2.2.4. La interacción de la luz con la piel

Un tejido biológico es en general, un medio turbio que contiene una densidad alta de partículas esparcidoras. De modo que cuando la luz incide en la superficie del tejido, una parte de ella se refleja especularmente en la interfaz aire / tejido, mientras que la otra penetra y se transmite. Una vez que luz interactúa con los componentes del medio turbio que lo componen, ella es reemitida, saliendo nuevamente por la interfaz tejido / aire, pero reflejada difusamente [7].

La piel, al ser la primera barrera física de protección en el cuerpo humano, sufre diversos cambios al dirigirse radiación electromagnética. Estos cambios pueden ser registrados con diversas herramientas ópticas y a su vez, de los datos recabados se pueden calcular a las propiedades ópticas, y al estar inmersas dentro de estas propiedades, a los parámetros fisiológicos [7].

La **Figura 2.5** muestra los fenómenos ópticos que ocurren al hacer incidir un haz de luz sobre la piel humana [7]. Los fenómenos ópticos observados son la absorción y el esparcimiento. Estos fenómenos contribuyen significativamente a la apariencia de la piel.

Las propiedades ópticas inmersas en estos fenómenos son los coeficientes de absorción y esparcimiento reducido, que son calculados de manera teórica a través de la aproximación de la difusión [2]. Tanto las propiedades ópticas, como los parámetros fisiológicos en la piel humana, han sido reportadas por diversos autores [9-22], quienes utilizan la teoría de la aproximación de la difusión o el método Monte Carlo, como modelos analíticos para sus estudios.

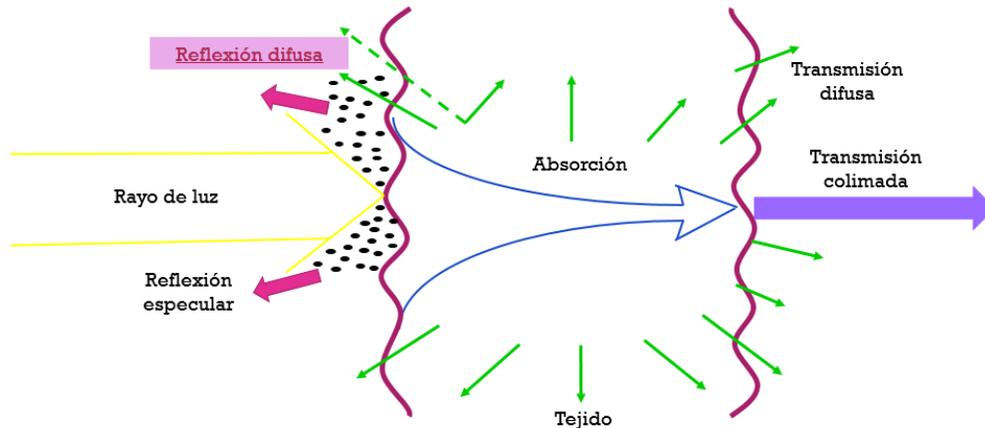


Figura 2.5. Esquema representativo de la interacción de la luz con un tejido biológico [8].

Una de las técnicas mayormente fundamentadas para el estudio de la estructura y estado metabólico de los tejidos es la espectroscopía de reflexión difusa. Aunque también existen otras técnicas ópticas no invasivas que determinan las propiedades ópticas de la piel, se encontró que la Tomografía de Coherencia Óptica es la utilizada principalmente para este fin.

A continuación se describe el problema directo e inverso de la óptica biomédica de manera general y especialmente se describe el problema inverso para la espectroscopía de reflexión difusa.

Problema directo: conocidas las características geométricas y ópticas de la fuente de luz, los parámetros ópticos y geométricos del medio turbio y el medio ambiente, y establecido un modelo de transporte de los fotones para las condiciones anteriores; entonces se puede *determinar la distribución de la luz en todo el espacio* [23].

Problema inverso: conocidas las características geométricas y ópticas de la fuente de luz, los parámetros geométricos del medio turbio y el medio ambiente, la distribución de la luz en cierta zona del espacio, y establecido un modelo de transporte de los fotones para las condiciones anteriores; entonces se pueden *determinar los parámetros ópticos del medio turbio* [24].

Problema inverso para la espectroscopía de reflexión difusa (medios biológicos): conocidas las características geométricas y ópticas de la fuente de luz, los parámetros geométricos del medio biológico y el medio ambiente, el espectro de reflexión difusa en cierta zona del espacio, y establecido un modelo de transporte de los fotones para las condiciones anteriores; entonces se pueden determinar los parámetros fisiológicos del medio biológico y a partir de ellos los parámetros ópticos de dicho medio [24].

2.2.5. Técnicas ópticas no invasivas para la detección del cáncer de piel

2.2.5.1. Tomografía de Coherencia Óptica

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica óptica no invasiva capaz de generar imágenes de tres dimensiones *in-vivo* de las diferentes capas de los tejidos [25].

El proceso de investigación de la estructura interna de la piel es de gran importancia para áreas de la ciencia y la tecnología como la biomedicina. Una de las aplicaciones más importantes de la OCT en la biomedicina es visualizar la estructura interior de las capas de la piel, que es crucial para el diagnóstico oportuno del cáncer de piel.

En la **Figura 2.6** se muestra el esquema del funcionamiento básico de la tomografía de coherencia óptica la cual tiene como principio el interferómetro de Michelson. La luz sale de la fuente viajando a través de un espacio determinado, donde se encuentra colocado un divisor de haz. Este divisor envía la luz, una parte hacia la muestra biológica y la otra a un espejo de referencia. La luz que fue transmitida, tanto al espejo como a la muestra, es reflejada nuevamente al divisor y este la dirige una última vez al detector.

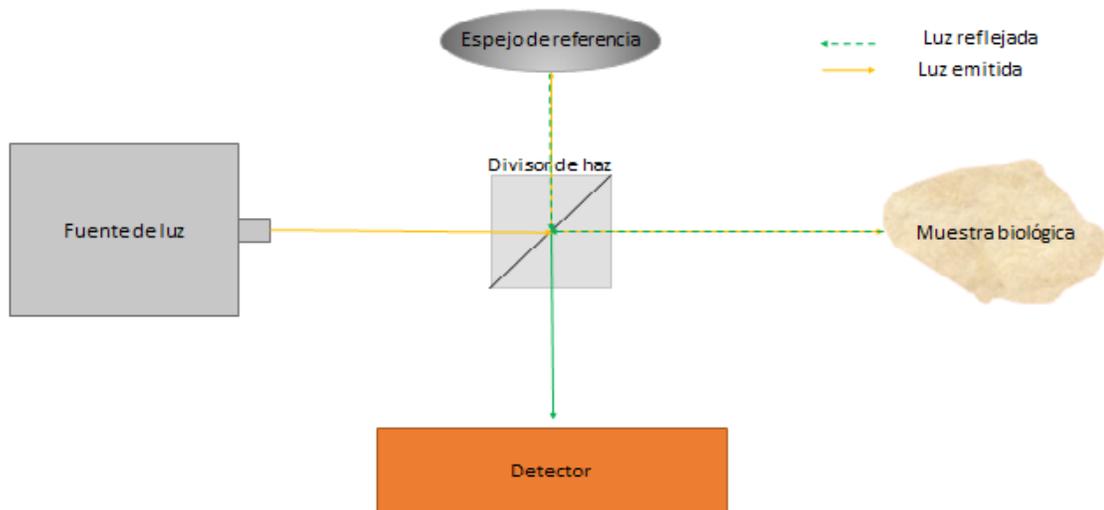


Figura 2.6. Esquema representativo de la técnica óptica OCT.

2.2.5.2. Espectroscopía de reflexión difusa

La espectroscopía de reflexión difusa es una técnica óptica relativamente fácil de implementar, que consiste en colocar una sonda compuesta por dos fibras ópticas, una de ellas es la encargada de emitir la luz sobre la piel, una vez que ocurre el proceso de interacción de la luz con el tejido biológico, la otra fibra óptica se encargan de coleccionar la luz reflejada difusamente, posteriormente, a partir de los espectros medidos mediante un espectrómetro óptico, y haciendo uso de herramientas computacionales, es posible calcular los parámetros fisiológicas de tanto la piel sana como lesionada. En la **Figura 2.7** se muestra un esquema básico del arreglo experimental utilizado para aplicar esta técnica.

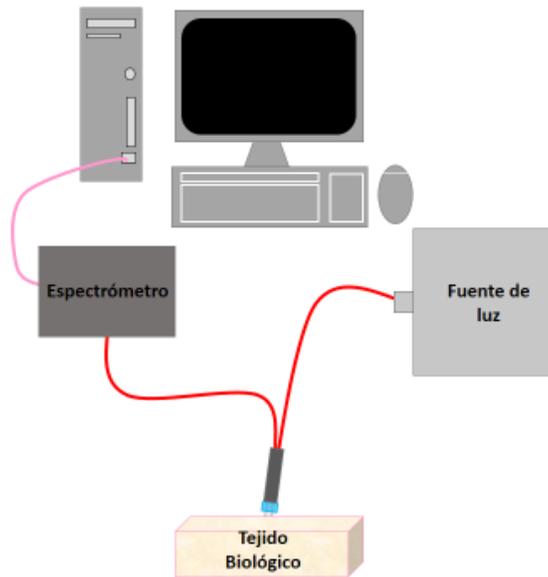


Figura 2.7. Esquema representativo de la técnica óptica ERD.

2.2.5.2.1. Teoría de la aproximación de la difusión (single scatter source model)

Es común utilizar la teoría de la aproximación de la difusión para demostrar matemáticamente a la reflexión difusa resuelta espacialmente [2], utilizando a las fronteras extrapoladas como esquema geométrico (**Figura 2.8**).

La fórmula para el cálculo de la aproximación de la reflexión difusa resuelta espacialmente es:

$$R_d(r) = \frac{a'}{4\pi} \left[Z_0 \left(\mu_{eff} + \frac{1}{r_1} \right) \frac{e^{(-\mu_{eff} r_1)}}{r_1^2} + (Z_0 + 2Z_b) \left(\mu_{eff} + \frac{1}{r_2} \right) \frac{e^{(-\mu_{eff} r_2)}}{r_2^2} \right] \quad (2.1)$$

donde a' es el transporte del albedo, Z_0 es la distancia de la fuente y el tejido de muestra, μ_{eff} es el coeficiente de atenuación efectivo, r_1 es la distancia entre la fuente positiva y r , r_2 es la distancia entre la fuente negativa y r , y Z_b distancia de la frontera extrapolada a la frontera real.

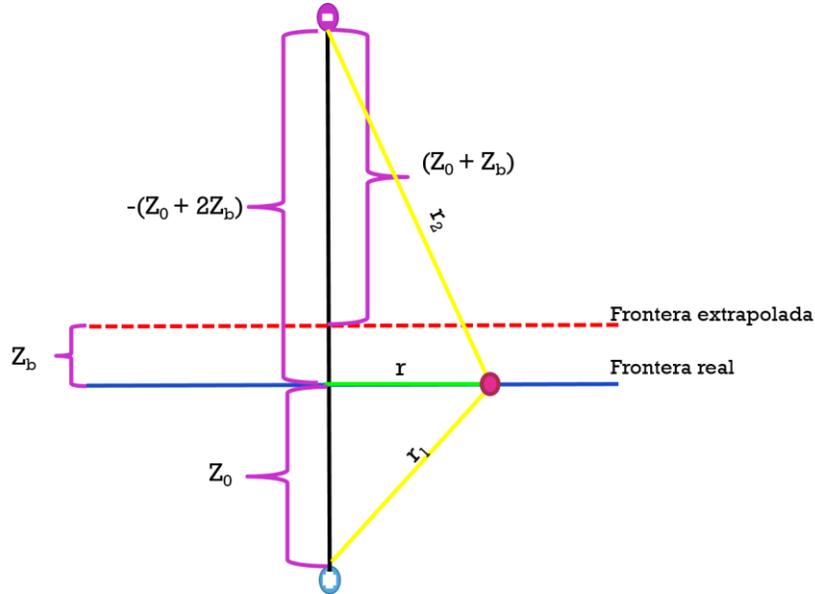


Figura 2.8. Esquema representativo de la frontera extrapolada, para la explicación de la teoría de la difusión [2].

Para el cálculo de los parámetros mostrados en la fórmula [2], son utilizadas las siguientes ecuaciones:

Transporte del albedo

$$a' = \frac{\mu'_s}{(\mu_a + \mu'_s)} \quad (2.2)$$

donde μ'_s es el coeficiente de esparcimiento reducido y μ_a es el coeficiente de absorción

$$\mu'_s = \mu_s (1 - g) \quad (2.3)$$

μ_s es el coeficiente de esparcimiento y g es el factor de anisotropía

Distancia de la fuente

$$Z_0 = \frac{1}{\mu'_t} = l'_t \quad (2.4)$$

donde μ'_t es el coeficiente de interacción reducido y es igual a $(\mu_a + \mu'_s)$

Coeficiente de atenuación efectivo

$$\mu_{eff} = \sqrt{3\mu_a(\mu_a + \mu'_s)} \quad (2.5)$$

Distancia entre la fuente positiva y r

$$r_1 = \sqrt{(Z - Z_0)^2 + r^2} \quad (2.6)$$

Distancia entre la fuente negativa y r

$$r_2 = \sqrt{(Z + Z_0 + 2Z_b)^2 + r^2} \quad (2.7)$$

donde Z_b es la distancia entre la frontera real y la extrapolada y es igual a $2AD$.

Parámetro de reflexión interna

$$A = \frac{1+r_d}{1-r_d} \quad (2.8)$$

Constante del coeficiente de reflexión efectivo

$$r_d = -\frac{1.440}{n_{rel}^2} + \frac{0.710}{n_{rel}} + 0.668 + 0.0636n_{rel} \quad (2.9)$$

Índice de refracción relativo

$$n_{rel} = \frac{n_s}{n_b} \quad (2.10)$$

donde n_s es el índice de refracción de la molécula esparcidora y n_b es el índice de refracción del medio.

Coeficiente de difusión

$$D = \frac{1}{3(\mu_a + \mu'_s)} \quad (2.11)$$

2.3. Conclusiones

En este capítulo se describieron los conceptos básicos relacionados con la piel humana, su estructura, sus principales funciones, la escala de clasificación de los fototipos de piel, las lesiones (lunares) que se pueden presentar en la piel; así como la interacción de la luz con la piel.

También se explicó el funcionamiento básico de la espectroscopía de reflexión difusa, la herramienta que será utilizada en este trabajo de tesis, y los fundamentos matemáticos básicos relacionados con dicha instrumentación.

Referencias

- [1] T. B. Fitzpatrick, "The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI", Arch. Dermatol Vol. 124 (1988).
- [2] Thomas J. Farrell, Michael S. Patterson. "A diffusion theory model of spatially resolved, steady-state diffuse reflectance for the noninvasive determination of tissue optical properties in vivo". Medical Physica Volumen 19. (1992).
- [3] Elma D. Baron (Editor). "Light-Based Therapies for Skin of Color". Springer (2009).
- [4] Gary A. Thibodeau, Kevin T. Patton. "Structure & Function of the Body". Elsevier (2011).
- [5] EcuRed. "Melanocito". <https://www.ecured.cu/Melanocito>. (8 de octubre de 2019).
- [6] Roberto Arenas. "Atlas Dermatología: Diagnóstico y Tratamiento". Mc Graw Hill. Tercera Edición, (2011).
- [7] Gupta, V. & Sharma, V. K., "Skin typing: Fitzpatrick grading and others", Clinics in dermatology, (2019).
- [8] Valery V. Tuchin. "Tissue optics and photonics: light-tissue interaction". Journal of Biomedical Photonics and Engineering, (2015).
- [9] Steven L. Jacques, "Skin Optics Summary" Oregon Medical Laser Center, January 1998, <<https://omlc.org/news/jan98/skinoptics.html>> (29 de septiembre de 2019).
- [10] Steven L. Jacques, "Spectroscopic determination of tissue optical properties using fiber spectrometer: Analysis by least squares fitting" Oregon Medical Laser Center, April 2008, < <https://omlc.org/news/apr08/skinspectra/index.html>> (10 de enero de 2020).
- [11] George Zonios and Aikaterini Dimou, "Optical properties of human melanocytic nevi *in vivo*", Photochemistry and Photobiology, 85: 298-303 (2009).
- [12] Dmitry Yudovsky and Laurent Pilon, "Rapid and accurate estimation of blood saturation, melanin content, and epidermis thickness from spectral diffuse reflectance", Appl. Opt. 49, 1707-1719 (2010).
- [13] Tom Lister, Philip A. Wright and Paul H. Chappell, "Optical properties of human skin", Journal of biomedical optics. 17(9) 090901 (2012).
- [14] Timothy J. Muldoon, Sean A. Burgess, Brenda R. Chen, Désirée Ratner, and Elizabeth M. C. Hillman, "Analysis of skin lesions using laminar optical tomography," Biomed. Opt. Express 3, 1701-1712 (2012).
- [15] M. A. L. M. Boone, M. Suppa, F Dhaenens, M. Miyamoto, A. Marneffe, G. B. E. Jemec, V. Del Marmol and R. Nebosis, "In vivo assessment of optical properties of melanocytic skin lesions and differentiation of melanoma from non-malignant lesions by high-definition optical coherence tomography", Archives of Dermatological Research. 308. 10.1007/s00403-015-1608-5 (2015).

- [16] Hanna Jonasson, Ingemar Fredriksson, Sara Bergstrand, Carl Johan Östgren, Marcus Larsson and Tomas Strömberg, "In vivo characterization of light scattering properties of human skin in the 475- to 850-nm wavelength range in a Swedish cohort. *J Biomed Opt.* 23 (12):1-6 (2018).
- [17] C. Mignon, D. J. Tobin, M. Zeitouny, and N. E. Uzunbajakava, "Shedding light on the variability of optical skin properties: finding a path towards more accurate prediction of light propagation in human cutaneous compartments," *Biomed. Opt. Express* 9, 852-872 (2018).
- [18] Nina Verdel, Griffin Lentsch, Mihaela Balu, Bruce J. Tromberg, and Boris Majaron, "Noninvasive assessment of skin structure by combined photothermal radiometry and optical spectroscopy: coregistration with multiphoton microscopy," *Appl. Opt.* 57, D117-D122 (2018).
- [19] Takahiro Kono, Nobuaki Imanishi, Keiko Nozawa, Atsuo Takashima, Rajagopalan Uma Maheswari, Hiroki Gonome, and Jun Yamada, "Optical characteristics of human skin with hyperpigmentation caused by fluorinated pyrimidine anticancer agent," *Biomed. Opt. Express* 10, 3747-3759 (2019).
- [20] Peter Naglič, Luka Vidovič, Matija Milanič, Lise L. Randeberg, and Boris Majaron, "Suitability of diffusion approximation for an inverse analysis of diffuse reflectance spectra from human skin in vivo," *OSA Continuum* 2, 905-922 (2019).
- [21] Chiao-Yi Wang, Tzu-Chia Kao, Yin-Fu Chen, Wen-Wei Su, Hsin-Jou Shen and Kung-Bin Sung, "Validation of an inverse fitting method of diffuse reflectance spectroscopy to quantify multi-layered skin optical properties", *Photonics* 6.61 (2019).
- [22] Evgeny Zharebtsov, Viktor Dremine, Alexey Popov, Alexander Doronin, Daria Kurakina, Mikhail Kirillin, Igor Meglinski, and Alexander Bykov, "Hyperspectral imaging of human skin aided by artificial neural networks," *Biomed. Opt. Express* 10, 3545-3559 (2019).
- [23] Nina Verdel, Jovan Tanevski, Sašo Džeroski, and Boris Majaron, "Predictive model for the quantitative analysis of human skin using photothermal radiometry and diffuse reflectance spectroscopy," *Biomed. Opt. Express* 11, 1679-1696 (2020).
- [24] Sheng-Yang Tsui, Chiao-Yi Wang, Tsan-Hsueh Huang, and Kung-Bin Sung, "Modelling spatially-resolved diffuse reflectance spectra of a multi-layered skin model by artificial neural networks trained with Monte Carlo simulations," *Biomed. Opt. Express* 9, 1531-1544 (2018).
- [25] Jesús Herrero-Garibi, Ignacio Cruz-González, Patricia Parejo-Díaz, and Ik-Kyung Jang. Tomografía de coherencia óptica: situación actual en el diagnóstico intravascular. *Revista española de cardiología*, (2010).

Capítulo 3

Comparación del contenido de melanina entre los lunares de la piel y su entorno

Capítulo 3

Comparación del contenido de melanina entre lunares de la piel y su entorno

3.1 Introducción

Una forma relativamente simple de aplicar la teoría de la difusión para determinar los parámetros fisiológicos de la piel sana *in vivo* es siguiendo el trabajo reportado por Jacques en 2008 [2] donde el modelo de reflexión difusa resuelto espacialmente desarrollado por Farrell *et al.* [4] es utilizado. En su trabajo, Jacques considera a la epidermis como un filtro óptico colocado sobre la dermis, mientras que la dermis es considerada como un medio semi-infinito y el modelo de difusión propuesto por Farrell *et al.* [4] puede ser aplicado a este medio. Estas consideraciones fueron programadas en un conjunto de códigos de MATLAB proporcionando un algoritmo de inversión, el cual se encuentra de manera gratuita en el trabajo de Jacques [2] con el nombre de *analyze2.m*.

El propósito de este trabajo de investigación es comparar la fracción volumétrica de melanosomas (o contenido de melanina) de las zonas de la piel sana vs zonas de la piel que presentan pequeños lunares que varían en un diámetro desde 1.2 mm hasta 2 mm. Con el fin de extraer los parámetros fisiológicos de los lunares, un modelo de la piel relativamente simple pero novedoso fue propuesto e implementado en el algoritmo de inversión *analyze2.m* [2], después de realizar algunas pequeñas modificaciones en el código. El estudio fue realizado en diez voluntarios que exhibían todos los fototipos de piel de la escala de Fitzpatrick exceptuando al fototipo de piel VI [3]. Los espectros de reflexión difusa de ambas zonas de la piel fueron adquiridos con un espectrómetro de fibra óptica USB4000 y una sonda óptica de fabricación casera compuesta por dos fibras ópticas plásticas de 2.5 mm de separación desde sus centros.

Encontramos que el rango de contenido de melanina varía desde 3.3 % hasta 29.2 % para las zonas sanas de la piel cercanas a las zonas pigmentadas, mientras que los sitios de la piel con pequeños lunares, el contenido de melanina varía desde 7.6 % hasta 78.4 %. Nuestro hallazgo muestra que para cada voluntario, el contenido de melanina de las áreas pigmentadas es el doble o más del contenido de melanina de las áreas normales de la piel no pigmentadas. Además, hemos evaluado la sensibilidad de la extracción de los parámetros fisiológicos del algoritmo de inversión cuando el contenido de melanina, *Mel*, es variado mientras que los parámetros adivinadores restantes (*S*, *B*, *a*, *const*) se mantienen constantes. Hemos encontrado que estos parámetros están fuertemente afectados cuando el contenido de melanina es cambiado. Por ejemplo, para *Mel* en el rango de 11 % a 16 % (piel moderadamente pigmentada [1], la saturación de oxígeno, *S*, tiene una desviación mínima y máxima de sus valores promedio de 15.98 % y 40.16 % respectivamente, para un voluntario de fototipo de piel IV. Nuestros hallazgos nos permiten tener un mejor entendimiento de la

distribución de la melanina de pequeños lunares en comparación a la piel normal y su correlación con el fototipo de piel.

3.2 Materiales y métodos

3.2.1 Sistema de adquisición de espectros de reflexión difusa

La instrumentación óptica se muestra en la **Fig. 3.1** y consiste en un banco de espectroscopía en combinación con un computadora de escritorio para adquirir y almacenar los espectros de reflexión difusa de las zonas de la piel de interés, en la región espectral de 400-900 nm. El llamado banco de espectroscopía está conformado por: 1) una fuente de luz blanca (mini fuente de luz de tungsteno- halógeno, Newport LSM-T-S) que emite en un rango de 300-1700 nm, 2) un mini espectrómetro de fibra óptica (USB4000, Ocean Optics) que incluye un arreglo lineal de CCD (Toshiba TCD1304AP) de 36419 píxeles que detecta la luz en la región espectral de 400-1000 nm, y una sonda bifurcada de elaboración casera de fibra óptica hecha en nuestro laboratorio utilizando una fibra óptica plástica comercial de 1 mm (02-356 de Edmund Optics). La punta de la sonda contiene dos fibras ópticas plásticas separadas a una distancia de núcleo a núcleo de 2.5 mm que se encuentran encapsuladas en un accesorio cilíndrico de acrílico de 6 mm para fines de soporte. Con el objetivo de garantizar la aplicación de la teoría de la difusión mediante el algoritmo de inversión usado en esta investigación, en la condición de fronteras desacopladas (índices de refracción diferentes), una pequeña longitud de las fibras ópticas de aproximadamente 2 mm se encuentra más allá de la base de la pieza cilíndrica. Ambas fibras se encuentran paralelas entre sí y a su vez paralelas a la cara lateral de la pieza cilíndrica de acrílico. Las otras dos sondas bifurcadas están conectadas a la fuente de luz y al espectrómetro respectivamente, como se muestra en la **Figura 3.1**. El software Spectra Suite se encuentra instalado en la computadora de escritorio para operar el espectrómetro USB4000 vía puerto USB de ambos dispositivos.

3.2.2 Mediciones de los voluntarios

El estudio se llevó a cabo en un grupo de diez voluntarios mexicanos que presentaron cinco diferentes fototipos de piel (I-V) basado en el análisis de los datos reportados por Buendía [7]. Cinco espectros fueron tomados en cada sitio de interés de la piel para cada voluntario y después se calculó el espectro promedio para ser usado durante la aplicación del algoritmo de inversión en la extracción de las propiedades ópticas de los sitios de interés de la piel. Los espectros fueron tomados gentilmente evitando la presión de contacto mecánico sobre la piel, esto con el propósito de minimizar la influencia de la presión de la sonda en la captura de los espectros de reflexión difusa [8]. En este estudio se observaron tres situaciones principales con respecto al volumen sondeado del sitio de la piel. El primer caso es cuando la sonda de fibra óptica (la fibra emisora y la fibra detectora) solo mide un sitio de la piel normalmente pigmentado, el segundo caso es cuando la fibra emisora de luz

es colocada sobre el centro de un lunar pequeño (de 1.2 mm a 2 mm de diámetro) pero la fibra detectora es colocada sobre un sitio de la piel normalmente pigmentada, y el tercer caso es cuando la sonda de fibra óptica se coloca sobre un lunar cuyo diámetro es mayor que la distancia entre la fibra emisora y la fibra detectora. La **Figura 3.2** ilustra estos tres casos de mediciones espectrales.

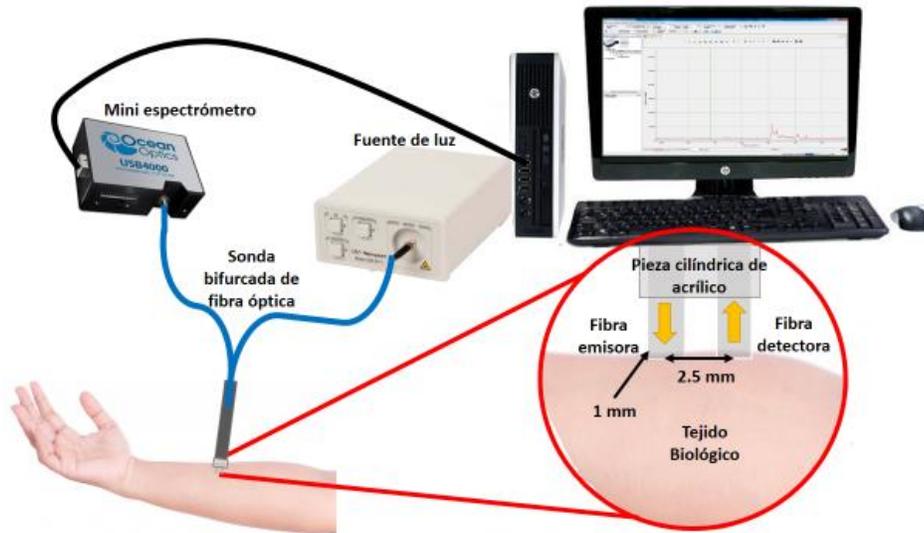


Figura 3.1. Esquema del sistema de medición espectroscópica que muestra los componentes ópticos y computacionales. Una ampliación de la punta de la sonda bifurcada es mostrada dentro del esquema para la ejemplificación de la toma de los espectros de reflexión difusa experimentales, para los voluntarios del estudio.

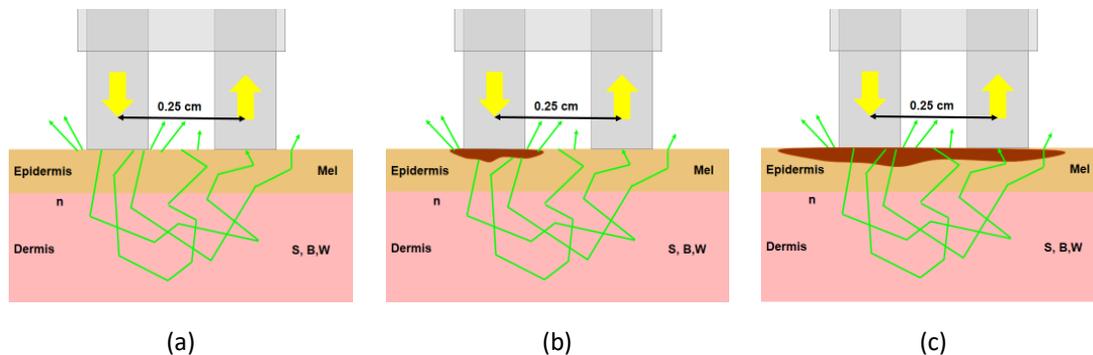
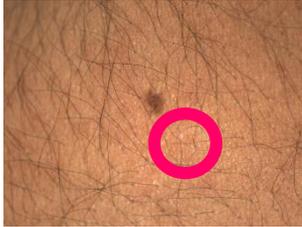
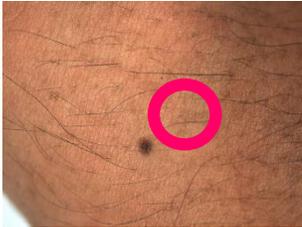


Figura 3.2. Representación esquemática de los tres casos de mediciones que fueron utilizados en este estudio.

En la **Tabla 3.1** se muestra un resumen de cinco imágenes representativas, las cuales indican las zonas de medición de los espectros y el fototipo de piel de cada voluntario. La tabla incluye a los voluntarios con los fototipos de piel del I al V y a los casos de mediciones

utilizados en el estudio (columna tres). En el Anexo 1 se encuentra esta tabla completa con los 10 voluntarios.

Tabla 3.1. Representación de las zonas de medición tópicas en el estudio. El fototipo de piel (I-V), la fotografía del sitio de medición, y el caso de medición de cada voluntario.

VOLUNTARIOS	FOTOTIPO DE PIEL	IMAGEN DE LA ZONA MEDIDA	CASO DE MEDICIÓN
V1	I		1 y 2
V3	II		1 y 3
V4	III		1 y 2
V9	IV		1 y 2
V10	V		1 y 2

3.2.3 Algoritmo de inversión para determinar las propiedades ópticas: *analyze2.m*

Los parámetros fisiológicos y geométricos que determinan las propiedades de absorción y esparcimiento de la piel normalmente pigmentada y de los lunares, fueron obtenidas usando el modelo de reflexión difusa para el estado estacionario, codificado por S. L. Jacques [2] en MATLAB, el cual se encuentra de manera libre en el siguiente link: <https://omlc.org/news/apr08/skinspectra/index.html>. El código fue empleado y ligeramente modificado en este trabajo para aplicarlo en los tres casos de medición explicados anteriormente en el epígrafe 2.2. Brevemente, el algoritmo determina las propiedades ópticas de un modelo de dos capas de la piel, donde los valores adivinadores son: la fracción volumétrica de melanosomas (Mel), la fracción volumétrica de sangre (B), la amplitud del esparcimiento (a), la saturación de oxígeno (S), y la constante (const). Los siguientes parámetros fueron utilizados en el algoritmo como constantes: 1) índice de refracción del tejido ($n = 1.4$), distancia de separación de las fibras ópticas en la sonda de centro a centro ($r = 0.25$ cm), y el contenido de agua ($W = 0.65$). Todo esto es realizado por un ajuste de curvas con la ayuda de la función de MATLAB *fminsearch* y un código que calcula los mínimos cuadrados de las diferencias de la curva analítica y el espectro experimental.

Los parámetros adivinadores son aquellos valores iniciales que le asignamos a los parámetros fisiológicos en forma de un vector de entrada con la estructura [B, S, a, Mel, const]. A través de la función propia de MATLAB *fminsearch*, el programa encuentra los valores concretos de [B, S, a, Mel, const] que hacen mínimas las diferencias de los cuadrados de la reflexión difusa experimental y la reflexión difusa del modelo. La función *fminsearch* busca los valores mínimos locales de “err” (función inmersa en *analyze2.m*).

“El parámetro const es un factor igual a $R_{std} G_{std} / G_{skin}$, donde R_{std} = la reflectancia del estándar, G_{std} = la fracción de la reflectancia del estándar colectada por la fibra y G_{skin} = la fracción de la reflectancia de la piel colectada por la fibra” [2].

El modelo óptico para la piel incluye una primera capa, la epidermis, que tiene un espesor de 0.0060 cm (60 μ m), y solo muestra absorción. Esto es equivalente a un filtro óptico homogéneo dependiente de la longitud de onda a través de su coeficiente de absorción, dado por la fórmula siguiente:

$$\mu_{a,epidermis}(\lambda) = e^{-Mel * \mu_{a,mel}(\lambda) * (L_{epi})} \quad (3.1)$$

donde L_{epi} es el espesor de la epidermis. Este parámetro es de 60 μ m en el caso de medición 2 (**Figura 3.3 b**) y 120 μ m para los casos de medición 1 (**Figura 3.3 a**) y 3 (**Figura 3.3 c**). En la ecuación (1), $\mu_{a,mel}(\lambda) = 6.6 * 10^{11} \lambda^{-3.33}$ es el coeficiente de absorción en el interior de un melanosoma (**Figura 3.4 a**). La segunda capa del modelo se considera a la dermis de la piel. Son incluidos en esta capa a dos principales absorbentes, el agua y la sangre, los cuales se encuentran graficados en la **Figura 3.4 b**. La expresión para el cálculo del coeficiente de absorción de la sangre es el siguiente:

$$\mu_{a,blood}(\lambda) = B(S \mu_{a,oxy} + (1 - S) \mu_{a,deoxy}) \quad (3.2)$$

donde B es la fracción volumétrica de la sangre, y S es la saturación de oxígeno en la dermis, $\mu_{a,oxy}$ y $\mu_{a,deoxy}$ son los coeficientes de absorción de la hemoglobina oxigenada y desoxigenada, respectivamente.

Hasta ahora, solo la absorción de ambas capas ha sido descrita. En este trabajo de tesis consideramos de forma semejante al trabajo original de Jacques [1, 2], que el coeficiente de esparcimiento reducido $\mu'_s(\lambda)$ es aplicado únicamente a la dermis de la piel, que es la segunda capa del modelo. Este coeficiente es calculado por medio de la siguiente expresión [1]:

$$\mu'_s(\lambda) = a * (\mu'_{s,Mie} + \mu'_{s,Rayleigh}) \quad (3.3)$$

donde $\mu'_{s,Mie} = 4.59 * 10^3 \lambda^{-0.913}$ y $\mu'_{s,Rayleigh} = 1.74 * 10^{-4} \lambda^{-4}$

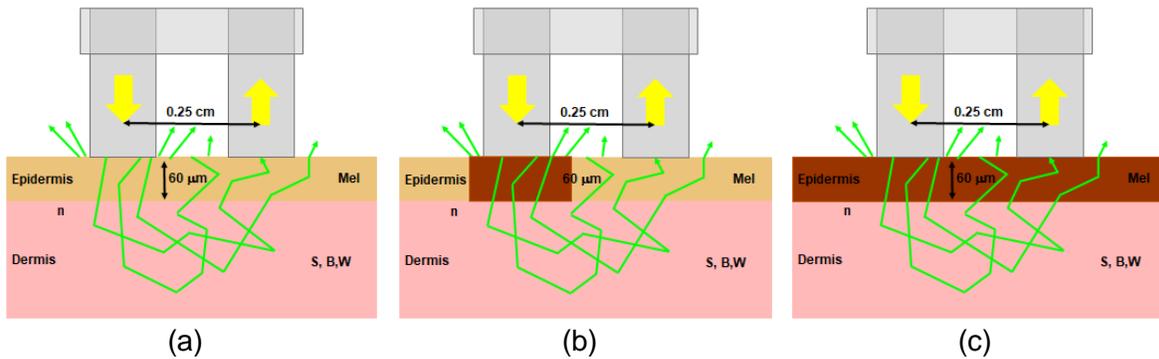


Figura 3.3. Representación esquemática de los modelos ópticos considerados en el algoritmo de inversión para determinar los parámetros del modelo matemático del transporte de luz. Estos tres modelos ópticos son situaciones idealizadas de las situaciones reales presentadas en la **Figura 3.2** en la sección 2.2 **a)** la sonda de fibra óptica sobre la zona de la piel normalmente pigmentada, **b)** la fibra emisora se encuentra colocada sobre un pequeño lunar, pero la fibra detectora se encuentra sobre una zona de la piel normalmente pigmentada, y **c)** la sonda de fibra óptica se encuentra sobre el lunar el cual tiene un diámetro tan grande que a pesar de la distancia entre las fibras emisora y detectora, se logró colocar ambas fibras sobre la lesión.

La dependencia con la longitud de onda del coeficiente de absorción en el interior de un solo melanosoma de la epidermis, y del coeficiente de absorción de la hemoglobina (oxigenada y desoxigenada), el agua y la sangre en la dermis, se presentan en la **Figura 3.4**. Los datos fueron tomados de la literatura disponible [1, 5, 6]. Con propósitos ilustrativos, en la **Figura 3.4 b** se utilizan los valores en los parámetros B = 0.1 % (0.0001) y S = 90 % (0.90).

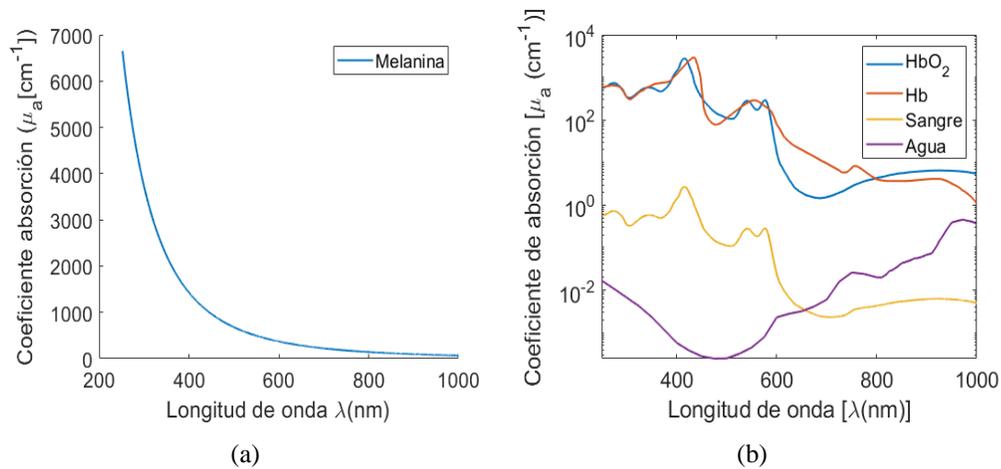


Figura 3.4. Coeficiente de absorción de la epidermis **a)** y la dermis **b)** como función de las longitudes de onda para el modelo óptico adoptado en este trabajo de tesis.

El uso del algoritmo *analyze2.m* para la extracción de los parámetros fisiológicos fue realizado con el espectro promedio de las áreas pigmentadas de la piel (lunares) y la piel circundante no pigmentada (piel normal). Como regla general para las zonas de la piel no pigmentadas, el algoritmo fue iniciado con los valores encontrados por defecto en el ejemplo dado por S. Jacques en [2], es decir, $B = 0.001$, $S = 0.655$, $a = 1.000$, $Mel = 0.050$, $const = 0.500$.

Fue encontrado que solo los voluntarios V2, V8 y V10 los resultados del ajuste de los espectros de reflexión difusa experimentales al modelo de difusión son buenos cuando los valores adivinadores por defecto de los parámetros fisiológicos fueron usados, mientras que para los voluntarios restantes (siete de los diez) el ajuste no fue el adecuado utilizando los mismos valores. En este último caso pequeñas modificaciones fueron realizadas en los parámetros adivinadores, para lograr un mejor ajuste, como se muestra en la **Tabla 3.2**. Para zonas de la piel pigmentadas el algoritmo de extracción fue exitosamente aplicado con los parámetros adivinadores usados por defecto, obteniendo como resultado un buen ajuste para todos los voluntarios.

3.2.4 Evaluación de la sensibilidad del algoritmo al parámetro “Mel”

La relevancia del parámetro “Mel” en la extracción de los parámetros fisiológicos fue investigado al preguntarnos cómo cambian estos parámetros cuando la fracción volumétrica de melanosomas de la piel, Mel, varía al introducirla en el algoritmo de inversión en los “parámetros adivinadores”. Esto es lo que llamamos un estudio de sensibilidad del algoritmo de inversión utilizado en este trabajo. Para los voluntarios V1 y V2 que presentan una piel clara, la fracción volumétrica de melanosomas fue variada o dada en un vector de MATLAB $Mel = [1.3 \ 2.3 \ 3.3 \ 4.3 \ 5.3 \ 6.3] \%$, mientras que a los demás voluntarios (V3-V10) se modificó como $Mel = [11 \ 12 \ 13 \ 14 \ 15 \ 16] \%$, correspondientes a la denominada piel moderadamente

pigmentada. Estas variaciones se realizaron únicamente para zonas de la piel sanas. Para todos los espectros de los lunares medidos experimentalmente (los diez voluntarios), la fracción volumétrica de melanosomas fue variada por $Mel = [24\ 25\ 26\ 27\ 28\ 29]$, rango de valores perteneciente a la piel oscuramente pigmentada. Los tres rangos de Mel fueron clasificados por S. Jacques en su estudio “Skin Optics Summary” [1]. Durante este estudio de sensibilidad los parámetros fisiológicos restantes se mantuvieron constantes con los siguientes valores: $B = 0.001$, $S = 0.655$, $a = 1.000$, $const = 0.500$. Después de la extracción de todos los parámetros fisiológicos bajo estas condiciones, se calcularon el promedio de sus valores y se graficaron los resultados de los parámetros fisiológicos del algoritmo como una función del contenido de melanina. El error relativo porcentual de los valores promedio de cada parámetro fisiológico es calculado para propósitos cuantitativos usando esta fórmula: $\varepsilon\% = |PF_{promedio} - PF_{extraído} / PF_{promedio}| \times 100\%$. En esta fórmula, el valor $PF_{promedio}$ es el valor promedio de los parámetros fisiológicos, mientras que $PF_{extraído}$ es el valor extraído de los parámetros fisiológicos a un valor específico del vector Mel .

Tabla 3.2. Valores de los parámetros adivinadores que fueron utilizados y ligeramente modificados basándonos en los propuestos por S. Jacques [2] que ayudaron a un ajuste adecuado de los espectros experimentales usando la versión modificada del código *analyze2.m*.

VOLUNTARIOS	B	S	Mel
V1	0.002	0.450	0.06
V3	0.001	0.655	0.14
V4	0.001	0.655	0.15
V5	0.001	0.655	0.18
V6	0.004	0.500	0.15
V7	0.004	0.500	0.15
V9	0.002	0.655	0.15

3.2.5 Extracción de los parámetros fisiológicos, usando como “parámetros adivinadores” los valores promedios obtenidos del estudio de la sensibilidad del algoritmo.

Se realizó la extracción de los parámetros fisiológicos utilizando los valores promedios calculados para cada uno de los voluntarios durante el estudio de la sensibilidad. Dichos valores promedio fueron colocados como “parámetros adivinadores” al iniciar la extracción mediante el algoritmo de inversión *analyze2.m*.

3.3 Resultados y Discusiones

El objetivo principal de este capítulo fue investigar el contenido de melanina de los voluntarios con fototipos de piel del I al V, todos en ambas zonas, piel sana y pigmentada (lunar), utilizando el modelo óptico propuesto para los tres casos de medición espectral (**Figura 3.6**). Estos resultados se aprecian en las **Figuras de la 3.5 a la 3.7**, separadas en los tres casos de medición. En ellas se muestran los parámetros fisiológicos extraídos en los sitios correspondientes de la piel, cuando el espectro de reflexión difusa experimental (color negro) es ajustado al modelo analítico de Farrell *et al.* [4] (color rojo), usando la versión modificada del algoritmo *analyze2.m*. Los resultados completos se encuentran en el Anexo 2.

Primer caso: La sonda de fibras ópticas registra solamente una zona que se encuentra normalmente pigmentada (**Figura 3.7 a**).

La **Figura 3.5** muestra los resultados del ajuste del espectro de reflexión difusa experimental (color negro) al modelo de difusión (color rojo), que corresponden a zonas de la piel sana (primer caso). Se ha destacado como ejemplo, el proceso de ajuste para los fototipos de piel I y IV (voluntarios V1 y V9, respectivamente). Si las curvas espectrales de ambos voluntarios son comparadas, las características espectrales típicas de la sangre son observadas en el voluntario V1, debido a la gran diferencia en el color de la piel (muy clara) comparada con el fototipo de piel IV (oscura) del voluntario V9. Como se esperaba, el contenido de melanina (Mel) para el voluntario V9 (Mel = 0.292) es mucho más alto que para el voluntario V1 (Mel = 0.098).

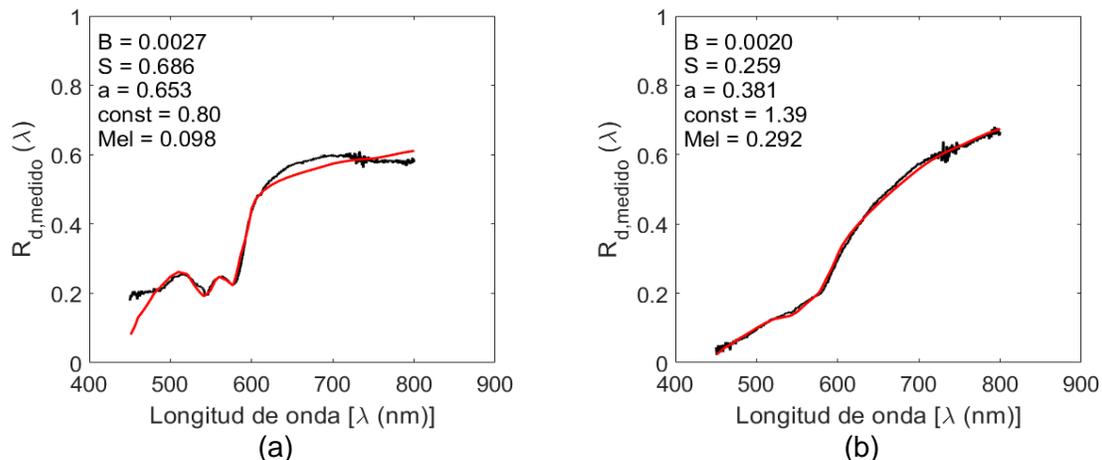


Figura 3.5. Gráficos de los resultados del proceso de ajuste de los espectros de reflexión difusa medidos experimentalmente (curva negra) al modelo analítico de Farrell *et al.* [4] (Curva roja) para el caso 1 de medición (zonas sanas de la piel): **a)** fototipo de piel I del voluntario V1, **b)** fototipo de piel IV del voluntario V9.

Segundo caso: La fibra óptica emisora se encuentra sobre el pequeño lunar pero la fibra óptica colectora se encuentra sobre una zona sana cercana a la lesión (**Figura 3.3 b**).

La **Figura 3.6** presenta los resultados del ajuste del espectro de reflexión difusa experimental (curva negra) al modelo de difusión (curva roja) para los nevus de entre 1.2 a 2 mm (segundo caso). Destacando el proceso de ajuste para los fototipos de piel I y IV (los mismos voluntarios V1 y V9 del primer caso de medición). Se muestra que ajuste de la curva experimental con la teórica, **Figura 3.6 b** (V9), no fue el más adecuado, a pesar de que se realizó una modificación en los parámetros adivinadores. Se puede notar que este caso de ajuste fue muy atípico. Sin embargo, en el caso del voluntario V1, el ajuste fue adecuado y puede ser verificado al comparar con la **Figura 3.5 a**, donde el contenido de melanina en el área de la piel pigmentada es mayor del doble del valor de Mel obtenido en el área de la piel no pigmentada.

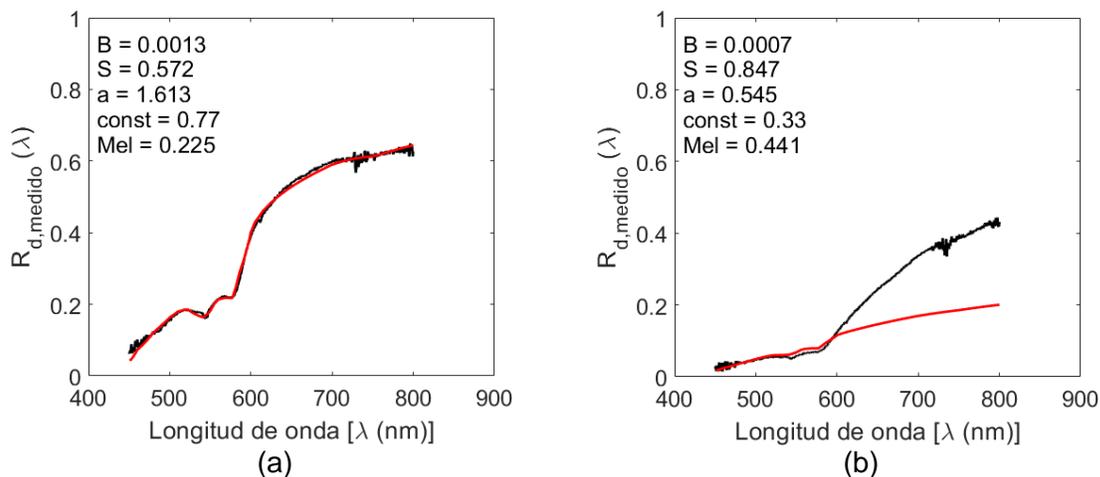


Figura 3.6. Gráficos de los resultados del proceso de ajuste de los espectros de reflexión difusa medidos experimentalmente (curva negra) al modelo analítico de Farrell *et al.* [4] (curva roja) para el caso 2 de medición (lunares): **a)** fototipo de piel I del voluntario V1, **b)** fototipo de piel IV del voluntario V9.

Tercer caso: La sonda de fibras ópticas se encuentra sobre el lunar, que presentó un diámetro tan grande que permitió que la sonda fuera colocada completamente sobre la lesión.

La **Figura 3.7** muestra los resultados del ajuste del espectro de reflexión difusa experimental (línea negra), cuando la sonda se encuentra sobre el lunar (tercer caso), el cual presenta un diámetro aproximadamente igual a 7 mm. Este caso corresponde al voluntario V3, con el fototipo de piel II. Se puede observar la coincidencia de ambas curvas en el rango espectral, dando como resultado para el contenido de melanina a 44.2 %.

La **Tabla 3.3** muestra los valores extraídos de la fracción volumétrica de melanosomas (Mel) a través del algoritmo modificado *analyze2.m*, para cada voluntario, en zonas de la piel sana y pigmentada (lunares). Como se puede observar, para todos los voluntarios participantes en el estudio, existe una diferencia significativa del contenido de melanina calculado entre las zonas de la piel sana y pigmentada. Además, el contenido de melanina en las zonas sanas de la piel incrementa respecto al fototipo de piel presentado por cada uno

de los voluntarios ordenados de modo ascendente (de claro a oscuro), como es lo esperado según la escala de Fitzpatrick. Sin embargo, existen dos resultados notablemente atípicos (los voluntarios V8 y V10). Se cree que esto es debido a la localización de la zona de la piel que fue medida, en ambos casos fue la parte interior de la muñeca de la mano. Dado que esas partes prácticamente no son expuestas a la radiación solar, el color de estas partes de la piel tiende a mostrar una coloración diferente (más claras), en comparación con las áreas expuestas.

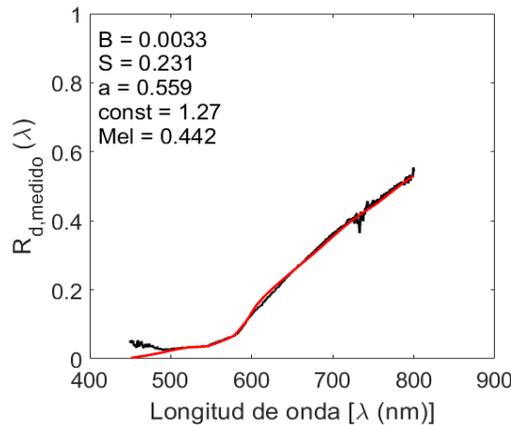


Figura 3.7. Gráfico del resultado del proceso de ajuste del espectro de reflexión difusa medido experimentalmente (curva negra) al modelo analítico de Farrell *et al.* [4] (curva roja) para el caso 3 de medición (lunar con un diámetro en el orden de los 7 mm) para el voluntario V3 que corresponde al fototipo de piel II.

Se realizó el análisis cuantitativo del error relativo entre las curvas mostradas en las **Figuras 3.5, 3.6 y 3.7**, los resultados de este estudio se presentan a continuación en las **Figuras 3.8, 3.9 y 3.10**, respectivamente. La fórmula empleada para calcular el error relativo es:

$$\varepsilon = \frac{R_{d,medido} - R_{d,analitico}}{R_{d,analitico}} \quad (3.4)$$

donde $R_{d,medido}$ es el espectro de reflexión difusa medido experimentalmente y $R_{d,analitico}$ es el modelo analítico de T. Farrell, *et al.* [4].

La **Figura 3.8** muestra los resultados del cálculo del error relativo entre ambas curvas (espectro experimental y el modelo analítico), para los voluntarios V1 y V9 para el caso de medición sobre la piel sana, donde podemos observar los valores del error en cada longitud de onda. Los máximos errores encontrados fueron de 1.402 y 0.784 respectivamente, en las regiones inferiores a los 480 nm, por tal razón son omitidos en esta figura para realizar las comparaciones. Como se puede apreciar en ambos incisos de esta figura, los errores oscilan desde -0.13 a 0.1 en el intervalo de longitudes de onda entre 480 nm y 800 nm. Con este estudio cuantitativo fue posible evaluar la magnitud de los errores, siendo en promedio igual

a 0.0075 y 0.00009326, respectivamente, los cuales representan un ajuste visualmente de buena calidad en ese intervalo de longitudes de onda (Figura 3.5).

Tabla 3.3. Fracción volumétrica de melanosomas, expresada en porciento, en zonas de la piel sana y pigmentada, para cada uno de los voluntarios.

VOLUNTARIOS	FOTOTIPO DE PIEL	Mel (%) PIEL NORMAL	Mel (%) LUNAR
V1	I	9.8	22.5
V2	II	5.2	12.9
V3	II	14.2	44.2
V4	III	20.5	55.8
V5	III	19.1	58.4
V6	III	17.4	53.5
V7	III	20.9	49.1
V8	IV	3.3	7.6
V9	IV	29.2	44.1
V10	V	17.6	78.4

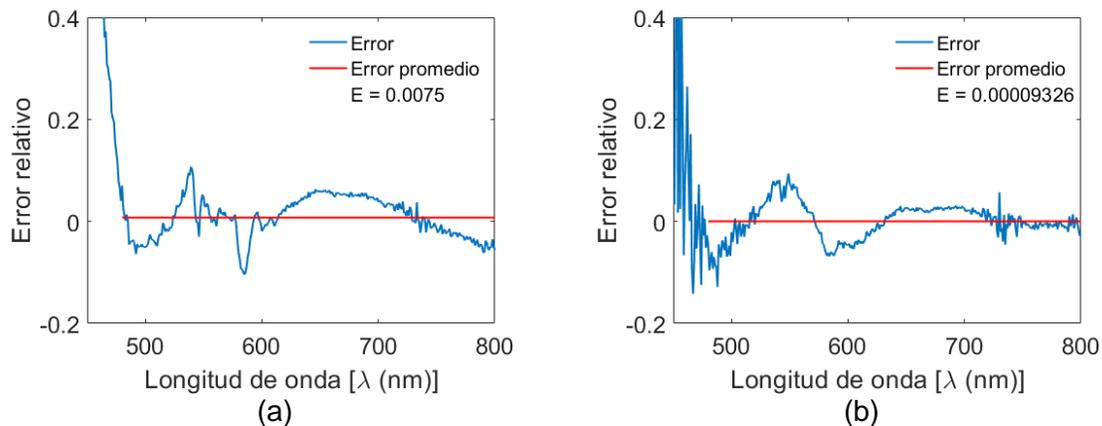


Figura 3.8. Resultados del cálculo del error relativo entre ambas curvas (espectro experimental y el modelo analítico), para los voluntarios a) V1, con fototipo de piel I y b) V9, que presenta un fototipo de piel IV, para el caso de la piel sana.

La **Figura 3.9** muestra los resultados del cálculo del error relativo entre ambas curvas (espectro experimental y modelo analítico), para los voluntarios V1 y V9 para el caso de medición sobre sus nevos de entre 1.2 a 2 mm de diámetro. Los máximos errores encontrados fueron de 0.846 y 0.799 en las regiones inferiores a los 480 nm que son

comparativamente similares y altos, no obstante son omitidos en esta figura para realizar las comparaciones. Como se puede apreciar en la **Figura 3.9 a**, los errores oscilan desde -0.1 a 0.1 en el intervalo de longitudes de onda desde 480 hasta 800 nm, los cuales se corresponden con un buen ajuste visual (ver **Figura 3.6 a**) representando un error de 0.0159 como valor promedio. En cambio, en la **Figura 3.9 b**, se aprecian errores de 0.4716 entre los 480 nm y 590 nm, mientras que por encima de este valor de λ , los errores son notablemente crecientes hasta llegar a un máximo valor de 1.2 (se omiten estos valores en la gráfica para efectuar la comparación) siendo este ajuste no adecuado (ver **Figura 3.6 b**).

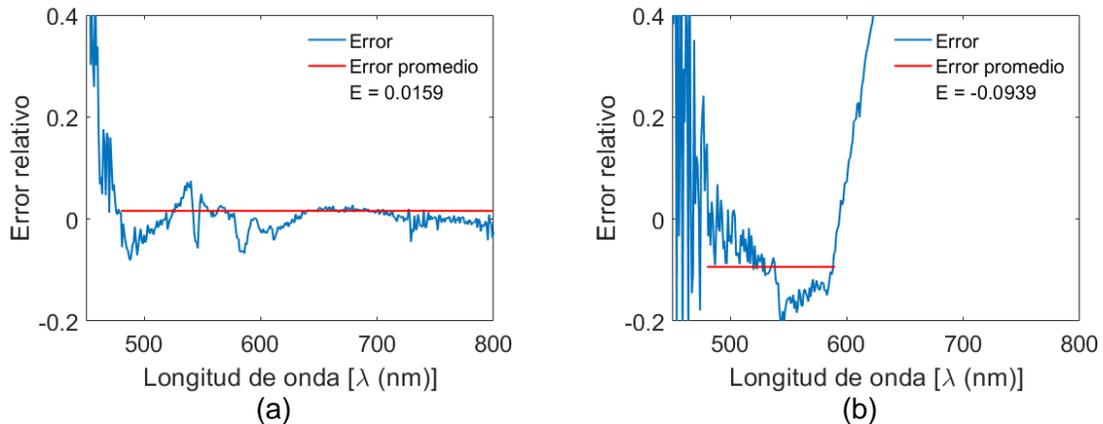


Figura 3.9. Resultados del cálculo del error relativo entre ambas curvas (espectro experimental y el modelo analítico), para los voluntarios a) V1, con fototipo de piel I y b) V9, que presenta un fototipo de piel IV, para el caso de los nevos de entre 1.2 a 2 mm de diámetro.

La **Figura 3.10** muestra el resultado del cálculo del error relativo entre ambas curvas (espectro experimental y modelo analítico), para el voluntario V3, que presenta un fototipo de piel II, sobre su nevo con un diámetro de 7 mm. El máximo error encontrado fue de 0.93 en las regiones inferiores a los 480 nm, no obstante es omitido en esta figura. Como podemos apreciar, el ajuste fue muy adecuado a partir de la longitud de onda de 500 nm, los errores oscilan desde -0.001 y 0.01 en el intervalo de longitudes de onda desde 500 hasta 800 nm, siendo su error promedio de 0.00028659.

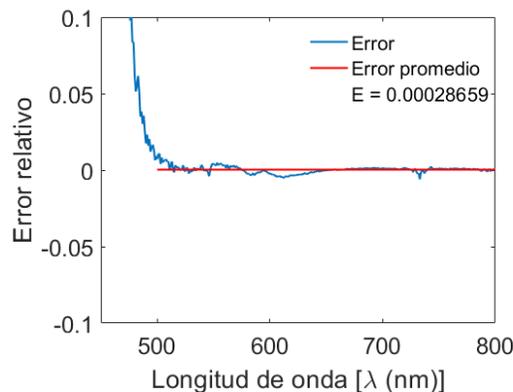


Figura 3.10. Resultado del cálculo del error relativo entre ambas curvas (espectro experimental y el modelo analítico), para el voluntario V3, con fototipo de piel II para el caso del nevo de 7 mm de diámetro.

Los resultados del estudio de sensibilidad del algoritmo de extracción en los parámetros fisiológicos de la piel, cuando se modificaron los valores de la fracción volumétrica de melanosomas en los parámetros adivinadores de la versión modificada del algoritmo *analyze2.m*, como fue explicado en la sección 2.4, son mostrados en las **Figuras 3.11 y 3.12**. Los resultados completos son los encontrados en el Anexo 3.

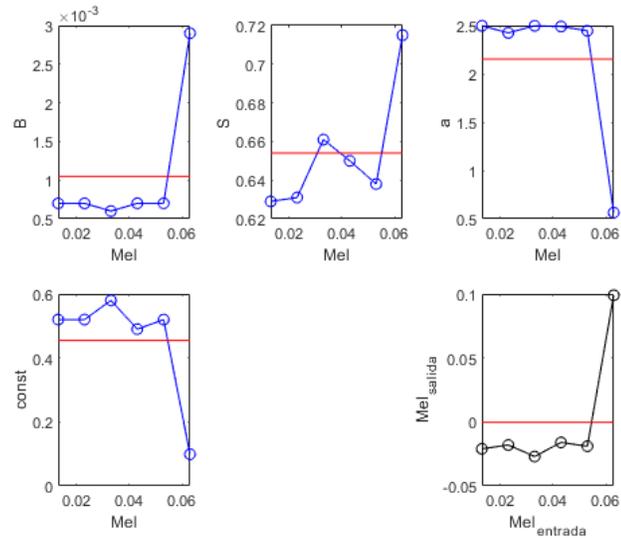
La **Figura 3.11** muestra los resultados de los cinco parámetros fisiológicos extraídos para el voluntario V1, quien corresponde al rango de variaciones de "Mel" desde 1.3 % hasta 6.3 % (piel clara) para el espectro de reflexión difusa medido sobre la piel sana (**Figura 3.11 a**) y la variación de "Mel" en el rango desde 24 % hasta 29 % en correspondencia con la piel oscuramente pigmentada, utilizada para analizar la zona de la piel pigmentada (lunar) (**Figura 3.11 b**).

Cuando la variación correspondiente al rango de la fracción volumétrica de melanosomas (Mel) para la piel moderadamente pigmentada con los valores desde 11 % hasta 16 %, esto para áreas de la piel sana, y en un rango desde 24 % hasta 29 % para la piel oscuramente pigmentada para el área de la piel pigmentada (lunar), los cinco parámetros fisiológicos extraídos son presentados en la **Figura 3.12**, donde se muestran los resultados obtenidos en el estudio de sensibilidad para el voluntario V9, tanto en la piel sana (**Figura 3.12 a**) como en su lunar (**Figura 3.12 b**).

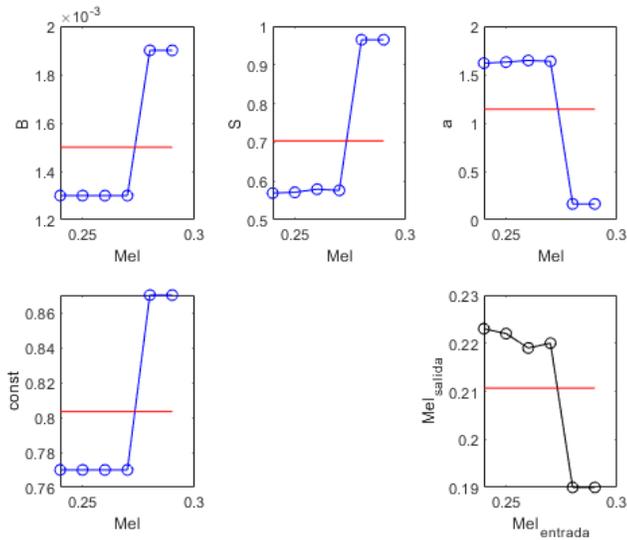
La **Tabla 3.4** muestra los valores promedios de la fracción volumétrica de melanosomas "Mel", encontrados a partir del estudio de la sensibilidad, para cada uno de los voluntarios. En esta tabla se observan: el número de voluntario, el fototipo de piel que presenta, el valor promedio de Mel para el área de la piel sana y el lunar.

Como se observó en las Figuras anteriores, los cambios en los cinco parámetros fisiológicos, si el contenido de melanina "Mel", es variado en 1 % en los tres intervalos definidos en la sección 2.4, se pueden observar las variaciones de la extracción de los parámetros fisiológicos. Con ayuda de estos resultados se calculó el error relativo porcentual (descrito en la sección 2.4) para cada uno de los parámetros fisiológicos. Por ejemplo, para el voluntario V9 (**Figura 3.12 a**) la saturación de oxígeno (S), tiene un valor mínimo promedio de 15.98 % y un máximo de 40.16 %, y un valor promedio mínimo y máximo para la fracción volumétrica de melanosomas de 35.32 % y 57.76 %, respectivamente. De la misma forma, para los demás parámetros, se calcularon los respectivos errores porcentuales para cada uno de los voluntarios, estos resultados se encuentran en el Anexo 4.

Utilizando los valores promedio de los parámetros fisiológicos obtenidos en el estudio de sensibilidad, al ser empleados como parámetros adivinadores, fueron realizadas las extracciones de los parámetros fisiológicos de cada uno de los voluntarios. Tal proceso nos dio como resultado la obtención de un ajuste de buena calidad para las zonas de la piel sana, excepto para los voluntarios V1 y V10, los ajustes son los mostrados en la **Figura 3.13**. Para el caso de las zonas pigmentadas, el ajuste presentado es de mejor calidad en comparación con el obtenido previamente; un ejemplo es el que se observa en la **Figura 3.14** que muestra un ajuste de mayor idoneidad en comparación con el mostrado en la **Figura 3.6 b**, donde se muestra el mismo espectro medido del voluntario V9 con los valores adivinadores explicados en la sección 2.3.



(a)



(b)

Figura 3.11. Parámetros fisiológicos extraídos (B, S, a, const, Mel) para el voluntario V1: **a)** con variaciones en el rango de “Mel” desde 1.3 % hasta 6.3 % para áreas de la piel sana (piel clara), y **b)** en el rango de “Mel” desde 24 % hasta 29 % para el área del lunar (piel oscuramente pigmentada). Los valores promedio calculados para cada parámetro fisiológico se encuentran destacados por una línea color roja.

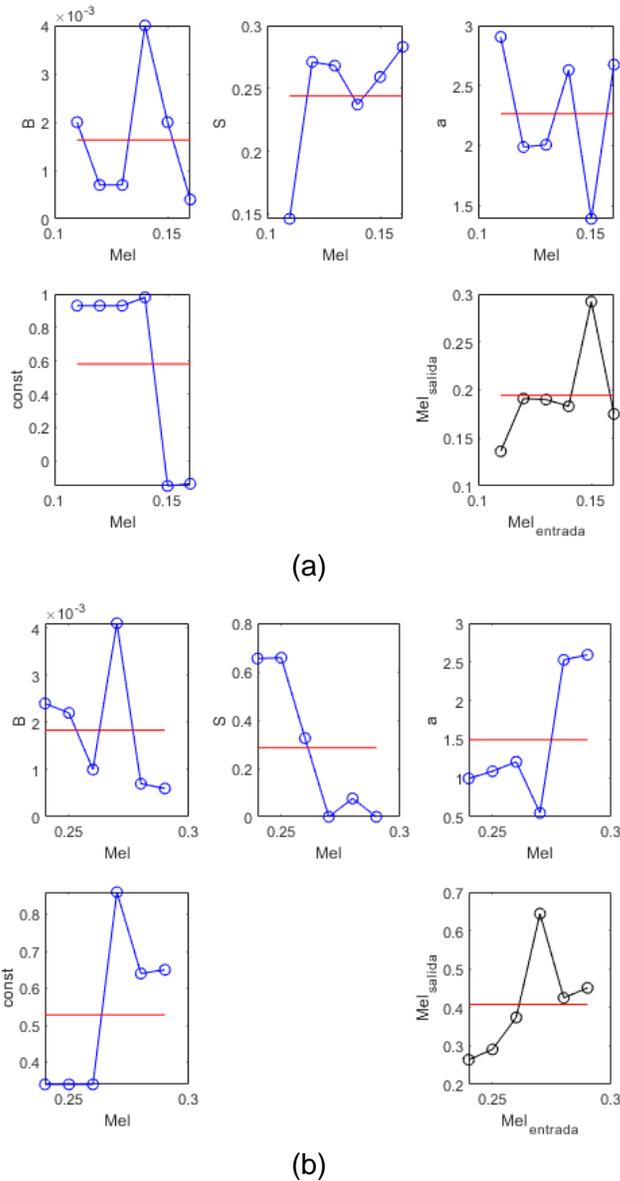


Figura 3.12. Parámetros fisiológicos extraídos (B, S, a, const, Mel) para el voluntario V1: a) con variaciones en el rango de “Mel” desde 11 % hasta 16 % para el área de la piel sana (piel clara), y b) en el rango de “Mel” desde 24 % hasta 29 % para el área del lunar (piel oscuramente pigmentada). Los valores promedio calculados para cada parámetro fisiológico se encuentran destacados por una línea color roja.

Tabla 3.4. Valores promedios calculados de la fracción volumétrica de melanosomas, expresados en porciento, en áreas de la piel sana y pigmentada, para cada uno de los voluntarios.

VOLUNTARIOS	FOTOTIPO DE PIEL	Mel (%) PIEL NORMAL	Mel (%) LUNAR
V1	I	-0.03	21.07
V2	II	3.73	20.10
V3	II	14.15	34.23
V4	III	20.53	47.35
V5	III	8.92	42.98
V6	III	16.92	48.50
V7	III	15.35	38.32
V8	IV	2.03	35.33
V9	IV	19.45	40.82
V10	V	15.05	61.63

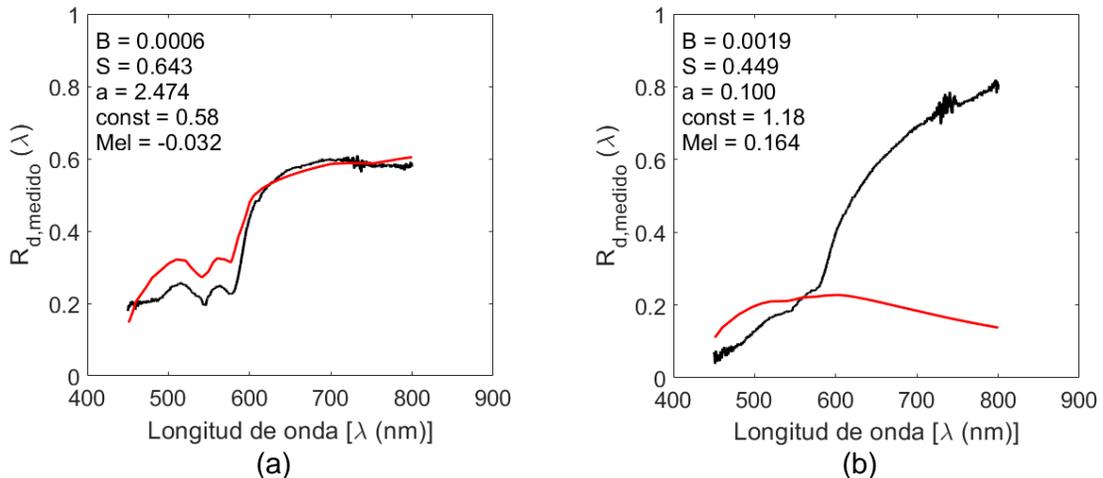


Figura 3.13. Gráficos de los resultados del proceso de ajuste de los espectros de reflexión difusa medidos experimentalmente (curva negra) al modelo analítico de Farrell *et al.* [4] (curva roja) para el caso 1 de medición (piel sana): **a)** fototipo de piel I del voluntario V1, **b)** fototipo de piel V del voluntario V10.

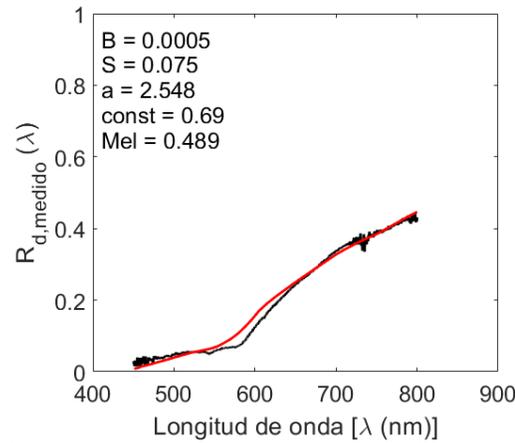


Figura 3.14. Gráfico del resultado del proceso de ajuste de los espectros de reflexión difusa medidos experimentalmente (curva negra) al modelo analítico de Farrell *et al.* [4] (curva roja) para el caso 2 de medición para el voluntario V9 con el fototipo de piel II.

La **Tabla 3.5** muestra los valores del contenido de melanina “Mel” como resultado de la extracción iniciada con los valores promedios de cada uno de los parámetros fisiológicos, es decir, tomando éstos como parámetros adivinadores en el algoritmo modificado *analyze2.m* en cada uno de los casos correspondiente a los diez voluntarios (la piel sana y el lunar).

Tabla 3.5. Valores extraídos de la fracción volumétrica de melanosomas, en áreas de la piel sana y lunares para cada uno de los voluntarios, tomando como parámetros de entrada al algoritmo los valores promedios de los parámetros fisiológicos del estudio de la sensibilidad.

VOLUNTARIOS	FOTOTIPO DE PIEL	Mel (%) PIEL NORMAL	Mel (%) LUNAR
V1	I	-3.20	21.10
V2	II	2.70	30.10
V3	II	14.20	30.10
V4	III	21.20	55.90
V5	III	7.50	32.80
V6	III	16.90	53.50
V7	III	20.90	48.10
V8	IV	0.80	36.10
V9	IV	17.90	48.90
V10	V	16.40	59.00

3.4 Conclusiones

En este trabajo se utilizó una instrumentación relativamente sencilla, la espectroscopía de reflexión difusa, para comparar la fracción volumétrica de melanosomas de los sitios sanos de la piel no pigmentados con los sitios de la piel que tienen pequeños lunares cuyos diámetros varían entre 1.2 mm y 2 mm, en la mayoría de los casos, excepto para un voluntario que exhibió un lunar con un diámetro aproximado de 7 mm. El estudio fue llevado a cabo en diez voluntarios que presentaron cinco fototipos diferentes de piel desde I hasta V, según la escala de clasificación de Fitzpatrick. Nuestros hallazgos evidenciaron que el contenido de melanina en los sitios sanos de la piel tienen un rango de variación entre 3.3 % y 29.2 %, mientras que en los lunares, su rango de variación fue entre 7.6 % y 78.4 %. Los resultados mostraron además, que el contenido de melanina en los lunares de todos los voluntarios es el doble o mayor que en los sitios normales de la piel que los rodean.

El estudio de la sensibilidad del algoritmo de inversión utilizado en este trabajo mostró como resultado que todos los parámetros fisiológicos extraídos se encuentran fuertemente afectados cuando el contenido de melanina es modificado dentro de los parámetros adivinadores del algoritmo. Los valores promedios calculados de este estudio de sensibilidad, fueron utilizados como un nuevo conjunto de parámetros adivinadores para realizar el ajuste de todas los espectros experimentales y se encontró una notable mejoría en el ajuste de todos los espectros medidos. Fue remarcable esta mejoría en todos los espectros correspondientes a los lunares porque presentaron un mejor ajuste visual en todo el rango de longitudes de onda. El enfoque de nuestro estudio de sensibilidad del algoritmo de extracción tuvo dos limitaciones principales: 1) fue aplicado únicamente para uno de los cinco parámetros adivinadores (Mel) y 2) el análisis se realizó utilizando espectros de reflexión difusa experimentales con parámetros fisiológicos desconocidos, que a su vez hacen imposible la comparación entre los valores extraídos y los verdaderos de dichos parámetros.

Referencias

- [1] Steven L. Jacques, "Skin Optics Summary" Oregon Medical Laser Center, January 1998, <<https://omlc.org/news/jan98/skinoptics.html>> (29 de septiembre de 2019).
- [2] Steven L. Jacques, "Spectroscopic determination of tissue optical properties using fiber spectrometer: Analysis by least squares fitting" Oregon Medical Laser Center, April 2008, <<https://omlc.org/news/apr08/skinspectra/index.html>> (10 de enero de 2020).
- [3] T. B. Fitzpatrick, "The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI", Arch. Dermatol Vol. 124 (1988).
- [4] Thomas J. Farrell, Michael S. Patterson, and Brian Wilson, "A diffusion theory model of spatially resolved, steady-state diffuse reflectance for the noninvasive determination of tissue optical properties *in vivo*". Med. Phys., 19: 879-888 (1992).
- [5] Scott Prahl, "Optical absorption of hemoglobin" Oregon Medical Laser Center, March 1998, <<https://omlc.org/spectra/hemoglobin/summary.html>> (10 de enero 2020).
- [6] G. M. Hale and M. R. Querry, "Optical constants of water in the 200nm to 200 micron wavelength region," Appl. Opt., 12, 555--563, (1973).

- [7] Sonia Buendia Avilés, “Caracterización de lesiones cutáneas benignas mediante la técnica de espectroscopía de reflexión difusa”, Master's thesis (2019).
- [8] J. A. Delgado Atencio, E. E. Orozco Guillén, S. Vázquez y Montiel, M. Cunill Rodríguez, J. Castro Ramos, J. L. Gutiérrez and F. Martínez, “Influence of probe pressure on human skin diffuse reflectance spectroscopy measurements”, *Opt. Mem. Neural Networks* 18, 6–14 (2009).

Capítulo 4

**Evaluación del algoritmo de
extracción con espectros
sintéticos**

Capítulo 4

Evaluación del algoritmo de extracción con espectros sintéticos

4.1. Introducción

Las simulaciones teóricas son aquellas formulaciones hipotéticas profundamente estudiadas que asemejan a las mediciones experimentales. Para la obtención de estas simulaciones es necesario contar con la teoría que se adecúe de la mejor manera al estudio.

Las simulaciones teóricas de los espectros de reflexión difusa de la piel humana, han sido reportadas por diversos autores, [11-13], quienes utilizan a la teoría de la aproximación de la difusión o el método Monte Carlo como modelos analíticos para dichas simulaciones. Estas simulaciones son realizadas al utilizar las propiedades ópticas y los parámetros fisiológicos ya conocidos por cada uno de estos autores. En dos de los estudios [12, 13], el trabajo realizado fue implementando para entrenar una red neuronal y toman en cuenta al contenido de melanina. En el tercer trabajo referido, [11], no se toma en cuenta el contenido de melanina para extraer los parámetros fisiológicos a partir de espectros sintéticos. El método utilizado se basa en el uso de una interfaz gráfica implementada en MATLAB donde el ajuste del modelo a los espectros sintéticos se realiza visualmente (no automatizado) siguiendo un algoritmo propio reportado por los autores de dicho trabajo.

En este capítulo se utilizará la teoría de la aproximación de la difusión resuelta espacialmente [1] como modelo analítico, y con ayuda de las fórmulas presentadas por S. Jacques en “Skin Optics Summary” [2], se mostrará la dependencia de la luz reflejada difusamente con la longitud de onda, con el objetivo de caracterizar un modelo óptico de la piel humana. Con el fin de generar un espectro de reflexión difusa de manera sintética, es necesario introducir un conjunto de parámetros fisiológicos [B, S, a, Mel], los cuales se han calculado previamente en el capítulo anterior por medio del estudio de sensibilidad (valores promedio), los cuales serán tomados para simular a los espectros de reflexión difusa sintéticos, tanto para piel sana como piel pigmentada de los 10 voluntarios (S1 – S10).

El objetivo principal de este capítulo es evaluar el proceso de extracción de los parámetros fisiológicos del algoritmo de inversión *analyze2.m* [3] cuando se utilizan espectros sintéticos que simulan a los espectros medidos experimentalmente, añadiéndoles además un ruido aleatorio gaussiano. Esto será realizado al introducir los datos de los espectros simulados (llamándose estos parámetros fisiológicos verdaderos, $PF_{\text{verdadero}}$) al algoritmo de extracción (*analyze2.m*) y que éste último entregue como resultados a los valores de los parámetros fisiológicos (llamándose estos parámetros fisiológicos extraído, $PF_{\text{extraído}}$), teniendo como finalidad obtener el error relativo porcentual para cada uno de los parámetros fisiológicos,

destacando a la fracción volumétrica de melanosoma, para ambos casos (piel sana y pigmentada).

Cabe mencionar que la extracción de los parámetros fisiológicos de estos espectros sintéticos fue realizada mediante el algoritmo modificado *analyze2.m*, que se encuentra descrito a detalle en la sección 3.2.3 de este trabajo.

4.2. Materiales y métodos

4.2.1 Algoritmo para simular los espectros de reflexión difusa (espectros sintéticos)

La teoría de la aproximación de la difusión resuelta espacialmente [4] es la utilizada como modelo analítico en el algoritmo programado y, con ayuda de las formulaciones presentadas por S. Jacques en “Skin Optics Summary”, se muestra la dependencia de la luz reflejada difusamente con las longitudes de onda [1], considerando el modelo óptico para la piel humana, descrito en el capítulo 3.

4.2.1.1. Teoría de la aproximación de la difusión

La fórmula principal para calcular la reflexión difusa resuelta espacialmente es:

$$R_d(r) = \frac{a'}{4\pi} \left[Z_0 \left(\mu_{eff} + \frac{1}{r_1} \right) \frac{e^{(-\mu_{eff} r_1)}}{r_1^2} + (Z_0 + 2Z_b) \left(\mu_{eff} + \frac{1}{r_2} \right) \frac{e^{(-\mu_{eff} r_2)}}{r_2^2} \right] \quad (1)$$

donde a' es el transporte del albedo, Z_0 es la distancia de la fuente positiva respecto a la frontera real, μ_{eff} es el coeficiente de atenuación efectivo, r_1 es la distancia entre la fuente positiva y r , r_2 es la distancia entre la fuente negativa y r , y D es la constante de difusión.

Se comprobó el buen desempeño del algoritmo desarrollado para este trabajo de tesis, donde se simula a la reflexión difusa resuelta espacialmente [4], a través de la reproducción de la Figura 2 a (**Figura 4.1**) de L. Wang, *et al.* [10].

4.2.1.2. Propiedades ópticas de la piel

El algoritmo desarrollado para este trabajo de tesis, contiene la teoría de la aproximación de la difusión [4], el modelo óptico de la piel, que se encuentra explicado a detalle en el capítulo 3, los coeficientes de absorción de la hemoglobina oxigenada y desoxigenada presentados por S. Prahl [4] y los coeficientes de absorción del agua recopilados por G. M. Hale, *et al.* [5]. La verificación del algoritmo se llevó a cabo a través de la reproducción de la

Figura 2 del trabajo presentado por Delgado *et al.* [9] como se muestra en la **Figura 4.2.**, apreciándose que el algoritmo desarrollado en MATLAB también tiene un buen desempeño. Los valores tomados para la reproducción fueron: el espesor de la epidermis (60 μm), la separación entre las fibras (720 μm), la fracción volumétrica de melanosomas (2 %, 5 % y 10 %), la saturación de oxígeno (90 %) y la fracción volumétrica de sangre (0.2 %).

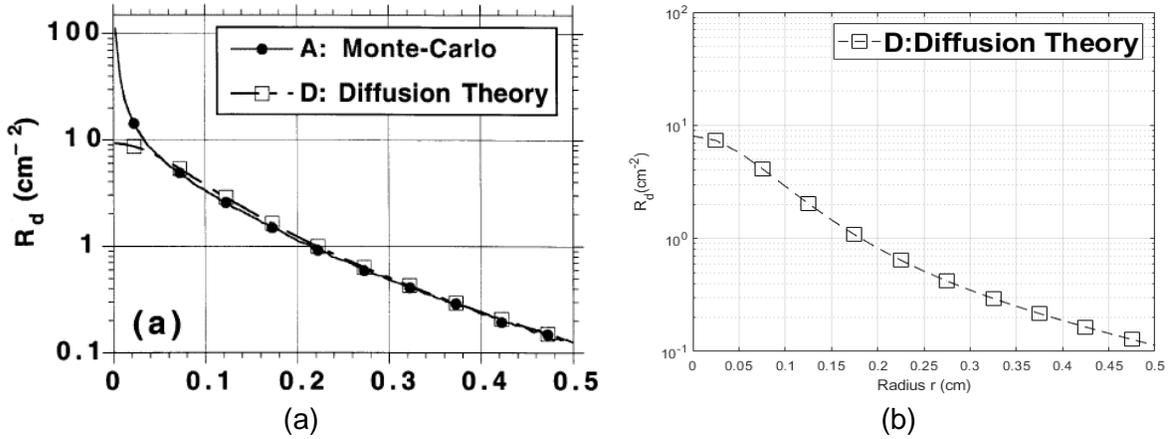


Figura 4.1. a) Figura reportada en el artículo de L. Wang *et al.* [10] y b) reproducción de la reflexión difusa resuelta espacialmente con el modelo de Farrell *et al.* [4], mediante el algoritmo desarrollado para este trabajo de tesis.

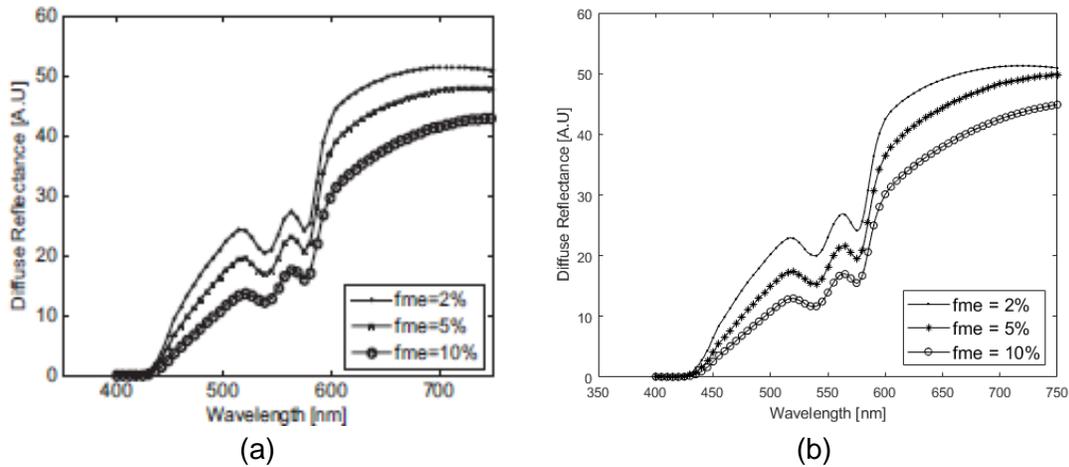


Figura 4.2. a) Figura reportada en el trabajo de J. Delgado *et al.* [9] y b) reproducción de la Figura, mediante el algoritmo generado como parte de este trabajo de tesis.

4.2.1.3. Parámetros fisiológicos utilizados

Los valores utilizados para cada uno de los espectros sintéticos de la piel sana son los presentados en la **Tabla 4.1**. En ella se muestran el número de espectros (primera columna), que se corresponde con el número del voluntario de la tabla 3.1 del capítulo 3, y en el resto de las columnas, cada valor de los parámetros fisiológicos usados en la simulación (parámetros fisiológicos verdaderos).

Tabla 4.1. Parámetros utilizados para la simulación de los espectros de reflexión difusa sintéticos ($PF_{\text{verdadero}}$) en sitios sanos de la piel no pigmentados.

No. de espectro sintético	B	S	a	Mel
S1	0.0019	0.449	0.100	0.164
S2	0.0006	0.712	2.225	0.027
S3	0.0005	0.795	1.300	0.142
S4	0.0005	0.556	1.354	0.212
S5	0.0004	0.459	2.581	0.075
S6	0.0004	1.000	1.275	0.169
S7	0.0031	0.489	1.055	0.209
S8	0.0012	0.620	1.888	0.008
S9	0.0004	0.286	2.713	0.179
S10	0.0019	0.449	0.100	0.164

Análogamente, para el caso de la piel pigmentada (lunares) se utilizaron los valores presentados en la **Tabla 4.2**.

4.2.1.4. Ruido aleatorio gaussiano

Para simular el ruido de los espectros experimentales, característicos del espectrómetro, es necesario añadir ruido aleatorio gaussiano al resultado del cálculo del espectro de reflexión difusa sintético. A través de la función propia de MATLAB `randn(sz)` se generará los valores aleatorios.

La función utilizada para añadir el ruido aleatorio gaussiano es:

$$y = R_d + C * rand(size(lambda)) \quad (2)$$

donde R_d es el espectro de reflexión difusa teórico, C es la amplitud del ruido gaussiano (0.002) y $lambda$ es el rango de longitudes de onda.

Tabla 4.2. Parámetros utilizados para la simulación de los espectros de reflexión difusa sintéticos ($PF_{\text{verdadero}}$) en sitios de la piel pigmentados (lunares).

No. de espectro sintético	B	S	a	Mel
S1	0.0013	0.589	1.703	0.211
S2	0.0020	0.453	0.852	0.301
S3	0.0007	0.108	2.637	0.301
S4	0.0019	0.438	0.535	0.559
S5	0.0003	0.181	2.663	0.328
S6	0.0012	0.433	0.557	0.535
S7	0.0017	0.525	1.645	0.481
S8	0.0024	0.424	0.479	0.361
S9	0.0005	0.075	2.548	0.489
S10	0.0003	0.207	2.624	0.590

4.2.2 Valores adivinadores en el algoritmo modificado *analyze2.m*

Los valores de los parámetros adivinadores iniciales utilizados dentro del algoritmo modificado *analyze2.m* [2] fueron aquellos con los que se simularon cada uno de los espectros de reflexión difusa sintéticos, tanto para la piel no pigmentada (piel sana) y pigmentada (lunares).

4.2.3 Error relativo porcentual

El error relativo porcentual se calcula con la siguiente fórmula:

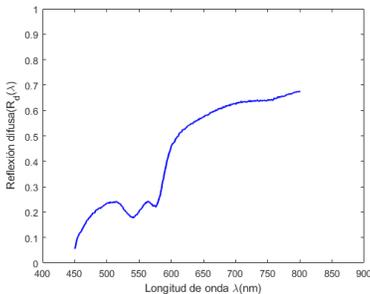
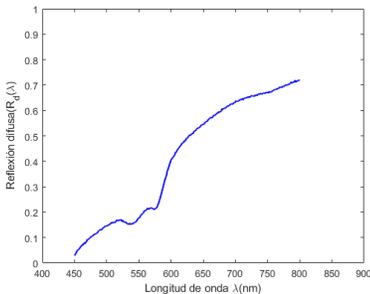
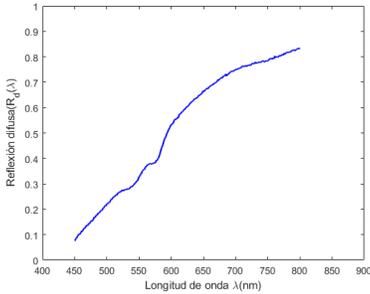
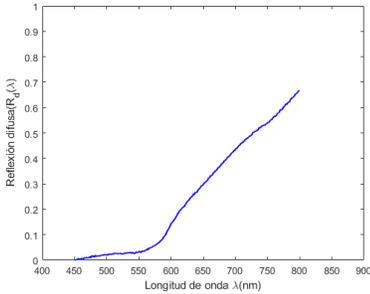
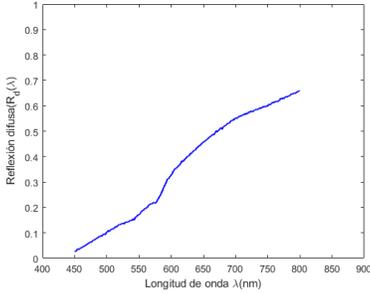
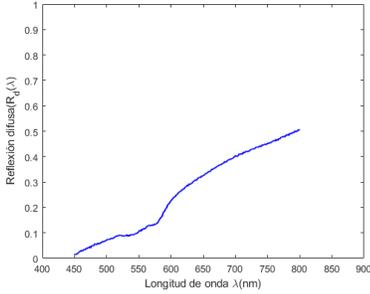
$$\varepsilon \% = \left| \frac{PF_{\text{verdadero}} - PF_{\text{extraído}}}{PF_{\text{verdadero}}} \right| * 100 \quad (3)$$

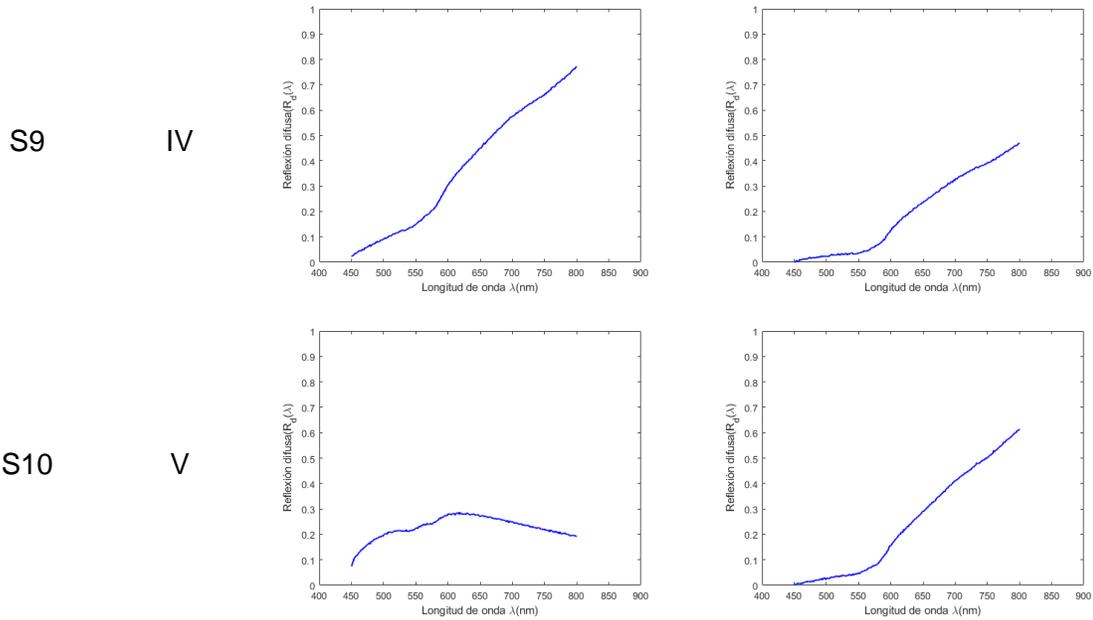
donde $PF_{\text{verdadero}}$ son los parámetros fisiológicos verdaderos (los parámetros fisiológicos introducidos para generar los espectros sintéticos) y $PF_{\text{extraídos}}$ son los parámetros fisiológicos extraídos, mediante el algoritmo de inversión *analyze2.m*.

4.3. Resultados y discusiones

En la **Tabla 4.3** se muestra un resumen de los resultados de los espectros de reflexión difusa sintéticos representativos para cada fototipo de piel, según la escala de clasificación de Fitzpatrick [3], para los sitios de la piel no pigmentados (piel sana) y pigmentados (lunares). Los espectros se encuentran en orden ascendente respecto al fototipo de piel simulado (los resultados completos se muestran en el Anexo 5).

Tabla 4.3. Representación de los espectros de reflexión difusa sintéticos, el fototipo de piel simulado, el espectro sintético para la piel sana y sitios pigmentada.

No. de espectros sintéticos	Fototipo de piel	Espectros sintéticos en sitios de la piel sana	Espectros sintéticos en sitios de la piel pigmentada
S1	I		
S3	II		
S4	III		



Los resultados obtenidos mediante la extracción de los parámetros fisiológicos con ayuda del algoritmo modificado *analyze2.m* [2] para los espectros sintéticos S1 y S9, los cuales simulan a la piel sana, se muestran en la **Figura 4.3**. Los parámetros adivinadores colocados al inicio de la extracción fueron los valores con los que se simuló a cada espectro sintético ($PF_{\text{verdadero}}$). La **Figura 4.3 a**, presenta un buen ajuste entre el espectro sintético y el modelo analítico. En comparación el segundo gráfico (**Figura 4.3 b**) muestra un buen ajuste hasta aproximadamente los 650 nm.

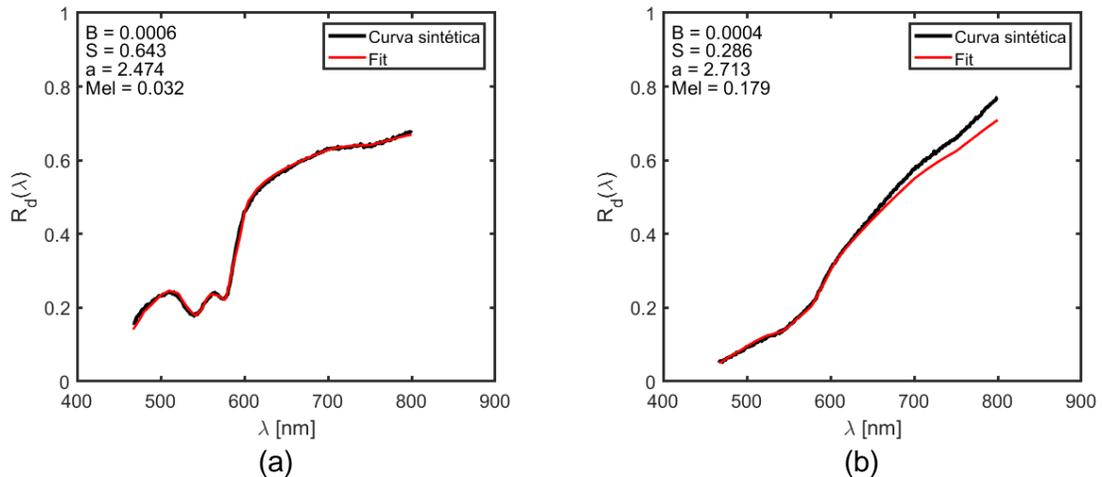


Figura 4.3. Gráficos de los resultados del proceso de ajuste de los espectros sintéticos de la piel sana (curva negra) al modelo analítico de Farrell *et al.* [4] (curva roja): **a**) para el espectro sintético que caracterizó al fototipo de piel I (S1), y **b**) para el espectro sintético que simuló al fototipo de piel IV (S9).

En la mayoría de las extracciones de los parámetros fisiológicos, para los espectros sintéticos que simulan a la piel sana, existe un buen ajuste entre el espectro sintético y el modelo analítico, exceptuando a los espectros sintéticos S5, que no muestra buenas coincidencias entre ambas curvas (**Figura 4.4 a**), y S10, que a partir de los 550 nm no muestra ninguna coincidencia en el ajuste (**Figura 4.4 b**).

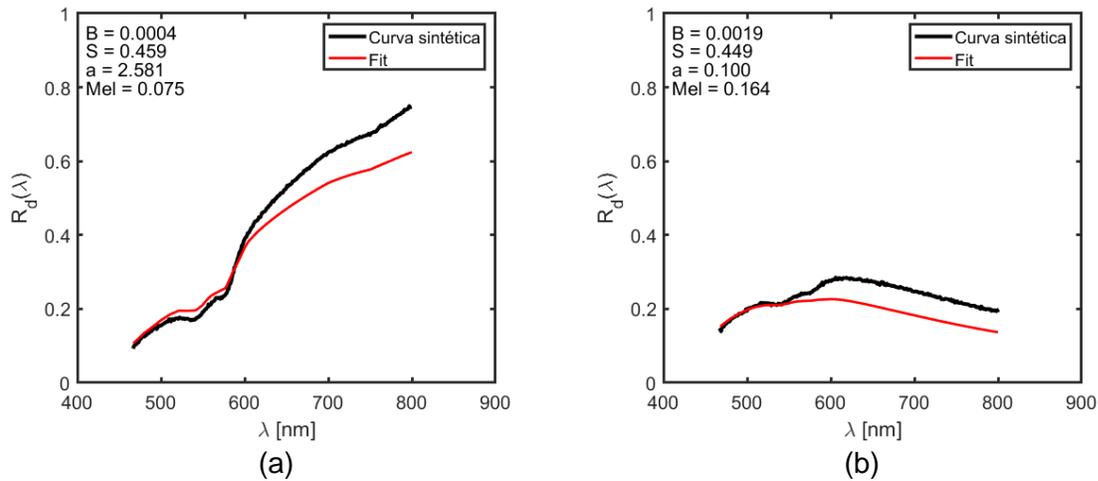


Figura 4.4. Gráficos de los resultados del proceso de ajuste de los espectros sintéticos de la piel sana (curva negra) al modelo analítico de Farrell *et al.* [4] (curva roja): **a**) para el espectro sintético que caracterizó al fototipo de piel III (S5), y **b**) para el espectro sintético que simuló al fototipo de piel V (S10).

En la **Figura 4.5** se muestran los resultados del proceso de ajuste de espectros (sintético en color negro y analítico [4] en color rojo) para el caso de la piel pigmentada (lunares) de los espectros sintéticos S1 y S9, al variar los valores de los parámetros adivinadores tal y como se describe en la sección 4.2.2.

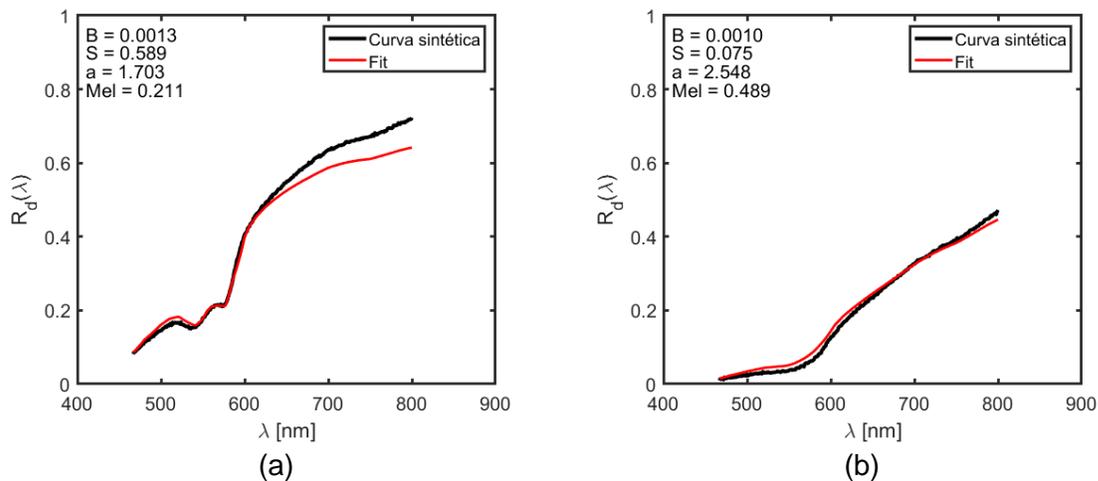


Figura 4.5. Gráficos de los resultados del proceso de ajuste de los espectros sintéticos de la piel pigmentada (curva negra) al modelo analítico de Farrell *et al.* [4] (curva roja): **a**) para el espectro sintético que caracterizó al fototipo de piel I (S1), y **b**) para el espectro sintético que simuló al fototipo de piel IV (S9).

Para los espectros sintéticos de la piel pigmentada (lunares), los ajustes entre el espectro sintético y el modelo teórico [4] fueron en su mayoría buenos, con la excepción del espectro sintético S3, que muestra un desajuste a partir de los 600 nm, aproximadamente (**Figura 4.6**).

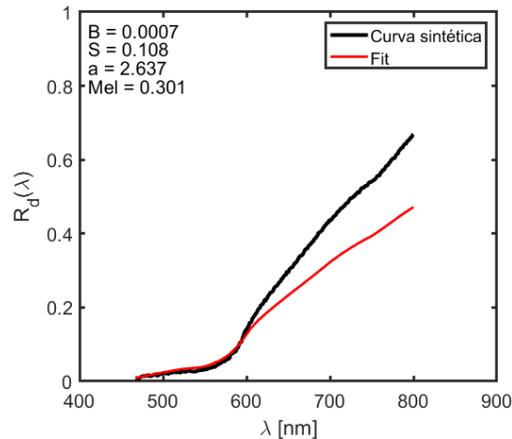


Figura 4.6. Gráfico del resultado del proceso de ajuste del espectro sintético S3 de la piel pigmentada (curva negra) al modelo analítico de Farrell *et al.* [4].

Los resultados del estudio anterior, para los espectros sintéticos desde S1 a S10 en sitios de la piel no pigmentada (piel sana) y pigmentada (lunares), se encuentran en el Anexo 6.

La **Tabla 4.4** muestra los resultados de la extracción de la fracción volumétrica de melanosomas (Mel), mediante el algoritmo de inversión *analyze2.m* [2], para cada espectro sintético, tanto en sitios de la piel sana como pigmentada (lunar). Se observa que existe una diferencia significativa del contenido de melanina calculado entre las zonas de la piel sana y pigmentada. Por ejemplo, para el espectro sintético S1, el contenido de melanina es del 3.2 % para la piel sana y sobre la piel pigmentada se extrajo el valor de 21.1 %.

El error relativo porcentual de la fracción volumétrica de melanosomas, para cada uno de los espectros sintéticos, tanto de la piel sana como pigmentada, son los mostrados en la **Tabla 4.5**. Para la piel sana existe una variación desde 0 % a 27.57 %, aunque se esperaba que el error relativo fuera menor que un 27 %. Y aunque el error relativo porcentual ofrece como resultado 0 %, para sitios de la piel pigmentada, se denota que existen desajustes dentro de los resultados gráficos de la extracción. Sin embargo, no podemos observar que estos errores estén en correspondencia con el ajuste de las curvas.

El algoritmo de extracción utilizado en este capítulo, al igual que los empleados en los trabajos de Tsui, *et al.* [12] y Zherebtsov, *et al.* [13], es automatizado, a diferencia del de Delgado *et al.* [11] en el cual se modifica el ajuste manualmente hasta que se logre una “coincidencia” (apreciación visual) del espectro de reflexión difusa generado por el modelo con el espectro de reflexión difusa simulado sintéticamente.

Tabla 4.4. Resultados de la fracción volumétrica de melanosomas, en zonas de la piel sana y sitios pigmentados, para cada uno de los espectros sintéticos.

NO. DE ESPECTROS SINTÉTICOS	FOTOTIPO DE PIEL	Mel (%) PIEL SANA	Mel (%) LUNAR
S1	I	3.2	21.1
S2	II	3.1	30.1
S3	II	15.6	30.1
S4	III	23.2	55.9
S5	III	7.5	32.6
S6	III	18.4	53.5
S7	III	20.3	48.1
S8	IV	0.6	36.1
S9	IV	17.9	48.9
S10	V	16.4	59.0

Tabla 4.5. Error relativo porcentual del parámetro fisiológico Mel, en zonas de la piel sana y sitios pigmentados, para cada uno de los espectros sintéticos.

NO. DE ESPECTROS SINTÉTICOS	FOTOTIPO DE PIEL	ϵ % Mel PIEL SANA	ϵ % Mel LUNAR
S1	I	0	0
S2	II	10.44	0
S3	II	9.71	0
S4	III	12.85	0
S5	III	0	0
S6	III	9.16	0
S7	III	2.74	0
S8	IV	27.57	0
S9	IV	0	0
S10	V	0	0

4.4. Conclusiones

Fue evaluado el desempeño del algoritmo de inversión, usando espectros sintéticos con una amplitud del ruido aleatorio gaussiano igual a 0.002, encontrándose errores relativos porcentuales para la extracción del parámetro fisiológico “Mel”, menores que un 27% en los sitios simulados de la piel no pigmentada. En cambio, usando los espectros que simulan los sitios pigmentados (lunares) los errores relativos porcentuales fueron iguales a un 0 %. Cabe resaltar, que para ambos casos (piel sana y lunares) donde se obtuvo este último resultado, no se pudo observar que estos errores estén en correspondencia con el ajuste adecuado de las curvas en todo el rango espectral, tal como fueron apreciados en los espectros sintéticos S1 y S3 de los sitios pigmentados y en los espectros sintéticos S5 y S10 de los sitios de la piel sana.

El trabajo desarrollado en este capítulo, al igual que los reportados por Tsui *et al.* [12] y Zherebtsov *et al.* [13], el ajuste del modelo teórico a los espectros sintéticos es totalmente automatizado, a diferencia del reportado por Delgado *et al.* [11], quienes realizan una comparación visual entre el espectro sintético y el espectro generado por el modelo de transporte.

Referencias

- [1] Steven L. Jacques, “Skin Optics Summary” Oregon Medical Laser Center, January 1998, <<https://omlc.org/news/jan98/skinoptics.html>> (29 September 2019).
- [2] Steven L. Jacques, “Spectroscopic determination of tissue optical properties using fiber spectrometer: Analysis by least squares fitting” Oregon Medical Laser Center, April 2008, <<https://omlc.org/news/apr08/skinspectra/index.html>> (10 February 2020).
- [3] T. B. Fitzpatrick, “The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI”, Arch. Dermatol Vol. 124 (1988).
- [4] Thomas J. Farrell, Michael S. Patterson, and Brian Wilson, “A diffusion theory model of spatially resolved, steady-state diffuse reflectance for the noninvasive determination of tissue optical properties *in vivo*”. Med. Phys., 19: 879-888 (1992).
- [5] Scott Prahl, “Optical absorption of hemoglobin” Oregon Medical Laser Center, March 1998, <<https://omlc.org/spectra/hemoglobin/summary.html>> (10 February 2020).
- [6] G. M. Hale and M. R. Querry, "Optical constants of water in the 200nm to 200 micron wavelength region," Appl. Opt., 12, 555--563, (1973).
- [7] Sonia Buendia Avilés, “Caracterización de lesiones cutáneas benignas mediante la técnica de espectroscopia de reflexión difusa”, Master's thesis (2019).
- [8] J. A. Delgado Atencio, E. E. Orozco Guillén, S. Vázquez y Montiel, M. Cunill Rodríguez, J. Castro Ramos, J. L. Gutiérrez y F. Martínez, “Influence of probe pressure on human skin diffuse reflectance spectroscopy measurements”, Opt. Mem. Neural Networks 18, 6–14 (2009).
- [9] J. A. Delgado Atencio, M. Cunill Rodríguez, S. Vazquez y Montiel, Castro, Jorge, Rodriguez, A. Cornejo, Gutierrez, J. L., Martinez, F., Gutierrez, B., & Orozco, E. (Aug

- 2008). "Diffuse Reflectance Spectroscopy of Human Skin Using a Commercial Fiber Optic Spectrometer". AIP Conference Proceedings.
- [10] Lihong Wang, Steven Jacques, "Source of error in calculation of optical diffuse reflectance from turbid media using diffusion theory", Computer methods and programs in biomedicine, (2000).
- [11] J. A. Delgado Atencio, Margarita Cunill Rodríguez, Alejandra Cárdenas Rosales, Juan Estrada Berni, "Tutorial sobre la simulación de la absorción y el esparcimiento en los tejidos biológicos", UPT Ciencia, Innovación y Tecnología (2018).
- [12] Sheng-Yang Tsui, Chiao-Yi Wang, Tsan-Hsueh Huang, Kung-Bin Sung, "Modelling spatially –resolved diffuse reflectance spectra of a multi-layered skin model by artificial neural network trained with Monte Carlo simulations", Biomedical Optics EXPRESS (2018).
- [13] Evgeny Zherebtsov, Viktor Dremin, Alexey Popov, Alexander Doronin, Daria Kurakina, Mikhail Kirillin, Igor Meglinski, and Alexander Bykov, "Hyperspectral imaging of human skin aided by artificial neural networks," Biomed. Opt. Express 10, 3545-3559 (2019).

Capítulo 5

Conclusiones generales

Capítulo 5

Conclusiones generales

5.1. Conclusiones generales

Se propusieron dos modelos ópticos para los nevos, y se implementaron dentro del algoritmo *analyze2.m*. Aunque son relativamente simples, son novedosos y tienen como objetivo simular a las condiciones experimentales con que se realizaron las mediciones.

Fueron comparados el contenido de melanina en los espectros medidos experimentalmente, tanto en los sitios sanos como en los nevos de la piel, y se observó que este parámetro se encuentra en mayor proporción dentro de los nevos. Es decir, que el contenido de melanina en la piel pigmentada es usualmente mayor que el doble respecto del encontrado en la piel sana (para el voluntario V5 en la piel sana presenta un contenido de melanina de 19.1 % y en el nevo de 58.4 %). El contenido de melanina aumenta en los sitios sanos de la piel, en dependencia con el fototipo de piel, de acuerdo a la escala de clasificación de Fitzpatrick. Por ejemplo, si el voluntario tiene un fototipo de piel I su contenido de melanina (9.8 %) debe de ser menor que el presentado por un voluntario con fototipo de piel IV (29.2 %).

Demostramos que el algoritmo de inversión *analyze2.m* es muy sensible a las variaciones del parámetro fisiológico adivinador “Mel”, ya que al realizar modificaciones en tan solo 1 %, los parámetros fisiológicos extraídos presentaron valores diferentes.

Se desarrolló un algoritmo capaz de simular un espectro de reflexión difusa. A dicho algoritmo se le agregó ruido aleatorio gaussiano con una pequeña amplitud igual a 0.002, con el fin de asemejar a un espectro medido experimentalmente, tanto en la piel sana como pigmentada.

Se realizó un estudio para evaluar el desempeño del algoritmo inverso *analyze2.m* introduciendo a los espectros sintéticos para la extracción de sus parámetros fisiológicos, y se demostró que los errores relativos porcentuales del contenido de melanina son menores que 27 % para los espectros sintéticos de la piel sana y en la piel pigmentada fueron del 0 %.

5.2. Trabajos a futuro

Consideramos la implementación de la función *lsqcurvefit* de MATLAB, en el algoritmo propio desarrollado para la extracción de los parámetros fisiológicos de los espectros de reflexión difusa (espectros sintéticos), con el propósito de crear un código capaz de realizar el ajuste por mínimos cuadrados entre el espectro medido experimentalmente y el modelo analítico, tal como lo hace el algoritmo *analyze2.m*. Esto también nos servirá para comparar los resultados obtenidos con cada uno de los códigos.

Otro punto importante es realizar el estudio de la sensibilidad del algoritmo con los parámetros fisiológicos restantes (la fracción volumétrica de sangre, la saturación de oxígeno, la amplitud de esparcimiento) de manera análoga al realizado con el contenido de melanina (Mel).

5.3. Productos derivados del trabajo de tesis

1. Artículo publicado en las memorias del Congreso del SPIE “Optics + Photonics 2020 Digital Forum”:

Carolina de Montserrat Cabrera-Cortes, Margarita Cunill-Rodríguez, José Alberto Delgado-Atencio, Sonia Buendía-Aviles. “Comparison of melanin content of tiny moles versus normal skin sites using diffuse reflectance spectroscopy”.

2. Participación con un póster en el Congreso “Optics + Photonics Digital Forum” del 24 al 28 de agosto de 2020.
3. Divulgación del proyecto de tesis de la Maestría en Computación Óptica de la Universidad Politécnica de Tulancingo en la Radio y Televisión de Hidalgo.

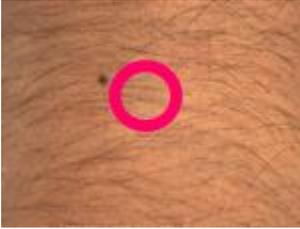
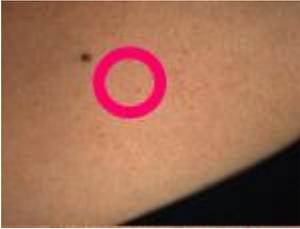
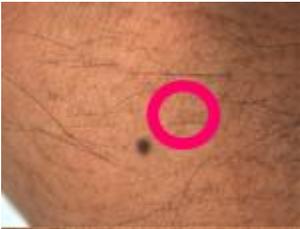
ANEXOS

ANEXOS

ANEXO 1.

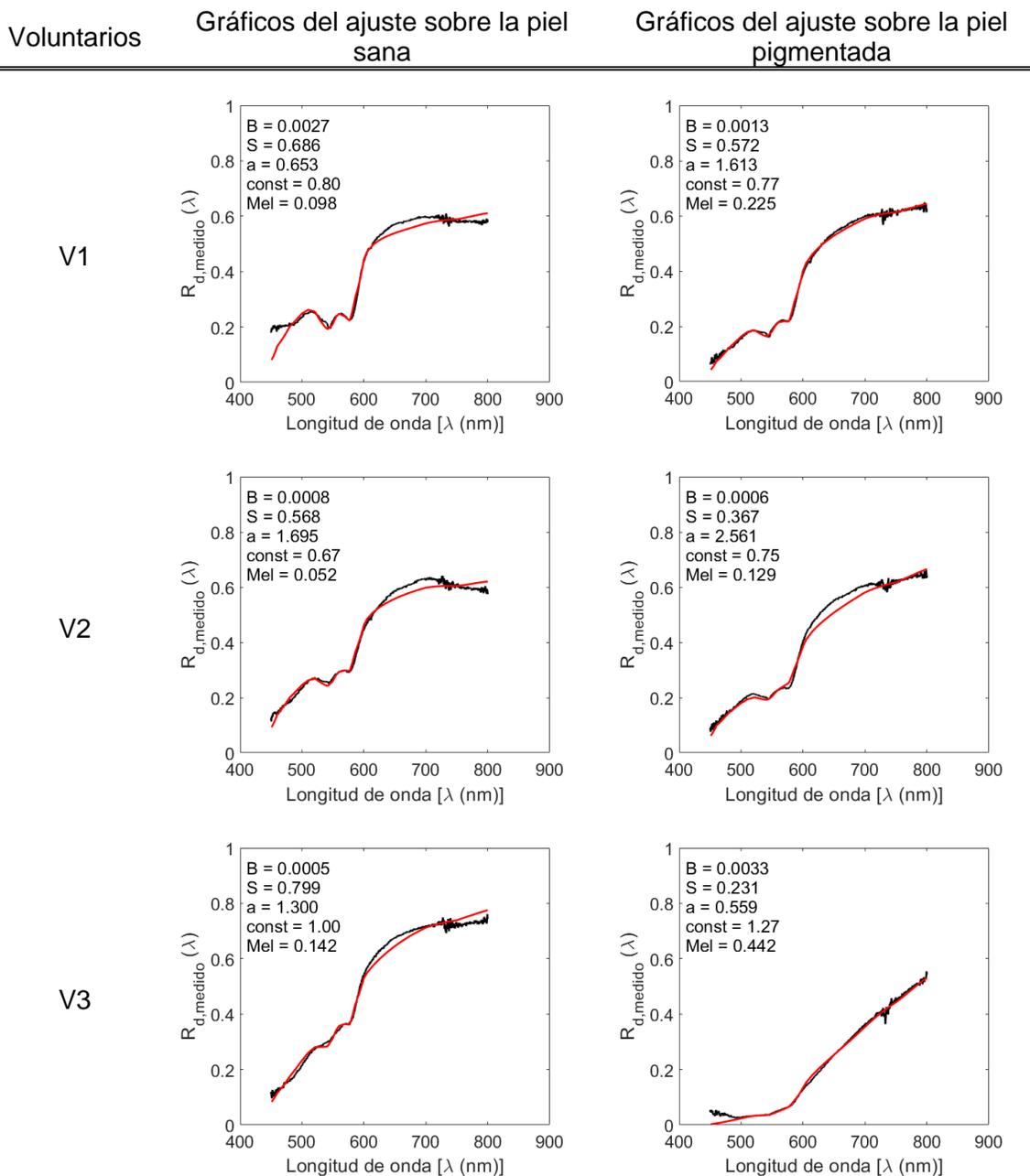
Zonas de medición tópicas en el estudio de los diez voluntarios. Estos presentan los fototipo de piel desde I hasta V. Puede observarse el número de voluntario, el fototipo de piel, la fotografía del sitio de medición, y el caso de medición de cada voluntario.

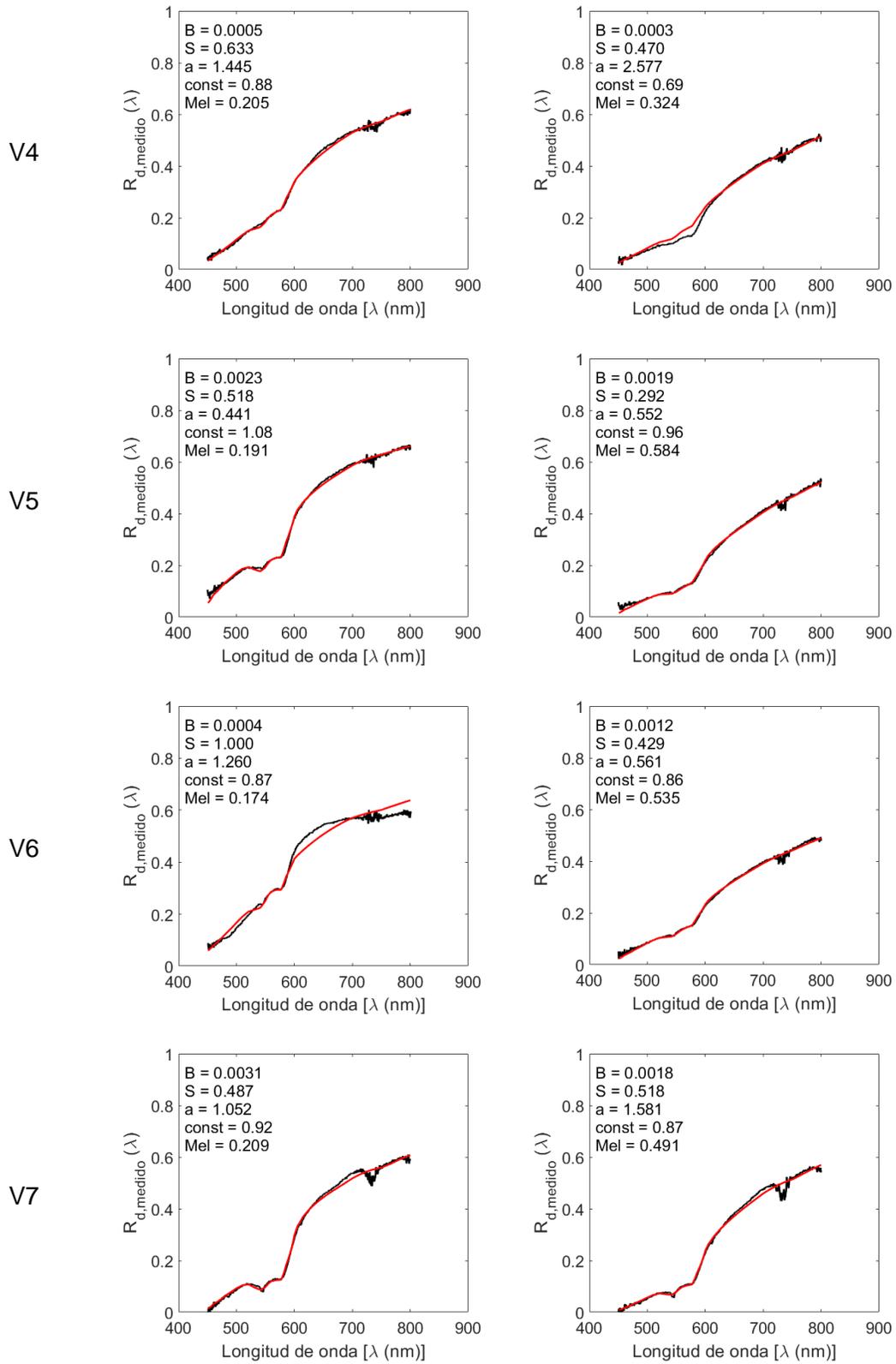
Voluntario	Fototipo de piel	Fotografía	Caso de medición
V1	I		1 y 2
V2	II		1 y 2
V3	II		1 y 3
V4	III		1 y 2

V5	III		1 y 2
V6	III		1 y 2
V7	III		1 y 2
V8	IV		1 y 2
V9	IV		1 y 2
V10	V		1 y 2

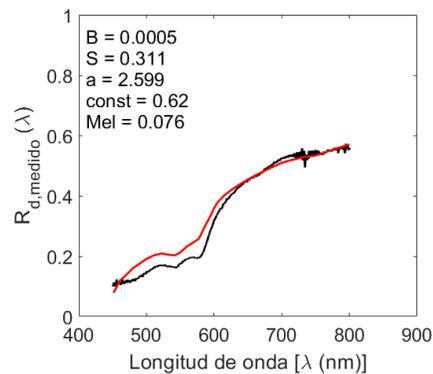
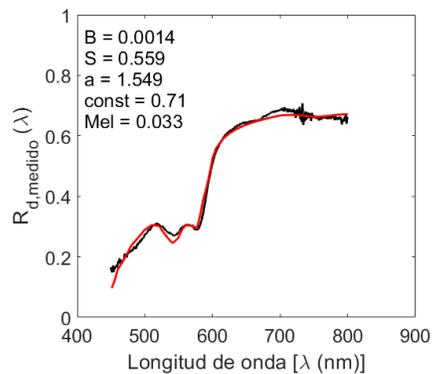
ANEXO 2.

Resultados del ajuste de los espectros de reflexión difusa medidos experimentalmente (curva negra) y el modelo teórico (curva roja) sobre la piel sana y pigmentada, colocando como parámetros adivinadores las modificaciones mencionadas en la sección 3.2.3.

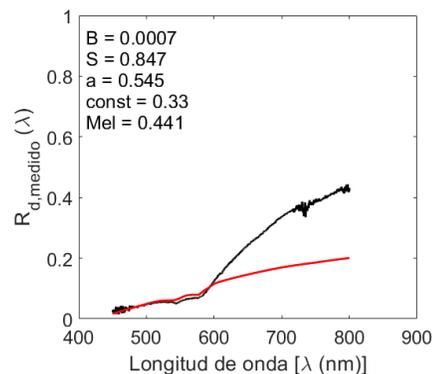
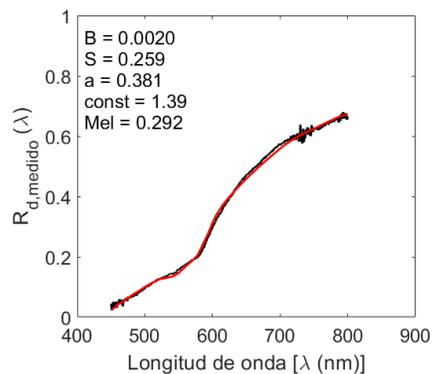




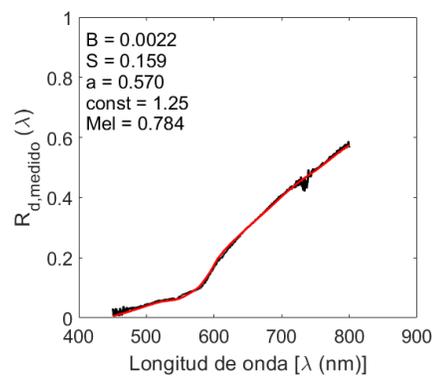
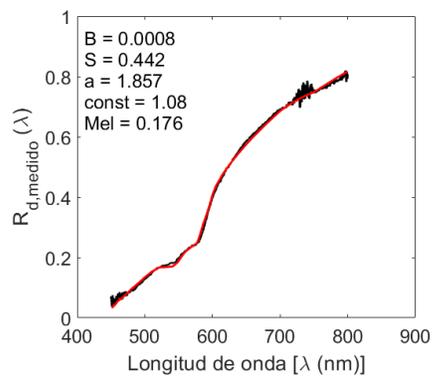
V8



V9



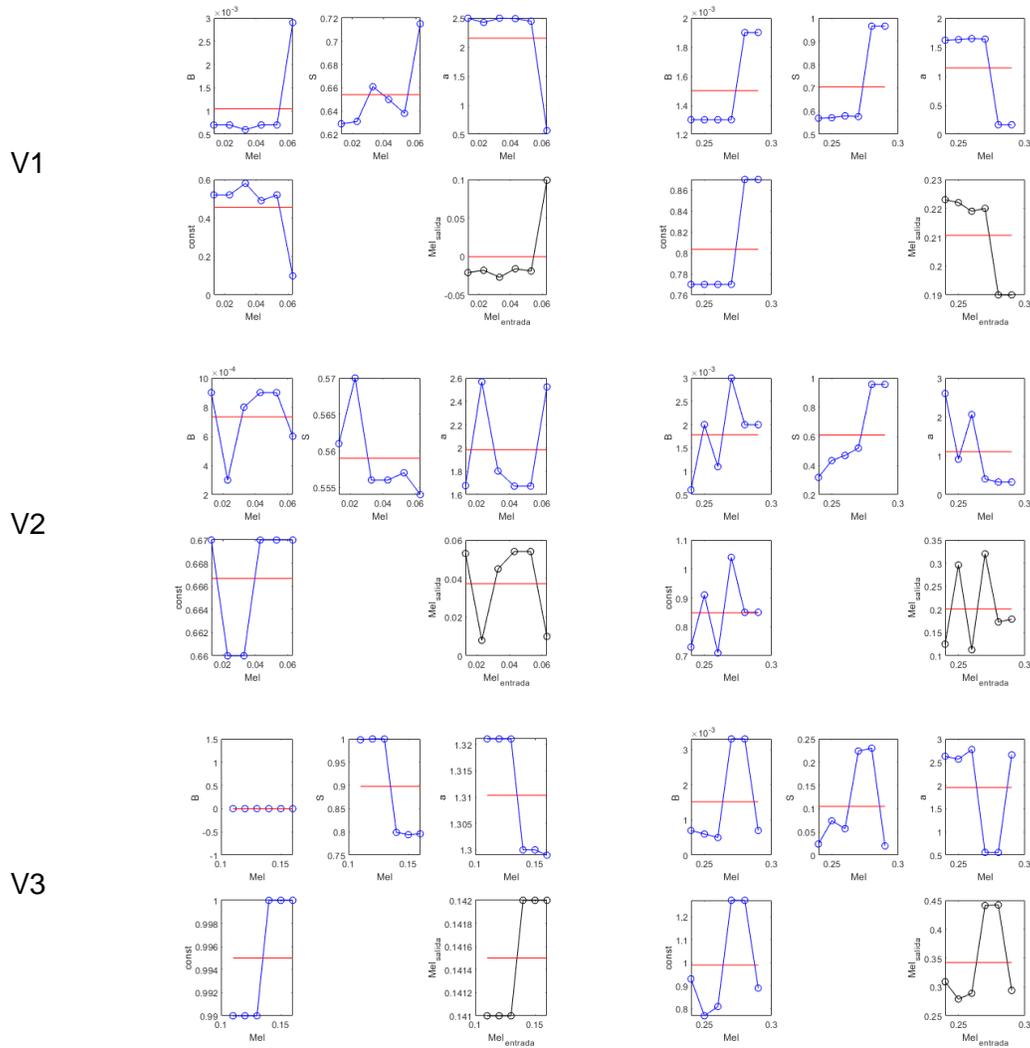
V10



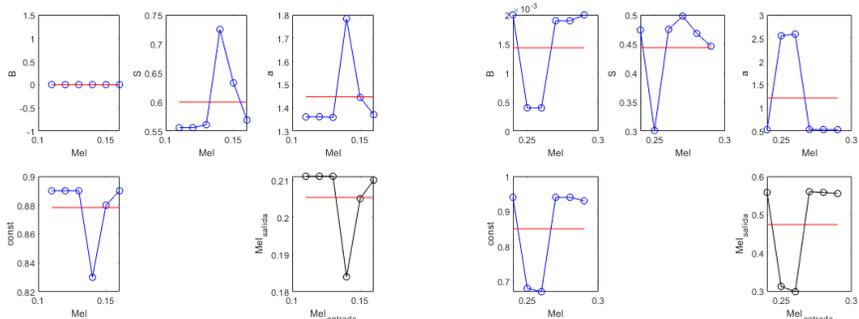
ANEXO 3.

Resultados del estudio de la sensibilidad del algoritmo de inversión a las variaciones realizadas en Mel en un 1%, en los cinco parámetros fisiológicos (círculos azules); se muestra además, el valor promedio de cada uno de ellos (línea roja). Este procedimiento fue realizado en todos los espectros medidos en cada uno de los voluntarios que participaron en el estudio (piel sana y lunares correspondientes).

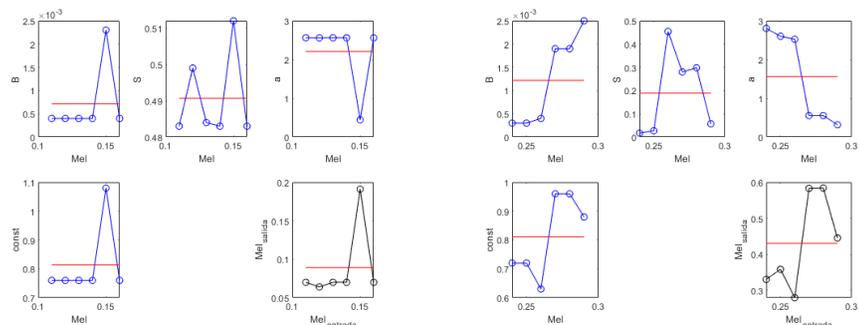
Voluntarios Estudio de sensibilidad sobre la piel sana Estudio de sensibilidad sobre la piel pigmentada



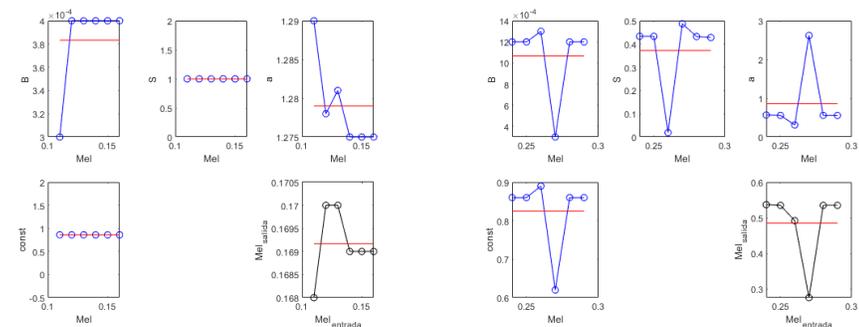
V4



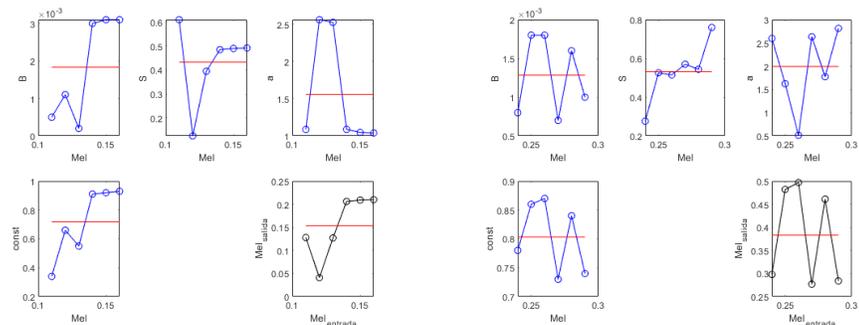
V5



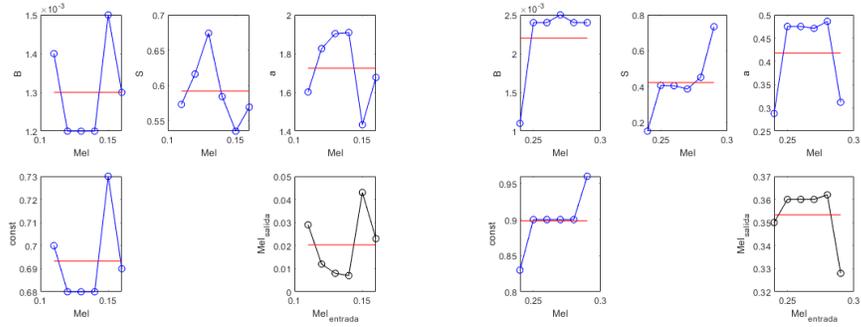
V6



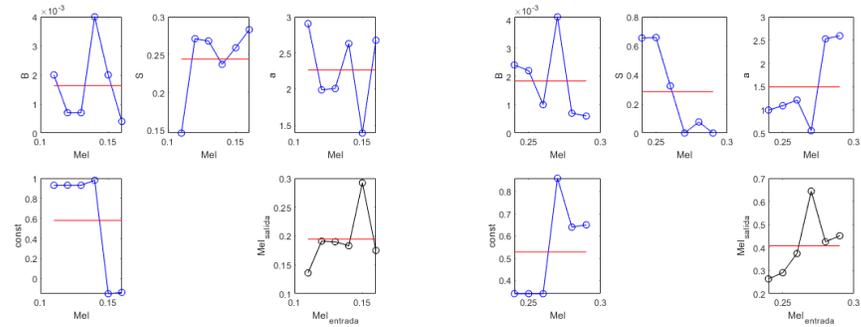
V7



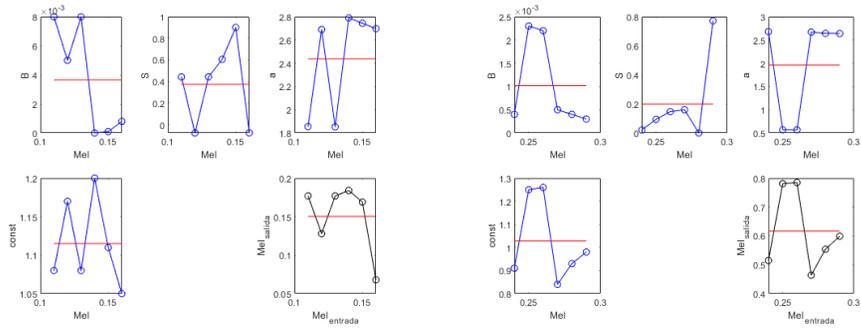
V8



V9

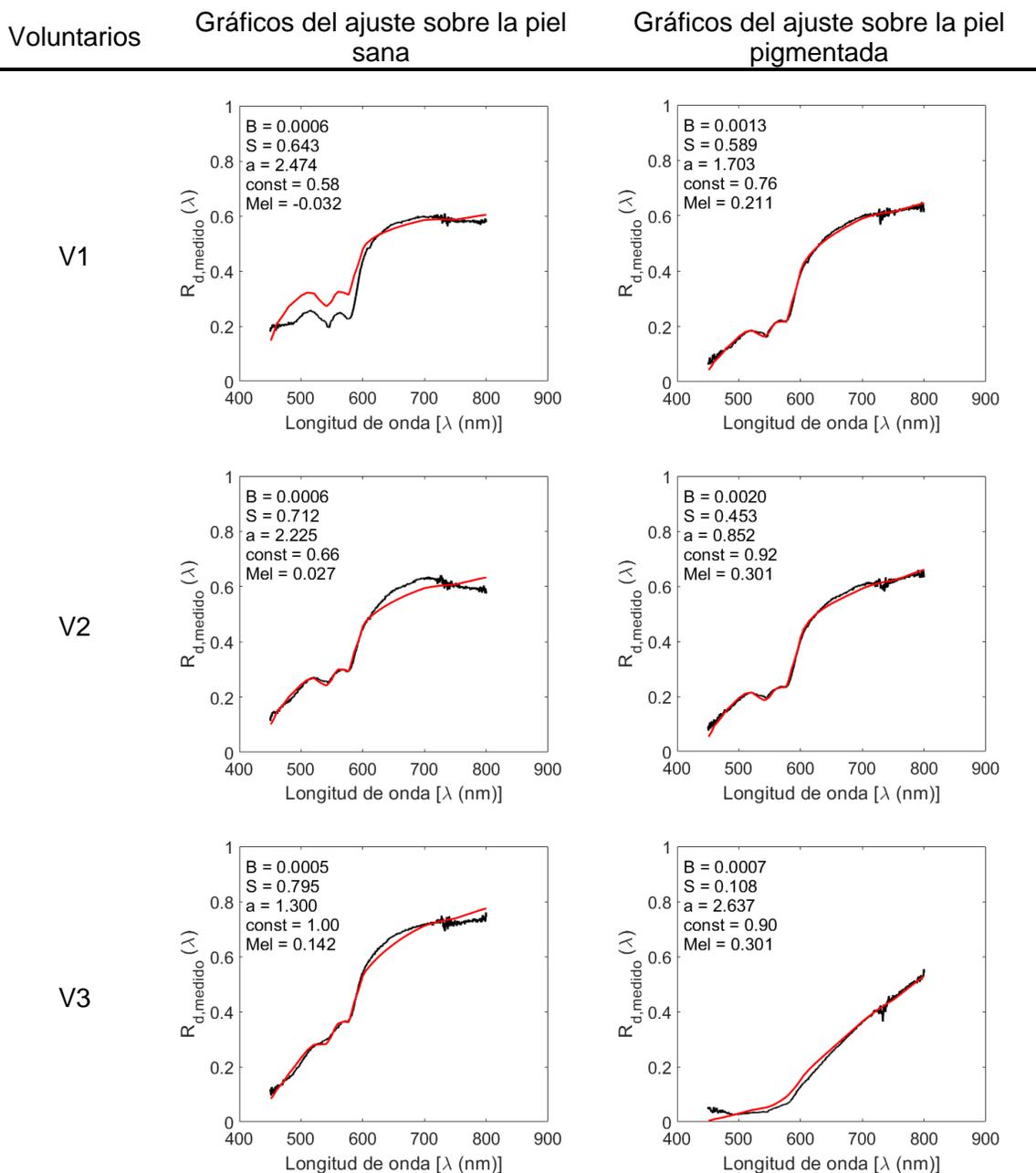


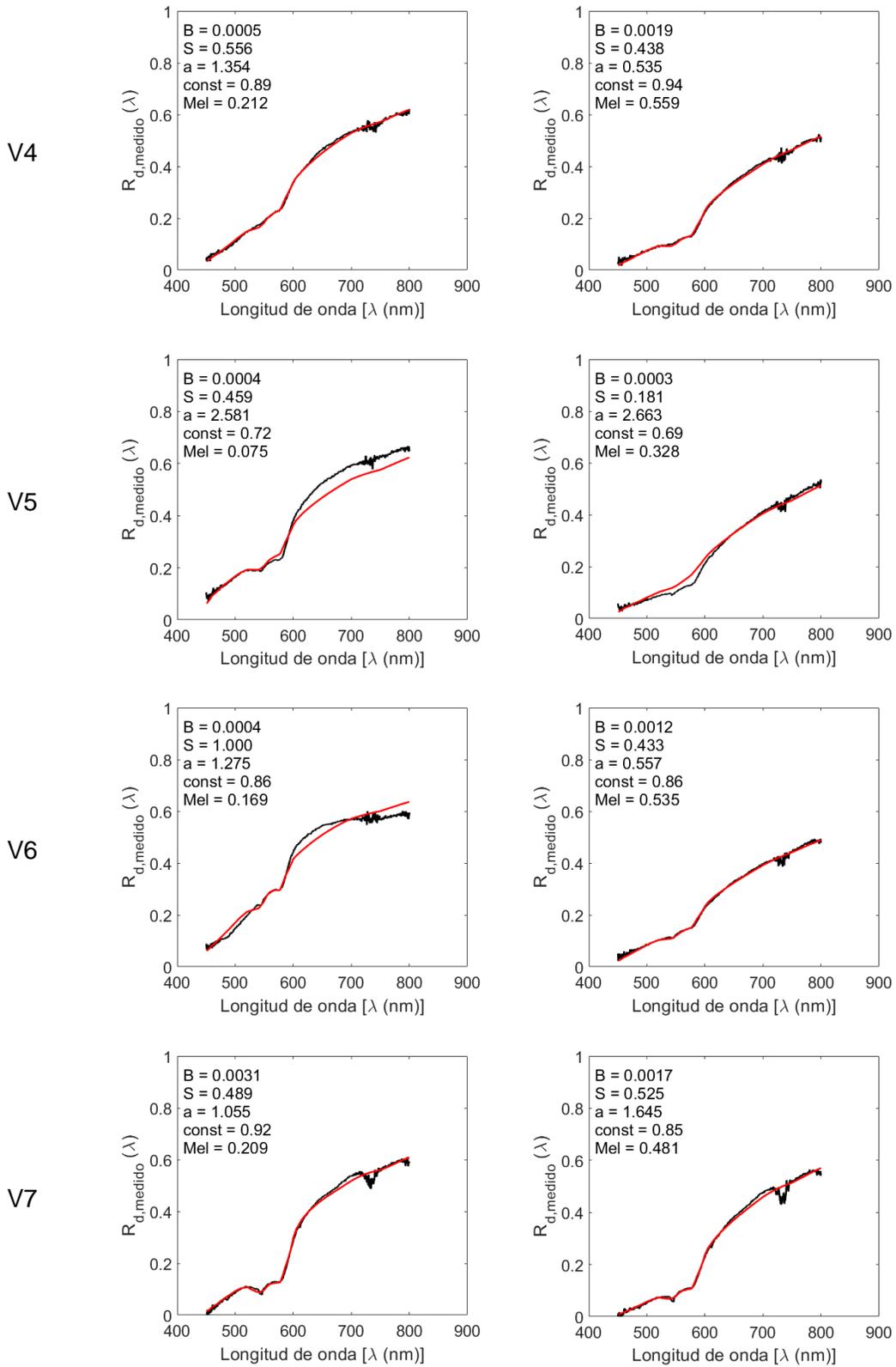
V10

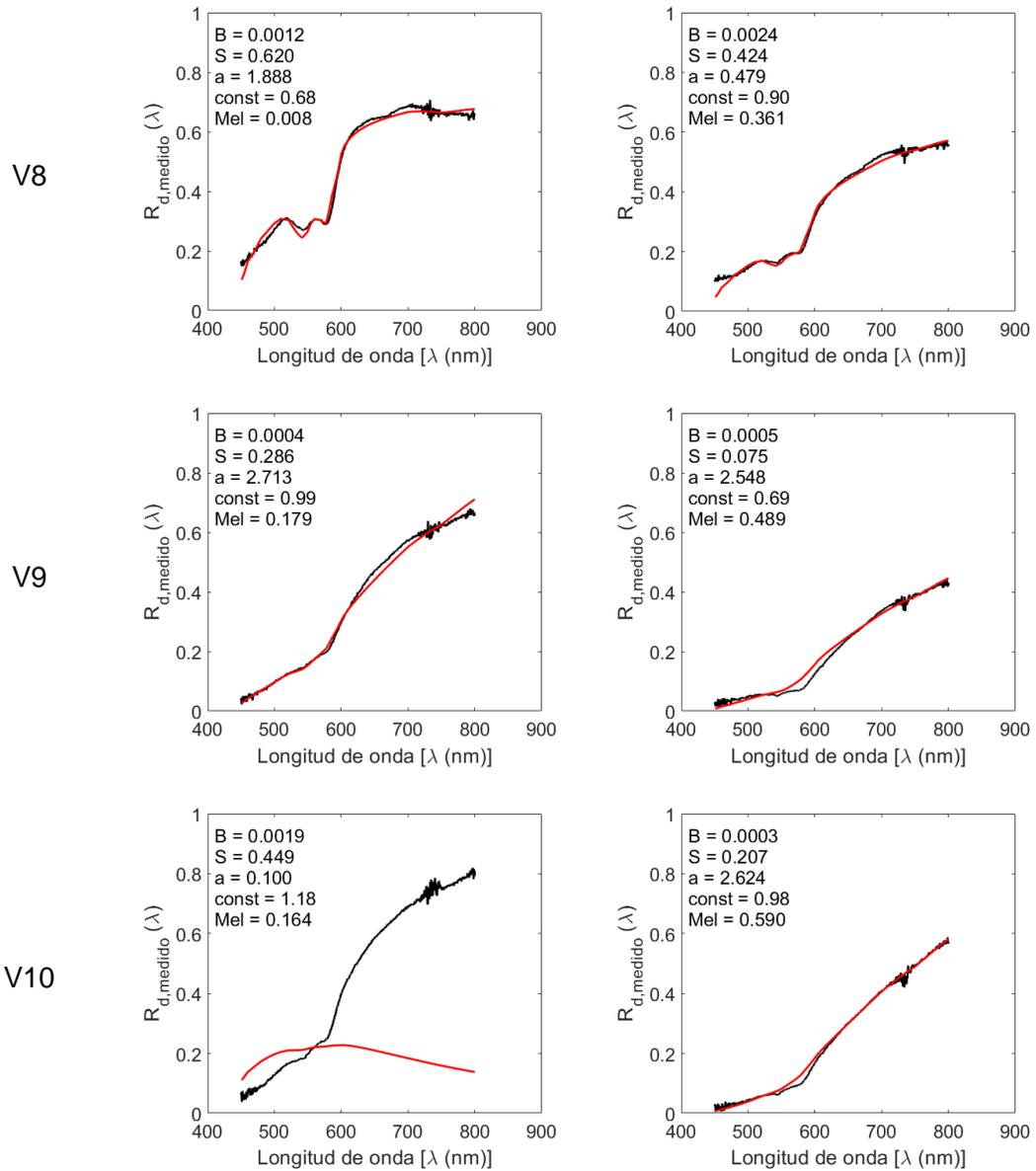


ANEXO 4.

Resultados del ajuste de los espectros de reflexión difusa medidos experimentalmente (curva negra) y el modelo teórico (curva roja) sobre la piel sana y pigmentada, colocando como parámetros adivinadores los valores promedios calculados en el estudio de sensibilidad explicado en la sección 3.2.4.

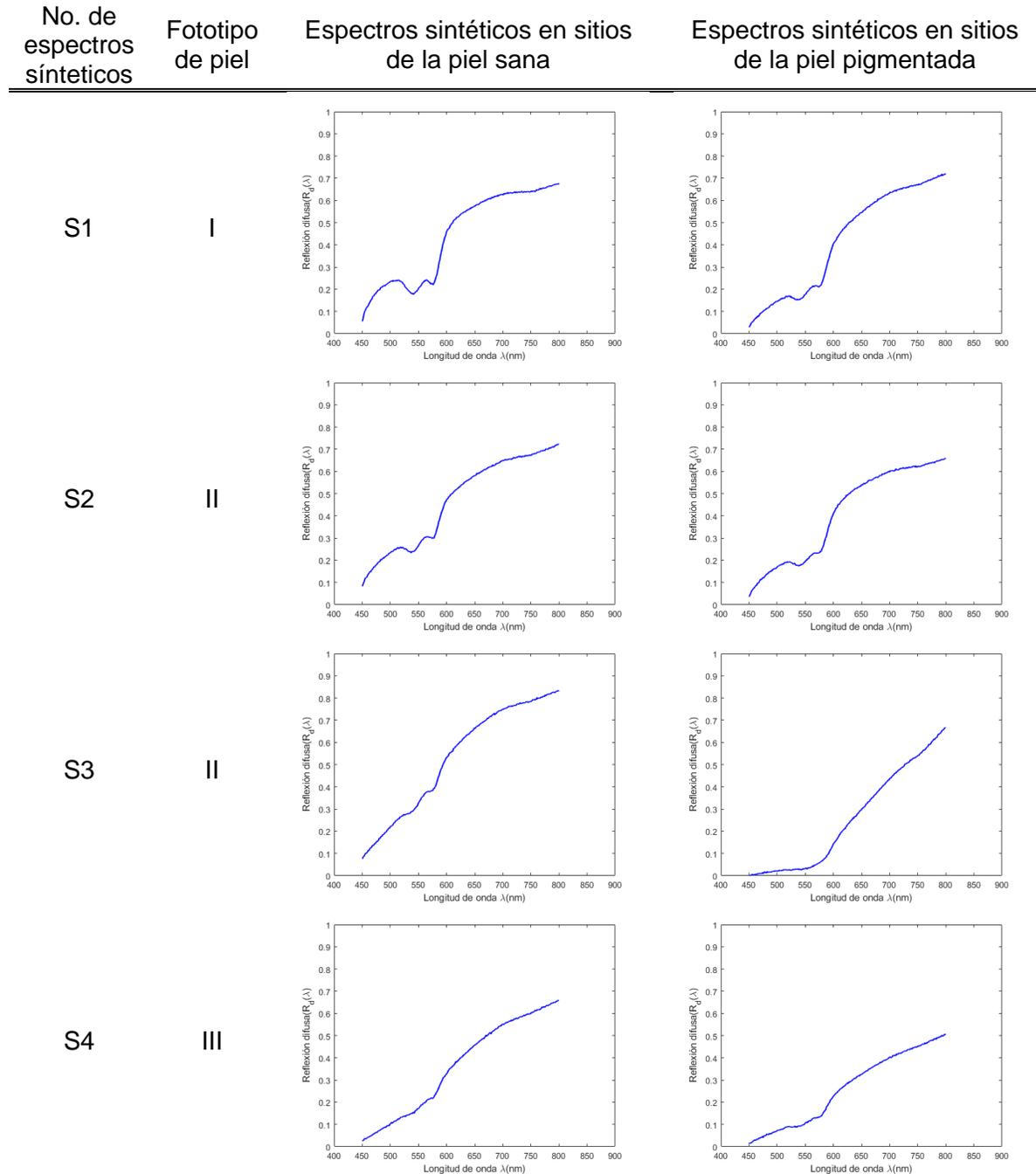


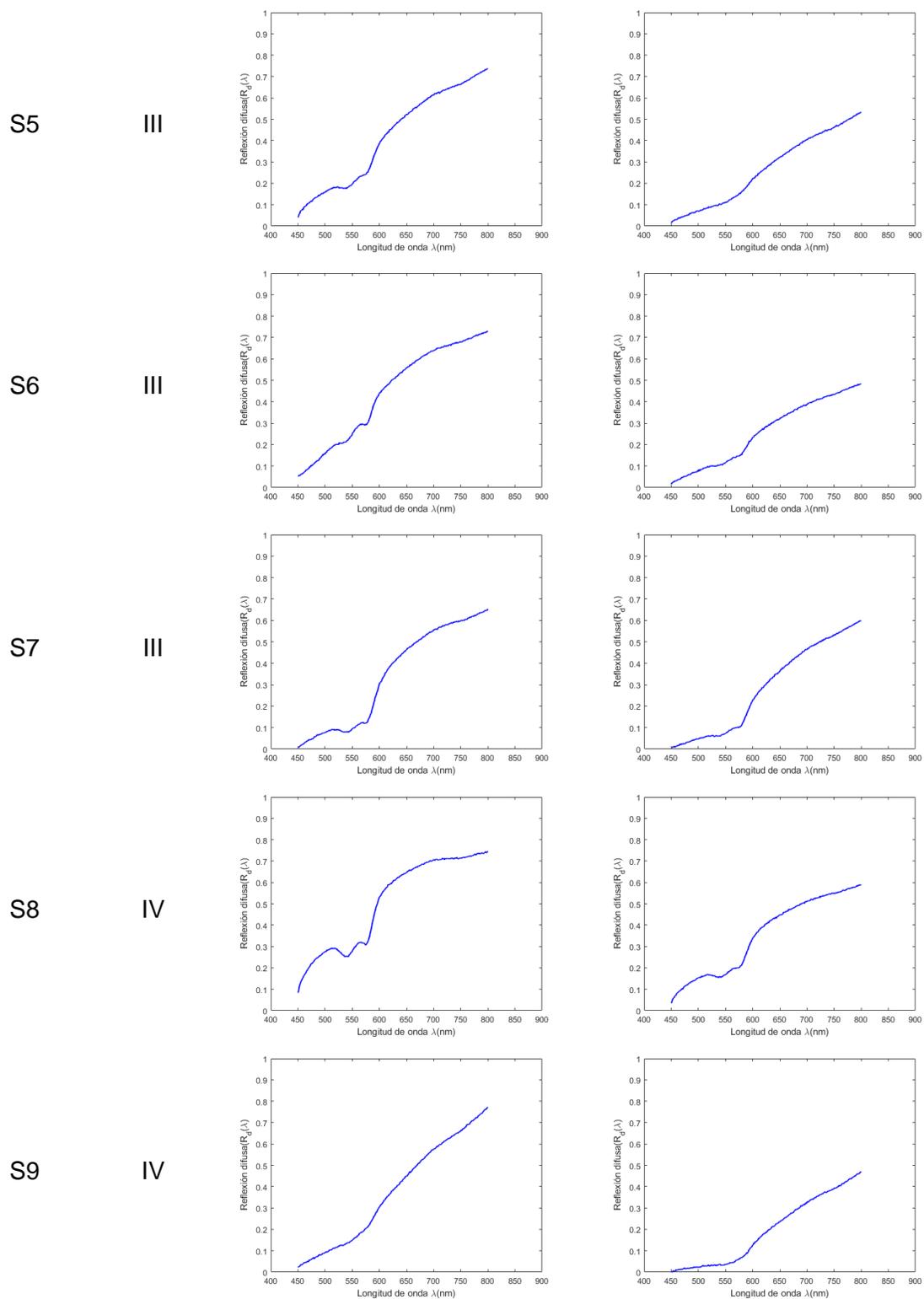




ANEXO 5.

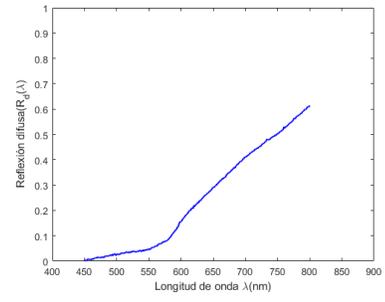
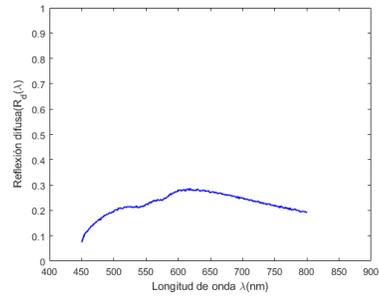
Espectros de reflexión difusa sintéticos, tanto de la piel sana como pigmentada, colocados en forma ascendente según el fototipo de piel. Estos espectros fueron simulados con los valores promedios de los parámetros fisiológicos obtenidos en el estudio de la sensibilidad realizado en el capítulo 3.





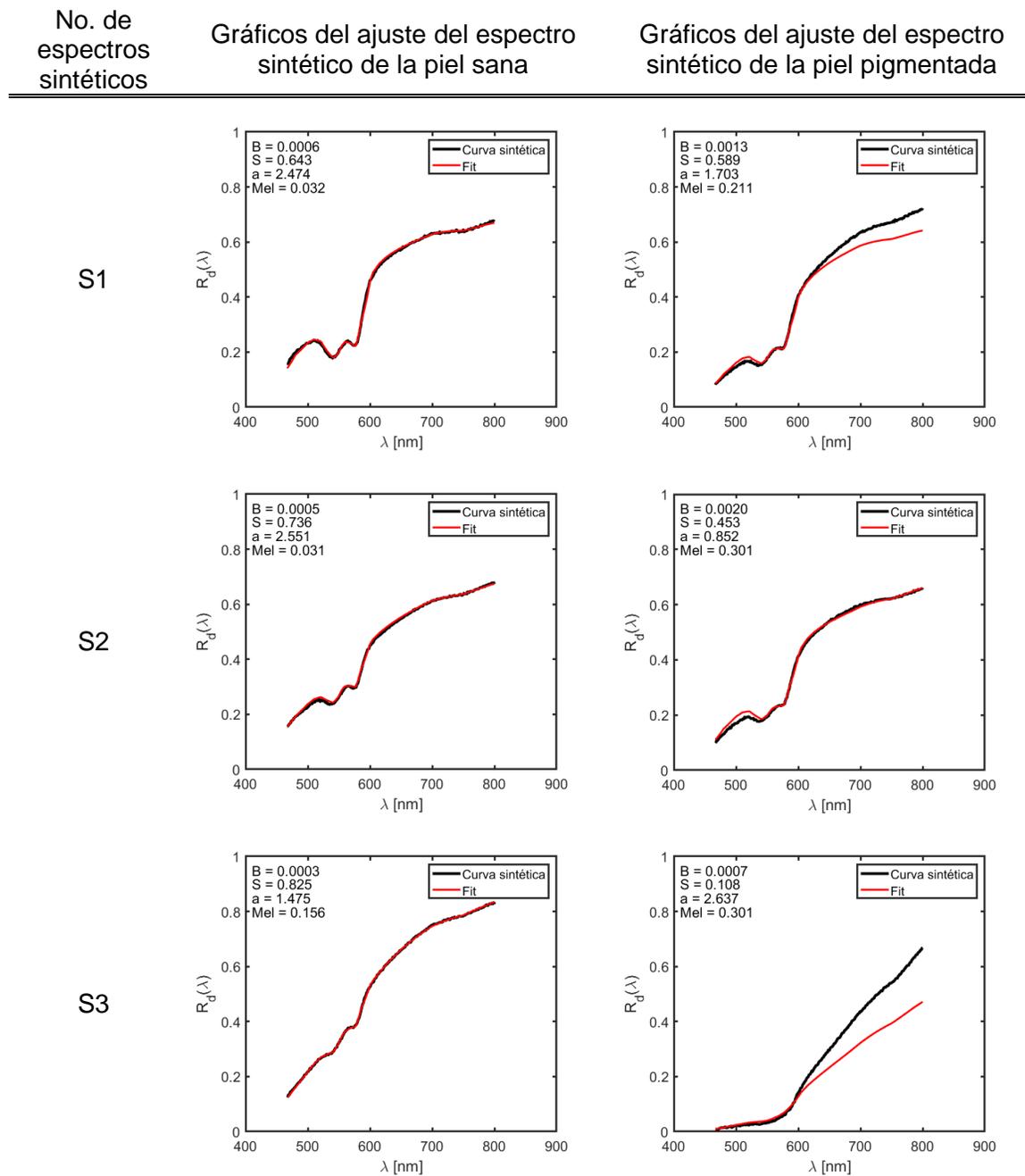
S10

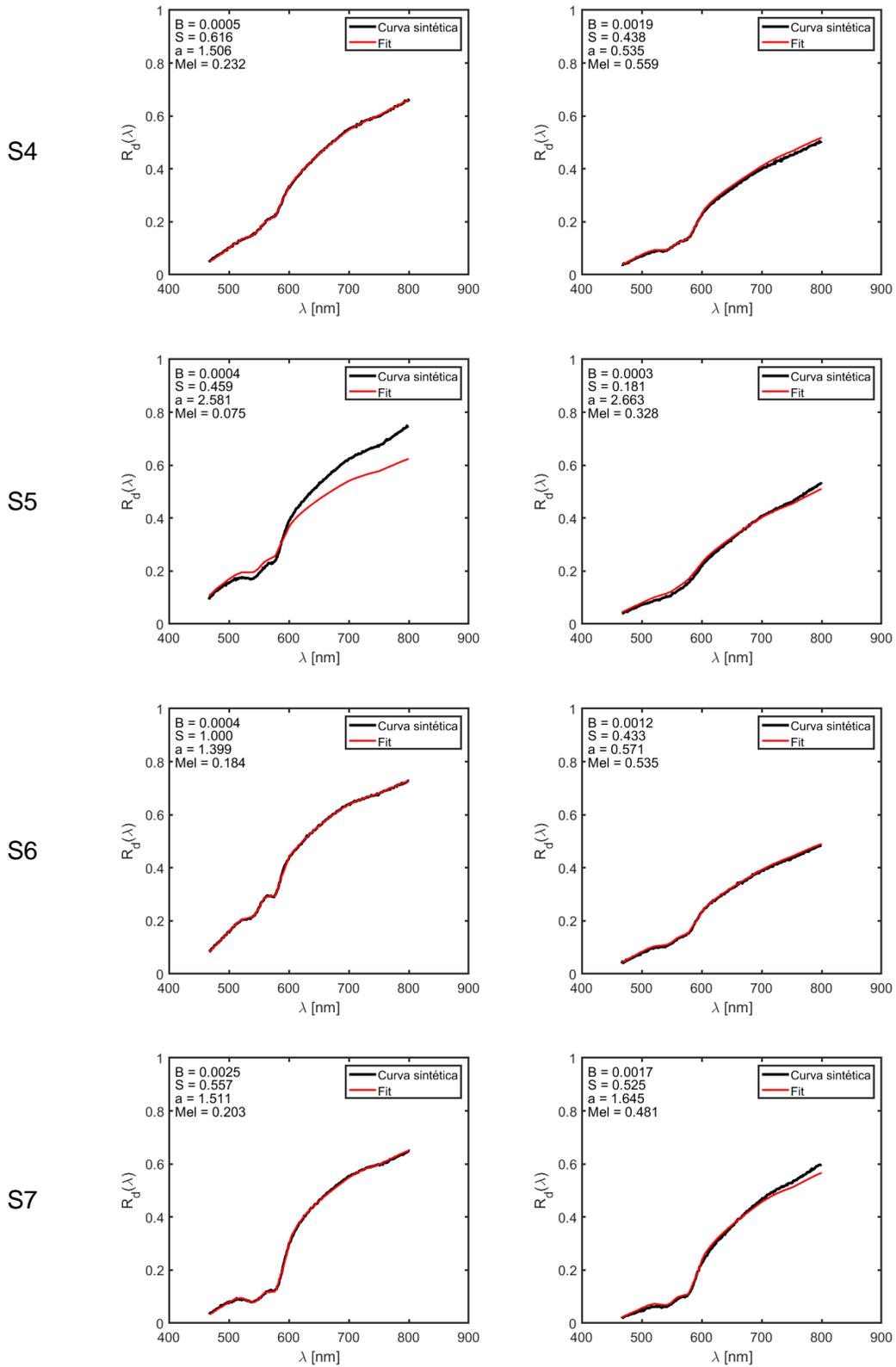
V

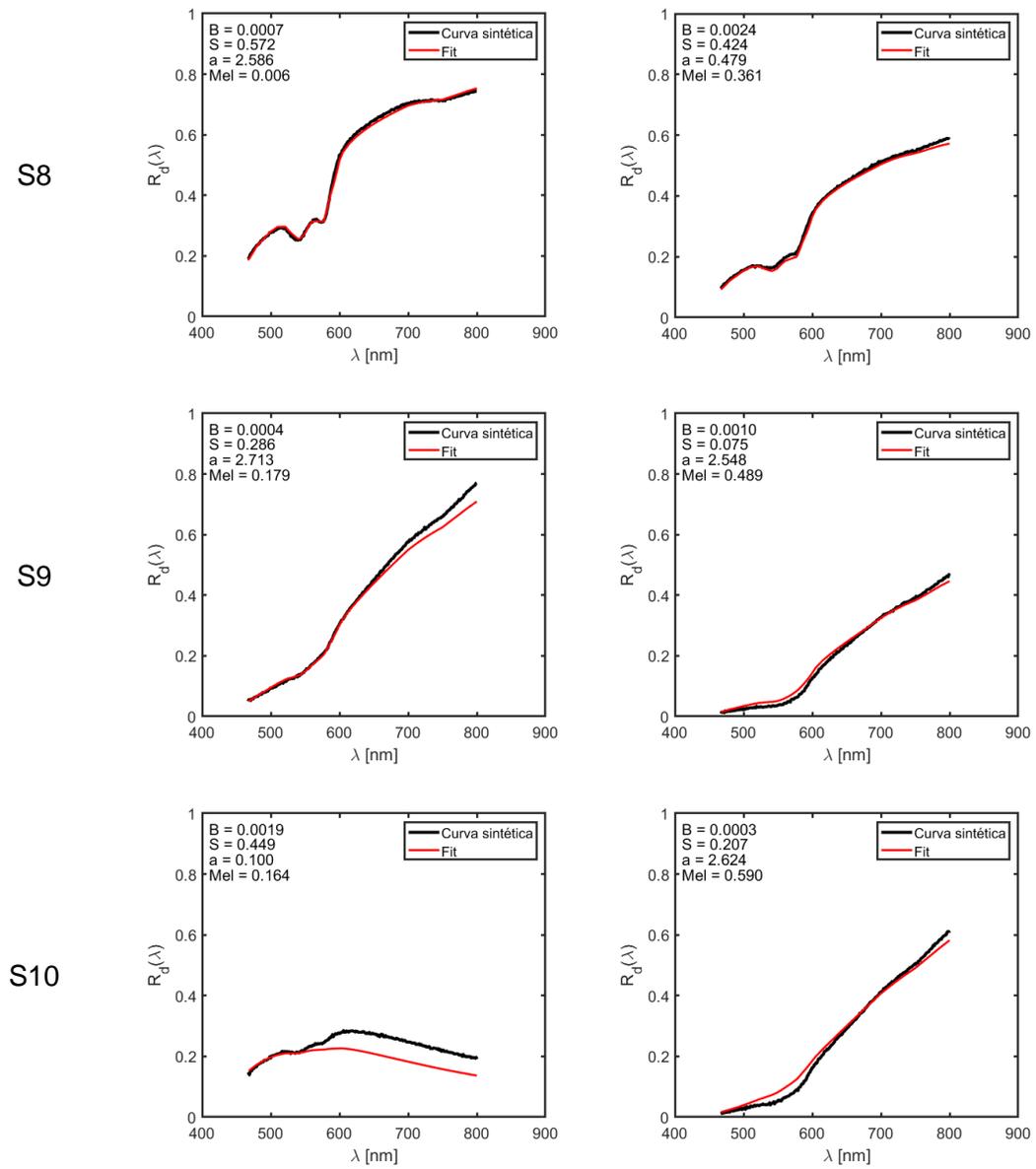


ANEXO 6.

Resultados del ajuste de los espectros de reflexión difusa simulados (curva negra) y el modelo teórico (curva roja), de la piel sana y pigmentada, colocando como parámetros adivinadores los valores promedios calculados en el estudio de sensibilidad explicado en la sección 3.2.4, y con los cuales se realizaron la simulación de los espectros.







ANEXO 7.

Algoritmo computacional en MATLAB, para simular espectros de reflexión difusa (espectros sintéticos), añadiéndole un ruido aleatorio gaussiano.

```
%% Código realizado por Carolina de Montserrat Cabrera Cortés  
%% Teoría de la aproximación de la difusión vista por T. Farrell en 1992
```

```
clear all  
close all  
clc
```

```
lambda = 450:800;
```

```
% Datos del coeficiente de extinción molar de la Hemoglobina oxigenada y  
desoxigenada
```

```
filename = 'Coeficiente de extinción molar hemoglobina.txt';  
delimiterIn = '\t';  
headerlinesIn = 400;  
as = importdata(filename,delimiterIn,headerlinesIn);  
b = as(14:388,1);
```

```
for ii = 1:size(b,1)  
    c = textscan(b{ii},'%s');  
    Lepis = c{1};  
    xx(ii) = Lepis(1);  
    yy1(ii) = Lepis(2);  
    yy2(ii) = Lepis(3);  
end
```

```
lambda_hemo = str2double(xx);  
oxi = str2double(yy1);  
desoxi = str2double(yy2);
```

```
ma_oxi = log(10)*oxi*(150)/64500;  
ma_desoxi = log(10)*desoxi*(150)/64500;
```

```
% Lectura de los valores del coeficiente de absorción del agua
```

```
filename = 'agua_g.txt';  
delimiterIn = '\t';  
headerlinesIn = 240;  
a = importdata(filename,delimiterIn,headerlinesIn);  
b = a(5:235,1);
```

```
for ii = 1:size(b,1)  
    c = textscan(b{ii},'%s');  
    d = c{1};  
    mm(ii) = d(1);  
    nn(ii) = d(2);  
end
```

```
lambda_agua = str2double(mm);  
ma_agua = str2double(nn);
```

```

r = 0.25; % cm = separación de las fibras ópticas de núcleo a núcleo
W = 0.65; % contenido de agua

B      = 0.0006; % fracción volumétrica de sangre
S      = 0.643; % saturación de oxígeno
a      = 2.474;  % amplitud de esparcimiento
Mel    = -0.032; % fracción volumétrica de melanosomas
C      = 0.002; % amplitud del ruido aleatorio gaussiano

%% Absorción de la sangre
ma_oxi = interp1(lambda_hemo, ma_oxi, lambda);
ma_desoxi = interp1(lambda_hemo, ma_desoxi, lambda);
ma_sangre = B*(S*ma_oxi + (1-S)*ma_desoxi) + W*ma_agua;

%% Absorción del agua
ma_agua = interp1(lambda_agua, ma_agua, lambda);

%% Absorción de mel
ma_mel = 6.6e11*lambda.^-3.33;

%Esparcimiento de la dermis
msp_Mie = 4.59e3*lambda.^-0.913;
msp_Ray = 1.74e12*lambda.^-4;
msp = as*(msp_Mie + msp_Ray);

rs = 0.25;
n = 1.4;

% melanina epidérmica
LepisF = 2*0.0060;
Tepi = exp(-Mels*ma_mel*LepisF);

%%Teoría de la aproximación de la difusión
mtp = ma + msp; %Coeficiente de interacción reducido
meff = sqrt(3*ma.*(mtp));%Coeficiente de atenuación efectivo
D = 1./(3*(mtp)); % Constante de difusión
ap = msp/(mtp); %transporte de albedo
% ap = 0.9;
n_esparcidor = 1.4; % Índice de refracción del tejido
n_medio = 1; % Índice de refracción del medio
n_rel= n_esparcidor/n_medio; % Índice de refracción relativo
rd=(-1.440/(n_rel.^2))+(0.710/(n_rel.^1))+ 0.668
+(0.0636*n_rel);%Constante
A=(1+rd)/(1-rd); % Parámetro de reflexión interna

zb = 2*A*D; % Distancia de la frontera extrapolada a la frontera real
z0 = 1./mtp; % Distancia de la fuente
r1=sqrt((z0).^2+(rs.^2)); % Distancia entre la fuente positiva y r
r2=sqrt((z0+2*zb).^2+(rs.^2)); % Distancia entre la fuente negativa y r

% Espectro de reflexión difusa
Rd = Tepi.*((ap/4*pi).*((z0).*(meff+1./r1)).*(exp(-meff.*r1)./r1.^2)+...
((z0)+2*zb).*(meff+(1./r2)).*(exp(-meff.*r2)./r2.^2)));

```

```
%% Graficar
figure
y = Rd + C *randn(size(lambda)); % Agrega ruido aleatorio gaussiano

plot(lambda,y, 'linewidth',1.5,'color','b')
hold on
xlabel('Longitud de onda \lambda(nm)')
ylabel('Reflexión difusa(R_d(\lambda))')
ylim([0 1])
xlim([400 900])
```