

REVISIÓN

EL FOTÓN EN LA REVOLUCIÓN DE LA MEDICINA DEL SIGLO XXI

THE PHOTON IN THE REVOLUTION OF MEDICINE OF THE 21ST CENTURY

José Miguel López-Higuera

Académico correspondiente de la Real Academia de Medicina de Cantabria.

Grupo de Ingeniería Fotónica de la Universidad de Cantabria, del Centro de Investigación Biomédica en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), del Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL), Santander, España.

Palabras clave:

Salud;
Medicina;
Fotónica;
Fotón;
Luz;
Óptica.

Keywords:

Health;
Medicine;
Photonics;
Photon;
Light;
Optics.

Resumen

La Fotónica es considerada una de las seis tecnologías clave (KET, por sus siglas en inglés) para el desarrollo de Europa, EEUU y demás naciones desarrolladas del mundo. Se admite que la Fotónica representará al siglo XXI, lo que la Electrónica ha significado para el siglo XX. La Fotónica es un campo de conocimiento horizontal por afectar a todos los sectores de aplicación siendo el de la Medicina, uno de los más beneficiados.

En este artículo de revisión, tras una brevísima justificación de la importancia de la Fotónica en el avance de la Ciencia, de la Tecnología y, en última instancia, la sociedad, se prosigue con una sucinta concepción doctrinal sobre la luz y algunas de sus propiedades más significativas. Tras ello, se continúa mostrando una serie de estructuras, dispositivos, sistemas, tratamientos (basadas o efectuadas mediante tecnologías de la luz) que se utilizan en clínica con el fin de mantener y/o recuperar la salud de los pacientes. Se prosigue mencionado algunas investigaciones relevantes en curso unas cercanas a su traslación a la clínica para su explotación y otras que para ello requieren todavía considerable esfuerzo de investigación y de desarrollo y se finalizará apuntando dos líneas de investigación en temáticas potencialmente disruptivas, a medio y largo plazo. De la integración de lo anterior, el lector, extraerá la conclusión del relevante papel que la Fotónica está jugando y, sobre todo, desempeñará en el avance de la Salud y de la Medicina del siglo en curso.

Abstract

Photonics is considered one of the six Key Enabling Technologies (KET) for the development of Europe, the US and other developed nations of the world. It is admitted that Photonics will represent to the 21st century, what Electronics has meant for the 20th century. Photonics is a horizontal field of knowledge to affect all sectors of application being the Health and Medicine, one of the most benefited.

In this review article, after a very brief justification of the importance of the Sciences and Technologies of Light in the advancement of science, technology and, ultimately, society, for a better follow-up of the article, the paper includes a succinct doctrinal conception about light and some of its most significant properties. After that, it continues to show a series of structures, devices, systems, treatments (based on or carried out using light technologies) that are used in the currents in clinic in order to maintain and/or recover the health of patients. Then a sample of relevant research lines are mentioned, some close to its transfer to the clinic for its exploitation and others that will still require considerable research and development efforts. Finally, two lines of research in potentially disruptive topics, medium and long term are suggested. From the integration of the above, the reader will draw the conclusion of the relevant role that Photonics is playing and what, it is more important, will play in the advancement of Health and Medicine of the current century.

INTRODUCCIÓN

Es conocido que los Premios Nobel se conceden en base a aportaciones que han representado avances muy relevantes por haber impactado, muy significativamente, en el desarrollo y bienestar de los seres humanos y de sus organizaciones. En la actualidad, son hechos probados,

la gran cantidad de científicos galardonados con el Premio Nobel de Física o de Química en base a contribuciones que han utilizado o generado ciencia y/o tecnología de la luz desde finales del siglo pasado resaltando que, sólo en los últimos cinco años, doce científicos han sido distinguidos con el citado galardón [1]. Las Ciencias y Tecnologías de la Luz constituyen el nuevo campo de conocimiento de la *Fotónica* [2].

Autor para la correspondencia

José Miguel López-Higuera
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: secretaria@ranm.es

La Fotónica, es considerada por la Unión Europea una de sus seis tecnologías clave (KET, por sus siglas en inglés) para su desarrollo [3]; asimismo, es considerada por los Estados Unidos de Norteamérica (EEUU) una tecnología esencial para el avance de la Nación y similar consideración la otorgan las demás naciones más desarrolladas del mundo. La Organización de las Naciones Unidas (ONU) declaró el año 2015 como el *Año Internacional de la Luz* [4] y que, tras ello, todos los años hay un *Día Internacional de la Luz* [5].

Fotónica es uno de los campos de conocimiento más relevantes admitiéndose, en la actualidad, que *representará al siglo XXI, lo que la Electrónica ha significado para el siglo XX* y que, al ser un campo de conocimiento horizontal afectará a todos los sectores de aplicación siendo, sin duda alguna, el de la *Salud y de la Medicina*, uno de los más beneficiados.

Desde tiempos remotos, los humanos se han visto fascinados por las posibilidades terapéuticas de la luz solar, pero carecían de conocimiento y tecnología para generar, guiar, procesar, detectar, etc., luz eficientemente lo que hizo que su utilización en medicina y en otros sectores fuese muy reducido o prácticamente nulo. La aparición del láser en 1960 catapultó las posibilidades de utilizarlo en un sinnúmero de aplicaciones en todos los sectores (entonces inimaginables) e hizo que más tarde, en la década de los 80s surgiese la Fotónica. Más recientemente, el deseo de utilizar la luz como herramienta en las ciencias de la vida ha dado lugar a la *BioFotónica*, que combina conocimiento y técnica de la Fotónica y de la Biología para el logro de avances en las ciencias de la vida y la medicina [6]. Abarca todas las tecnologías basadas en luz para una mejor comprensión del funcionamiento o comportamiento de los seres vivos, así como para la generación y desarrollo de técnicas/tecnologías para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades, así como prologar los periodos en salud o reducir los de recuperación de los seres vivos.

Para un mejor seguimiento de este artículo invitado, se efectuará una brevísima concepción doctrinal sobre la luz y algunas de sus propiedades más significativas tras lo que, se proseguirá mostrando una serie de estructuras, dispositivos, sistemas, tratamientos (basadas o efectuadas mediante tecnologías de la luz) que se utilizan en clínica con el fin de mantener y/o recuperar la salud de los pacientes. Se continuará mencionando algunas investigaciones relevantes en curso, unas cercanas a su traslación a la clínica para su explotación y, otras que, para ello, requerirán todavía considerable esfuerzo de investigación y de desarrollo; se finalizará apuntando dos líneas de investigación en temáticas potencialmente disruptivas, a medio y largo plazo. De la integración de lo anterior, el lector sin duda alguna, extraerá la conclusión del relevante papel que la Fotónica desempeña y, sobre todo jugará en el avance de la Salud y de la Medicina del siglo XXI.

¿LUZ, FOTÓN, FOTÓNICA?

La Ciencia y la Tecnología de la Luz o *Fotónica* es el nuevo campo de conocimiento que trata de generar, controlar, procesar y detectar *radiaciones electromagnéticas* (ondas) o flujos de cuantos de energía o *fotones*, que son partículas elementales que constituyen la luz, sin masa, pero que transportan energía. Interpretada como onda, la luz puede caracterizarse por su polarización, por su fase, por su amplitud y por su longitud de onda o frecuencia (f) que sirve, además, para caracterizar la energía que transporta el fotón a través de la expresión $h \cdot f$ en la que h es la constante de Planck. Las radiaciones electromagnéticas o los fotones de la luz pueden ser de frecuencias o bandas de frecuencias que van desde las radiaciones de Terahertzios ($1 \text{ THz} = 10^{12} \text{ Hz}$) a las de rayos Gamma (aprox 10^{20} Hz) pasando por los rayos X, las radiaciones ultravioletas, las visibles y las infrarrojas, tal y como se ilustra en la figura 1.

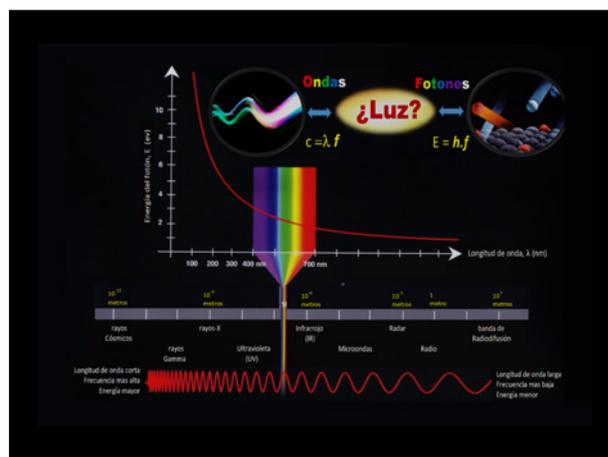


Figura 1. Ilustración de la luz interpretada como radiación electromagnética y como flujo de fotones e interrelaciones de características básicas y espectro. Obsérvese que la luz visible ocupa una banda reducidísima del espectro de la luz (base cortesía de SPIE y modificada muy substancialmente por el autor)

Teniendo en consideración que la longitud de onda en el vacío se relaciona con la frecuencia a través de la velocidad de la luz, c , ($\lambda = c / f$) se puede inducir que la luz puede estar constituida por fotones muy energéticos (o de alta frecuencia, o de longitud de onda muy corta) o puede incluir fotones de muy poca energía (o de baja frecuencia o de longitud de onda muy largas) todo ello dentro de una banda del espectro electromagnético en el que el rango de longitudes de onda que el ojo humano detecta (espectro visible de 400nm a 780nm, aproximadamente) es una porción reducidísima del mismo.

Según se puede observar en la tabla 1, la luz puede estar integrada por fotones muy poco energéticos (de 0,124eV- infrarrojo lejano), energéticos (12,4 eV- UVC) o muy energéticos (12,4 MeV – rayos X duros). ¡Un solo fotón puede aportar la energía superior a la energía de enlace entre los elementos que constituyen un “material” y por tanto disociarlo!

Tabla 1.- Espectro de la LUZ

Fotones (Bandas)	Longitudes Onda (nm)	Frecuencia (THz)	Energía (eV)
Rayos Gamma	$1 \cdot 10^{-4}$ - $6 \cdot 10^{-6}$	$3 \cdot 10^7$ - $5 \cdot 10^8$	$1,24 \cdot 10^7$ - $206 \cdot 10^6$
Rayos X	$0,5 \cdot 10^{-1}$ - $1 \cdot 10^{-4}$	$6 \cdot 10^4$ - $3 \cdot 10^7$	$2,48 \cdot 10^{-4}$ - $124 \cdot 10^5$
Ultravioleta	UVC	3000 - 1070	12,4 - 4,42
	UVB	280-315	4,42 - 3,94
	UVA	315-400	952 - 750
Visible ojo humano	400 - 780	385 - 750	3,1 - 1,59
Infrarrojo	Cercano	780 - 1400	1,59 - 0,885
	Medio	1400 - 3000	0,885 - 0,413
	Lejano	$3000 - 10^4$	100 - 0,3

Desde que Theodore Maiman demostró el láser (acrónimo, escrito en inglés, de amplificación de luz por emisión estimulada de radiación) se contó, por primera vez en la historia, con una fuente de luz intensa (muchos o muchísimos fotones) y muy monocromática, compuesta de fotones de muy similar longitud de onda y muy correlacionados tanto en el espacio como en el tiempo, lo que ofrece gran coherencia espacial y coherencia temporal entre los fotones que les permite viajar “juntos en grupo” sin apenas dispersarse - al ser prácticamente de la misma frecuencia y fase. Con el láser, se contó con generadores de luz coherentes capaces de producir enormes flujos de fotones por emisión estimulada o fotones clónicos o “quasi-clónicos” con posibilidad de viajar juntos largas distancias en haces de luz con divergencias muy pequeñas (ocupan prácticamente la misma área transversal en todo el camino) y con capacidad de enfocarse o concentrarse (mediante ingenios ópticos -lentes) en áreas muy pequeñas y, en general, con unas propiedades nunca logradas anteriormente. La disponibilidad de láseres hizo que pronto se vislumbrase la posibilidad de efectuar desarrollos y aplicaciones nunca imaginados; se decía, por aquel entonces, que “*el láser era una solución en busca de problemas*” y, sin duda, un sector de aplicación que se visualizó fue el de la medicina.

Debe entenderse que cuanto menos “clónicos” sean los fotones que genera una fuente, ésta será menos coherente y más se alejarán de ofrecer las propiedades arriba indicadas. Un Diodo Emisor (LED) emite fotones por emisión espontánea en un espectro mucho más ancho (muchas más longitudes de onda entorno a la central) que un láser (véase figura 2) y por tanto es un dispositivo emisor (en tecnología de estado sólido) incoherentes.

Es de ser considerado que las fuentes de luz pueden emitir fotones en continuo o de forma pulsada (luz emitida durante un tiempo dado o duración del pulso - τ) y que se puede o no repetir al cabo de un tiempo denominado de repetición, T. En la actualidad se cuenta con láseres que pueden emitir: en una gama muy variada de longitudes de onda; en rangos de intensidades

que puede ser muy elevadas y láseres cuya duración del pulso (τ) puede ir desde el infinito (onda continua), milisegundos, microsegundos, nanosegundos, picosegundos e incluso, femtosegundos (10^{-15} s).

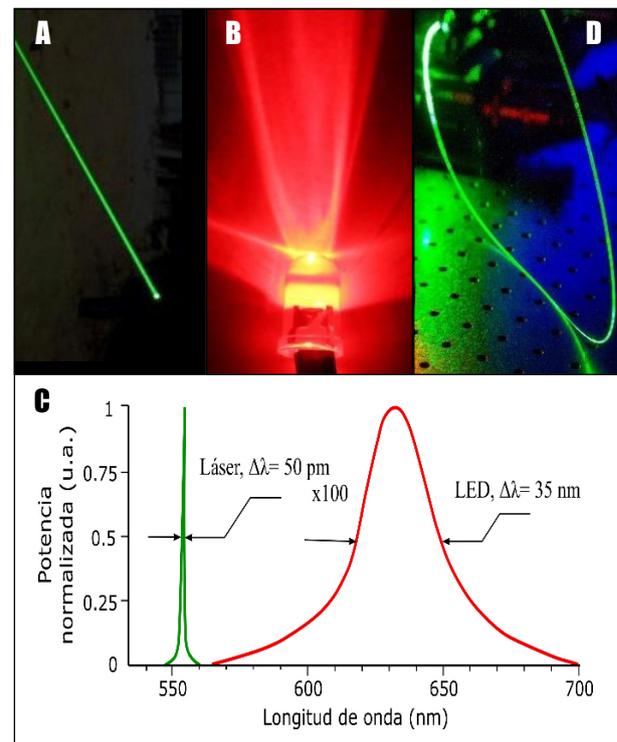


Figura 2. Ilustración de fuentes de luz en la que se aprecia un haz laser (a) que emite en el verde (555nm) y un LED que emite en el Rojo (b) con sus espectros de emisión. Se logran láseres cuya anchura espectral es solo de algunos KHz entorno, anchura que es 10^{11} veces más pequeña que la frecuencia central de emisión (del orden de 10^{14} Hz). Luz laser verde guiada por fibra óptica (d) Las diferentes características que la luz puede ofrecer, pueden ser explotadas ventajosamente en el campo de la salud y la medicina tanto para diagnóstico, como para tratamiento, como para la realización de dispositivos o estructuras de interés para la misma.

Las diferentes características que la luz puede ofrecer, pueden ser explotadas ventajosamente en el campo de la salud y la medicina tanto para diagnóstico, como para tratamiento, como para la realización de dispositivos o estructuras de interés para la misma.

INTERACCIÓN LUZ-MATERIA: ALGUNAS PROPIEDADES BÁSICAS

El resultado de la interacción de un haz de luz con un material (incluidos los biológicos) es dependiente, en términos generales, tanto de las características de la luz como del citado.

Así, la velocidad de la luz en el vacío (c) al ser introducida y propagarse por un medio se reduce a un valor ($v = c/n$) en la que n es el índice de refracción del medio que, en general, depende de la frecuencia de la radiación fotónica siendo en tal caso, el citado, *dispersivo*. Si la velocidad de la luz en el medio es independiente de su frecuencia el medio se reconoce como *no dispersivo*. Se cuenta con materiales cuyo índice de refracción puede, también, depender de la amplitud del campo de la onda (cantidad de fotones) y en cuyo caso se producen *efectos No Lineales* a través de los que se logra que surjan otras frecuencias de luz (o fotones de energía diferente -o color- de los que ingresaron en el material).

Al interactuar los fotones de un haz de luz incidente, en general, pueden ser reflejados especularmente (espejo) o difusamente; pueden refractarse, transmitirse o pueden dispersarse (*scattering*) todo ello sin cambiar de frecuencia. Así mismo, pueden ser absorbidos por el material (“muerte” de fotón) cediendo su energía al medio y, ésta, convertirse en calor (total o parcialmente) o ser re-emitidos en frecuencia diferentes (fotones de energía diferente de los incidentes) por un efecto *No Lineal* o por *Fluorescencia* o por Fosforescencia (ver figura 3a).

La velocidad de la energía del conjunto de los fotones entrantes (potencia P_{oe} -en W) se relaciona con la velocidad de la energía del conjunto de los fotones que “siguen viajando” (potencia P_{os} -en W) por el coeficiente de absorción o de pérdidas del medio α_m por la ley de Beer-Lambert ($P_{os}(x) = P_{oe} e^{-\alpha_m x}$). Es decir, el número de fotones que continúan transcurriendo (propagándose) por el material decrece exponencialmente con el coeficiente α_m y con la profundidad (o distancia del punto de entrada) x , pudiéndose acordar que la profundidad x_p a la que el porcentaje que “permanecen vivos” $e^{-1} \cdot 100 = 36,8\%$ se la conoce como profundidad de penetración de la luz en el material resultando, en términos generales, que la citada x_p , es mayor a mayor longitud de onda (las radiaciones infrarrojas penetran más que las visibles y que las ultravioleta) en los tejidos biológicos como por ejemplo la piel. Por ello, en función de los coeficientes de absorción que las diferentes sustancias que integran los tejidos biológicos resulta un coeficiente de absorción o de pérdidas total, suficientemente reducido, en una zona del espectro (en la que se pierden menor número de fotones) que posibilita que la luz penetre más profundamente. Esta zona,

entre aproximadamente 500nm y 1200nm, se define *ventana terapéutica* siendo muy utilizada para realizar “tareas” en el cuerpo humano relacionadas con el diagnóstico, recuperación, o mantenimiento de la salud mediante técnicas basadas en luz (figura 3b)

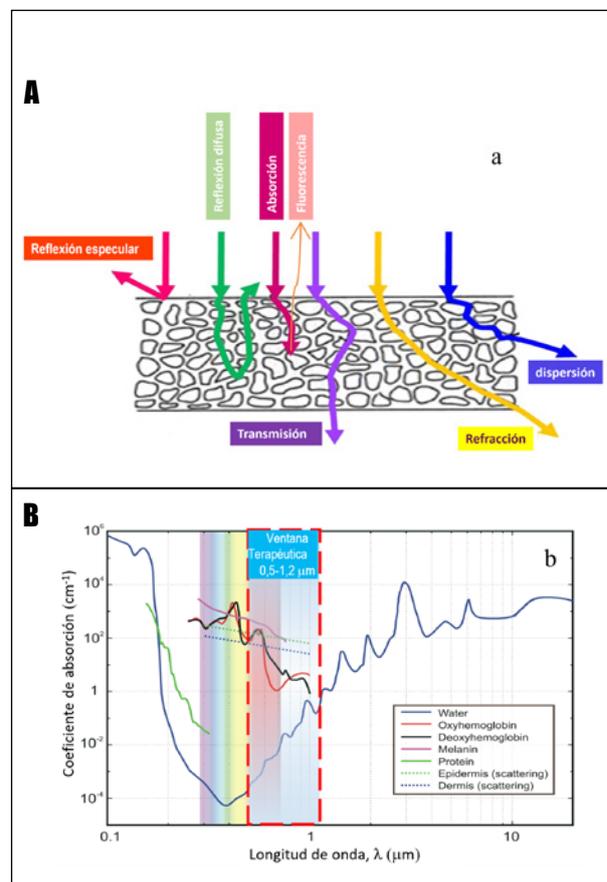


Figura 3. Ilustración de: a) los diversos mecanismos de comportamiento de la luz al interactuar con un tejido biológico; b) de la absorción de los fotones de luz de varios elementos componentes de un tejido biológicos: agua, oxihemoglobina, de-oxihemoglobina, melanina, proteína, epidermis, dermis (base cortesía de David Sampson y modificados por el autor)

Debe, además, ser conocido que los efectos que la luz induce en la materia al interactuar con ella dependen de las características de ambos y de cómo se efectúa el proceso. Dado un material, se han de tener en cuenta si la luz es coherente o incoherente, si es continua o pulsada, su longitud de onda, su intensidad, duración de la exposición, etc. Para lograr que la luz produzca, en un material dado los efectos deseados, se ha de definir el tipo y la cantidad de fotones que deben haber (*viven*) o que es deseable depositar (absorbidos) en cada parte del material, cómo y durante cuánto tiempo se depositan, entre otras condiciones.

Los materiales biológicos que integran las diferentes “partes” del cuerpo humano no son una excepción por lo que, dado, por ejemplo, un tejido a irradiar con una fuente de luz de una longitud de onda dada, se habrán de considerar los *umbrales de fluencia (F)* o *densidad de energía (Julios/cm²)* así como de *intensidad (I)* o *den-*

idad de potencia (Watts/cm^2) en función del tiempo de la exposición (si se trata de láseres emitiendo continuamente - CW) o del tiempo de duración de cada pulso (τ) de una fuente de luz, atendiendo a los efectos que se deseen lograr. Hay un rango de intensidades en las que el tejido no sufre alteración alguna hasta a un primer umbral I_{u1} . Por encima de este primer umbral, se introducen efectos o alteraciones en el material. Así, por encima de I_{u1} y hasta un segundo umbral, $I_{u2.1}$, se induciría la producción de efectos fotoquímicos en un rango de tiempos de exposición o duración de cada pulso (normalmente grandes); por encima $I_{u2.1}$ y hasta un tercer umbral $I_{u2.2}$ se induciría la producción de efectos fototérmicos en un rango de tiempos de exposición o duración de cada pulso (normalmente menores que caso anterior); mediante este calor inducido por la luz se pueden lograr hipertermias, coagulaciones, vaporizaciones, de los tejidos. Existe otro umbral I_{u3} (normalmente a menores tiempos de exposición o de duración de pulso) a partir del cual se podría efectuar destrucciones de los tejidos en los que pueden o no mediar efectos térmicos; a medida que las intensidades se hacen mayores y los tiempos de exposición o de duración del pulso menores los efectos térmicos desaparecen y si son muy pequeños (del orden de los fs.) se pueden inducir fotodisrupciones "limpias" (bordes muy definidos sin efectos térmicos laterales alguno) tal y como se ilustra en la figura 4a.

Así mismo, es de resaltar que, utilizando elementos ópticos de focalización adecuadas, se pueden lograr volúmenes internos muy definidos dentro de un tejido en los que se generan las condiciones de ablación lo que posibilita la ejecución de cortes internos mediante haces láseres situados en el exterior y sin contacto alguno con citado tejido (figura 4.b).

Por otro lado, teniendo en consideración la fluencia de las fuentes de luz en función los tiempos de exposición mediante fuentes de luz continuas o de la duración de los pulsos (en el caso de fuentes pulsadas), se logran mapas de regiones en las que se pueden inducir/producir determinados efectos y/o en las que se pueden emplear técnicas ópticas específicas para diagnóstico, para tratamientos o terapias, así como para generar ablaciones para cirugías. También, se pueden situar las "fronteras" de exposiciones máximas permitidas (MPE) así como de las exposiciones típicas que se reciben de luz solar.

En lo que sigue, a través de una brevísima descripción de ejemplos, se ofrece una panorámica sobre el gran potencial que las ciencias y tecnologías de la luz supone para el avance de las ciencias de la vida y de la salud.

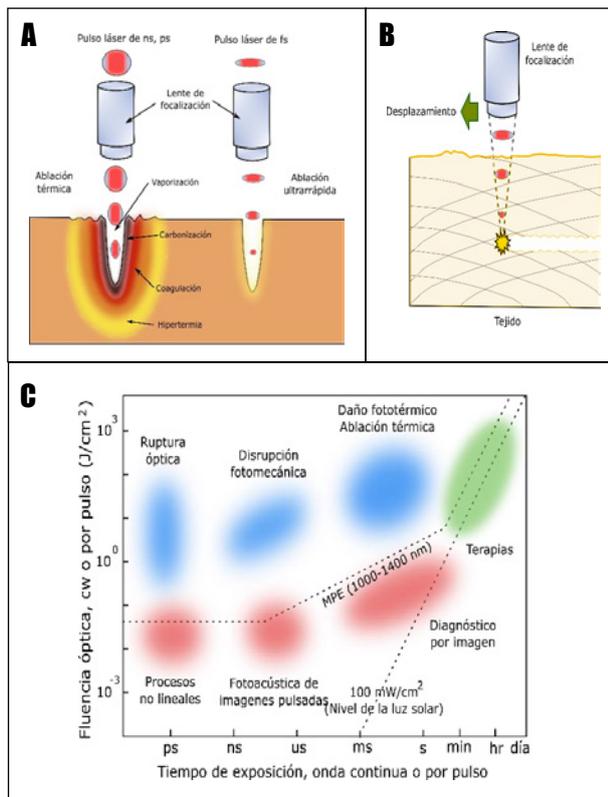


Figura 4. Ilustraciones: A) de los efectos del tiempo de duración del pulso (τ) laser generando ablaciones en un tejido; de la posibilidad de generar cortes internos en los tejidos desde el exterior (B); (C) de un mapa efectos y de usos potenciales de la luz (en diagnosis, tratamientos, destrucción, etc.) de fluencias en función de los tiempos de exposición o duración del pulso de la fuente empleada. (Figura efectuada por el autor en base a materiales suministrados por colegas).

LUZ EN MEDICINA: ALGUNOS CASOS EN CLÍNICA

En este apartado, se ofrece una muestra de ejemplos de utilización rutinaria de tecnologías fotónicas en clínica en varias de sus facetas.

Estructuras, dispositivos mediante tecnología láser

Mediante tecnologías de procesado láser se fabrican numerosos dispositivos que se utilizan rutinariamente en clínica.

Procesando tubitos diminutos de material biocompatible con láseres rápidos, se efectúan los stent que se utilizan para garantizar la "apertura" de vasos sanguíneos y con los que tantos pacientes han extendido y mejorado su calidad de vida (figura 4A). Es justamente lo que, recientemente, salvó la vida del popular portero del Real Madrid y del Oporto, Iker Casillas. Mediante procesado láser se efectúan texturizados sobre estructuras y prótesis para mejorar la adherencia de los tejidos biológicos sobre las mismas (figura 4B). Mediante la fabricación aditiva láser (también conocida como impresión 3D) se efectúan dispositivos, estructuras, etc. para múltiples aplicaciones médicas. Entre ellas cabe citar la realización de prótesis personalizadas o la fabricación de "partes del cuerpo" a partir de datos de imágenes radiológicas obtenidas con las tecnologías de imagen estándar para estudiar una problemática surgida, planificar su intervención y, lo que no es menos importante para docencia médica [7]. Es de mencionar que, gracias a las tecnologías de la luz, hoy día puede optarse por no reproducir la mencionada parte del cuerpo (órgano con detalles de partes específicas de interés) y reproducirla en realidad aumentada evitándose el proceso de impresión 3D.

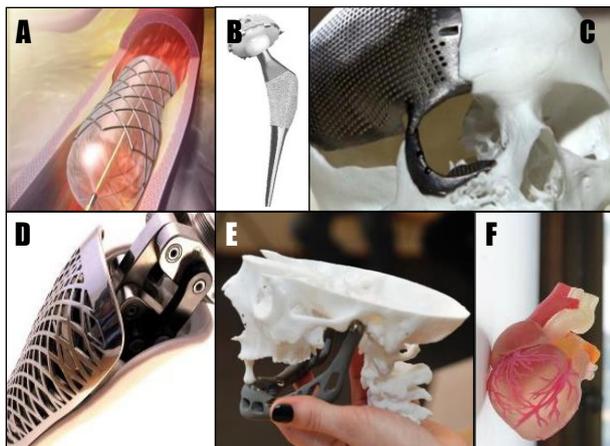


Figura 4. Estructuras y dispositivos fabricados mediante procesado láser y/o mediante fabricación aditiva láser. A) stent situado en un vaso sanguíneo (en el recuadro interno se ofrece otra estructura de stent); b) texturizado por procesado láser sobre prótesis de cadera; prótesis realizadas mediante fabricación aditiva láser (FAL) para reparación del cráneo (c), de una pierna (d) y de la boca (e). Fabricación aditiva de una parte del cuerpo a partir de datos de imágenes radiológicas (f) para estudiar una problemática, planificar una intervención y para docencia médica [7]

Observando, detectando, operando

Mediante técnicas de luz (endoscopia) se pueden efectuar “tours” por las cavidades del cuerpo humano observando, analizando e, incluso, operando las partes “defectuosas” con el objeto de recuperar su funcionalidad. Así, mismo se pueden realizar “tours” no tripulados mediante píldoras inteligentes [8] que ingeridas vocalmente se desplazan de forma natural por las cavidades del aparato digestivo siguiendo los caminos típicos que efectúan los alimentos sólidos (figura 5.a). Empleando tecnologías fotónicas se han desarrollado sistemas ópticos y software que utilizando las potencialidades de que ofrecen hoy día las plataformas de los teléfonos inteligentes o “Smart-Phones” [9] se han logrado sistemas para observar, detectar y medir un número importante de imágenes y de parámetros biomédicos de interés para la clínica tales como observación de fondos de ojo, medida de la saturación de oxígeno en sangre, pulsaciones, detección de virus, bacterias [10] etc. (figuras 5b y c).

Se han desarrollado sensores de fibra óptica que haciendo uso de la técnica de cateterismo se introducen hasta la aorta para medir la presión intra-aórtica. Constan de un transductor Fabry-Perot situado en el extremo de una fibra óptica que actúa de canal óptico (que se introducen mediante un catéter hasta la aorta) y de una unidad optoelectrónica de interrogación exterior que ofrece los valores numéricos de la presión. El transductor y el canal (figura 5d) se fabrican automatizadamente (se produce más de 10000 unidades al día) y por razones médicas (higiene, evitación de contagios, etc.) solo se usan en una intervención, tras la cual se destruyen [11].

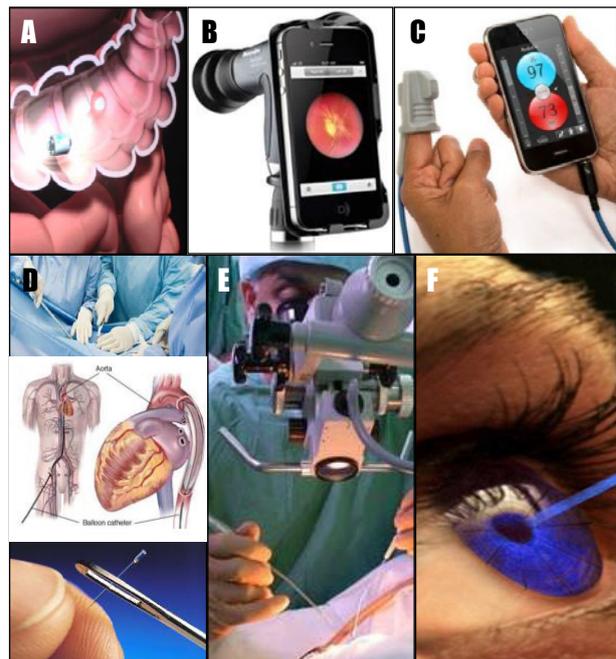


Figura 5. Ejemplos de sistemas basados en seis tecnologías fotónicas diferentes operativos en clínica: a) inspección de los intestinos mediante cápsula inteligente desplazada de forma natural; b) inspección del fondo de la retina mediante sistema óptico incorporado a un Smart-phone. C) medida de la saturación de oxígeno en sangre mediante sistema fotónico y plataforma de Smart-phone; d) Medida de la presión de la sangre en el interior de la aorta mediante sensor de presión basado en un transductor Fabry-Perot realizado en fibra óptica. E) operación mediante bisturí láser; f) corrección del enfoque del sistema óptico del ojo mediante tecnología láser. (Figura efectuada por el autor en base a materiales suministrados por colegas)

Se cuenta con bisturís láser que (focalizan un haz láser que cuenta con una intensidad óptica que rebasa el umbral de ablación y facilita cortes limpios de los tejidos biológicos (figura 5e); Así mismo, mediante tecnología láser, sin contacto físico, se “tallan o fresan” mecánicamente o se modifican índices de refracción de elementos ópticos biológicos (según patrones adecuados) que permiten recuperar la correcta focalización en la retina y por tanto recuperar la visión (sin necesidad de gafa alguna); también mediante técnicas láser se pueden aliviar la presión ocular o generar cicatrificaciones en áreas de la retina que lo requieren (figura 5f). La cirugía correctiva láser permite el tratamiento de muchos pacientes sin riesgo de infección, casi sin dolor, y sin necesidad de hospitalización.

LUZ EN MEDICINA: MUESTRA DE INVESTIGACIONES EN CURSO

De la ingente cantidad de trabajos investigadores mediante técnicas de luz que se están realizando para el avance del conocimiento básico de las ciencias de la vida y de la salud o que posibilitarán desarrollos de técnicas que terminarán utilizándose ventajosamente en los actos clínicos, en lo que sigue, se ofrece una

muestra de líneas de investigación en curso muy prometedoras. Unas prácticamente están ya siendo utilizadas, otras ingresarán en clínica en un futuro próximo y otras en un futuro más lejano.

De la Fentografía a la Attografía

Se muestran dos ejemplos de técnicas basadas en tecnologías láser para el avance del conocimiento en general por habilitar el seguimiento de procesos ultrarrápidos de interés para el entendimiento y/o seguimiento, por ejemplo, de procesos químicos o bioquímicos.

Mediante técnicas basadas en láseres pulsados de femtosegundos (10^{-15} segundos) se pueden efectuar registros de procesos que suceden en el rango de los femtosegundo surgiendo la posibilidad de efectuar *Fentografías*. Ello, utilizado en la química permite la exploración de sucesos moleculares elementales involucrados en reacciones que se producen a gran velocidad y cuya observación requiere de una gran resolución en el tiempo (del orden de los femtosegundos). Lo citado dio lugar a la *Fentografía* permitiendo comprender (por ejemplo) por qué unas reacciones químicas se llevan a cabo y otras no, etc. y supuso la concesión del Premio Nobel de Química de 1999 a Ahmed H. Zewail "*por sus estudios sobre los estados de transición de las reacciones químicas utilizando la espectroscopía de femtosegundos*".

No obstante, para los procesos a nivel atómico o molecular, el movimiento/desplazamiento de los electrones sucede en escalas temporales más cortas, que van desde unos pocos femtosegundos hasta decenas de attosegundos (10^{-18} segundos). Por ello, se trabaja en el logro de técnicas basadas en láseres más rápidos que los anteriores que permitan registrar procesos que suceden en el rango de los attosegundos surgiendo la posibilidad de efectuar *Attografías* [12]. Ello, permitirá estudiar las evoluciones ultra-ultra-rápidas moleculares y las dinámicas de los electrones en los átomos, entre otras [13]. El desarrollo de técnicas mediante láseres de pulsos cuya duración es del orden de los attosegundos conduce a una nueva forma de hacer química, la *Attografía* [14].

De la Microscopía a la Nanoscopia

En el apartado anterior, se ha mencionado el avance del conocimiento gracias a la capacidad de resolver en el tiempo pudiendo observar dinámicas de procesos ultra-ultracortos. En lo que sigue, se citará el descomunal progreso realizado en tiempos reciente para resolver en el espacio mediante tecnologías de la luz que, venciendo el límite de la difracción (cifrado en el entorno de 0,2 Micrómetros), posibilita obtener resoluciones en el campo de la nanodimensión y, además, obtener las imágenes automáticamente.

La *Nanoscopia* o Microscopía de Alta Resolución, posibilita la visualización de células vivas y observar, a nivel molecular, las estructuras de tejidos biológicos y materiales para la nanomedicina lo que, por ejemplo, es clave para el desarrollo de nuevas terapias basadas en nanotecnologías para lo que se requiere compren-

der el comportamiento de los nanomateriales usados en el complejo ambiente biológico.

Qué lejos quedan los impresionantes trabajos de Ramón y Cajal en la neurociencia por los que Recibió el Premio Nobel de Medicina en 1906. Las visiones a través de su vetusto microscopio las transcribió al papel, D. Ramón, mediante plumilla operada por su propia mano y sirvieron para comprender mejor y la constitución de partes del cuerpo humano y posibilitar un impulso relevante a la medicina.

En la actualidad, se han desarrollado y se investiga para el logro de microscopios basados en tecnologías de la luz con una resolución espacial de unos pocos nanómetros mediante métodos que utilizan transiciones entre estados brillantes y oscuros [15] por lo que recibieron el premio Nobel de Química Eric Betzig, Stefan W. Hell y William E. Moerner "*por el desarrollo de la microscopía de fluorescencia de superresolución*" en 2014 [16]. Se prosigue trabajando mediante tecnologías de la luz para mejorar la resolución y ya se han aportado nuevos conceptos innovadores como MIN-FLUX [17] que alcanzan la resolución molecular (del orden de 1 nm).

Investigando con Pinzas Ópticas

En 1986 el investigador Arthur Ashkin propuso que mediante la luz láser se podrían atrapar, impulsar cuerpos muy diminutos gracias a las fuerzas que sobre ellos ejerce su campo electromagnético. Su trabajo, se ha reconocido al concederle el premio Nobel de Física 2018 por sus aportaciones seminales en la física que han *posibilitado las pinzas ópticas y su aplicación a los sistemas biológicos* [18].

La fuerza ejercida por un haz láser sobre un cuerpo dieléctrico diminuto es proporcional a la intensidad del campo electromagnético (mas fotones) por lo que tiende a situar el cuerpo hacia el lugar del haz donde el campo es más intenso e impulsarlo en el sentido de propagación del mismo. Situando dos haces láser en oposición y convenientemente focalizados, un objeto dieléctrico muy diminuto tendería a ser situado en el lugar en el que ambos haces focalizados se cruzan quedando, el mismo, atrapado sin contacto físico alguno (figura 6a). Si tras ello, el sistema de atrapamiento se traslada, el objeto atrapado sigue al sistema. Si el objeto atrapado es impulsado con un láser transversal adecuado, el objeto entonces puede ser impulsado en la dirección de propagación del tercer láser y en definitiva siguiendo cualquier motivo en 3D. La partícula atrapada puede ser introducida mediante el tercer láser en una fibra óptica de cristal fotónico de núcleo hueco y ser trasladada sin contacto físico alguno (por la luz guiada dentro de núcleo hueco de la fibra) a lo largo de la fibra; si por el extremo contrario se sitúa un cuarto laser en contraposición, controlando las intensidades del tercer y cuarto laser, la partícula se puede situar en cualquier posición de la citada fibra y en ellas efectuar tratamientos análisis de la citada partícula [19]. Asimismo, se destaca que mediante múltiples haces láser es posible atrapar y manipular múltiples partículas.

En base a los citados principios de interacción luz-partículas, se puede: i) estudiar movimientos mecánicos controlables de las mismas incluida la rotación, la traslación y su acoplamiento mutuo bajo las fuerzas fotónica así como los pares creados por las pinzas ópticas que operan sobre diferentes tipos de partículas; ii) atrapar, analizar y/o tratar las partículas tales como proteínas individualizadamente, moléculas sencillas de ADN o ARN o estudiar las interacciones de proteínas con drogas de pocas moléculas con ADN, ARN; se estudian las interacciones ADN- proteína o ADN-péptido [20]. Asimismo, se están desarrollando micromáquinas inspiradas en rotores moleculares, entre otras [21]. Todo ello, facilita y sobre todo facilitará, avances sustanciales del conocimiento y de la tecnología que contribuirán al logro de avances relevantes en las ciencias de la vida y de la salud.

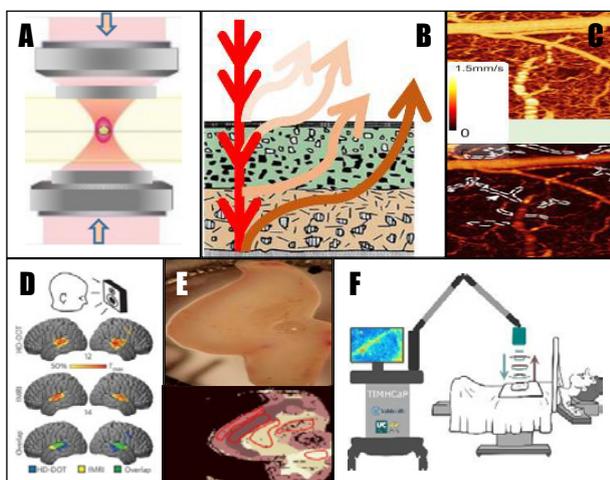


Figura 6. A) Ilustración del atrapamiento de una partícula diminuta mediante dos haces láser, focalizados por dos lentes, en contrapropagación. B) Ilustración del retorno de luz dispersadas en cada inhomogeneidad de un tejido; luz incidente en rojo. C) imágenes OCT/Doppler en las que se aprecian los vasos sanguíneos de un cerebro de ratón y el flujo sanguíneo a través de ellos antes y después de ser dopado con cocaína [26]. D) contrastación de los resultados obtenidos mediante FMRI y HD-DOT entre las que se observa una excelente correlación [27]. E) visión natural del órgano enfermo (imagen superior) y del resultado (imagen inferior) tras haber sido analizado con la técnica basada en "scattering" lineal [30]. F) Ilustración de un sistema basado en fluorescencia para actuaciones médicas intraoperatorias propuesto por el Grupo de Ingeniería Fotónica de la Universidad de Cantabria.

Investigando mediante Imágenes Fotónicas

En la búsqueda de información relevante del estado de "partes" del cuerpo humano se han desarrollado y se desarrollan técnicas mediante luz, no invasivas, de imagen médica. Entre ellas, por su extensivo uso y continua innovación mejorando sus prestaciones intrínsecas e incorporación multimodal, se mencionará la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT), así como la Tomografía Difusa de Alta Densidad (HD-DOT). La primera para analizar las estructuras de tejidos y la segunda para el estudio dinámico del cerebro, así como sus correspondientes variantes respectivas.

Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)

La OCT es una de las modalidades de imágenes ópticas más innovadoras y emergentes debido a que permite explotar de manera no invasiva la riqueza de la información morfológica y funcional de los tejidos de órganos en los primeros milímetros [22]. Desde el comienzo de OCT se han publicado más de diez mil artículos de investigación, principalmente en oftalmología, seguidos de revistas relacionadas con la tecnología y publicaciones cardiovasculares [23] habiéndose realizado más de 35 millones de escaneos OCT del ojo humano [24].

La OCT utiliza técnicas de interferometría de baja coherencia para producir una imagen bidimensional de dispersión óptica a partir de microestructuras tisulares internas, de forma similar a como resultan las imágenes mediante ultrasonidos pulsados y sus correspondientes ecos (figura 6b). OCT ofrece resoluciones espaciales longitudinales y laterales de unos pocos micrómetros y puede detectar señales reflejadas tan pequeñas como aproximadamente 10^{-10} de la potencia óptica incidente.

La evolución de la OCT ha sido continua y espectacular mejorando sus prestaciones y posibilidades. A modo de ejemplo, una de las últimas aportaciones, pendiente de incorporación a clínica, se ha efectuado incluyendo una lente de enfoque sintonizable (cambia la posición del foco en función de una señal eléctrica) lo que facilita la obtención imágenes 3D in vivo versátiles tanto del segmento anterior del ojo como de la retina. Gracias al control dinámico del foco del haz óptico se obtienen visualización de los detalles vítreos, por ejemplo, en la unión vítreo-lenticular y vítreo-retiniana con una calidad y definición sin precedentes [25].

En la actualidad, además de los progresos continuos en la OCT para mejora la calidad, precisión y resolución de su información estructural (morfológica), se están proponiendo y desarrollando soluciones multimodales (añadiendo a la OCT otras técnicas ópticas complementarias) para ofrecer imágenes que a la información morfológica le añadan otras informaciones relevantes para el diagnóstico médico. Surge la Tomografía de Coherencia Óptica Multimodal y para ilustrar el concepto sirvan dos ejemplos.

Añadiendo la espectroscopía Raman (RS) o la espectroscopía coherente anti-stokes Raman (CARS), se aporta en la misma imagen información morfológica e información molecular sin necesidad de dopar ("label free") con sustancia alguna la muestra objeto. Surgen las soluciones multimodales OCT/RS y OCT/CARS respectivamente [22].

Añadiendo el efecto Doppler, a la información morfológica aportada por la OCT, se le ofrece información de flujos de fluidos habidos en la parte medida de la muestra sin contacto ni dopado alguno. Un ejemplo muy ilustrativo y significado por su trascendencia social es la obtención de imágenes OCT/Doppler del cerebro de un ratón sano y, tras un tiempo después de haber sido drogado con cocaína (figura 6c). La imagen superior muestra los vasos sanguíneos del cerebro del ratón antes de la cocaína. La imagen inferior

muestra los vasos sanguíneos después de ingerida la droga, observándose que muchos de los vasos ahora son más oscuros, lo que significa un flujo sanguíneo mucho más reducido [26]. Ello, unido a la fragilidad de los vasos sanguíneos tras el dopado repetitivo con cocaína contribuye a entender los nefastos efectos de la cocaína en quienes son atrapados por la citada droga.

Tomografía Difusa de Alta Densidad (HD-DOT)

La capacidad de mapear la función del cerebro humano está revolucionando los sistemas de neurociencia. La obtención de neuroimágenes mediante técnicas de luz ofrece una alternativa no invasiva a las técnicas tradicionales ofreciendo ventajas complementarias.

Recientemente, se han publicado resultados muy relevantes obtenidos mediante tomografía óptica difusa de alta densidad (HD-DOT) que ofrece resolución espacial suficiente sobre un amplio campo de visión [27]. La HD-DOT se basa en rodear el cerebro de una "cinta" que contiene un número elevado de emisores y detectores de luz estratégicamente situados que, al situarla alrededor de la cabeza inyectan (los emisores) la luz en cerebro y recogen y detectan (los detectores) los fotones que tras interactuar con la masa cerebral retornan hacia los correspondientes fotodetectores. Mediante una algoritmia muy compleja y, gracias a la gran capacidad de procesamiento de las tecnologías informáticas actuales, se obtienen las correspondientes imágenes tomográficas de HD-DOT. Las neuroimágenes ópticas obtenidas sometiendo a pacientes a diversas tareas tales como hablar, escuchar, pensar, etc. se han contrastado contra las obtenidas mediante F-MRI con una excelente correlación (figura 6d) lo que permite afirmar que la HD-DOT es una alternativa a las técnicas estándar habidas como la tomografía por emisión de positrones, PET, o la tomografía funcional por imagen de resonancia magnética, F-MRI [28]. Esta técnica de neuroimagen óptica cuenta, además, con la ventaja de no ser invasiva y de estar libre de radiación y poder efectuarla en pacientes con dispositivos que incluyen materiales metálicos y electrónicos implantados (por ejemplo, marcapasos).

Detección y mapeo de tumores en tiempo real.

El cáncer es probablemente la principal causa de muerte en todo el mundo. El éxito de la cirugía de resección, que es el tratamiento contra el cáncer más antiguo, depende en gran medida de la capacidad de determinar con la mayor precisión posible los márgenes del tumor, a fin de inferir el menor daño al órgano donde se originó, pero sin dejar rastros residuales del tumor. La determinación fiable de los bordes o fronteras entre el tumor y el tejido normal, es vital para lograr resecciones o "aniquilaciones" completa de los tejidos enfermos sin dañar las partes sanas. Sin embargo, en la actualidad, la resección real del tejido canceroso sigue dependiendo casi exclusivamente de la percepción visual del cirujano sobre el campo quirúrgico. Por ello, la disponibilidad de sistemas no invasivos, sin contacto, sin que perturben el campo de operación, fiables, que visualicen con la precisión requerida, es de vital importancia para guiar a los médicos en sus operaciones [29].

Mediante técnicas de "scattering lineal" de luz y complejos procesados de la información obtenida (figura 6e) se ha demostrado y patentado una técnica que permite discriminar entre tejidos sanos y tumorales e, incluso, clasificar estos últimos en varias categorías [30].

Mediante técnicas avanzadas de fluorescencia se pueden discriminar los tejidos enfermos de los sanos en tiempo real lo que es de vital relevancia para tratamientos intraoperatorios (figura 6f). Básicamente se trata de suministrar al paciente una substancia fluorescente (fotosensibilizador o fluoróforo) que debe tener la facultad de depositarse en mucha mayor cantidad en los tejidos enfermos que en los sanos y, si es posible, que además, tengan afinidad específica por el tipo de tejido canceroso; cuando se cuenta con el pico de deposición del fluoróforo sobre el tejido enfermo, se ilumina con luz apropiada la zona objeto de operación (tejidos enfermos y sanos) y los fluoróforos reemiten a una longitud de onda en la que fluorescen (en visible o infrarrojo cercano) la que es detectada y tratada para su presentación al operador médico. En la cirugía guiada por fluorescencia además de la modalidad adoptada (intensidad, tiempos de caída, etc.) y de las técnicas de procesado de la señal, es vital, en última instancia, emplear estrategias de visualización que optimicen la información recibida de los fluoróforos (fotosensibilizador empleado) y minimizan la interrupción del campo visual o los cambios en el flujo de trabajo clínico. Considerando que se pueden usar fluoróforos que reemiten en el espectro no visible (o que se administran en dosis bajas), los tratamientos, superposición de imágenes y su presentación al operador médico son de gran relevancia para los resultados finales [31-32]. Si bien se ha realizado in ingente esfuerzo investigador, todavía no se han alcanzado soluciones que satisfagan plenamente a los médicos clínicos lo que es de esperar se alcance a corto plazo

Tratamientos o terapias mediante luz

Luz Nutricional

Se cuenta con evidencias científicas de que la luz además de ser importante para la visión, también ejerce significativas influencias en los llamados "efectos no visuales" de la luz tales como los ritmos biológicos de los humanos, su sueño, estado de ánimo, funcionamiento etc.

La mayoría de las personas trabajan, estudian, compran, etc. en un ambiente interior, donde los niveles de luz generalmente son lo suficientemente buenos para ver, pero son mucho más bajos y de una calidad muy diferente de la luz natural del día donde evolucionaron los humanos. Y, ello, se estima, que puede no optimizar el desarrollo de partes vitales (como el cerebro) así como la ejecución de actividades del ser humano [33].

Las nuevas y recientes tecnologías de iluminación moderna, basadas en emisores de luz semiconductores, ofrecen enormes posibilidades para aproximar los efectos estimulantes y saludables de la luz natural durante el día y evitar los efectos nocivos de iluminaciones interiores durante la tarde y la noche. Por ello, ha surgido el nuevo concepto de "luz nutricional" término acuñado y promovido por la asociación internacional *Good Light Group* [34].

Terapias Fotodinámicas

Las terapias fotodinámicas (PDT) son tratamientos activados por la luz para combatir el cáncer, el precáncer, resistencias a los antibióticos, lesiones infecciosas, etc.

Los compuestos especializados o fotosensibilizadores (PS) que se sitúan, preferente, en los “tejidos enfermos” tras ser irradiados con luz, generan especies reactivas de oxígeno (ROS) que dañan directamente componentes de las células y/o la vasculatura cancelando el flujo de sangre al tejido, que, finalmente, concluye en la destrucción de las células enfermas, produciendo poco daño al tejido sano circundante: También, indirectamente, los tratamientos PDT pueden inducir alarmas que despierten el sistema inmunitario que generará anticuerpos específicos contra el cáncer tratado [35].

En la actualidad se cuenta con fotosensibilizadores (PS) de tercera generación (basados fundamentalmente en conjugados sobre un portador – en la nanodimensión) que minimizan las desventajas de los PS de las dos generaciones anteriores, ofrecen una mayor capacidad de acumularse selectivamente en los tumores específicos aprovechando ciertas propiedades de las células tumorales que las diferencian de las células normales, y mayor capacidad de evacuarse del cuerpo humano [35]. Se pueden suministrar por vía oral, tópicamente, intravenosamente o intramuscularmente, etc.

En PDT es crucial el control de los parámetros clave la luz con la que se activan los PS específicos: i) tipo de fuente (LED, Láser, emisión continua o pulsada); ii) su longitud de onda; iii) su fluencia; iv) energía luminosa depositada localmente en cada parte del tumor, etc. Las fuentes de luz para PDT es un campo vital en continuo desarrollo en el que queda mucho trabajo investigador por efectuar [36].

Las terapias fotodinámicas ofrecen ventajas tales como [37]: i) Se pueden usar independientemente, antes o después o combinadas con otras terapias como cirugía, quimioterapia, radioterapia o hipertermia; ii) al no tener memoria, se pueden aplicar repetitivamente. iii) Tiene menos efectos secundarios que la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía, también puede funcionar como un tratamiento paliativo, con el objetivo de reducir o controlar el tamaño del tumor en lugar de eliminarlo por completo, y dar como resultado el poder aplicar, a continuación, una resección (si procede), pudiendo ofrecer al paciente una mejor condición general. iv) El tratamiento “respeto” los tejidos conectivos no vivos que mantienen la integridad mecánica y posibilitan el minimizar los efectos estéticos de las áreas tratadas. v) Debido a los bajos costes del instrumental necesario, resulta un tratamiento muy viable para mejorar la sanidad en los países en desarrollo.

Como principal inconveniente de las PDTs, cabe mencionar que podrían tener el efecto secundario (depende del PS) de la fotosensibilidad de la piel y los ojos, que puede soslayarse mediante condiciones de protección adecuadas.

Terapias mediante Fotobiomodulaciones (PBM)

Las terapias de luz de bajo nivel de intensidad (LLLT) o fotobiomodulación (PBM) se han utilizado para mejorar la cicatrización de los tejidos, aliviar el dolor, la inflamación, la hinchazón y en definitiva estimular la curación de los tejidos y su regeneración. Al contrario que las PDT en las terapias PBM, la luz no ionizante y atérmica, se aplica directamente a la parte del cuerpo a tratar sin que se haya introducido fotosensibilizador o sustancia externa alguna.

Los fotones (de los láseres o LED) son absorbidos por la citocroma C oxidasa (unidad cuatro en la cadena respiratoria mitocondrial) y también por canales iónicos sensibles a la luz. El aumento de la actividad de la cadena respiratoria mitocondrial, la producción de ATP, la movilización de calcio, la breve explosión de especies reactivas de oxígeno, conducen a una cascada de señalización y a la activación de factores de transcripción con regulación ascendente y descendente de numerosos genes. Se estima que la PBM activa muchas vías como la antiapoptosis, las enzimas antioxidantes, las proteínas de choque térmico, las citosinas antiinflamatorias y el fenotipo de fagocitos M2 [38].

Existen evidencias científicas de que mediante las PBTs pueden tratarse trastornos cerebrales tales como: i) los eventos repentinos (accidente cerebrovascular, TBI, isquemia global); ii) enfermedades degenerativas (demencia, Alzheimer, Parkinson) y iii) trastornos psiquiátricos (depresión, ansiedad, trastorno de estrés postraumático, autismo). Mediante PBM, incluso, podrían lograrse mejoramientos: i) cognitivos en personas sanas normales; ii) el rendimiento deportivo, iii) en la resiliencia a lesiones deportivas y iv) reducir los tiempos de recuperación de lesiones [39-40]. Hoy, se estima, incluso, que este tipo de terapias de luz de baja intensidad se tendrán que considerar en el mundo del deporte como un potencial elemento de “doping”.

Terapias fototérmicas

La energía depositada por los fotones absorbidos en un tejido biológico puede incrementar su temperatura localmente y, ello, ser utilizado con fines terapéuticos. Los átomos y moléculas absorben la energía de los fotones e instantes después, la devuelven en forma de energía vibracional y/o rotacional traduciéndose en un aumento de la temperatura del tejido. Ello, depende de las propiedades térmicas del tejido, de su absorción de la radiación óptica a la longitud de onda del haz láser, de las características de éste último y de la duración de la interacción. Los láseres habitualmente utilizados son láseres de pulso muy ancho o continuos debiéndose de controlar la energía de pulso y su velocidad de repetición o su intensidad y, en cualquier caso, el tiempo de exposición. Cuanto mayor sea la absorción del tejido a tratar, menores serán las intensidades requeridas para producir efectos térmicos (figura 3b).

Se han demostrado muy esperanzadores tratamientos fototérmicos en el interior del cuerpo humano mediante láser conocidos como terapias térmicas intersticiales con láser (LITT) para extirpar, necrotizar o coagu-

lar tejidos blandos. Entre ellas, por su trascendencia merecen ser mencionadas, en la disciplina de neurocirugía, las efectuadas para el tratamiento primario (cito-reductivo) de los gliomas profundos intracraneales que de otra forma no serían posibles para la resección [41]. Estas terapias, se realizan monitorizadas o guiadas mediante imagen de resonancia magnética (MRI) sobre la que se puede superponer mapas de las distribuciones térmicas, en tiempo real.

Por otro lado, para realzar el incremento térmico muy localizadamente, sobre los volúmenes concerosos, se están demostrando técnicas basadas en nanopartículas biocompatibles de oro que absorben la radiación óptica en longitudes de onda en las que los tejidos son muy transparentes (dentro de la ventana terapéutica) y que la devuelven calentándose. Conocida es la mayor "avidez" de los tejidos con cáncer por las nanopartículas que resulta en una mayor (substancial) concentración de las mismas en los tejidos enfermos que en los sanos. Así, utilizando potencias de láser muy moderadas en el infrarrojo cercano (no se daña o se daña insignificadamente los tejidos sanos) sobre un cáncer en el que se han depositado previamente las citadas nanopartículas, se puede inducir hipertermia muy localizadamente, que culmine con la muerte celular y la consiguiente remisión o aniquilación del tumor.

Recientemente, se han presentado los resultados muy esperanzadores de un ensayo clínico en el que se han utilizado nanopartículas de sílice recubiertas de una nanocapa de oro (GSN) que han sido excitadas con láser en el infrarrojo cercano (810nm) utilizando técnicas de braquiterapia [42]. Las intervenciones fueron monitorizadas, en tiempo real, mediante resonancia magnética y ecografía. Con este ensayo de trata de demostrar que con esta técnica se logra un control regional altamente localizado del cáncer de próstata y, además, ofrecer morbilidades muy reducidas y mejores resultados funcionales de los pacientes.

DOS INVESTIGACIONES POTENCIALMENTE DISRUPTIVAS A FUTURO

Seguidamente se mencionarán la Biopsia Óptica automatizada y la Protonterapia Láser.

Biopsia Óptica automatizada

En la última década, el uso de métodos y tecnologías de la luz en el diagnóstico médico se ha incrementado exponencialmente y, mediante técnicas multimodales de los mismos, unido a los enormes avances en inteligencia artificial y de grandes datos, potencialmente, se pueden lograr equipos fotónicos que ofrezcan biopsias ópticas automatizadamente.

Entre las técnicas ópticas que se están considerando para su implementación multimodal se encuentran: la tomografía de coherencia óptica, la generación de segundo y la de tercer armónico, las de fluorescencia excitada por dos o tres fotones, la tomografía fotoacústica, la tomografía óptica difusa, imágenes hiperespectrales, la microscopía no lineal de Raman, entre otras [43].

Para el procesamiento e interpretación automatizados de datos se están considerando métodos basados en inteligencia artificial, como el aprendizaje automático o el aprendizaje profundo que es una clase de técnicas de aprendizaje automático que utiliza redes neuronales artificiales de varias capas para el análisis de señales o datos [44].

Debe mencionarse que las herramientas de la biopsia totalmente óptica y automatizadas aún deben validarse contra diagnósticos estándar en ensayos clínicos, para demostrar su potencial y superar las limitaciones y los inconvenientes de la histopatología tradicional, pero, sin duda, cuando esto suceda, se contará con una herramienta disruptiva tanto para el diagnóstico de tumores, así como para mejorar la precisión de las terapias quirúrgicas.

Protonterapia Láser

En la lucha contra el cáncer, el uso de haces de protones o iones más pesados posibilita el depositar dosis relevantes y muy focalizadas en los volúmenes tumorales a la vez que se daña insignificadamente o muy poco el tejido sano a través del cual se accede al volumen enfermo y, no se daña, el tejido posterior a este. Ello es debido a que la física de estos iones [45] indica que la intensidad de penetración en los tejidos se hace en dosis reducidas de iones y, sin embargo, a una profundidad (que depende de la energía los iones) se acumulan totalmente en lo que se conoce como pico de Bragg (figura 6a). Pico que controlando la energía de los iones entorno a un valor se puede sintonizar y poder "barrer" con gran precisión el área del tumor. Para ello, se implementan grandes aceleradores convencionales para acelerar haces de protones con altas energías (70–250 MeV), que son necesarios para administrar dosis a profundidades clínicamente relevantes (de hasta 30 cm). Estos haces se transportan a través de líneas de transferencia magnética a varias salas de tratamiento y se entregan a los pacientes preferiblemente a través de un sistema de pórtico giratorio de 360 ° conocido como Gantry.

En la actualidad, debe mencionarse que todas las instalaciones clínicas actuales usan ciclotrones o sincrotrones para la aceleración de los iones por lo que estas terapias resultan muchísimo más costosa que las tradicionales con rayos X, principalmente debido a los grandes costos de inversión asociados con los aceleradores de alta energía y sistemas de guiado de los haces de iones. Por ello, nuevas tecnologías para reducir los costos son muy deseadas y, entre las propuestas en desarrollo, se encuentran las basadas en haces laser de alta intensidad ($> 10^{19}$ W/cm²) que darían lugar a lo que se denomina *Protonterapia Láser* [46].

Debe mencionarse que cuando un haz láser (pulso de femtosegundo) muy intenso incide en una lámina metálica delgada por la cara de incidencia se genera un plasma electrónico que "arranca" los protones de la otra cara y los acelera (alcanzando muy rápidamente velocidades cercanas a la de la luz) en el sentido de propagación del haz láser (figura 6.b). Mediante esta tecnología tras la interacción con la

lámina metálica que se situaría en el gantry [46], se generan y se aceleran los protones muy rápidamente y mediante el mismo gantry y se redirigen apropiadamente hacia el paciente (figura 6c).

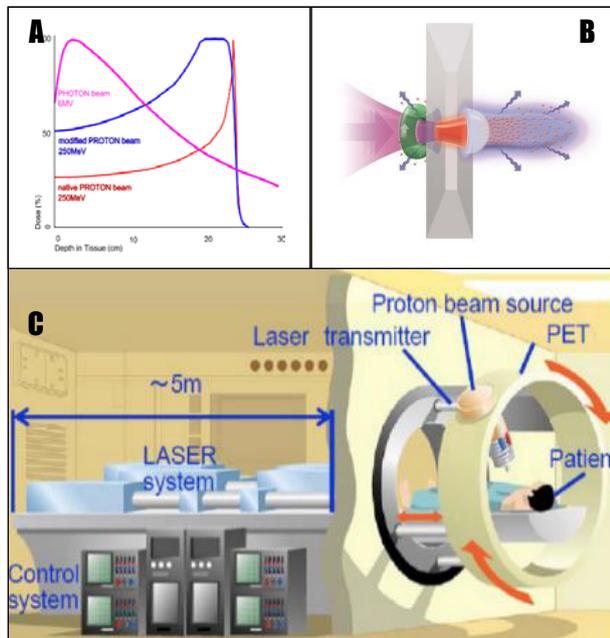


Figura 6. - Ilustración: a) del comportamiento de fotones y protones al penetrar en un tejido; b) de la interacción de un haz ultraintenso con una lámina metálica delgada y, c) esquema potencial de un sistema de Protonterapia Láser. [49]

Un acelerador de protones impulsado por láser facilita la modificación de la energía del protón de manera sencilla y rápida, posibilitando barridos de radiación con un “pincel muy fino” de iones muy ágiles y, además, facilita el monitorizado del proceso mediante PET. Los aceleradores de iones mediante láser son técnicamente muy diferentes de los aceleradores convencionales, son más pequeños y compactos (se reducen en más de un orden de magnitud) y a costes radicalmente inferiores. Se están efectuando ingentes esfuerzos tanto de desarrollo [47] como en investigación [48] en la búsqueda de soluciones avanzadas de estos sistemas láser que por el momento permiten efectuar terapias poco profundas [47], pero es muy previsible, que los avances científicos y tecnológicos tan acelerados [49] que se están produciendo, sin despreciar los desafíos que se han de afrontar, permite estimar que se lograrán sistemas aceleradores láser muy compactos, muy reducidos en tamaño, mucho menos pesados, ágiles y precisos y a precios varios ordenes de magnitud inferiores que posibiliten su uso extensivo en un gran número de hospitales del mundo.

CONCLUSIONES

Tras una sencilla y breve revisión de conceptos sobre la luz se han efectuado tres “vuelos” muy sucintos sobre casos que utilizan las ciencias y tecnologías de la luz

aplicadas a la salud y la medicina. Se han mostrado una serie de estructuras, dispositivos, sistemas, tratamientos que se están utilizando en clínica. Se ha proseguido mencionado investigaciones relevantes en curso, unas cercanas a su traslación para su explotación y, otras que, requerirán todavía, considerable esfuerzo de investigación y de desarrollo. Se ha finalizado apuntando dos líneas de investigación en temáticas potencialmente disruptivas para la medicina, a medio y largo plazo.

A modo de conclusión final decir que este nuevo campo de conocimiento que *representará al siglo XXI lo que la Electrónica ha significado para el siglo XX* que, ha sido declarado clave para el desarrollo de las organizaciones y de las sociedades, que es un campo horizontal que impacta prácticamente a todos los sectores de aplicación. Sin duda alguna, las Ciencias y Tecnologías de la Luz, la Fotónica, contribuirá al avance de las Ciencias de la Vida y de la Salud y, ello, repercutirá a la revolución esperable de la Medicina del siglo XXI.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a todos los que de manera directa e indirecta han contribuido a que este artículo sea una realidad. En especial a José Ramón Berrazueta que siempre me ha impulsado, a mi grupo de investigación que sufre y suplir mis carencias de tiempo y a la Agencia Española de Investigación por co-financiar mis actividades de I+D a través del proyecto TEC2016-76021-C2-2-R.

BIBLIOGRAFÍA

1. <https://www.nobelprize.org/>
2. López-Higuera JM. Handbook of optical fibre sensing technology. New York: John Wiley&Sons; 2002.
3. https://ec.europa.eu/growth/industry/policy/key-enabling-technologies_en
4. <https://es.unesco.org/news/se-enciende-ano-internacional-luz>
5. <https://www.fecyt.es/es/noticia/la-unesco-constituye-el-dia-internacional-de-la-luz>
6. Popp J, Tuchin VV, Chiou A, Heinemann SH, eds. Handbook of biophotonics. Vol.1: Basics and techniques. 1st ed. Weinheim : Wiley-VCH Verlag GmbH; 2011.
7. <https://eddm.es/blog-ingenius/fabricacion-aditiva-aplicaciones-en-medicina/>
8. Al-Rawhani MA, Beeley J, Cumming DRS. Wireless fluorescence capsule for endoscopy using single photon-based detection, www.nature.com/scientificreports, 18 December 2015.
9. Ozcan A. Democratization of next-generation imaging, sensing and diagnostics tools through computational photonics, Keynote, ISLIST at UIMP, Santander June 20-24-2016.
10. D'Ambrosio MV, Bakalar M, Bennuru S et al. Point-of-care quantification of blood-borne filarial parasites with a mobile phone microscope. *Sci Transl Med* 2015; 7(286).

11. <https://fiso.com/wp-content/uploads/2018/10/Technology-introduction-Fabry-Perot-MC-00247.pdf>
12. Vrakking MJJ. *Attosecond imaging*. Phys Chem Chem Phys 2014; 16: 2775-2789.
13. Lépine F, Ivanov MY, Vrakking MJJ. Attosecond molecular dynamics: Fact or fiction? Nat Photonics 2014; 8: 195-204.
14. Nisoli M. The birth of attochemistry. Opt Photonics News 2019 July-August.
15. Hell SW. Nanoscopy with focused light (Nobel Lecture). Angew Chem Int 2015; 54(28): 8054-8066.
16. <https://www.nobelprize.org/prizes/lists/all-nobel-prizes-in-chemistry/>
17. Eilers Y, Ta H, Gwosch KC, Balzarotti F, Hell SW. MINFLUX monitors rapid molecular jumps with superior spatiotemporal resolution. PNAS 2018; 115(24): 6117-6122.
18. <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/2018/summary/>
19. Russell P. The birth of photonic crystal fibre and its many scientific and technical applications, invited keynote, ISLIST at UIMP, Santander, June 26, 2018.
20. SPIE Newsroom/Nanotechnology, doi: 10.1117/2.1201405.005494
21. Liu J, Li Z. Controlled mechanical motions of microparticles in optical tweezer. Micromachines-Basel 2018; 9(5): 232.
22. Drexler W, Liu M, Kumar A, Kamali T, Unterhuber A, Leitgeb RA. Optical coherence tomography today: speed, contrast, and multimodality. J Biomed Opt 2014; 19(7).
23. Real E, Val-Bernal JF, Revuelta JM et al. Hessian analysis for the delineation of amorphous anomalies in optical coherence tomography images of the aortic wall. Biomed Opt Express 2016; 7(4): 1415-1429.
24. <http://www.octnews.org>
25. Grulkowski I, Manzanera S, CWiklinski L, Sobczuk F, karnowski K, Artal P. Swept source optical coherence tomography and tunable lens technology for comprehensive imaging and biometry of the whole eye. Optica 2018 5(1): 52-59.
26. You J, Du C, Volkow ND Pan Y. Optical coherence Doppler tomography for quantitative cerebral blood flow imaging. Biomed Opt Express 2014; 5(9): 3217-3230.
27. Hoshi Y, Yamada Y. Overview of diffuse optical tomography and its clinical applications. J Biomed Opt 2016; 21(9).
28. Eggebrecht AT, Ferradal SL, Robichaux-Viehoever A et al. Mapping distributed brain function and networks with diffuse optical tomography. Nature Photonics; 2014; 8: 448-454.
29. López-Higuera JM. Light in health and medicine, keynote, ISLIST at UIMP, Santander, June 17-21, 2019.
30. Pogue B, Krishnaswamy V, Paulsen K, Allende P, Portilla O, López-Higuera JM. Apparatus and method for surgical instrument with integral automated tissue classifier. International Patent WO 2010/080611A3.
31. Elliott JT, Dsouza AV, Scott CD et al. Review of fluorescence guided surgery visualization and overlay techniques. Biomed Opt Express 2015; 6(10): 3765-3782.
32. Lee JY-K, Thawani JB, Pierce J et al. Intraoperative near-infrared optical imaging can localize gadolinium-enhancing gliomas during surgery, Neurosurgery 2016; 79(6): 856-871.
33. Dennenman J. Light, you need it!!: semiconductor LED and intelligent lighting sources: recent advances and their impact on mood and health: invited keynote, ISLIST at UIMP, Santander, June 17, 2019.
34. www.goodlightgroup.org
35. López-Higuera JM. Healing with light: potential of photodynamic therapy: invited keynote: advancements of laser, optics and photonics, March 25-27, 2019, Valencia.
36. Kim A, Zhou J, Samaddar S et al. An implantable ultrasonically-powered micro-light-source (μ light) for photodynamic therapy. Sci Rep-UK 2019; 9: 1395.
37. Svanberg K, Early tumor detection using light and its fighting using Photodynamic Therapy (PDT): what next for extensive use in clinic?, invited keynote, ISLIST at UIMP, Santander, June 19, 2019.
38. Hamblin M. The healing power of photobiomodulation or low-level light therapy (LLLT): invited keynote, ISLIST at UIMP, Santander, June 19, 2019.
39. Hamblin MR, Ferraresi C, Huang Y-Y, Freitas de Freitas L, Carroll JD. Low-level light therapy: photobiomodulation, Bellingham: SPIE Press; 2018.
40. Arany P. Phototherapy: photobiomodulation therapy -easy to do, but difficult to get right. Laser Focus World, 2019, August, 13th.
41. Kamath AA, Friedman DD, Akbari SHA et al. Glioblastoma treated with magnetic resonance imaging-guided laser interstitial thermal therapy: safety, efficacy, and outcomes. Neurosurgery 2019 Apr; 84(4): 836-843.
42. Rastinehad AR, Anastos H, Wajswol E et al. Gold nanoshell-localized photothermal ablation of prostate tumors in a clinical pilot device study. PNAS 2019; 116(37): 18590-18596
43. Meyer T, Schmitt M, Guntinas-Lichius O, Popp J. Toward an All-Optical Biopsy, Optics and Photonics News 2019 Apr.
44. Ozcan A. Toward a thinking microscope: Deep learning-enabled computational microscopy and sensing, invited keynote, ISLIST at UIMP, Santander, June 17, 2019.
45. Bolton P, Parodi K, Schreiber J, eds. Applications of laser-driven particle acceleration; Boca Raton, Florida: CRC Press; 2018.
46. Murakami M, Hishikawa Y, Miyajima S et al. Radiotherapy using a laser proton accelerator. AIP Conference Proceedings 2008; 1024(1): 275.
47. Masood U, Bussmann, M, Cowan TE et al. A compact solution for ion beam therapy with laser accelerated protons. Appl Phys B 2014 Oct; 117(1): 41-52.
48. Durante M, Golubev A, Park W-Y, Trautmann C. Applied nuclear physics at the new high-energy particle accelerator facilities. Phys Rep 2019; 800(10): 1-37.
49. Roso L. Petawatt lasers and their potential applications in biomedicine, invited keynote, ISLIST at UIMP, Santander, June 18, 2019.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

Si desea citar nuestro artículo:

López-Higuera J. M.

El Fotón en la revolución de la Medicina del siglo XXI

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2019 · número 136 (02) · páginas 145–157

DOI: 10.32440/ar.2019.136.02.rev08