

# Estudio y caracterización óptica de un Carcinoma Basocelular mediante simulación láser numérica

Campoy Fernández J.<sup>1</sup>, Alcarria Garrido R.<sup>2</sup>, González-Marcos AP.<sup>3</sup>, Vidal-Asensi S.<sup>4</sup>

*Sanid. mil. 2015; 71 (2): 84-90; ISSN: 1887-8571*

## RESUMEN

**Antecedentes:** Las simulaciones de Monte Carlo son una de las técnicas más utilizadas en el contexto de modelación de geometrías de sistemas heterogéneos, como puede ser la piel humana. Además uno de los principales retos modernos en biofotónica es la simulación del comportamiento óptico y la propagación de la luz en tejidos. **Objetivos:** Analizar la respuesta óptica de la piel, y aportar información para el diagnóstico de posibles alteraciones en la piel con la presencia de un basalioma. **Material y Método:** Un programa comercial, contrastado y fiable de simulación basado en técnicas de Monte Carlo, que permite estudiar el comportamiento de la piel frente a una radiación óptica; la aproximación a la trayectoria que sigue la luz en su interacción con el tejido se obtiene a partir de las propiedades ópticas conocidas a priori. Piel modelada y simulación numérica. **Resultados:** Los resultados expuestos son datos innovadores, hasta donde conocen los autores, sobre patrones de radiación en unidades de irradiancia como de reflectividad y transmitividad de la piel. **Conclusiones:** Este trabajo ofrece un método para distinguir entre piel «sana» y piel con carcinoma basocelular, lo que podría facilitar un procedimiento de identificación de lesiones cancerosas de la piel.

**PALABRAS CLAVE:** Simulación Monte Carlo, fotones, propiedades ópticas, piel, basalioma.

## Study and optical characterization of a Basal Cell Carcinoma by numerical laser simulation

**SUMMARY: Background:** Monte Carlo simulations are one of the most used techniques in the context of modeling geometry such as human skin. One of the main challenges in biophotonics is the simulation of light spread in biological tissues. **Objectives:** to analyze the optical response of the skin, and to contribute information for the diagnosis and treatment of possible alteration in the skin. **Material and methods:** A commercial, proven and reliable simulation program based on Monte Carlo techniques, which allow studying the behavior of the skin from optical radiation. The approximation to the path followed by the light in its interaction with the tissue is obtained from known-optical properties. Modeling and numerical simulation of skin. **Results:** The results presented are innovative data about radiation patterns in units of irradiance as reflectivity and transmissivity of the skin. **Conclusions:** This work provides a method to distinguish between “healthy” skin and skin with basal cell carcinoma, which could provide a method for identifying skin cancer, allowing state that can later be extrapolated to other types of cancers and skin diseases.

**KEY WORDS:** Monte Carlo Simulation, Photons, Tissue optics, Optical properties, skin, carcinoma

## INTRODUCCIÓN

Los tejidos biológicos como la piel son medios de difícil estudio y caracterización in vivo ya que ante radiaciones electromagnéticas se comportan como estructuras y composiciones uniformes que presentan distintas propiedades según la dirección del tejido. Es decir que son medios no homogéneos y anisotrópicos<sup>1</sup>, entendiendo la anisotropía como la propiedad del material según la cual la propagación de la luz se comporta de distinta manera en función de la dirección en que es examinada.

El análisis con radiación lumínica no invasiva para el conocimiento de las propiedades ópticas de la piel se utiliza para muchos fines, entre los que se destaca la concentración en la piel de componentes cromóforos como la hemoglobina o la melanina<sup>2</sup>.

El *scattering* (esparcimiento o dispersión) y la absorción, son los responsables del ensanchamiento del patrón de radiación del láser primero y de la disminución de la densidad de potencia posterior a medida que viaja a través del tejido. El *scattering* ocurre en la piel debido a la diferencia en el índice de refracción de los orgánulos subcelulares y el citoplasma que los envuelve. La luz incidente es redireccionada en múltiples caminos con ángulos distintos, mientras que la absorción es el fenómeno fisicoquímico que tiene lugar en la piel debido a los cromóforos y que atenúan la densidad de potencia de la radiación incidente.

Por lo tanto, la propagación de luz dentro de la piel depende de las propiedades de absorción y de *scattering* y de sus componentes: células, orgánulos, y capas<sup>3</sup>. La forma, el tamaño, y la densidad de estas estructuras, así como su índice de refracción, y los estados de polarización de la luz incidente, juegan un papel muy importante en la propagación de la luz en los tejidos<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Tte. Ingeniero Politécnico. Ejército de Tierra. Parque y Centro de Mantenimiento de Sistemas Antiaéreos, Costa y Misiles.

<sup>2</sup> Universidad Politécnica de Madrid. Escuela Técnica de Ingenieros de Telecomunicación. Dpto. de Ingeniería de Sistemas Telemáticos. Madrid. España.

<sup>3</sup> Universidad Politécnica de Madrid. Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Telecomunicación. Dpto. de Tecnología de Fotónica y Bioingeniería. Madrid. España.

<sup>4</sup> Tcol. Médico. Hospital General de la Defensa “Gomez Ulla”. Madrid. España.

**Dirección para correspondencia:** PCMASACOM. Autovía M-40, kilómetro 37,100, vía servicio. Pozuelo. jcamfe5@et.mde.es

Recibido: 5 de noviembre de 2014.

Aceptado: 25 de marzo de 2015.

**Tabla 1.** Clasificación de la piel según Fitzpatrick<sup>12</sup>.

Tipo	Acción del sol sobre la piel	Características pigmentarias
Fototipo I	Presenta intensas quemaduras solares, casi no se pigmenta nunca y se descama de forma ostensible	Individuos de piel muy clara, ojos azules, pelirrojos y con pecas en la piel. Su piel habitualmente no está expuesta al sol y es de color blanco-lechoso.
Fototipo II	Se quema fácil e intensamente, pigmenta ligeramente y descama de forma notoria	Individuos de piel clara, pelo rubio, ojos azules, y pecas cuya piel no está expuesta habitualmente al sol y es blanca.
Fototipo III	Se quema moderadamente y se pigmenta correctamente	Razas caucásicas (europeas) de piel blanca que no está expuesta habitualmente al sol
Fototipo IV	Se quema moderada o mínimamente y pigmenta con bastante facilidad y de forma inmediata al exponerse al sol	Individuos de piel morena o ligeramente amarronada, con pelo y ojos oscuros( mediterráneos, orientales)
Fototipo V	Raramente se quema, pigmenta con facilidad e intensidad (siempre presenta reacción de pigmentación inmediata)	Individuos de piel marrón (árabes, hispanos)
Fototipo VI	No se quema nunca y pigmenta intensamente	Razas negras

La piel es a menudo modelada como conjuntos multicapas<sup>5</sup> con distintos elementos homogéneos de partículas esféricas con distintas propiedades de no homogeneidad radial, anisotropía y actividad óptica.

El método de Monte Carlo (MC) encuentra su aplicación a los tejidos biológicos, a principios de los ochenta y parece ser especialmente satisfactorio en este contexto; además está siendo muy usado para solucionar de forma numérica la ecuación de transporte radiativo en diferentes campos de conocimiento (astrofísica, la atmósfera, la óptica del océano, etc.). El método se basa en la simulación numérica y aplicando conceptos estadísticos de transporte de fotones en los medios de difusión. La posición del fotón depende exclusivamente de la posición anterior, y se generan caminos aleatorios que pueden describirse mediante cadenas de Markov (proceso estocástico en el que la probabilidad de que ocurra un evento depende exclusivamente del evento anterior).

A partir de que en 1983<sup>6</sup>, se incorporaran de forma innovadora las simulaciones MC en las interacciones de los sistemas heterogéneos con los láseres, su uso ha ido aumentando, llegándose a utilizar en interacciones con sistemas biológicos convirtiéndose en el método más utilizado y preferido por la comunidad científica<sup>7</sup> ya que llega a proporcionar resultados comparables con los experimentales<sup>8,9</sup>. El método MC proporciona una solución al transporte de la luz por medios difusos y anisotrópicos, como el caso de la piel. Este método se utiliza para, calcular y solucionar expresiones matemáticamente complejas que no pueden resolverse analíticamente o que son difíciles de evaluar con exactitud.

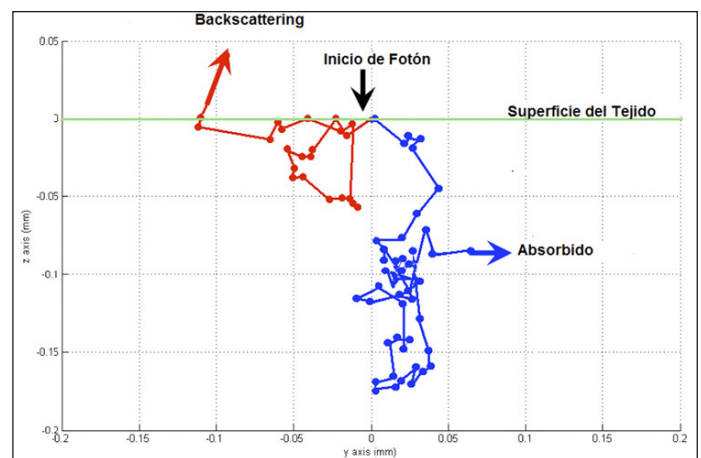
Este trabajo presenta un estudio con un programa comercial que es un simulador de MC para el transporte de fotones en tejidos heterogéneos como la piel. Se ha de tener en cuenta que el personal que participa en operaciones militares realiza la mayor parte de su actividad al aire libre estando expuesto a radiaciones actínicas por largos periodos de tiempo, en diferentes zonas con latitud y longitud geográficas diferenciadas, lo que afecta a las intensidades de radiación. Además cada vez los dispositivos electrónicos y materiales adquiridos por el Ejército como los nuevos lanzadores de misiles, cámaras de visión nocturna y muchos más incorporan

telémetros y dispositivos láseres. Un conocimiento más exhaustivo sobre la radiación electromagnética, especialmente la radiación láser dotaría a nuestros efectivos de una mejor forma de protección y de prevención de problemas de piel.

Cada capa de tejido está descrita por los siguientes parámetros: índice de refracción, grosor, el coeficiente de scattering  $\mu_s$ , el coeficiente de absorción  $\mu_a$  y el factor de anisotropía  $g$ , siendo el factor  $g$  la medida de la anisotropía de un medio que se puede caracterizar como el valor medio del coseno del ángulo de scattering<sup>10</sup>.

El simulador MC utilizado en el presente trabajo ejecuta el transporte de varios fotones de un láser incidentes sobre distintas pieles sanas, y sobre una piel con basalioma obteniendo un método para la caracterización y diagnóstico de dicha enfermedad en las pieles.

Un ejemplo de uso de simulación lo podemos observar en la figura 1, donde se muestran los distintos caminos que siguen varios fotones cuando interaccionan con un sistema biológico en estudio<sup>11</sup>.



**Figura 1.** Trayectoria posible de varios fotones simulados por MC en un tejido.

La melanina, la hemoglobina y los carotenos son tres pigmentos que otorgan a la piel una gran variedad de colores distintos. La melanina, en función de su cantidad consigue que la piel varíe de amarillo pálido a rojo y de pardo a negro. Debido a que el número de melanocitos es aproximadamente el mismo en todos los individuos, los diferentes colores de la piel son consecuencia de la cantidad de pigmento producido y transferido por los melanocitos a los queratinocitos).

Todo ello ha llevado a clasificar el tipo de pieles según su color mediante la clasificación de Fitzpatrick<sup>12</sup> (tabla 1).

## MATERIAL Y MÉTODO

Los parámetros ópticos introducidos en el programa de simulación son los coeficientes de absorción, *scattering*, y factor de anisotropía de cada capa de piel simulada, mientras que las propiedades ópticas que vamos a calcular serán, la transmitancia, reflectancia, y la densidad de potencia en unidades de irradiancia, para comparar su valor en cada piel y observar las diferencias que presentan con la piel con carcinoma basocelular.

Hemos simulado el fotón  $p$  con el siguiente vector  $(p, w, x, t, C)$  que representan el peso, la posición actual, el tiempo, la longitud de onda ( $\lambda$ ) y el sistema de coordenadas  $(i, j, k)$ , siendo  $k$  la dirección de propagación del fotón.

El principal inconveniente del método MC es el alto tiempo de cálculo necesario para su ejecución ya que si se quiere una variación aceptable en el modelado estadístico, necesita analizar un gran número de fotones. El programa utilizado para nuestra simulación es el comercial TracePro<sup>®</sup> versión 7.0 en un ordenador portátil Intel<sup>®</sup> Pentium<sup>®</sup> Dual CPU 1.73 GHz y 2 GB de RAM.

Respecto a la función de probabilidad, el método MC es un método para simular el transporte de la luz por el tejido por el envío de fotones o paquetes de fotones (muchos fotones) por un camino aleatorio sobre una muestra virtual de tejido en un ordenador. El camino de cada paquete de fotones se simula sobre si emerge o se absorbe.

La función de probabilidad de una interacción del fotón viene dada por:

$$p(x) = \mu_t e^{-\mu_t x}$$

Donde es el coeficiente de atenuación total, es decir la suma de los coeficientes de absorción y *scattering*.

La propagación de fotones en los tejidos continúa hasta que la intensidad del fotón se reduzca al 5% de su intensidad incidente o hasta que el fotón es emitido por retrodispersión hasta la superficie del tejido.

El trabajo experimental que presentamos utiliza el simulador de MC<sup>13</sup> y está basado en la interacción láser con tres tipos de pieles sanas como una piel caucásica, una piel hispana, una piel africana y una piel con lesión cancerosa. Las propiedades ópticas de cada tipo de piel han sido obtenidas del análisis bibliográfico, así como en publicaciones y otros trabajos<sup>14-16</sup>.

Como elemento diferenciador para su caracterización se realiza un estudio del patrón de incidencia en las distintas pieles así

como la transmitancia y reflectancia, lo que nos permite clasificar e incluso diagnosticar el tipo de piel que se ha expuesto.

La fuente excitante utilizada es una fuente circular de 0.01 milímetros de radio, con una potencia total de 1 Watio de radiación, y situada a 0.1 mm de la piel, lo que equivale a una radiación laser monocromática (emplearemos una longitud de onda distinta en cada simulación). Su patrón de retícula (*grid-pattern*) es circular, lo que determina un total de 2791 rayos de luz en cada simulación. El ángulo de incidencia es perpendicular y se ha ido variando la frecuencia de 50 en 50 nanómetros para observar las propiedades de irradiancia de cada uno de los tejidos expuestos.

Se utilizan 10 ejecuciones por cada simulación, lo que hace un total de casi 30000 fotones totales. Esto entra dentro de las publicaciones de referencia<sup>17,18</sup>.

Cuanto mayor número de fotones utilicemos mayor es la exactitud y menor la incertidumbre pero el tiempo de computación requerido es mayor. En nuestro caso hemos realizado un total de 440 simulaciones (10 por cada 11 longitudes de onda y cuatro tipos de pieles distintos) que en tiempo empleado equivale a:

- Simulaciones realizadas con 103 fotones : 15 segundos
- Simulaciones realizadas con 104 fotones: 5 minutos
- Simulaciones realizadas con 105 fotones: 45 minutos
- Simulaciones con 106 fotones: 8 horas

Y la variación en los datos obtenidos para una simulación de transmitancia y reflectancia no son excesivos teniendo un porcentaje de error de media del 0.8% respecto a utilizar nuestro número de fotones en lugar de 106 fotones y del 0,55% en la reflectancia.

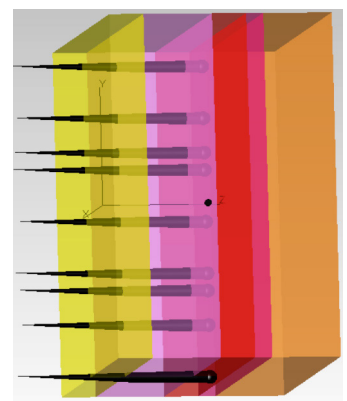
Además lo que mostramos en la publicación es la diferencia observada en los distintos tipos de piel más que el valor exacto a una determinada longitud de onda.

La elección de estos parámetros y no otros ha sido la búsqueda de una monocromaticidad en la radiación laser así como el compromiso entre el tiempo de ejecución del programa y la exactitud en los fotones siendo estos parámetros validados por la comunidad científica<sup>19</sup>.

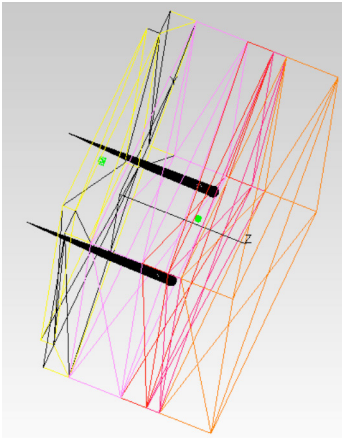
Las pieles que van a ser radiadas se modelizan como la figura 2, en la que se observa la estructura de multicapa que presenta la piel.

Todo modelo formal es una abstracción de la realidad no exenta de un margen de error. El trabajo presentado se trata de una simulación en la que se han añadidos propiedades ópticas publicadas en bibliografía obtenidas de forma real que se han incorporado a la simulación.

Los autores han tomado la distribución multicapa que presenta la piel de forma resumida y esquemática, propiedades ópticas publicadas en bibliografía obtenidas de forma real que se han incorporado a la simulación.



**Figura 2.** Piel simulada. Simulación de un tejido epitelial con varias capas. De izquierda a derecha: Epidermis (amarilla), dermis (lila), región papilar (roja), región reticular (morada) e Hipodermis (naranja).

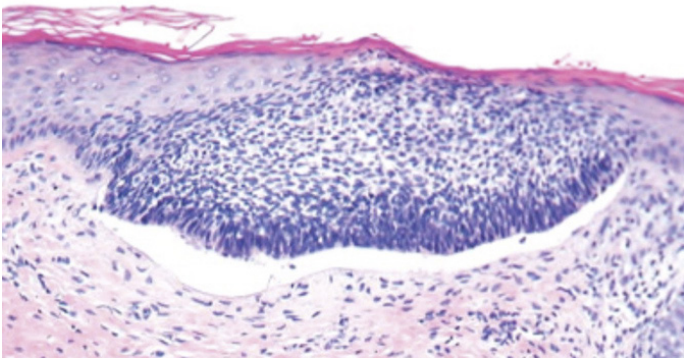


**Figura 3.** Simulación de piel con carcinoma basocelular.

En el programa de simulación hemos agregado una capa anterior a la epidermis con las propiedades ópticas de dicho carcinoma basocelular<sup>21</sup> que mostramos en la figura 3.

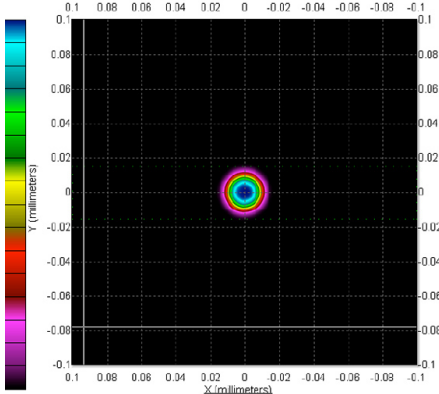
dermis, plexo superficial de la dermis, dermis reticular, hipodermis, folículos y fluidos en una piel de 1 milímetro de altura por 0.5 milímetros de profundidad basándose en bibliografía existente<sup>20</sup>.

Dicha simulación se corresponde con el caso de un carcinoma basocelular superficial en el que las células tumorales sustituyen parcialmente las células epiteliales.



**Figura 4.** Carcinoma basocelular superficial.

El patrón de radiación de la fuente incidente, viene descrito en la figura 5 en la que los colores representan la densidad de potencia de la radiación (azul mayor, fucsia menor). Se va a observar el cambio del patrón en la superficie de la raíz capilar.



**Figura 5.** Patrón de radiación de la incidencia láser en la piel. Luz pulsada colimada que se emitirá por la fuente radiante.

Para la recogida de información de transmitancia y reflectancia en la simulación se emplearon 2 fotodetectores idénticos colocados a 0.3 mm antes de la piel para obtener la reflectancia y otro a una distancia de 0.1 mm posterior a la piel para medir su transmitancia. El detector presenta las propiedades de InGaAs tipo PT521.

La viabilidad del método de MC puede encontrarse en la bibliografía así como la del programa comercial<sup>22</sup>. Además los autores han validado igualmente el programa comercial<sup>23</sup> estudiando las diferencias en reflectancias y transmitancias de varios tejidos adiposos y del corazón encontrando minúsculas diferencias entre el programa y otras referencias.

## RESULTADOS

Se han realizado simulaciones con distintos tipos de pieles sanas, en concreto tres tipos de pieles como la caucásica (tipo III), hispana (tipo V) y africana (tipo VI) así como con una piel con carcinoma basocelular. Los resultados obtenidos se corresponden con los patrones de radiación en unidades de irradiancia en la raíz del folículo.

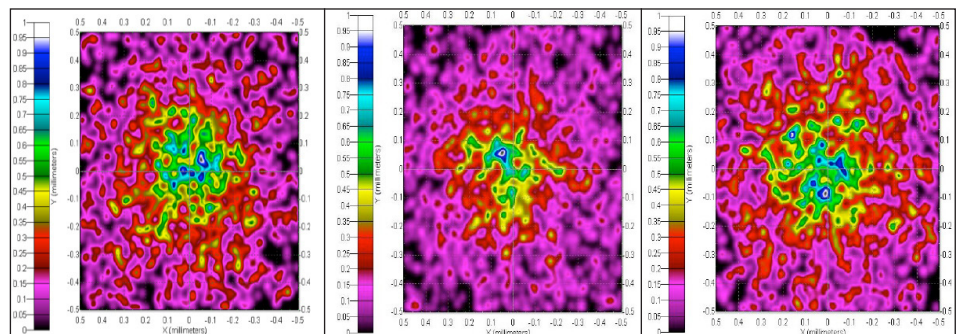
A continuación se muestran los resultados representativos para cada tipo de piel así como el análisis comparativo de todas las simulaciones realizadas.

Entendemos por reflectancia, la relación entre la potencia electromagnética incidente con respecto a la potencia que va a ser reflejada en la interfase aire-tejido, mientras que transmitancia es la relación entre la potencia incidente respecto a la potencia transmitida a lo largo de todo el volumen.

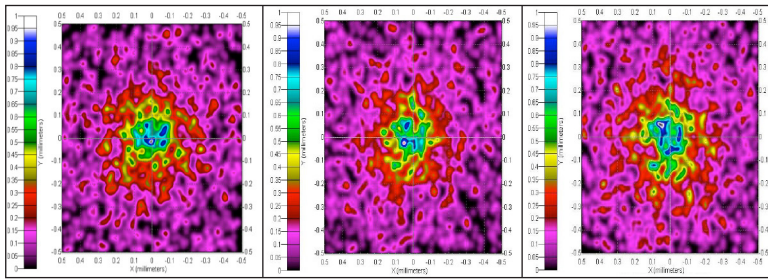
### Piel “sana”

Entendemos por piel sana, aquella correspondiente con cualquiera de las pieles estudiadas en la clasificación de Fitzpatrick<sup>12</sup> que no posea un basalioma.

El patrón de radiación del láser va cambiando al interceder con los distintos tipos de pieles a distintas longitudes de onda. En las siguientes figuras observamos el patrón de radiación en unidades de irradiancia en el detector de la izquierda. En las figuras 6-7 se representa el patrón de radiación en unidades de

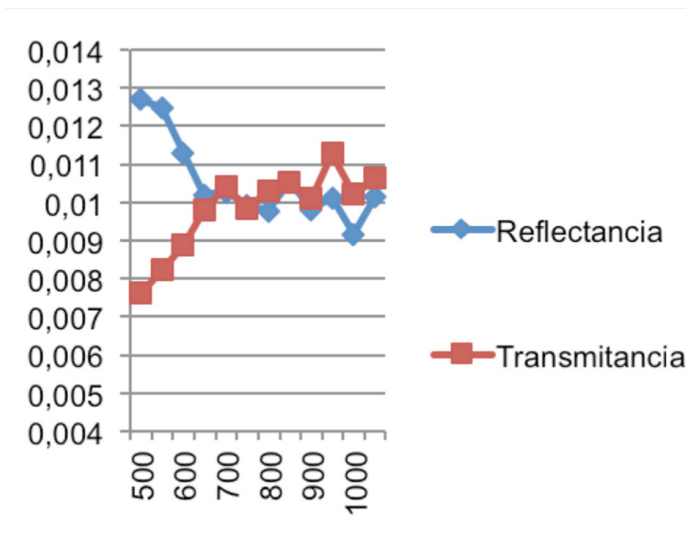


**Figura 6.** Patrón de radiación en unidades de irradiancia de  $\lambda = 500$  nm, de una piel caucásica, hispana y africana respectivamente en la superficie de la raíz del folículo.



**Figura 7.** Patrón de radiación en unidades de irradiancia de  $\lambda = 750 \text{ nm}$ , de una piel caucásica, hispana y africana respectivamente en la superficie de la raíz del folículo.

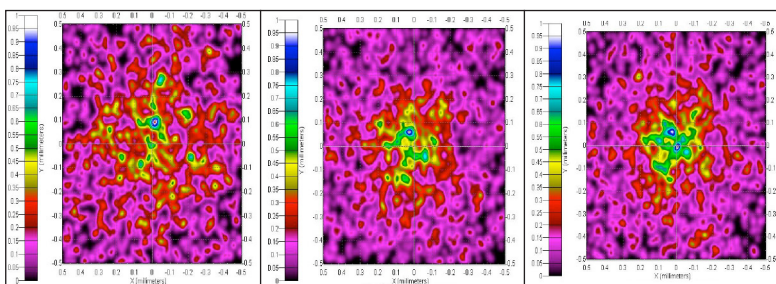
irradiancia (es decir la distribución de la densidad de potencia del haz incidente) en la raíz del folículo, mientras que en la figura 8 se representa el comportamiento en reflectancia y transmitancia para una piel caucásica.



**Figura 8.** Relación de transmitancia y reflectancia para piel caucásica respecto a su longitud de onda ( $\lambda$ ).

**Piel con carcinoma basocelular**

Se radia sobre una piel con carcinoma basocelular (basalioma) y obtenemos los siguientes resultados. En la figura 9 repre-



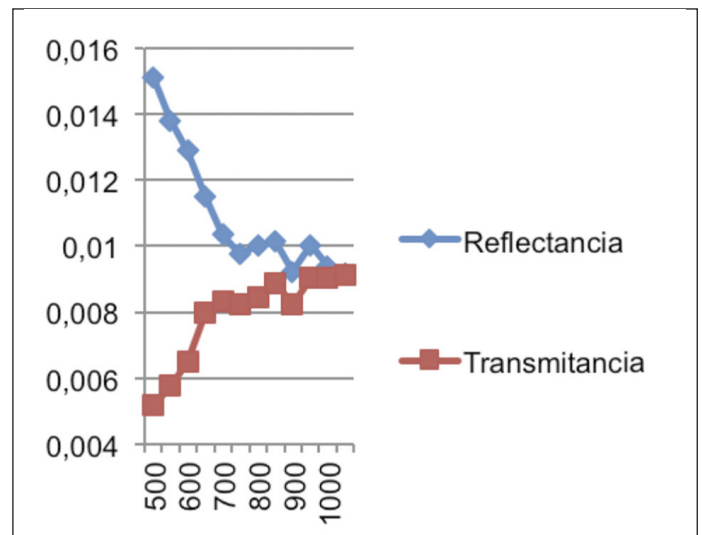
**Figura 9.** Irradiancia en piel con basalioma a 500, 750 y 1000 nm respectivamente.

sentamos el patrón de radiación del láser incidente sobre el carcinoma basocelular, mientras que en la figura 10 se observa los distintos parámetros de reflectancia y transmitancia de una piel con carcinoma basocelular.

**DISCUSIÓN**

El método y el programa que hemos utilizado, define los parámetros de propagación del fotón en forma de funciones de densidad de probabilidad, que describen la probabilidad de absorción o de una determinada dirección con el ángulo de *scattering*.

En una publicación previa<sup>23</sup>, los autores validaron y compararon con otros programas de simulación, el estudio de diferentes propiedades ópticas y tejidos comprobando la validez de los resultados con el simulador empleado en el presente trabajo<sup>24</sup>.



**Figura 10.** Transmitancia y reflectancia de piel con cáncer respecto a la longitud de onda ( $\lambda$ ).

En las figuras anteriores hemos presentado las distintas formas que el patrón de radiación presenta en la superficie de la raíz del folículo. En ellas observamos importantes diferencias en cuanto a la forma y distribución de la irradiancia a lo largo de distintas longitudes de onda, en las distintas pieles debido a las características ópticas de la piel y a la cantidad de hemoglobina y melanina presente en cada una de ellas.

Se observa, aunque no se muestren a todas las longitudes de onda, que el patrón de radiación va variando en  $\lambda$  del espectro visible (400-650 nm), esto es debido principalmente a que el espectro de la hemoglobina y melanina presentan actividad a estas longitudes de onda. Un dato importante a tener en cuenta es que aunque la absorción sea mayor a longitudes de onda más bajas (por la hemoglobina y melanina), no quiere decir que tengamos mayor irradiancia a estas longitudes de onda en el folículo en cuestión ya que cuanto menores sean las

longitudes de onda mayor va a ser el *scattering* y todo será un compendio entre los dos procesos.

Respecto a la transmitancia y reflectancia, se puede observar una diferenciación entre los distintos tipos de pieles con una piel con basalioma debido principalmente a la absorción por parte del basalioma.

La caracterización de reflectancia y transmitancia en el caso de pieles con basalioma tenemos que a longitudes de onda más bajas predomina la reflexión sobre la transmisión y a longitudes de onda de 500 nm la reflectancia es 3 veces mayor, mientras que en ningún momento la transmitancia supera a la reflectancia como en los casos de las pieles “sanas”. De aquí podemos sacar uno de nuestros resultados, si en un tejido no domina la transmitancia para longitudes de onda de en torno 1000 nm, no es un tejido “sano” y puede presentar una anomalía como un cáncer.

En las figuras 8 y 10 vemos como el cáncer del basalioma a 500 nm presenta un 15% más de reflectancia que una piel caucásica normal, un 16% a 550, un 18% a 600 nm y un 20% a 650 nm, consiguiendo un método eficaz para la detección de anomalías en la piel. De las figuras mencionadas anteriormente también se deduce que es mucho más fácil detectar un basalioma sobre una persona con piel hispana que sobre una muestra caucásica mediante la interacción del láser.

Observamos que todas las pieles presentan las mismas características ópticas de reflectancia, siendo mayor la diferencia entre ellas a longitudes de onda bajas.

## TRABAJOS FUTUROS

Los datos expuestos necesitan complementarse con una experimentación práctica y un análisis de resultados clínicos que validara la presentación simulada. El siguiente paso del trabajo es su implementación de forma fehaciente en la realidad con pacientes. Este estudio puede complementar a las nuevas técnicas de detección de imagen en el diagnóstico de las queratosis actínicas como la luz fluorescente, la tomografía de coherencia óptica o la microscopia confocal de reflectancia ya que presenta una simplificación en el instrumental y el utilaje. Además puede utilizarse como complemento a la dermatoscopia para tener elementos que faciliten el *screening* de una piel enferma.

Investigaciones en marcha, con la colaboración del Servicio de Dermatología de Hospital Central de la Defensa, permitirán validar el sistema frente al estudio histológico de las piezas neoplásicas extirpadas. Se piensa que unas pruebas de validación consistentes en aplicar sobre un grupo piloto de 10 pacientes para posterior establecer un grupo de N igual a 35 en la que se le aplicaría una radiación láser para observar su patrón de radiación serían suficientes.

Además la incorporación de una herramienta asequible para el diagnóstico no invasivo in vivo en los Hospitales de Campaña que discriminara la aparición de un cáncer de piel sobre la piel sana sería un instrumental que complementaria a la dermatoscopia de manera barata y sencilla.

Uno de los trabajos futuros inmediatos es utilizar muestras in vivo o in vitro de distintas pieles y su desarrollo experimental. Pero si nos limitamos al tipo de simulación realizada el si-

guiente paso sería describir una geometría de fronteras entre capas internas de la piel más compleja que la representada en la figura 2 y 3.

Por último, indicar que las simulaciones permiten disponer de información previa a la experimentación.

## CONCLUSIÓN

Este estudio presenta un método de análisis con datos innovadores, hasta donde conocen los autores, en la detección de cánceres de piel específicos (basaliomas). Al menos, en lo que se refiere a la simulación del patrón de radiación en la superficie de la raíz de un folículo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Miralles RC, Miralles I. Biomecánica clínica de los tejidos y las articulaciones del aparato locomotor. Barcelona: Masson, 2005.
2. Zonios G, Bykowsky J, Kollias N. Skin melanin, hemoglobin, and light scattering properties can be quantitatively assessed in vivo using diffuse reflectance spectroscopy. *Journal of Investigative Dermatology* 2001; 117(6): 1452–1457.
3. Minet O, Mueller G, Beuthan J. Selected Papers on Optical Tomography. Fundamental and Applications in Medicine. 1988; 147 vols. SPIE Press Bellingham.
4. Tuchin V, Selected Papers on Tissue Optics: Applications in Medical Diagnostics and Therapy. 1994; Vol. 102. SPIE Press Bellingham.
5. Wu Z, Wang Y. Electromagnetic scattering for multilayered sphere: Recursive algorithms. *Radio Science (American Geophysical Union)*. 2012; 26(2): 1393–1401.
6. Wilson BC, Adam G. A Monte Carlo model for the absorption and flux distributions of light in tissue. *Medical Physics (Am.Assoc.Phys.Med)* 1983. 10(6): 824-830.
7. Prah S, Keijzer M, Jacques S, Welch A. A Monte Carlo model of light propagation in tissue. *SPIE Proceedings of Dosimetry of Laser Radiation in Medicine and Biology-* 1989; 5:102-111.
8. Wang L, Jacques SL, Zheng L. MCML—Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues. *Computer methods and programs in biomedicine (Elsevier)* 1995; 47, n° 2 (7): 131-146.
9. Vishwanath K, Poque B, Mycek MA. Quantitative fluorescence lifetime spectroscopy in turbid media: comparison of theoretical, experimental and computational methods. *Phys Med Biol*. 2002; 47 (18) :3387-3405.
10. Mishchenko MI, Hovenier JW, Travis LD. Light Scattering by Nonspherical Particles: Theory, Measurements, and Applications. 2000. San Diego: Academic Press.
11. Leahy MJ. Advanced Tissue Optics for Physical Scientist Tissue Optics and Microcirculation Imaging Facility. Department of Physics. University of Limerick., 2002.
12. Fitzpatrick, TB. Soleil et peau [Sun and skin]. *Journal de Médecine Esthétique (in French)* 1975; 2: 33-34.
13. Guerra P, Aguirre J, Ortuño J E, Ledesma M J, Vaquero J J, Desco M, Ripoll J, Santos J. Simulador Monte Carlo para el estudio de la propagación de la luz en el tejido” *Actas del XXVII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, 2009.
14. Branco G. The development and evaluation of head probes for optical imaging of the infant heat. Department of Medical Physics & Bioengineering. University College London, 2007.
15. Tuchin V. Tissue Optics: Light Scattering Methods and Instruments for Medical Diagnosis. 2007. SPIE Press Bellingham
16. Vo-Dinh, Tuan. Biomedical Photonics Handbook. 2003. CRC Press.
17. Welch A J, van Gemer JC. Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue. Springer Science Business Media B.V. 2011.
18. *Journal Of Geophysical Research*, Vol. 107, No. D22, 4650, Doi:10.1029/2001jd001166, 2002

19. Dhawan AP, D'Alessandro B, Xiaolei F. Optical Imaging Modalities for Biomedical Applications. IEEE Reviews in Biomedical Engineering 2002; 3: 69-92.
20. Igarashi T, Nishino K, Nayar K. The Appearance of Human Skin. Technical Report: CUCS-024-05. Department of Computer Science. Columbia University New York. 2005.
21. Simpsonz CR, Kohlyx M, M Essenpreisk, Copey M. Near-infrared optical properties of *ex vivo* human skin and subcutaneous tissues measured using the Monte Carlo inversion technique. Phys. Med. Biol. 1998; 43:2465–2478.
22. Maeder U, Schmidts T, Avci E, Heverhagen JT, Runkel F, Fiebich M. Feasibility of Monte Carlo simulations in quantitative tissue imaging. Int J Artif Organs 2010; 33 (4): 253-259
23. Campoy J, González-Marcos AP. Estudio de las Propiedades Ópticas de los tejidos con el método de Monte Carlo. 2011; XXIX Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica.
24. Campoy J, Alcarria R P, González-Marcos AP. Estudio del comportamiento óptico de pieles utilizando técnicas de Monte Carlo. 2014; Rev. int. métodos numér. cálc. diseño ing. 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rimni.2014.04.004>