

# DIAGNOSTICO MEDICO: UNA NUEVA FRONTERA OPTICA\*

R. R. Alfano y  
Michele Anne Alfano\*\*



elementos núm. 8, año 2, vol. 2. Impreso en México.

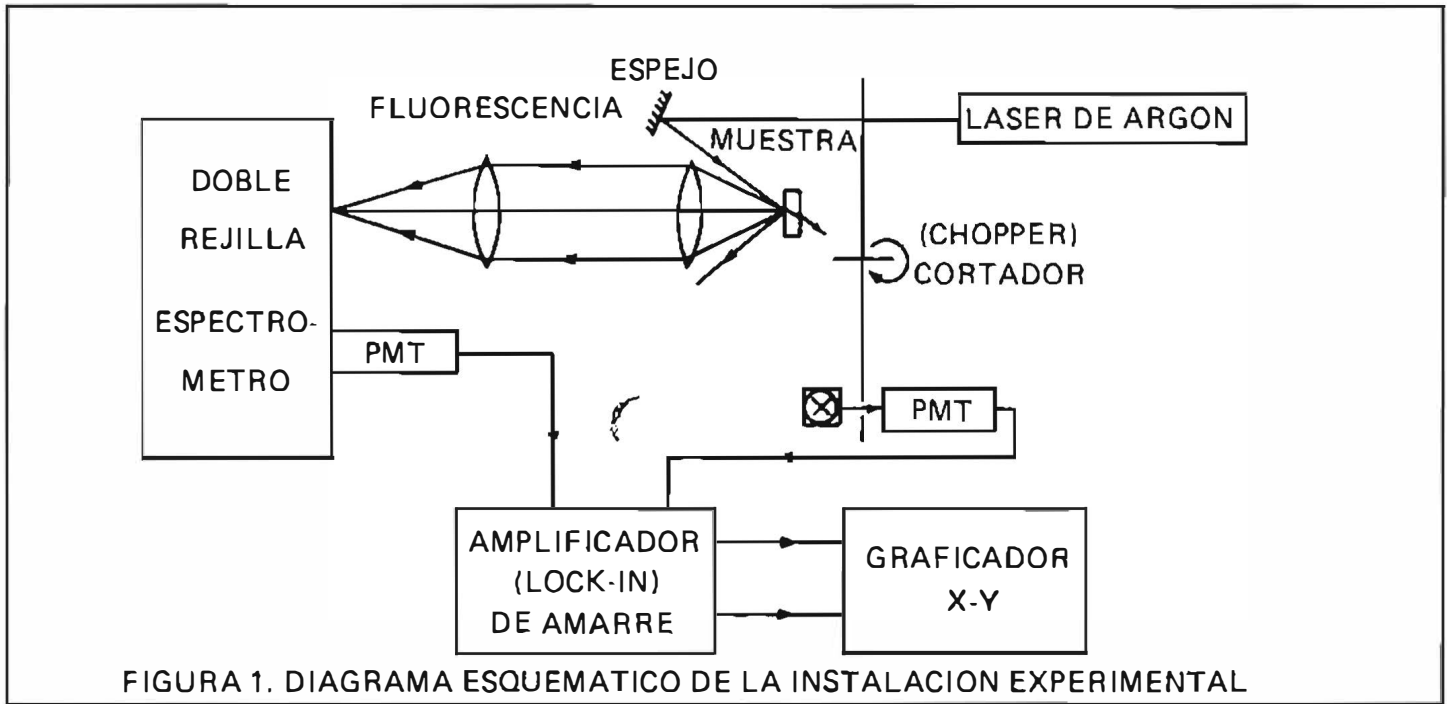
Diente iluminado por luz azul de una lámpara y visto a través de filtros ópticos, muestra caries dental y bacterias como arcas rojas. Véase portada.

El diagnóstico de padecimientos que van del cáncer y enfermedades del corazón a la pérdida de dientes y problemas sanguíneos, se ha basado principalmente en la radiación nuclear y los rayos X, o en métodos basados en análisis químicos de laboratorio. Recientemente, las ondas sonoras se han añadido a este arsenal de diagnósticos, y han hecho uso del video y la computadora para aumentar la detección de cambios patológicos causados por la enfermedad.

En vista de los posibles efectos colaterales peligrosos de los rayos X y la radiación nuclear, existe una necesidad definida de nuevas técnicas para la detección de enfermedades que puedan eliminar o reducir el uso de esas técnicas peligrosas en los exámenes médicos. Las técnicas ópticas son probablemente más seguras que las nucleares o de rayos X, y no afectan tejidos sanos. Las regiones visibles e infrarrojas del espectro electromagnético no han sido puestas todavía al servicio de la profesión médica, pero la espectroscopía óptica y la tecnología del láser ofrecen técnicas para la detección y caracterización de los cambios fí-

\* Tomado de *Photonics Spectra*, diciembre de 1985.

\*\* City College de New York, Laboratorios de Ingeniería Fotónica.



sicos y químicos que ocurren en un tejido enfermo. La energía que pierde un haz luminoso que incide e interacciona con la materia, puede ser disipada en una variedad de procesos radiativos y no-radiativos tales como luminiscencia, absorción, dispersión de luz, conversión interna, relajación vibracional y cambios fotoquímicos.

Muy recientemente ha habido importantes aperturas en el uso de la espectroscopía de luminiscencia como una herramienta de diagnóstico. Alfaro y Yao fueron los primeros que introdujeron esta arma al arsenal médico en 1981, cuando la caries fue detectada por primera vez usando espectroscopía de luminiscencia en lugar de rayos X. Se detectaron claramente las diferencias en el espectro de luminiscencia de las regiones careadas y no-careadas.

Este trabajo pionero se extendió más tarde al diagnóstico de cáncer por Alfaro *et al* en 1984, y de la arterioesclerosis por Kittrel *et al* en 1985. Otras aproximaciones ópticas usando dispersión de luz y espectroscopía de absorción se emplearon también para mostrar las diferencias entre los espectros de tejidos normales y anormales.

Este trabajo, después de resumir la investigación sobre detección de cáncer, caries y arterioesclerosis usando espectroscopía óptica, describirá los diseños conceptuales de sistemas ópticos para ser usados en dichas aplicaciones de diagnóstico.

#### Métodos de espectroscopía óptica

El arreglo experimental usado para medir los espectros de luminiscencia de varios dientes y tejidos, se muestra en la figura 1. Un láser de Argón operado a 488 nm se enfocó en la superficie frontal de las muestras. La luminiscencia de la superficie se colectó en un espectrometro doble de barrido Spex-1/2m marcado a 500 nm, y un tubo fotomultiplicador (PMT) localizado en la rendija de salida del espectrómetro midió la intensidad a las diferentes longitudes de onda dispersadas. La salida del PMT se conectó a una combinación de amplificador *lock-in* y registrador para mostrar la intensidad dispersada en cada longitud de onda. La luz de la placa dispersora se usó para calibrar la respuesta espectral del sistema.

#### Diagnóstico del cáncer

La fluorescencia de células macromoleculares se estudió en los 1950's y 1960's. Se descubrió que los espectros de fluorescencia de células intactas coincidían con triptofano conteniendo proteínas, y que el componente más intensamente fluorescente en la célula era la mitocondria. Hay varios centros fluorescentes naturales dentro de las células que fluorescen en las regiones visibles. Por ejemplo, se conoce que las flavinas fluorescen y muestran cambios espectrales cuando se transforman del estado oxidado al reducido. Se sabe que las riboflavinas fluorescen en el espectro visible y son parte de la coenzima flavina adenina dinucleótido que es responsable por la oxidación-reducción en la mitocondria. Chance *et al* demostraron la fluorescencia de la flavina de la mitocondria de las células del corazón de la paloma teniendo la fluorescencia un máximo en 522 nm. Se ha mostrado que los máximos en los espectros de las flavinas se general de 520 a 535 nm, dependiendo del medio ambiente. Además, se han encontrado porfirinas en la naturaleza que son al-

tamente fluorescentes, con porfirinas encontradas naturalmente en la hemoglobina, orina, y en eritrocitos. Las principales bandas de fluorescencia en las porfirinas están entre 590 y 640 nm.

Los espectros visibles de luminiscencia de tejidos animales muestran diferentes características espectrales de emisión de tejidos cancerosos y normales del riñón, vejiga y próstata, y parece haber huellas espectrales bien definidas para ambos, los tejidos cancerosos y normales.

Las curvas espectrales para tejidos cancerosos y normales del riñón de rata se muestran en la figura 2. Las diferencias son muy notables. Los máximos prominentes en los espectros del tumor de próstata de rata (no mostrados) y de próstata normal de rata están localizados en 521 y 533 nm, respectivamente. El espectro del tumor de próstata tiene dos máximos subsidiarios localizados en 552 y 593 nm, mientras que no se registran máximos adicionales en el espectro de la próstata normal.

Los máximos principales en los espectros del tumor de riñón de rata, figura 2a, y del riñón normal de rata, figura 2b, se localizan res-

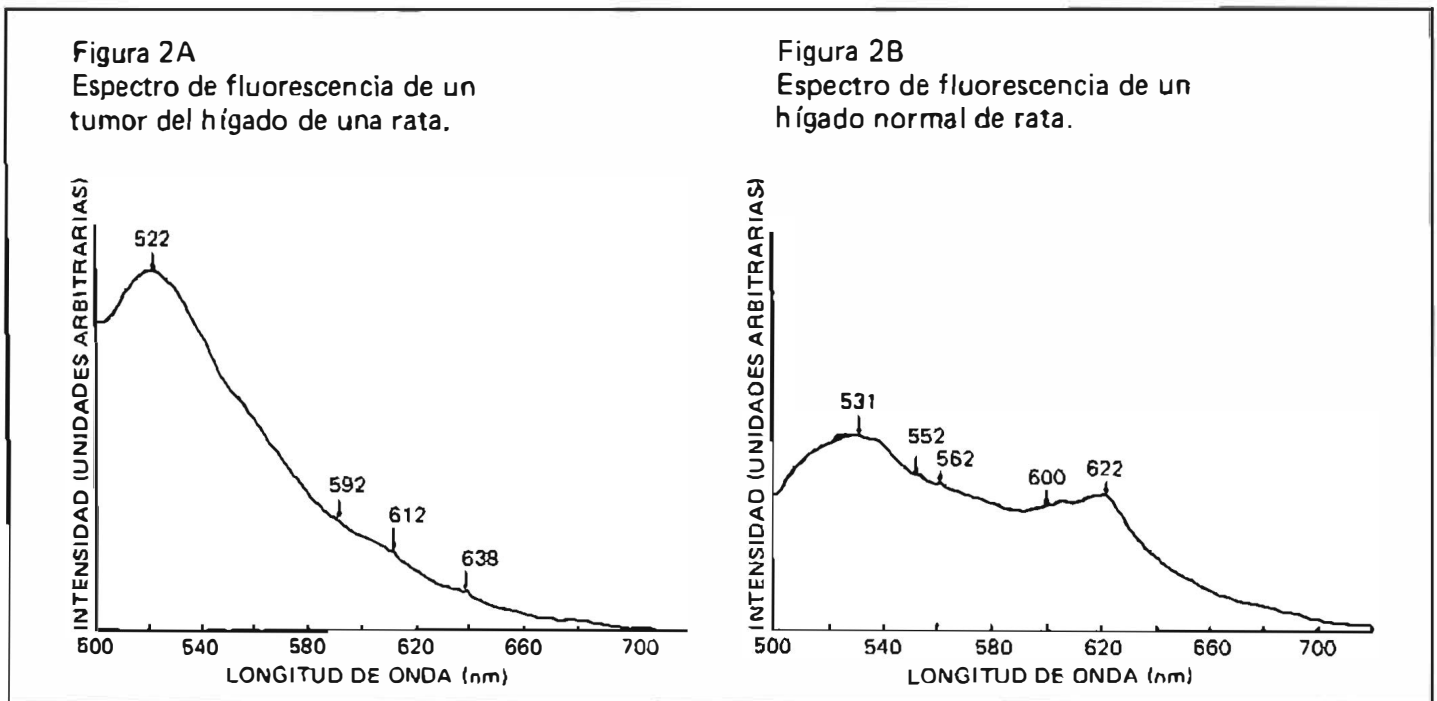
pectivamente en 521 y 531 nm. Después del primer pico prominente, el espectro del tumor de riñón de rata disminuye monótonicamente, con tres pequeños picos.

Las diferencias más notables entre los espectros de los tejidos canceroso y normal son: que los perfiles espectrales son muy diferentes, y que los máximos prominentes cancerosos están corridos hacia el azul y localizados alrededor de 521 nm, mientras que los máximos prominentes de los espectros de los tejidos normales están localizados en torno de 531 nm. Estas diferencias deben ocurrir en los tejidos humanos con sus propios máximos.

Los espectros visibles de luminiscencia emitidos por los centros fluorescentes naturales, dentro de las células intactas, son de lo más intrigantes y claramente muestran un conjunto único de características espectrales que caracterizan el estado de las células que forman los tejidos. Las diferencias sobresalientes en los perfiles espectrales de tejidos malignos y normales son probablemente atribuidas ya sea a cambios en el medio ambiente de los centros fluorescentes, o quizá a la producción de nuevos

centros fluorescentes inducida por cambios dentro del medio ambiente de la célula. Está bien documentado que el medio ambiente interno de las células cancerosas es fisiológicamente y bioquímicamente diferente de sus contrapartes normales. Dependiendo de las condiciones ambientales, se sabe que las flavinas fluorescen de 520 a 535 nm. Si no se producen nuevos centros fluorescentes (unos que fluorescan de 520 a 535 nm) debido a las transformaciones ambientales, entonces se puede especular que los centros fluorescentes más probables que dan origen a nuestras firmas espectrales, deben ser flavinas en la mitocondria.

Cuando la proteína que contiene centros fluorescentes ya sea gana iones positivos o pierde iones negativos, la fluorescencia de los centros fluorescentes se corre hacia el azul. Los máximos prominentes de todos los espectros cancerosos en nuestros resultados muestran un corrimiento hacia el azul de 10 nm, lo cual sugiere una acumulación de iones positivos o un agotamiento de iones negativos en la mitocondria de células cancerosas, causa de que las flavinas emitan en 521 nm en lugar de 531 nm. Se sabe



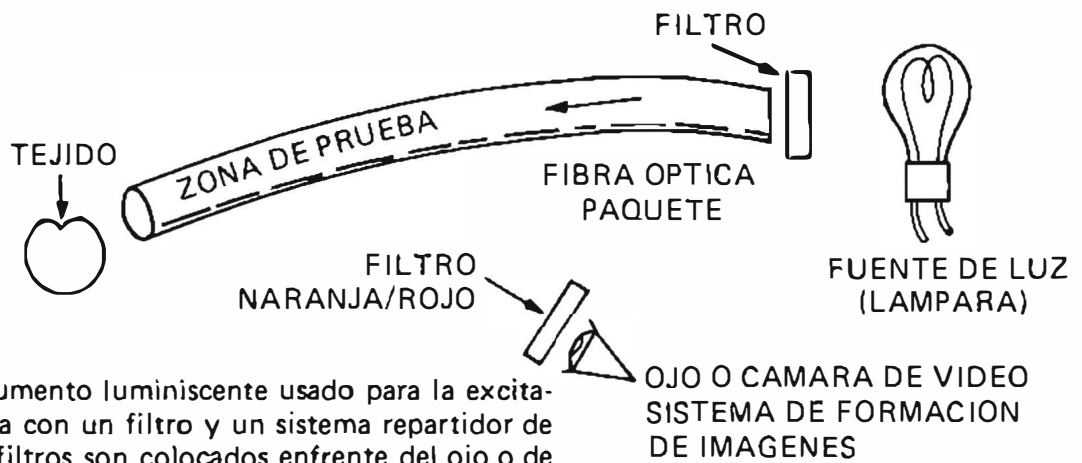


Figura 3.

Diseño de un instrumento luminescente usado para la excitación de una lámpara con un filtro y un sistema repartidor de fibras ópticas. Los filtros son colocados enfrente del ojo o de la cámara de video para separar y diferenciar la imagen en las características del espacio emitido desde los tejidos.

que las células de los tumores atrapan iones positivos en un grado mayor de lo que lo hacen las células normales.

Los picos secundarios entre 590 y 640 nm comunes a los espectros de todos los tejidos se pueden atribuir a las porfirinas. Las hemo proteínas que contienen metaloporfirinas se encuentran comunmente dentro de la hemoglobina y citocromos en la mitocondria. Cuando se quita el fierro o cobre de las porfirinas, éstas fluorescen en bandas características principales y secundarias. Dependiendo del medio, la banda principal de varias porfirinas se encuentra entre 590 y 634 nm. En un medio ácido, la coroporfirina y la protoporfirina tienen sus bandas en 597 y 603 nm respectivamente. En vista de estos resultados, los espectros que muestran estructura en 590 y 640 nm pueden provenir de porfirinas, con la intensidad de los picos de porfirinas más débil en las muestras cancerosas. Esto sugeriría que el medio ambiente dentro de las células cancerosas se puede transformar a tal grado que las componentes metálicas se disocian de la parte porfirina, dando lugar a diferentes características de fluorescencia de las varias porfirinas, lo que indica su medio ambiente regional.

Se han medido los espectros visibles de luminiscencia de tejidos naturales cancerosos y normales, y se encontró que los perfiles de los espectros de emisión de los tejidos canceroso y normal eran substancialmente diferentes, cada uno mostrando sus propios máximos prominentes característicos y otras marcas espectrales. A la fecha, la investigación en esta área está en su etapa embrionaria, y se requiere de mayor investigación a fin de checar la consistencia y reproducibilidad de estas huellas espectrales de tejidos humanos, con la esperanza de que puede llegar a ser una herramienta viable de diagnóstico en el diagnóstico e investigación del cáncer.

### Diagnóstico dental

La tecnología óptica ofrece técnicas para la detección y caracterización de los cambios físicos y químicos que ocurren en el tejido calcificado. Existen diferencias en los espectros visibles de luminiscencia y de dispersión elástica de luz de regiones del diente con y sin caries; de forma tal que las regiones con caries dispersan y emiten más luz, de longitud de onda mayor a 560 nm, que las regiones sin caries. Tres métodos experimentales dife-

rentes se usaron en estas investigaciones: absorción, dispersión de luz, y fluorescencia. Revisaremos los dos últimos.

Se examinaron espectros típicos de dispersión de luz medidos en regiones con y sin caries en el mismo diente, para 2 dientes diferentes. Normalizando el pico del espectro de dispersión de la cavidad con el pico fuera de la cavidad en 530 nm, y corrigiendo para la respuesta espectral del sistema de detección, encontramos que las regiones con caries dispersan más luz (relativamente) en la región del rojo que las regiones sin caries, con respecto al pico (en 530 nm). Para diferentes dientes investigados, se encontró que las intensidades que dispersan las lesiones con caries eran de 0.8 a 5 veces menores que las intensidades de regiones sin caries del mismo tamaño. Los tamaños de las regiones con caries variaron entre 0.5 y 3 mm.

Los espectros de fluorescencia de los dientes se pueden excitar a 488 nm ya sea con un haz no coherente (lámpara) o uno coherente (láser). A una longitud de onda dada, las diferencias en las intensidades de fluorescencia entre los espectros de las regiones con y sin caries varían a través del espectro, con las curvas espectrales normalizadas mostrando una mayor luz

emitida de las caries en la región roja del espectro con respecto al pico de fluorescencia. Este resultado es consistente en nuestros datos de dispersión de luz. La fluorescencia probablemente proviene de trampas de origen desconocido. Espectros similares de fluorescencia se midieron tanto para excitación con láser, como con lámpara a 488 nm; y aunque la fluorescencia inducida con un láser es mayor a mayores longitudes de onda comparada con la excitación incoherente, las formas espectrales son muy similares.

Nuestras medidas de dispersión de luz y fluorescencia mostraron que la caries dispersa y emite más luz roja respecto a su pico, que sus regiones adyacentes sin caries, un resultado esperado por el hecho de que la caries absorbe más luz que las regiones sin caries en el dominio espectral entre 400 y 600 nm, como se indica por la reducción en la luz dispersada. Las técnicas ópticas pueden ofrecer un método para observar la caries incipiente midiendo los cambios en las intensidades de fluorescencia o disper-

sión y los cambios en las formas espectrales emitidas por una región careada comparadas con las emitidas por las regiones adyacentes no careadas.

Estas técnicas ópticas son muy sensibles, siendo de origen microscópico, y así pueden servir para la detección temprana de caries y el mantenimiento preventivo. Si el origen de la fluorescencia de los dientes (o huesos) se entendiera a nivel molecular, quizá se entendería mejor el proceso de la caries dental.

### Diagnóstico de la arterioesclerosis

La arterioesclerosis es un problema médico importante para la mediana edad y la vejez, y el método común de diagnóstico es la visualización con rayos X de las arterias seguida por la inyección de material radiopaco vía un catéter. Recientemente, Kittrel *et al* usaron los espectros de fluorescencia de una arteria carótida extraída para estudiar las formaciones de placas. Las muestras normales y las enfermas

exhiben dos picos cerca de 550 y 600 nm. En las muestras enfermas la intensidad del pico de 600 nm fue menor que la del pico de 550 nm. El valle entre los picos en 580 nm se usó para normalizar los espectros de los tejidos. La razón de intensidades entre 600 nm y 580 nm para la arteria normal fue de 2, y para la arteria enferma fue la unidad. Así, la espectroscopía óptica ofrece un medio para determinar si la pared de una arteria dada está enferma.

### Instrumentos de diagnóstico óptico

En las figuras 3 y 4 se muestra el posible diseño de un instrumento óptico que puede detectar la presencia de caries en un diente o de cáncer en los tejidos. Este tipo de instrumento, al que hemos llamado DECALUS —un acrónimo para detección del cáncer (caries) por espectroscopía de luminiscencia (*Detection of cancer by luminescence spectroscopy*)—, ilumina una región de la muestra que va a ser examinada con un haz de luz mono-

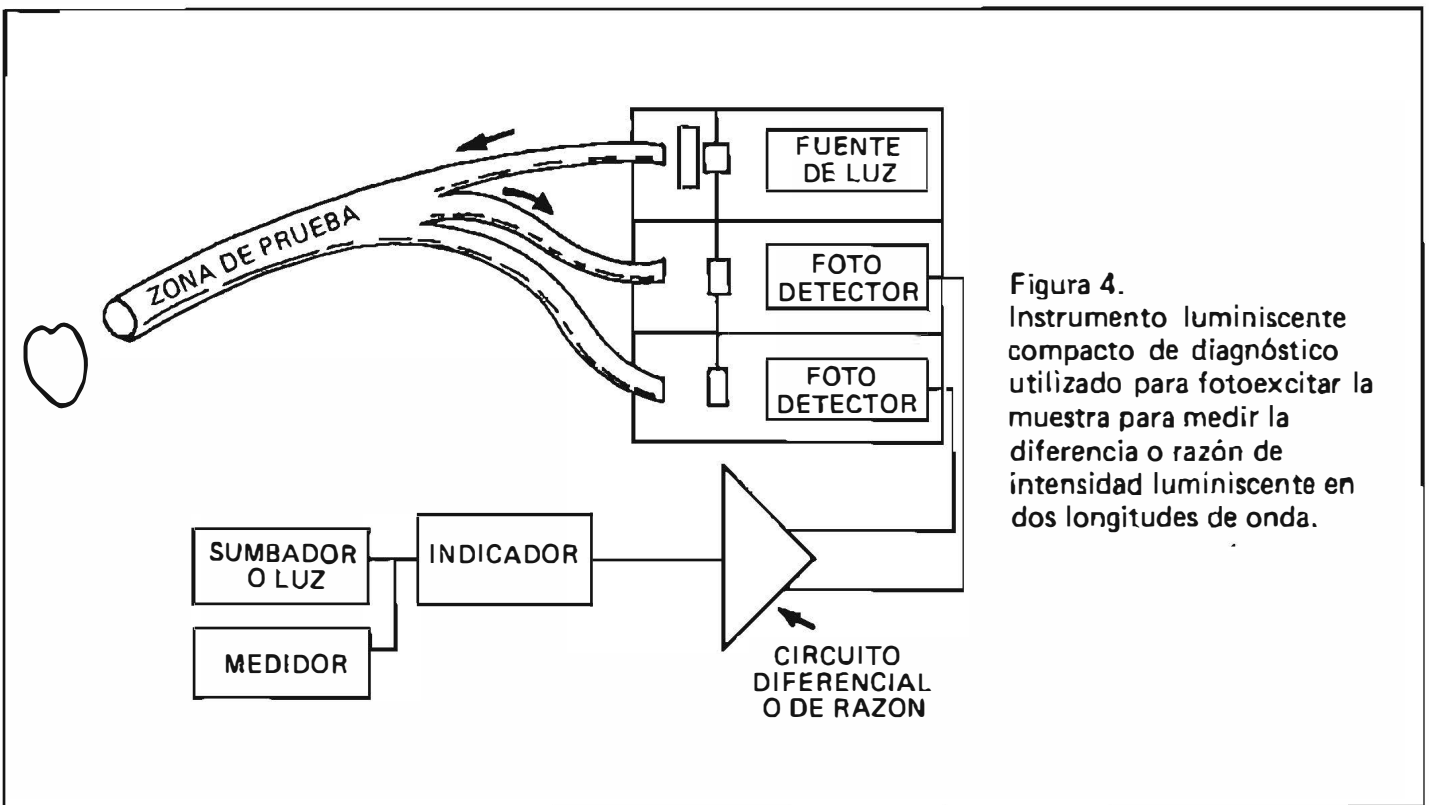


Figura 4. Instrumento luminiscente compacto de diagnóstico utilizado para fotoexcitar la muestra para medir la diferencia o razón de intensidad luminiscente en dos longitudes de onda.

cromática, digamos de 410 ó 488 nm, por un láser o una lámpara con un filtro de banda estrecha, y entonces mide la intensidad de luminiscencia a diferentes longitudes de onda. La forma más simple de lograr esto es usar dos filtros ópticos y medir la intensidad en dos longitudes de onda en donde la luminiscencia del tejido normal y anormal sea diferente (ver figuras 3 y 4). La razón o diferencia en dos longitudes de onda se mide para determinar si un tejido está enfermo. El ojo humano (figura 3) o fotodetectores (figura 4) se pueden usar para detectar la luminiscencia. Los tipos de fotodetectores que se pueden usar son fotodiodos con amplificadores, fotomultiplicadores, o cámaras de video SIT. La diferencia, o razón, entre las señales a dos longitudes de onda se almacena y se exhibe para indicar la presencia de la enfermedad.

Un sistema mejor acopla un espectrógrafo a una cámara de video computarizada con el objeto de exhibir y comparar la diferencia de los perfiles espectrales completos. Sistemas ópticos de video de multicanal están disponibles de EG&G PAR y de Hamamatsu. Un sistema de representación en video acoplado a filtros o un espectrógrafo, se pueden usar para detectar el cáncer de la mama, para mamografía óptica. La representación espectral se puede almacenar en un computador y las diferencias en los perfiles espectrales de los tejidos se exhiben para mostrar las regiones cancerosas.

Mucha más investigación será necesaria para medir las características espectrales en tejidos y catalogar los espectros de luminiscencia de los diferentes tejidos de los órganos humanos. Podemos visualizar una defensa estratégica contra enfermedades usando instrumentos espectroscópicos de fibra óptica para diagnóstico, que ofrecen alta velocidad y resolución espacial para uso *in vivo*, *in vitro* y quirúrgico.

# REVISTA CUBANA DE CIENCIAS SOCIALES

## CONTENIDO

3 Al lector

### INVESTIGACIONES Y PROBLEMAS HISTÓRICO-FILOSÓFICOS

5 Engels y su labor en la génesis y enriquecimiento ulterior de la teoría sociofilosófica del marxismo

*C. Gómez García*

27 Valor metodológico y vigencia de las obras de Federico Engels en el análisis de hechos y fenómenos históricos

*M. D. Fariñas Gutiérrez*

47 Engels: el proceso teórico del conocimiento científico-natural

*J. P. García Briggs*

67 La concepción marxista del hombre: algunas ideas fundamentales

*D. J. González Serra*

77 De las Investigaciones filosóficas a la práctica social

*G. L. Smirnov*

101 Moncada en el asalto

*H. Hernández Pardo*

109 La lucha por la unidad del movimiento obrero en América Latina. La CSLA y la CTAL

*D. M. O'Halloran*

### IN MEMORIAM

131 Zaira Rodríguez Ugidos  
Iliana Rojas Requena

*Consejo de Red*

### CONGRESO DE LAS CIENCIAS Y LA TECNOLOGÍA

133 Primer Congreso Latinoamericano de Historia de las Ciencias y la Tecnología

*Lourdes Rensoll Lallga*