



CENTRO DE INVESTIGACIONES
EN ÓPTICA, A.C.

Desarrollo de método de evaluación del deterioro del pie de pacientes diabéticos por imagen espectroscópica de terahertz



por:

Goretti Guadalupe Hernández Cardoso

Como requisito parcial para obtener el grado de
Maestra en Ciencias (Óptica)

Asesor:

Dr. Enrique Castro Camus

julio 2016

A mis papás
A mis hermanos

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer a mi familia, a mis papás María Guadalupe Cardoso Pérez y Francisco César Hernández Martínez y a mis hermanos Pablo César, Marycarmen y Alejandra por su cariño y total apoyo en todos y cada uno de mis proyectos. Al asesor, el Dr. Enrique Castro Camus por la oportunidad de trabajar en este proyecto. Al Dr. Julio César Estrada Rico por la asesoría en programación. A mis compañeros del Grupo de Ciencias y Aplicaciones de Terahertz, en particular a Arturo Hernández por su paciencia y el conocimiento proporcionado en el área. A Sandra Carolina Rojas Landeros y a la Dra. Mariana Alfaro Gómez por su apoyo en este trabajo. Las mediciones experimentales de la sección 3.1 se realizaron con la colaboración de Carolina. A mis compañeros y amigos Óscar Naranjo, Eduardo Roco y Alan Bernal por ayudarme a despejar dudas y por las tantas y amenas horas de trabajo compartidas en el cubículo. Al Hospital Regional León del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) y a todo el personal involucrado en este proyecto, especialmente a la MC. Lissette López Lemus quien participó como vínculo entre el grupo de investigación del CIO y el equipo de medicina del ISSSTE. Al MC. Irving Salas Gutierrez por su ayuda en la discusión de los aspectos clínicos de esta investigación. A los pacientes diabéticos pertenecientes al proyecto Sigamme Adulto Mayor y a los voluntarios que formaron el grupo control. A mis sinodales por su tiempo y dedicación.

Resumen

En este trabajo se utiliza la formación de imágenes espectroscópicas de terahertz en el dominio del tiempo (THz-TDS) para monitorear la hidratación de la planta del pie buscando implementar una nueva metodología no invasiva de la evaluación del grado de deterioro del pie en pacientes diabéticos. Se estableció la función dieléctrica de la piel humana deshidratada a bajas frecuencias de terahertz. Usando teoría de medio efectivo fue posible obtener un modelo de las propiedades dieléctricas de la piel humana como función del grado de hidratación. Se obtuvieron imágenes de reflexión de la planta del pie de individuos diabéticos y no diabéticos. Por ajuste de mínimos cuadrados se determinó la cantidad de agua presente en cada medición comparando la reflectancia experimental con un modelo de reflectancia teórica. Se demuestra la viabilidad técnica de la metodología propuesta para diagnóstico de pie diabético.

Índice general

Abstract	III
1. Introducción	1
1.1. La banda de terahertz	2
1.1.1. Aplicaciones de la radiación en terahertz	4
1.1.2. Formación de imágenes por pulsos de terahertz	5
1.2. Objetivo del trabajo	6
2. Marco Teórico	8
2.1. Diabetes Mellitus	9
2.1.1. Pie Diabético	9
2.1.2. Diagnóstico del pie diabético	11
2.2. Espectroscopía de terahertz en el dominio del tiempo	12
2.2.1. Sistema THz - TDS	15
2.2.2. Emisión y detección de terahertz	16
2.3. La piel humana	17
2.3.1. Composición de la piel	17
2.3.2. Interacción THz - piel humana	17
2.4. Teoría de medio efectivo	19
3. Determinación de la función dieléctrica de la piel humana a bajas frecuencias de terahertz	21
3.1. Desarrollo Experimental	22
3.2. Función dieléctrica de la piel humana deshidratada	23
3.3. Función dieléctrica de la piel humana hidratada	24
4. Imágenes espectroscópicas de terahertz de la planta del pie	28
4.1. Desarrollo Experimental	29
4.2. Procesamiento de datos	30
4.2.1. Factor de calibración	33
5. Resultados	38
5.1. Imágenes espectroscópicas de terahertz de la planta del pie	38
5.2. Análisis estadístico	41

5.2.1. Evaluación de pruebas diagnósticas	42
6. Conclusiones	47
6.1. Trabajo a futuro	49

Capítulo 1

Introducción

La Diabetes Mellitus es una de las enfermedades con mayor prevalencia a nivel nacional y mundial. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el mundo hay más de 300 millones de personas con diabetes. En 2014 su prevalencia mundial fue del 9% entre los adultos mayores de 18 años [1] y se calcula que en 2012 fallecieron 1.5 millones de personas como consecuencia directa de la diabetes [2]. En México, el 14% de la población la padece generando costos estimados de más de 10 mil millones de pesos por año [3]. Es la primera causa de muerte entre las mujeres y la segunda entre los hombres; en 2010 causó cerca de 83 000 muertes en el país [4]. Según proyecciones de la OMS, a nivel mundial, las muertes por diabetes podrían duplicarse entre 2005 y 2030 y será la séptima causa de mortalidad en 2030 [5].

La diabetes deriva en distintas afecciones, una de ellas es el padecimiento conocido como pie diabético. El pie diabético es un conjunto de complicaciones neurológicas y vasculares que ocasionan pérdida de sensibilidad e isquemia en las extremidades lo cual favorece el desarrollo de úlceras que al infectarse pueden llevar a la amputación del miembro afectado. Alrededor del 30% de pacientes con pie diabético sufren de amputación, lo que convierte a esta afección en la primera causa de amputaciones no traumáticas en México [6]. Por ser una de las complicaciones más comunes entre diabéticos es esencial realizar una evaluación temprana para diagnosticar e identifi-

car el grado de deterioro del pie. Existen diversas pruebas para explorar el daño en el pie de un paciente diabético. Algunas de estas pruebas basan su diagnóstico en la respuesta del paciente ante ciertos estímulos (presión, vibración, etc.) utilizando un monofilamento, un diapason o pinchando el dorso del pie con un alfiler, lo que las convierte en técnicas subjetivas. También es posible realizar una exploración a través de una radiografía simple, resonancia magnética o tomografía [7] cuyos resultados son más confiables pero son muy costosos y únicamente son sensibles en etapas avanzadas del padecimiento. Por tanto, es necesario implementar una técnica objetiva y no invasiva para el diagnóstico y evaluación del pie diabético. En este trabajo se introduce una metodología que valora el grado de deterioro del pie empleando espectroscopía de terahertz en el dominio del tiempo (THz-TDS).

1.1. La banda de terahertz

La radiación de terahertz se refiere a las ondas electromagnéticas con frecuencias en el rango de terahertz. Este rango se localiza en el espectro electromagnético entre el infrarrojo y las microondas, con frecuencias que van de los 100 GHz a los 10 THz y longitudes de onda de 30 micras a 1 milímetro (Figura 1.1). Esta región, que se encuentra entre los límites de la electrónica y la óptica, era inaccesible debido a la falta de dispositivos capaces de emitir y detectar radiación de THz [8]. Por el lado de la electrónica, los circuitos eléctricos no pueden producir radiación de THz puesto que son incapaces de oscilar a tan altas frecuencias. Por el lado de la óptica, los detectores ópticos convencionales no son capaces de observar la radiación a frecuencias de terahertz debido a que típicamente el ruido térmico es mucho mayor que la señal a detectar. Fue hace tres décadas que, con la invención de los láseres de pulsos ultracortos, se pudo acceder a la región de terahertz. Con ello se hizo po-

sible emitir y detectar THz mediante la excitación de antenas semiconductoras con láseres de femtosegundos [9] abriendo la posibilidad de generar anchos de banda por encima de los 4 THz empleando técnicas de rectificación óptica (cristales no lineales y electroópticos) [10]. Actualmente, se cuenta con dispositivos capaces de emitir y detectar pulsos de terahertz que hacen posible la espectroscopía de terahertz en el dominio del tiempo (THz-TDS) [11]. Esta técnica mide la forma de onda temporal del campo eléctrico de THz. Aplicando transformada de Fourier a las formas de onda se obtienen, simultáneamente, amplitud y fase espectral del pulso. Esto permite mediciones directas del índice de refracción y coeficiente de absorción de las muestras. Además, la detección de banda ancha permite la adquisición de información sobre un amplio rango espectral en las frecuencias de THz lo cual proporciona información espectroscópica no encontrada en otras modalidades. Los terahertz cuentan con ciertas características que permiten una amplia variedad de aplicaciones. La radiación es no ionizante y tiene la capacidad de penetrar en una gran cantidad de materiales no conductores. Los THz pueden pasar a través de la ropa, el papel, el cartón, la madera y el plástico pero no penetran el agua o los metales [12].

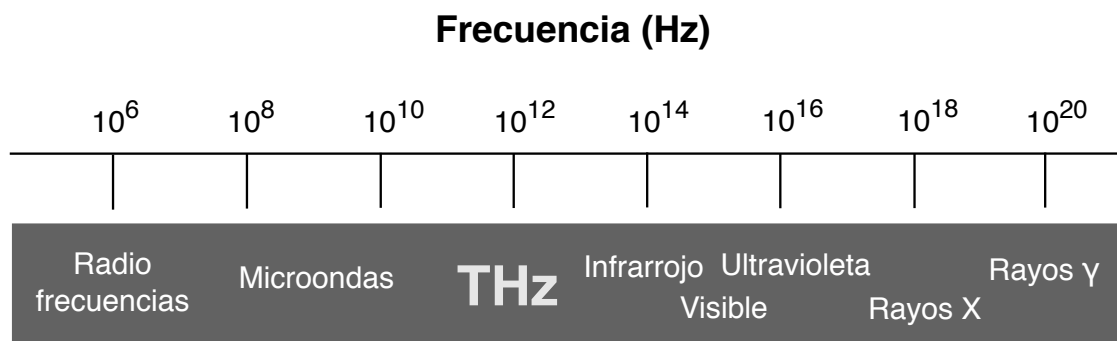


Figura 1.1: Espectro electromagnético en frecuencia. Se incluye la banda de terahertz

1.1.1. Aplicaciones de la radiación en terahertz

Con la espectroscopía de terahertz en el dominio del tiempo (THz-TDS) es posible determinar las propiedades dieléctricas de diversos materiales. Este método se ha empleado en distintas áreas de investigación; algunas de las aplicaciones de la radiación de terahertz se mencionan a continuación:

- *Seguridad.* Armas, drogas y explosivos pueden ser identificados gracias a su espectro particular en la banda de terahertz [13]. Puesto que la radiación de terahertz penetra en la ropa, el papel y el plástico, es posible realizar escáneres de seguridad no invasivos [14].
- *Patrimonio cultural.* Como técnica no destructiva, la espectroscopía de terahertz en el dominio del tiempo tiene la capacidad de analizar la estructura interna de obras de arte. Los pulsos de THz pueden penetrar a través de la obra dando información del grosor de sus capas y su profundidad para fines de conservación y restauración [15, 16, 17].
- *Biología.* Es posible determinar el contenido de agua en tejidos biológicos. Se realizan investigaciones en el proceso de hidratación de las plantas con el fin de dar seguimiento a sus procesos fisiológicos de forma no destructiva [18, 19].
- *Industria.* Se ha utilizado para control de calidad en la industria de curtido, alimentos, medicamentos, polímeros y papel [12, 20, 21]. La interacción de la radiación de terahertz con estos materiales permite identificar deformaciones en la estructura sin necesidad de destruir la muestra [22].
- *Medicina.* La radiación de terahertz es no ionizante puesto que la energía necesaria para ionizar un átomo es tres órdenes de magnitud mayor que la energía de un fotón a 1 THz. El agua se encuentra presente en los tejidos biológicos

y absorbe fuertemente los pulsos de THz. Estas características en conjunto permiten la aplicación de la espectroscopía de terahertz en el área médica para diferenciar entre tipos de tejidos sea grasa, músculo, tejido adiposo, venas o piel [23]. Es posible realizar diagnósticos médicos *in vivo* y no destructivos por medio de la formación de imágenes con pulsos de terahertz [24, 25]. Esta técnica y algunas de sus aplicaciones particulares se describen con detalle en los siguientes párrafos.

1.1.2. Formación de imágenes por pulsos de terahertz

Una de las aplicaciones de la radiación de terahertz es la formación de imágenes, un método no invasivo que reconstruye la imagen a partir de los datos adquiridos en reflexión. Algunas aplicaciones médicas de terahertz emplean esta técnica para detectar diferencias en tejido, monitorear grado de hidratación y determinar la profundidad de lesiones en la piel.

A finales de los 90s se reportaron los primeros resultados de imágenes médicas con THz [26]. Desde entonces, la técnica ha sido propuesta y empleada en una gran variedad de aplicaciones incluyendo detección de cáncer de piel [27, 28, 29, 30, 31] y de pecho [32, 33], imágenes de quemaduras [26, 34], monitoreo de la hidratación de la piel [35, 36], imágenes dentales [25] y medición de la hidratación de la cornea [37].

La materia biológica contiene gran cantidad de agua la cual absorbe fuertemente la radiación de THz y facilita identificar variaciones en la hidratación del tejido, estas características convierten al agua en el medio de contraste de la técnica de formación de imágenes por THz [28]. Las frecuencias empleadas para la formación de imágenes en THz son de 0.1 a 3 THz [27] que corresponde a un rango de longitud de onda de 3 a 100 μm . Estas longitudes de onda son significativamente mayores que el tamaño

de las estructuras en los tejidos. Por tanto, los efectos de dispersión de la radiación THz se reducen considerablemente en comparación con los de técnicas ópticas que utilizan radiaciones de longitudes de onda más cortas. Estas ventajas, sumadas con la baja energía de la radiación, convierten a THz en una herramienta ideal para la formación de imágenes para el diagnóstico *in vivo* de enfermedades en la piel.

1.2. Objetivo del trabajo

En este trabajo se emplea la técnica de formación de imágenes con pulsos de terahertz para monitorear la hidratación de la piel en la planta del pie, buscando implementar una metodología *in vivo* y no invasiva para evaluar el grado de deterioro del pie en pacientes diabéticos. Con espectroscopía de terahertz en el dominio del tiempo y teoría de medio efectivo se determina la función dieléctrica de la piel a distintos porcentajes de hidratación, luego empleando ajuste por mínimos cuadrados se obtiene la cantidad de agua en cada punto de medición comparando la función de transferencia experimental con un modelo teórico. El Capítulo 2 describe a *grosso modo* la diabetes mellitus y una de sus afecciones más conocidas, el pie diabético; proporciona información acerca de la radiación de terahertz y su interacción con la piel humana y describe algunos modelos de teoría de medio efectivo. El desarrollo experimental y analítico de este estudio se presenta en los capítulos 3 y 4. En el Capítulo 3 se expone el trabajo realizado para la determinación de la función dieléctrica de la piel humana. El Capítulo 4 detalla la obtención de las imágenes espectroscópicas de la planta del pie de un grupo de control (personas no diabéticas) y un grupo de pacientes diabéticos así como el procesamiento de datos realizado para obtener el porcentaje de agua en cada punto de la planta del pie. Finalmente, se presentan los resultados en el Capítulo 5, las imágenes de la planta

del pie de personas diabéticas y no diabéticas, el análisis estadístico y la evaluación de pruebas diagnósticas.

Capítulo 2

Marco Teórico

En este capítulo se mencionan los conceptos necesarios para entender el trabajo que se describe en esta tesis. En la sección 2.1 se proporcionan algunos detalles de la diabetes mellitus y sus efectos en el cuerpo humano haciendo énfasis en el padecimiento conocido como pie diabético. En la sección 2.2 se describe la técnica de espectroscopía de terahertz en el dominio del tiempo, el sistema THz-TDS y la manera en que se generan y detectan los pulsos de terahertz. Con el fin de entender la interacción THz - piel humana, en la sección 2.3 se proporciona información relevante acerca de la composición de la piel humana, los efectos de la radiación de THz en el tejido biológico y su capacidad de penetración a través del medio. Por último, en la sección 2.4 se describe la teoría de medio efectivo, empleada en este estudio para determinar la función dieléctrica de la piel humana.

2.1. Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. La insulina es una hormona que regula el azúcar en la sangre [38]. Los niveles de azúcar demasiado altos en la sangre, con el tiempo, dañan gravemente muchos órganos y sistemas, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos. De igual forma aumenta el riesgo de cardiopatía y accidente vascular cerebral, se produce neuropatía, retinopatía y nefropatía [1, 39, 40].

Existen dos tipos de diabetes, la diabetes de tipo 1 y la de tipo 2. La diabetes de tipo 1 se caracteriza por una producción deficiente o nula de insulina. La diabetes de tipo 2 se debe a una utilización ineficaz de la insulina; este tipo representa el 90 % de los casos mundiales [38].

2.1.1. Pie Diabético

Algunas de las afecciones producidas por la diabetes conducen al padecimiento conocido como pie diabético. El pie diabético es una alteración en la que se produce lesión y/o ulceración del pie. Existen tres factores fundamentales para el desarrollo del pie diabético: el desarrollo de neuropatía, enfermedad vascular periférica e infección.

Neuropatía

La neuropatía es una disfunción del sistema nervioso causada por la hiperglucemia crónica [41, 42]. El 50 % de los pacientes con diabetes tipo 2 presentan neuropatía periférica la cual supone un riesgo importante para el desarrollo de úlceras en el pie [43, 44]. El sistema nervioso, junto con el sistema endocrino controla las funciones

del organismo. El sistema nervioso se divide en dos partes principales: el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico. Los nervios periféricos se encargan de llevar información desde y hasta el cerebro, así como de llevar señales de la médula espinal al resto del cuerpo y de regreso [41]. La *neuropatía periférica* impide que los nervios funcionen apropiadamente. Este trastorno implica una disfunción sensitivomotora, es decir, dolor y entumecimiento en las extremidades, pérdida de sensibilidad en las piernas y los brazos y ausencia de sudoración [45]. Con el aumento del umbral del dolor por la pérdida sensorial, existe mayor vulnerabilidad ante pequeñas lesiones, formación de callosidades y deformaciones óseas [46, 47]. La *neuropatía motora* conlleva atrofia muscular. El pie se deforma y se aumenta presión al caminar lo que desarrolla ulceraciones en el metatarso, talón y los dedos de los pies [48]. La *neuropatía autonómica* provoca anhidrosis, la piel se deshidrata y aumenta el riesgo de formar grietas y fisuras [49].

Enfermedad vascular periférica

La enfermedad vascular periférica consiste en daño u obstrucción en los vasos sanguíneos más alejados del corazón: arterias y venas periféricas. Afecta al 25 % de todos los pacientes de diabetes mellitus, es el factor de mayor importancia que se relaciona con la evolución de úlceras de pie diabético y la causa más frecuente de amputación de extremidades inferiores [50]. Al ser obstruidos los vasos sanguíneos, se disminuye el flujo de sangre a las piernas y pies ocasionando, por etapas: dolor, ulceración y gangrena.

Infección

La infección del pie diabético es una complicación grave que conlleva a la necesidad de amputación hasta el 50 % de los casos. Los altos niveles de glucosa sanguínea

causan deshidratación. La resequedad de la piel permite que se agriete o abra con facilidad [50]. Las fisuras en la piel favorecen la infección por bacterias. El daño en los vasos sanguíneos impide que los pies reciban suficiente sangre y oxígeno lo que disminuye la capacidad de combatir la infección y aumenta la probabilidad de amputación del pie o pierna.

2.1.2. Diagnóstico del pie diabético

Es esencial realizar una exploración meticulosa para diagnosticar, identificar y evaluar el grado de deterioro en el pie diabético; de ser posible, reducir la posibilidad de aparición de la afección o bien interrumpir o aminorar su progresión [51, 52]. Existen diversos procedimientos para diagnosticar el pie diabético [53]:

- *Percepción de la presión.* Monofilamento de Semmens-Weinstein. Se aplica un filamento en distintas zonas de la planta del pie (metatarso, talón y dedo gordo). Evalúa la neuropatía (sensibilidad 95 %, especificidad 80 %) [54].
- *Percepción de la vibración.* Diapasón de 128 Hz. Se aplica en una parte ósea del dedo gordo del pie. Explora la neuropatía (sensibilidad 80 %, especificidad 60 %) [54].
- *Inspección de la morfología del pie.* Radiografía simple (sensibilidad 63 %, especificidad 80 %), resonancia magnética o tomografía (sensibilidad 88 %, especificidad 93 %) [7].
- *Evaluación de la circulación arterial.* Índice talón-brazo (ITB) por ultrasonografía Doppler. Se compara el flujo arterial en el tobillo y en el brazo para evaluar el deterioro vascular (sensibilidad 92-95 %, especificidad 97-99 %) [55].

El monofilamento de Semmens-Weinstein, el diapasón de 128 Hz y la inspección de la morfología del pie son métodos subjetivos, en su mayoría, el diagnóstico depende de la respuesta del paciente ante ciertos estímulos; estas pruebas evalúan la neuropatía. El índice talón-brazo es una técnica objetiva para la valoración de la enfermedad vascular periférica pero al igual que los demás métodos, no determina el deterioro en la superficie del pie. En este trabajo se propone una nueva metodología de diagnóstico basada en la espectroscopía de terahertz en el dominio del tiempo. En las secciones siguientes se proporciona la información necesaria para el desarrollo de esta nueva técnica de evaluación del grado de deterioro del piel diabético.

2.2. Espectroscopía de terahertz en el dominio del tiempo

A diferencia de la mayoría de las técnicas espectroscópicas que obtienen la intensidad de la radiación reflejada o transmitida por una muestra en función de la longitud de onda, la espectroscopía de terahertz en el dominio del tiempo graba la forma de onda del campo eléctrico de la radiación que pasa o se refleja a través de la muestra como función del tiempo. Esto nos permite obtener información de la amplitud y fase del pulso con los cuales podemos determinar las propiedades ópticas del medio que atraviesa la radiación.

Los estudios espectroscópicos con esta técnica se realizan grabando el campo eléctrico en función del tiempo usando un espectrómetro en el dominio del tiempo. Es necesario obtener un campo eléctrico de referencia, $E_{\text{ref}}(t)$, grabado en ausencia de muestra. Luego, se coloca la muestra y el campo eléctrico transmitido, $E_{\text{sam}}(t)$, se graba una vez más. Los campos eléctricos de referencia y muestra estarán desplazados en tiempo uno del otro, esto se debe al retraso causado por el índice de refracción de

la muestra. Además, el campo eléctrico a través de la muestra, E_{sam} , será de menor tamaño y distinta forma. La diferencia en tamaño se debe a la reflexión de Fresnel en las caras de la muestra y a la absorción dentro de la muestra. La diferencia en la forma es causada por la dispersión y la absorción no uniforme como función de la frecuencia.

Ambos campos eléctricos, $E_{\text{ref}}(t)$ y $E_{\text{sam}}(t)$, son trasladados al dominio de frecuencias mediante la transformada de Fourier. Denotemos las correspondientes transformadas de Fourier como $\tilde{E}_{\text{ref}}(\omega) = \xi_{\text{ref}}(\omega)e^{i\phi_{\text{ref}}(\omega)}$ y $\tilde{E}_{\text{sam}}(\omega) = \xi_{\text{sam}}(\omega)e^{i\phi_{\text{sam}}(\omega)}$. La transmisión a través de la muestra \tilde{T} es

$$\tilde{T}(\omega) = \frac{\tilde{E}_{\text{sam}}(\omega)}{\tilde{E}_{\text{ref}}(\omega)} = \frac{\xi_{\text{sam}}(\omega)}{\xi_{\text{ref}}(\omega)} e^{i(\phi_{\text{sam}}(\omega) - \phi_{\text{ref}}(\omega))}. \quad (2.1)$$

En términos del índice de refracción complejo de la muestra $\tilde{n} = n + i\kappa$ y los coeficientes de transmisión de Fresnel $t_{12} = 2/(\tilde{n} + 1)$ y $t_{21} = 2\tilde{n}/(\tilde{n} + 1)$, la transmisión puede ser expresada como

$$\tilde{T}(\omega) = t_{12}(\omega)t_{21}(\omega)e^{i\frac{\omega d}{c}(\tilde{n}(\omega) - 1)} FP(\omega), \quad (2.2)$$

donde d es el grosor de la muestra y $FP(\omega)$ el término de Fabry-Perot que incluye las reflexiones internas múltiples del pulso de THz en la muestra dado por

$$FP(\omega) = \sum_{k=0}^{\infty} \left[-\frac{(\tilde{n}(\omega) - 1)^2}{(\tilde{n}(\omega) + 1)^2} e^{i(2\tilde{n}(\omega)\omega d)/c} \right]^k \quad (2.3)$$

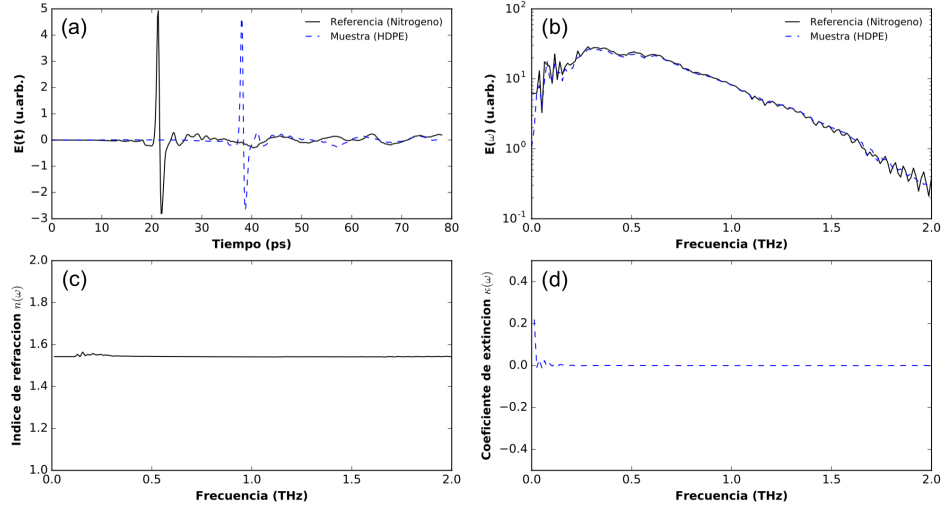


Figura 2.1: Espectroscopía de terahertz en el dominio del tiempo (THz-TDS). (a) Amplitud del campo eléctrico de la referencia y la muestra, (b) amplitud espectral de los pulsos de referencia y muestra, (c) índice de refracción de la muestra y (d) coeficiente de extinción de la muestra.

El término de Fabry-Perot, $FP(\omega)$, se aproxima a 1 para una ventana temporal cuyo tamaño contenga únicamente el pulso principal; podemos combinar entonces las ecuaciones 2.1 y 2.2 para obtener el índice de refracción complejo, $\tilde{n}(\omega) = n(\omega) + i\kappa(\omega)$, donde

$$n(\omega) = 1 + \frac{c(\phi_{\text{sam}}(\omega) - \phi_{\text{ref}}(\omega))}{\omega d}, \quad (2.4)$$

$$\kappa(\omega) = -\frac{c}{2\omega d} \ln \left[\frac{1}{t_{12}(\omega)t_{21}(\omega)} \frac{\xi_{\text{sam}}(\omega)}{\xi_{\text{ref}}(\omega)} \right]. \quad (2.5)$$

que es una aproximación válida para muestras gruesas. Es posible determinar $n(\omega)$ y $\kappa(\omega)$ a partir de las mediciones experimentales puesto que ϕ_{sam} , ϕ_{ref} , ξ_{sam} y ξ_{ref} se obtienen directamente de las señales grabadas. Este proceso de extracción del índice de refracción complejo se observa gráficamente en la Figura 2.1; se determina el índice de refracción complejo de una muestra de polietileno (HDPE).

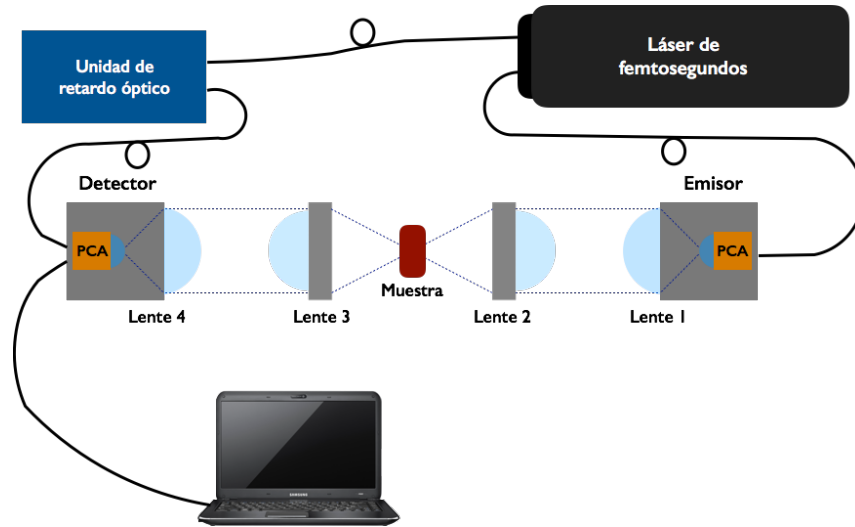


Figura 2.2: Sistema THz-TDS en configuración de transmisión

2.2.1. Sistema THz - TDS

Los sistemas para realizar espectroscopía de terahertz en el dominio del tiempo se basan en láseres emisores de pulsos ultracortos (10 a 100 femtosegundos de duración, aproximadamente) [56].

El arreglo del sistema THz-TDS empleado en este trabajo se muestra en la Figura 2.2. Es un espectrómetro Menlo Systems GmbH®, compuesto por un láser de femtosegundos, dos antenas fotoconductoras y cuatro lentes que enfocan y recolectan la radiación hacia y desde la muestra. El láser es de fibra dopada con erbio y emite pulsos cuya duración es de 90 fs y se encuentran centrados en 1550 nm, la potencia promedio es de 120 mW a una tasa de repetición de 100 MHz. Las antenas fotoconductoras emplean InGaAs como semiconductor, se enlazan al láser por medio de fibra óptica. Una funge como emisora de radiación de terahertz y la otra detecta la radiación proveniente de la muestra. La radiación es guiada de la antena del emisor a la antena del detector a través de las cuatro lentes de polímero cuya distancia focal efectiva es de 54 mm.

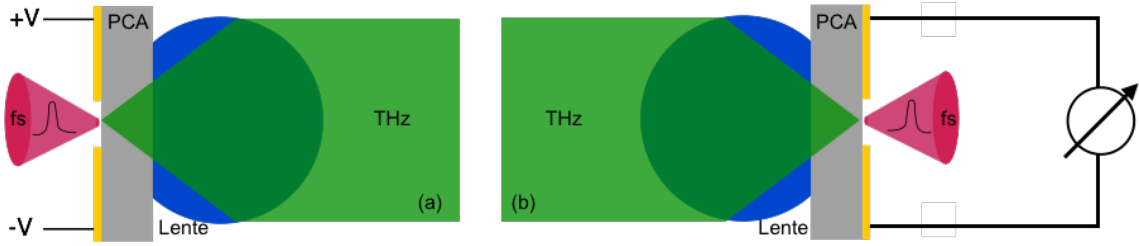


Figura 2.3: (a) Generación y (b) detección de terahertz por medio de antena fotoconducciona (PCA). En una PCA, dos electrodos se colocan sobre un semiconductor formando un gap entre ellos.

2.2.2. Emisión y detección de terahertz

Existen diversos métodos para la generación y detección de THz; el sistema THz-TDS empleado en este trabajo emite y detecta la radiación de terahertz por medio de antenas fotoconduccionas (PCA). Una antena fotoconducciona se compone de dos electrodos metálicos depositados sobre un semiconductor separados por un gap de unas cuantas micras [8]. En este método se hace incidir un pulso óptico ultracorto sobre el gap de la PCA generando pares electrón - hueco. Si existe una diferencia de potencial entre los electrodos, los pares electrón - hueco son acelerados provocando un transiente de cargas aceleradas que generan un pulso electromagnético cuyas frecuencias pertenecen a la región de los terahertz (Figura 2.3(a)).

Los pulsos generados pueden ser detectados por la misma técnica de fotoconducciona. Se enfoca el pulso de THz en la antena por el lado del sustrato del semiconductor; a su vez el pulso de femtosegundos es enfocado entre los electrodos, generando pares electrón - hueco. En este caso la aceleración de cargas se debe al campo eléctrico de THz. Se mide el transiente de THz en el dominio del tiempo por medio de un retraso variable entre el pulso de THz y el pulso de femtosegundos que excita al detector [57] (Figura 2.3(b)). El material más utilizado para la fabricación de antenas fotoconduccionas es el GaAs crecido a bajas temperaturas [56].

2.3. La piel humana

La diabetes puede causar cambios en la piel dado que la hiperglucemia crónica provoca deshidratación. Podríamos, entonces, determinar el deterioro en la piel debido a la diabetes evaluando el grado de hidratación que presenta. Con la espectroscopía en THz es posible detectar humedad en tejidos biológicos. Es importante conocer la composición de la piel para explicar su interacción con la radiación.

2.3.1. Composición de la piel

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano, actúa como barrera protectora aislando y protegiendo al organismo del medio que lo rodea. La piel está constituida por tres capas muy distintas pero relacionadas entre sí: epidermis, dermis y capas subcutáneas. La epidermis es la capa más externa de la piel. En la parte externa de la epidermis se encuentra el estrato córneo que provee protección mecánica y una barrera ante la pérdida de agua. El espesor de la epidermis varía según la región cutánea entre 0.04 y 0.4 mm, siendo más y más gruesa en la planta del pie y en la palma de las manos. Esta capa no posee vasos sanguíneos. La dermis se sitúa por debajo de la epidermis, tiene un espesor variable que alcanza los 3 mm en la planta de los pies. Esta capa dérmica contiene vasos sanguíneos, receptores sensitivos y glándulas sudoríparas [59, 60]. Existen variaciones en la estructura de la piel; en particular, la piel de las palmas de las manos y plantas de los pies cuenta con un estrato córneo delgado y abundantes glándulas sudoríparas [61].

2.3.2. Interacción THz - piel humana

Es importante conocer la manera en que la radiación de THz interactúa con el tejido biológico, esta interacción puede ser explicada a través de la función dieléctri-

ca del medio. La piel humana ha sido estudiada anteriormente en frecuencias de terahertz, Gerald J. Wilminck *et al.* [62] y E Pickwell *et al.* [28] midieron las propiedades ópticas de la piel humana *in vivo* a frecuencias bajas de terahertz (0.2 a 1.2 THz) en tres regiones distintas (antebrazo anterior, antebrazo posterior y palma de la mano) demostrando que el índice de refracción y coeficiente de absorción varían considerablemente de acuerdo al nivel de hidratación. Esto nos motiva a monitorear la cantidad de agua en el tejido a partir de las variaciones en sus propiedades ópticas.

Puesto que en la piel, la cantidad de agua varía desde el 20% en el estrato corneo hasta más del 70% en la epidermis y parte externa de la dermis [63, 64, 65], las propiedades electromagnéticas del agua típicamente dominan la respuesta del tejido a la radiación de THz [28]. Por lo tanto es necesario entender la interacción de THz con el agua para caracterizar la interacción THz - piel humana. La constante dieléctrica del agua a frecuencias de THz es descrita generalmente por el modelo de Debye [66]. Si consideramos a la piel humana como una mezcla de agua y piel deshidratada, es necesario determinar las propiedades dieléctricas de la piel deshidratada para frecuencias de THz con el fin de poder explicar completamente la interacción THz - piel humana. La determinación de la función dieléctrica de la piel deshidratada se realizó en este estudio y se describe en el capítulo siguiente.

En el análisis de la interacción THz - piel humana es importante tomar en cuenta también los efectos de la radiación en el tejido biológico. La radiación de terahertz es no ionizante, es decir, no provoca daño biológico [67]. Debido a la baja energía de la radiación de THz (0.4 - 40 meV), los efectos de los THz en el tejido se limitan a efectos térmicos [24], que por las potencias utilizadas ($\sim 1 \mu\text{m}$) son totalmente inocuos.

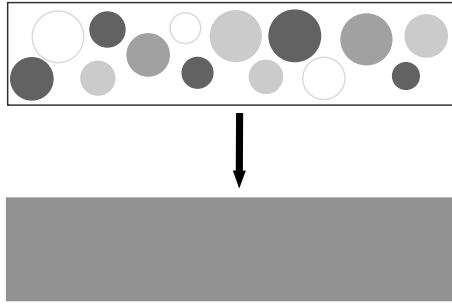


Figura 2.4: Descripción gráfica de la teoría de medio efectivo. Los distintos componentes de la mezcla forman un medio ópticamente homogéneo.

En lo que a profundidad de penetración concierne, la gran cantidad de agua en la mayoría de los tejidos biológicos limita la penetración de la radiación debido a las pérdidas por absorción. En la piel, la radiación de THz a bajas frecuencias penetra aproximadamente 1 mm [29, 33, 68], suficiente para obtener información almacenada en la dermis.

2.4. Teoría de medio efectivo

La teoría de medio efectivo nos permite determinar la función dieléctrica de un medio compuesto por dos o más materiales (Figura 2.4). Es necesario conocer la función dieléctrica de cada compuesto así como su fracción volumétrica en la mezcla, además las inclusiones en el medio deben ser lo suficientemente pequeñas con respecto a la longitud de onda de la radiación como para despreciar el efecto de dispersión [69]. Dependiendo de las suposiciones acerca de los componentes de la mezcla, existen distintos modelos de medio efectivo. Algunos de los modelos más empleados para describir dieléctricos heterogéneos en el rango de terahertz son el modelo de Maxwell-Garnet, Polder and van Santer, Bruggeman y Landau-Lifshitz-Looyenga. El modelo de Maxwell-Garnet se limita a partículas esféricas y pequeñas

incrustadas en un material [70, 71], Polder and van Santer consideran esferas, discos y barras de mayor tamaño como inclusiones en el medio [70], el modelo de Bruggeman también está restringido a inclusiones esféricas pero permite un gran contraste entre la función dieléctrica de los componentes de la mezcla [70, 71]. El modelo de Landau-Lifshitz-Looyenga puede ser aplicado favorablemente a mezclas con partículas de forma irregular [72, 73] puesto que no restringe la forma de las inclusiones ni la concentración de las mismas. La expresión matemática para este modelo está dada por [70]

$$\sqrt[3]{\varepsilon} = f_p \sqrt[3]{\varepsilon_p} + f_h \sqrt[3]{\varepsilon_h}, \quad (2.6)$$

donde ε_j es la función dieléctrica de cada compuesto y f_j la fracción volumétrica correspondiente.

En este estudio consideramos a la piel humana hidratada como la mezcla de agua y piel deshidratada. La función dieléctrica de la piel hidratada fue determinada empleando el modelo de Landau - Lifshitz - Looyenga (LLL) puesto que no condiciona la forma de las inclusiones en la mezcla. Además, este modelo ha sido empleado anteriormente de manera exitosa para la obtención de la función dieléctrica de tejido biológico hidratado [19, 74]. La determinación de la función dieléctrica de la piel humana se describe en el capítulo siguiente.

Capítulo 3

Determinación de la función dieléctrica de la piel humana a bajas frecuencias de terahertz

La interacción entre una onda electromagnética y un medio material puede describirse mediante la función dieléctrica del material. Para entender el comportamiento de la radiación al incidir sobre la planta del pie y poder predecir la cantidad de agua presente en el tejido, se evaluó la función dieléctrica de la piel humana a frecuencias de terahertz empleando teoría de medio efectivo. Se determinó la función dieléctrica de la piel humana deshidratada utilizando el sistema THz-TDS en modo de transmisión, luego fue combinada con distintas fracciones volumétricas de agua para obtener la función dieléctrica de la piel humana a distintos porcentajes de hidratación.

Muestra	Grosor inicial (cm)	Grosor final (cm)
1	3.34	1.68
2	3.80	2.27
3	3.04	1.74
4	3.28	2.40
5	2.48	2.28
6	2.42	2.86
7	2.64	2.32
8	2.86	2.24

Tabla 3.1: Variación del grosor de las muestras de piel humana deshidratada

3.1. Desarrollo Experimental

El laboratorio de patología del Hospital Regional León ISSSTE proporcionó ocho muestras de piel deshidratada del pecho de ocho personas distintas. En el laboratorio de terahertz, para aplanar las muestras y facilitar su estudio, cada muestra de piel fue sumergida durante cuatro horas en agua destilada, luego fue colocada entre un par de portaobjetos bajo la presión de dos placas metálicas dentro de un vaso con alcohol etílico absoluto por 16 horas. Se retiró el alcohol, se colocó papel filtro entre la muestra y el portaobjetos y se prensó una vez más con las placas metálicas durante 12 horas hasta secar la muestra por completo. El grosor de cada muestra antes y después del procesamiento descrito se indica en la Tabla 3.1. Las muestras de piel deshidratada se midieron con el sistema THz-TDS en modo de transmisión. El arreglo experimental empleado se muestra en la Figura 3.1.

La espectroscopía de terahertz requiere de un espectro de referencia tomado bajo condiciones conocidas para poder obtener información cuantitativa acerca de las propiedades ópticas de la muestra. El espectro de referencia en modo de transmisión se obtiene grabando la señal sin muestra en el camino óptico. Todas las mediciones experimentales (referencia y muestras de piel deshidratada) se realizaron en un ambiente de nitrógeno para reducir la contribución del vapor de agua.

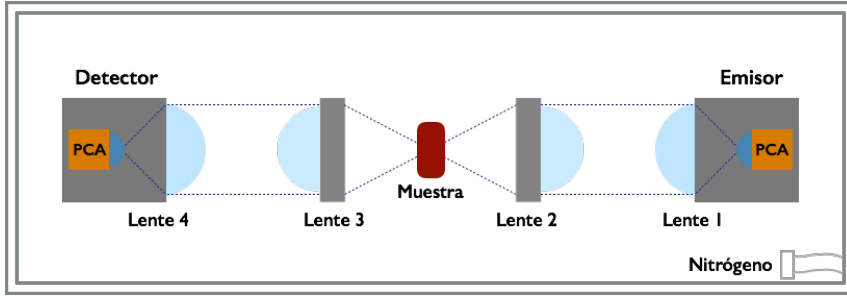


Figura 3.1: Sistema THz-TDS en modo de transmisión en ambiente de nitrógeno para la medición de las muestras de piel deshidratadas

Una vez obtenidas las señales de referencia y muestras se realizó el procesamiento de datos para obtener la función dieléctrica de la piel deshidratada. Este análisis se describe en la sección a continuación.

3.2. Función dieléctrica de la piel humana deshidratada

Se estudiaron ocho muestras de piel deshidratada. Para cada muestra de piel se hizo una medición con el sistema THz-TDS en modo de transmisión en un ambiente de nitrógeno. Un ejemplo de los pulsos de referencia y muestra puede observarse en la Figura 3.2(a). Aplicando transformada de Fourier al campo eléctrico se obtuvo amplitud ($\xi(\omega)$) y fase ($\phi(\omega)$) espectral de cada señal, Figura 3.2(b). Utilizando 2.4 y 2.5, calculamos el índice de refracción, $n(\omega)$, y coeficiente de extinción, $\kappa(\omega)$, que dan como resultado el índice de refracción complejo $\tilde{n}(\omega) = n(\omega) + i\kappa(\omega)$. A partir de $\tilde{\epsilon}(\omega) = \tilde{n}(\omega)^2$, se obtuvo la función dieléctrica de cada muestra de piel deshidratada. En la Figura 3.3 se muestran los valores obtenidos para índice de refracción (n), coeficiente de extinción (κ) y función dieléctrica (ϵ) para cada una de las ocho muestras de piel deshidratada. Los valores de índice de refracción, coeficiente de absorción y función dieléctrica varían para cada muestra de piel.

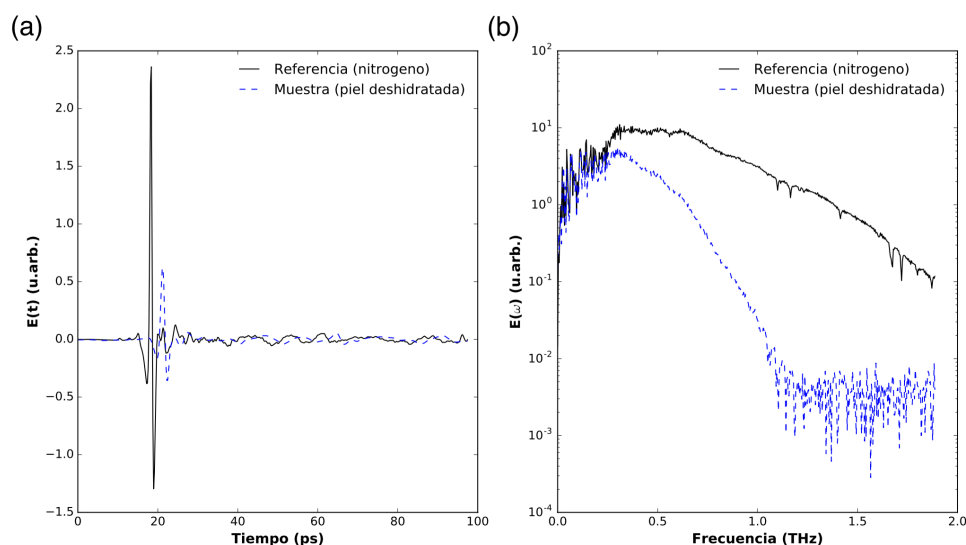


Figura 3.2: (a) Campo eléctrico de referencia y muestra de piel deshidratada. (b) Amplitud espectral de referencia y muestra de piel deshidratada

Tanto el índice de refracción como la parte real de la función dieléctrica de la piel deshidratada se mantienen constantes con la frecuencia. En cambio, el coeficiente de extinción y la parte imaginaria de la función dieléctrica aumentan conforme incrementa la frecuencia.

3.3. Función dieléctrica de la piel humana hidratada

Una vez obtenida la función dieléctrica de las ocho muestras de piel humana deshidratada, se calculó la función dieléctrica promedio y se ajustó un polinomio de segundo grado a los datos experimentales con el fin de obtener una expresión analítica de la función dieléctrica válida en el rango de 0.4 a 0.9 THz, Figura 3.4. Para determinar la función dieléctrica de la piel humana hidratada, empleamos teoría de medio efectivo, la cual es aplicable si se conocen las función dieléctricas de cada

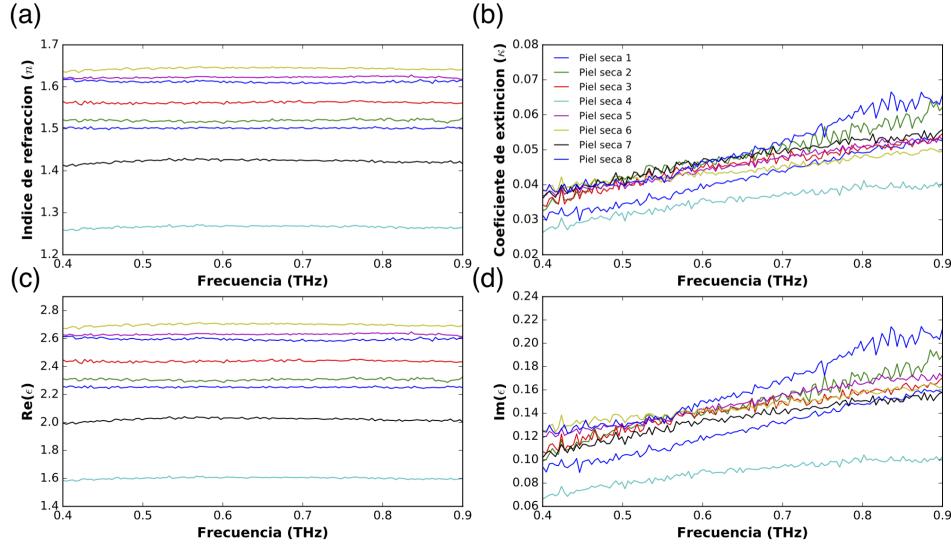


Figura 3.3: Propiedades ópticas de la piel humana deshidratada para bajas frecuencias de terahertz (0.4 - 0.9 THz). (a) Índice de refracción $n(\omega)$, (b) coeficiente de extinción $\kappa(\omega)$, (c) parte real de la función dieléctrica, (d) parte imaginaria de la función dieléctrica.

uno de sus componentes. Usando el modelo LLL con el medio compuesto por agua y piel deshidratada, la función dieléctrica de la piel será

$$\sqrt[3]{\epsilon(\omega)} = \eta_a \sqrt[3]{\epsilon_w(\omega)} + (1 - \eta_a) \sqrt[3]{\epsilon_s(\omega)}, \quad (3.1)$$

donde ϵ es la función dieléctrica de la piel, ϵ_w la del agua, ϵ_s la función dieléctrica de la piel deshidratada y η_a y $(1 - \eta_a)$ son las fracciones volumétricas del agua y piel deshidratada, respectivamente. La función dieléctrica del agua a frecuencias de terahertz se obtiene con el modelo doble de Debye. El modelo doble de Debye describe la interacción entre la radiación de THz y las moléculas de agua a través de la permitividad compleja del agua dada por

$$\epsilon(\omega) = \epsilon_\infty + \frac{\epsilon_0 - \epsilon_1}{1 + i\omega\tau_1} + \frac{\epsilon_1 - \epsilon_\infty}{1 + i\omega\tau_2} \quad (3.2)$$

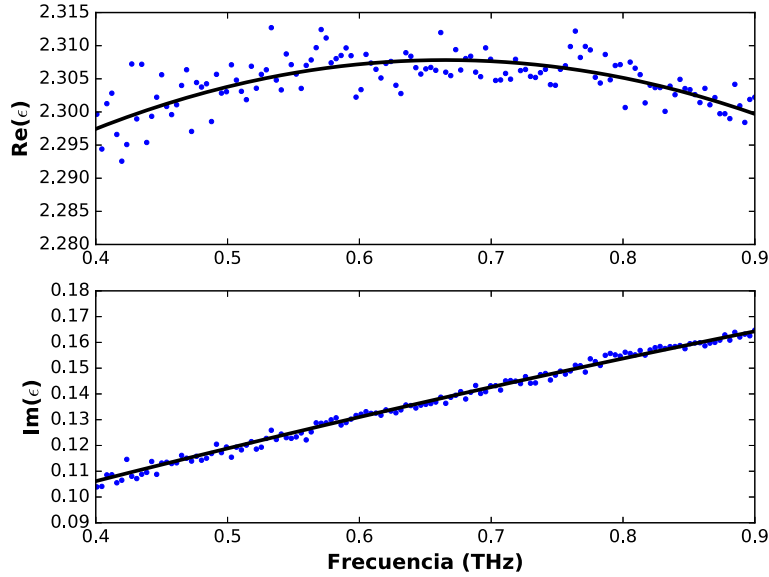


Figura 3.4: (a) Parte real y (b) parte imaginaria de la función dieléctrica de la piel humana deshidratada. Los puntos representan los valores obtenidos experimentalmente. La línea continua, en ambos casos, denota un polinomio de segundo grado ajustado a los datos experimentales.

donde τ_1 y τ_2 se refiere a los tiempos de relajación, ϵ_∞ es la permitividad de alta frecuencia, ϵ_0 es la permitividad estática a baja frecuencia y ϵ_1 la constante dieléctrica que describe el estado de transición entre los dos procesos de relajación. Cada uno de estos parámetros fueron determinados y complementados con dos términos Lorentzianos por Hans J. Liebe *et al.* [66] para modelar la permitividad compleja del agua a frecuencias de hasta 30 THz. Estos parámetros fueron empleados en nuestro estudio para determinar la función dieléctrica del agua; luego, variando su fracción volumétrica en 3.1 obtenemos la función dieléctrica de la piel humana a distintos porcentajes de humedad, Figura 3.5.

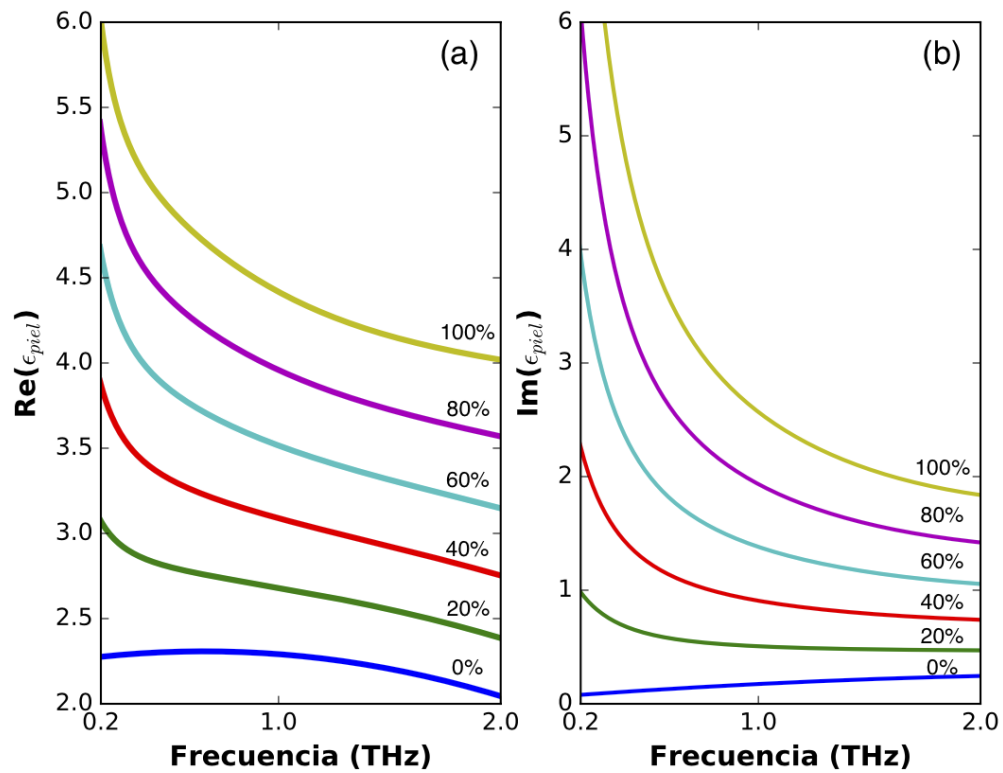


Figura 3.5: función dieléctrica de la piel humana hidratada. (a) Parte real y (b) parte imaginaria de la función dieléctrica de la piel humana a distintos porcentajes de humedad (0 a 100 % con incrementos de 20 %).

Capítulo 4

Imágenes espectroscópicas de terahertz de la planta del pie

La formación de imágenes espectroscópicas con THz es una técnica poderosa para discriminar entre regiones hidratadas y deshidratadas en tejidos biológicos. En este estudio se busca evaluar la posibilidad de diagnosticar pie diabético de acuerdo al grado de hidratación en la planta del pie, por lo que se formaron imágenes con pulsos de terahertz del pie de 71 voluntarios con el fin de visualizar diferencias que puedan contrastar entre pacientes diabéticos y personas no diabéticas. Estas imágenes se obtuvieron en dos etapas, en la primera, como prueba piloto, se formó un grupo de control con 33 voluntarios no diabéticos. La segunda etapa consistió en la toma de imágenes a 38 pacientes diabéticos. El arreglo experimental empleado, el procedimiento que se siguió para la formación de imágenes y el procesamiento de los datos se describen a continuación.

4.1. Desarrollo Experimental

El equipo empleado para la obtención de las imágenes de terahertz se muestra en la Figura 4.1. El sistema de imagen está conformado por un par de plataformas sobre las cuales se coloca el sistema THz-TDS en modo de reflexión (Figura 4.2). Las plataformas se trasladan en x y y para escanear la ventana de medición. La ventana de medición es de polietileno (material transparente para las frecuencias de terahertz). En modo de reflexión, al colocar la muestra sobre una ventana de polietileno (o algún otro material invisible para terahertz), tanto el espectro de referencia como el de muestra están disponibles en una sola señal. El espectro de referencia se obtiene de la primera reflexión, en la interface aire - polietileno y el espectro de muestra proviene de la reflexión polietileno - muestra. Las reflexiones y transmisiones en la geometría de reflexión se detallan en la siguiente sección en la Figura 4.4.

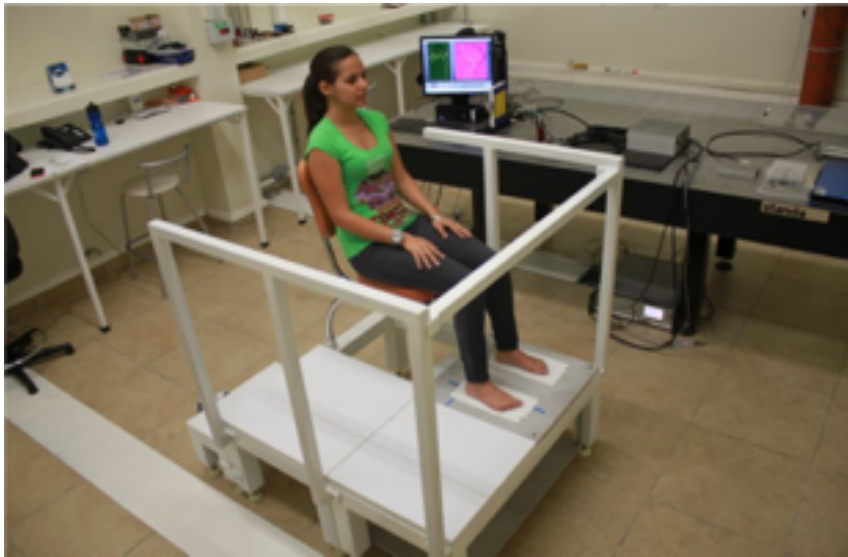


Figura 4.1: Estructura para la toma de imágenes en terahertz

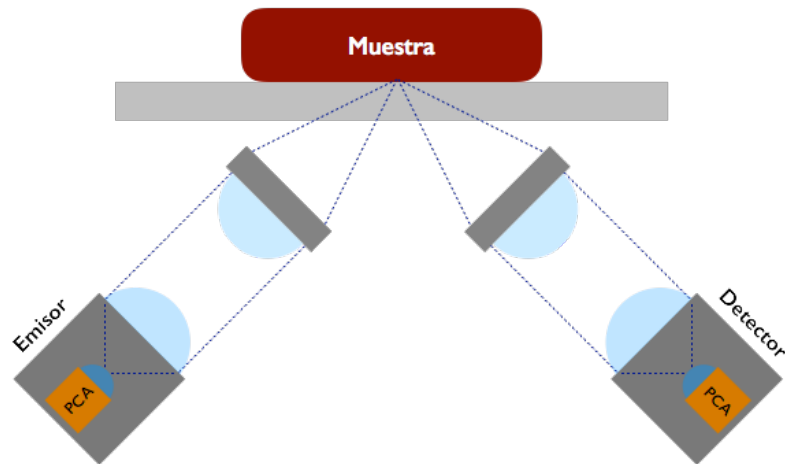


Figura 4.2: Arreglo de emisor, detector y óptica de THz en geometría de reflexión

La metodología de medición establecida considera desde el recibimiento del voluntario hasta la limpieza de la plataforma una vez terminado el escaneo. Al recibir al voluntario se le informó acerca del estudio que se le realizaría y del protocolo a seguir. Los pacientes diabéticos firmaron un consentimiento informado. Se tomaron datos personales como nombre, edad y sexo, se colocó al voluntario sobre la plataforma y se comenzó la medición. Cada escaneo duró 20 minutos, aproximadamente; al finalizar se capturó una fotografía de la planta del pie. A los pacientes diabéticos se les solicitó análisis clínico (hemoglobina glucosilada). Finalmente, se limpió la ventana de polietileno sobre la cual se colocó el pie para la medición.

4.2. Procesamiento de datos

Se escribió un código en Python para realizar el análisis numérico de los datos obtenidos experimentalmente. El procesamiento de datos incluye leer los espectros de cada voluntario y formar la imagen en terahertz, eliminar los pixeles dañados

debido a fallas del sistema de medición así como los pixeles que no proporcionaran información acerca de la planta del pie, determinar el porcentaje de humedad en cada punto de medición y formar una nueva imagen con la información del grado de hidratación en la planta del pie.

La imagen en terahertz se forma tomando un espectro de reflexión en cada punto de medición. Con el sistema THz-TDS en modo de reflexión es posible obtener en una sola señal tanto el pulso de referencia como el de muestra. Cada señal nos da información de la amplitud del campo eléctrico y el tiempo de retraso. Con la amplitud del campo podemos formar la imagen de terahertz. Los pixeles dañados no forman pulso y pueden ser identificados y reemplazados por un pixel adyacente. Se eliminan los pulsos fuera de la planta del pie descartando cualquier señal debida a la reflexión polietileno - aire. Se forma una nueva imagen con los pulsos que forman la planta del pie. En la Figura 4.3 se pueden observar las señales mencionadas anteriormente.

Para obtener el porcentaje de humedad en cada punto se analizó la respuesta de la piel a la radiación de terahertz, recordando que los terahertz son fuertemente absorbidos por el agua (componente de la piel humana) esperamos correlacionar el aumento o disminución en la señal de salida con la cantidad de agua presente en el tejido. Este análisis se hizo a través de la función de transferencia, definida como el cociente entre el campo eléctrico saliente, E_{out} , y el campo eléctrico incidente, E_{in}

$$H = \frac{E_{\text{out}}}{E_{\text{in}}}. \quad (4.1)$$

Cada señal obtenida fue trasladada al dominio de frecuencias por medio de la transformada de Fourier. La función de transferencia fue calculada a partir de esta transformación. Experimentalmente, el campo eléctrico incidente es el pulso de referencia,

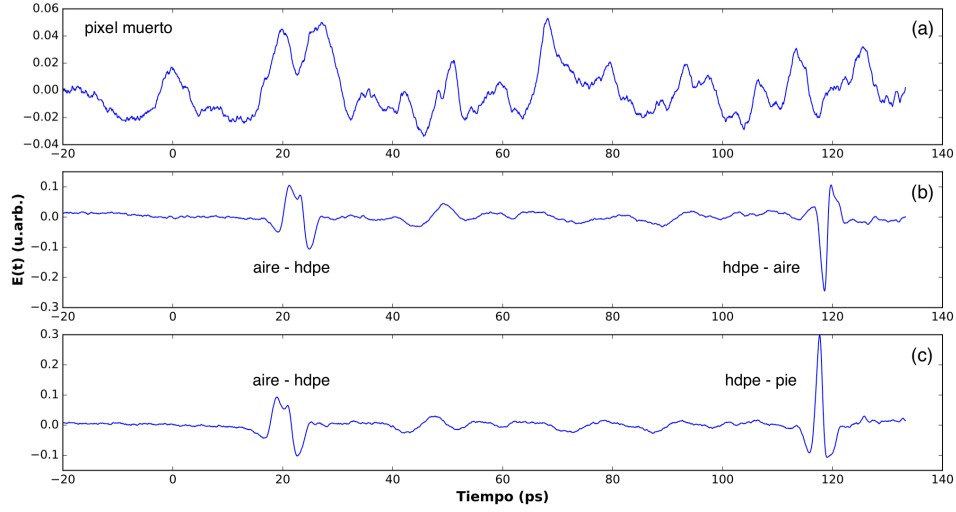


Figura 4.3: Señales obtenidas con el sistema THz-TDS en modo de reflexión. (a) Un pixel dañado no forma pulso, (b) pulsos de referencia (aire-hdpe) y muestra (hdpe-aire, aire sobre la ventana de medición) y (c) pulsos de referencia (aire-hdpe) y muestra (hdpe-pie, planta del pie sobre ventana de medición).

reflejado en la primera interface (aire - polietileno) y el campo eléctrico saliente es el pulso proveniente de la muestra que se debe a al reflexión en la interface polietileno - pie. Definimos, entonces, la función de transferencia experimental como la razón entre la amplitud del campo eléctrico de la muestra y la amplitud del campo eléctrico de referencia

$$H_{\text{exp}}(\omega) = \frac{\xi_{\text{sam}}(\omega)}{\xi_{\text{ref}}(\omega)}. \quad (4.2)$$

Teóricamente, tanto el campo eléctrico incidente como el saliente pueden ser descritos por medio de los coeficientes de Fresnel de las interfases. Consideremos la Figura 4.4 para realizar el análisis empírico de la función de transferencia teórica.

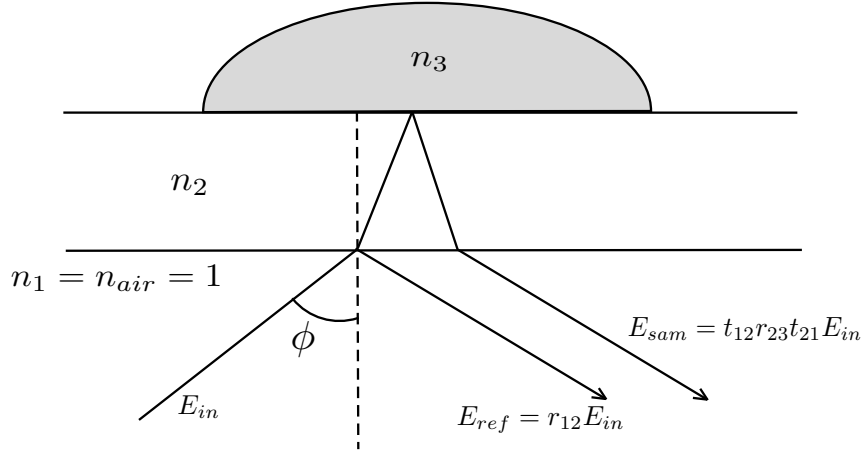


Figura 4.4: Propagación del pulso en geometría de reflexión

Tenemos, entonces

$$\xi_{\text{ref}}(\omega) = \xi_{\text{in}}(\omega) r_{12}(\omega), \quad (4.3)$$

$$\xi_{\text{sam}}(\omega) = \xi_{\text{in}}(\omega) t_{12}(\omega) r_{23}(\omega) t_{21}(\omega), \quad (4.4)$$

y la función de transferencia teórica queda como

$$H_{\text{teo}}(\omega) = \frac{\xi_{\text{sam}}(\omega)}{\xi_{\text{ref}}(\omega)} = \frac{\xi_{\text{in}}(\omega) t_{12}(\omega) r_{23}(\omega) t_{21}(\omega)}{\xi_{\text{in}}(\omega) r_{12}(\omega)} = \frac{t_{12}(\omega) r_{23}(\omega) t_{21}(\omega)}{r_{12}(\omega)}. \quad (4.5)$$

Los coeficientes de reflexión y transmisión están determinados por el índice de refracción de los medios por los que se propaga la radiación y por el ángulo con el que incide en ellos. De estos, únicamente r_{23} depende del índice de refracción de la muestra que a su vez depende del grado de hidratación.

4.2.1. Factor de calibración

En geometría de reflexión se debe considerar que el pulso de la muestra se encuentra desplazado (geoméricamente) con respecto al pulso de referencia, Figura 4.4. Peter Uhd Jepsen et al. [75] compensaron empíricamente este desplazamiento

añadiendo un factor de calibración, A_{cal} , a la señal de la muestra

$$H_{\text{teo}}(\omega) = \frac{r_{23,\text{sam}}(\omega)t_{12}(\omega)t_{21}(\omega)}{r_{12}(\omega)}A_{\text{cal}}(\omega). \quad (4.6)$$

Este factor de calibración se determina realizando una medición aire - polietileno - aire, es decir sin muestra sobre la ventana. Siendo

$$A_{\text{cal}}(\omega) = \frac{\xi_{\text{air}}(\omega)}{\xi_{\text{ref}}(\omega)} \frac{r_{12}(\omega)}{r_{23,\text{air}}(\omega)t_{12}(\omega)t_{21}(\omega)}, \quad (4.7)$$

donde

$$\frac{\xi_{\text{air}}(\omega)}{\xi_{\text{ref}}(\omega)} = H_{\text{air}}(\omega) \quad (4.8)$$

es la función de transferencia experimental del aire.

Reinsertando $A_{\text{cal}}(\omega)$ en 4.6, la función de transferencia teórica queda como

$$H_{\text{teo}}(\omega) = \frac{r_{23,\text{sam}}(\omega)t_{12}(\omega)t_{21}(\omega)}{r_{12}(\omega)} \frac{r_{12}(\omega)}{r_{23,\text{air}}(\omega)t_{12}(\omega)t_{21}(\omega)} \frac{\xi_{\text{air}}(\omega)}{\xi_{\text{ref}}(\omega)} = \frac{r_{23,\text{sam}}(\omega)}{r_{23,\text{air}}} H_{\text{air}}(\omega) \quad (4.9)$$

donde $r_{23,\text{sam}}(\omega)$ es el coeficiente de reflexión cuando $n_3(\omega)$ es el índice de refracción de la muestra y $r_{23,\text{air}}$ corresponde a $n_3 = n_{\text{aire}}$.

Por último, de acuerdo a la polarización de la radiación incidente, se insertan los coeficientes de Fresnel correspondientes. Típicamente, los emisores de THz como las antenas fotoconductoras, generan radiación linealmente polarizada. La geometría dentro del sistema THz-TDS empleado en este estudio genera radiación polarizada perpendicularmente con respecto al plano de incidencia. Para esta polarización en particular, los coeficientes de transmisión y reflexión en función del ángulo de

incidencia ϕ se definen como

$$r_{12}^{\perp} = \frac{\cos\phi - \sqrt{n_2^2 - \sin^2\phi}}{\cos\phi + \sqrt{n_2^2 - \sin^2\phi}}, \quad (4.10)$$

$$t_{12}^{\perp} = \frac{2\cos\phi}{\cos\phi + n_2\sqrt{1 - \sin^2\phi/n_2^2}}, \quad (4.11)$$

$$t_{21}^{\perp} = \frac{2n_2\sqrt{1 - \sin^2\phi/n_2^2}}{\cos\phi + n_2\sqrt{1 - \sin^2\phi/n_2^2}}, \quad (4.12)$$

$$r_{23}^{\perp} = \frac{\sqrt{n_2^2 - \sin^2\phi} - \sqrt{n_3^2 - \sin^2\phi}}{\sqrt{n_2^2 - \sin^2\phi} + \sqrt{n_3^2 - \sin^2\phi}}. \quad (4.13)$$

los cuales pueden ser reemplazados en la expresión para función de transferencia.

Ahora, conociendo el factor de calibración que se debe considerar para espectroscopia en reflexión y recordando la expresión para la función dieléctrica de la piel humana desarrollada por teoría de medio efectivo en el capítulo anterior, podemos continuar con el análisis de este estudio. El índice de refracción complejo de la piel se determina empleando 3.1 y $n = \sqrt{\varepsilon}$, entonces

$$n_{\text{piel}}(\omega) = \left(\eta_a \sqrt[3]{\varepsilon_w(\omega)} + (1 - \eta_a) \sqrt[3]{\varepsilon_s(\omega)} \right)^{3/2}. \quad (4.14)$$

Tomando en cuenta el factor de calibración, consideramos la función de transferencia teórica dada por 4.9, donde $r_{23,\text{air}}$ y $r_{23,\text{sam}}$ son los coeficientes de reflexión para las interfaces polietileno - aire y polietileno - muestra, respectivamente. Insertando $n_2 = n_{\text{HDPE}}$, $n_{3,\text{air}} = n_{\text{aire}} = 1$ y $n_{3,\text{sam}} = n_{\text{piel}}$ en 4.13 tenemos las expresiones para cada coeficiente de reflexión

$$r_{23,\text{air}} = r_{\text{air}} = \frac{\sqrt{n_{\text{HDPE}}^2 - \sin^2\phi} - \sqrt{1 - \sin^2\phi}}{\sqrt{n_{\text{HDPE}}^2 - \sin^2\phi} + \sqrt{1 - \sin^2\phi}}, \quad (4.15)$$

$$r_{23,\text{sam}}(\omega) = r_{\text{sam}}(\omega) = \frac{\sqrt{n_{\text{HDPE}}^2 - \sin^2 \phi} - \sqrt{n_{\text{piel}}(\omega)^2 - \sin^2 \phi}}{\sqrt{n_{\text{HDPE}}^2 - \sin^2 \phi} + \sqrt{n_{\text{piel}}(\omega)^2 - \sin^2 \phi}}, \quad (4.16)$$

donde $\phi = 12.5$ es el ángulo de incidencia dado por la inclinación del emisor y $n_{\text{HDPE}} = 1.541$ es el índice de refracción del polietileno, material del cual está compuesta la ventana de medición.

Luego, usando 4.14 en 4.16, la expresión para la función de transferencia teórica queda como

$$H_{\text{teo}}(\omega, \eta_a) = \frac{1}{r_{\text{air}}} \frac{\sqrt{n_{\text{HDPE}}^2 - \sin^2 \phi} - \sqrt{\left(\eta_a \sqrt[3]{\varepsilon_w(\omega)} + (1 - \eta_a) \sqrt[3]{\varepsilon_s(\omega)}\right)^3 - \sin^2 \phi}}{\sqrt{n_{\text{HDPE}}^2 - \sin^2 \phi} + \sqrt{\left(\eta_a \sqrt[3]{\varepsilon_w(\omega)} + (1 - \eta_a) \sqrt[3]{\varepsilon_s(\omega)}\right)^3 - \sin^2 \phi}} H_{\text{air}}(\omega), \quad (4.17)$$

donde para cada valor de fracción volumétrica del agua, η_a , obtenemos una curva de función de transferencia teórica distinta. Para determinar la cantidad de agua en un punto de medición podemos comparar la función de transferencia experimental obtenida de la señal con un conjunto de curvas de función de transferencia teórica y por medio de ajuste por mínimos cuadrados encontramos la fracción volumétrica de agua en cada medición experimental. En la Figura 4.5 se observa la función de transferencia experimental y las curvas de función de transferencia teórica para ciertas fracciones volumétricas de agua, con el fin de ilustrar este procedimiento. En la práctica, las curvas de transferencia teórica fueron calculadas para porcentajes de agua de 0% a 100% con pasos de 1%. Lo cual permite un mejor ajuste de la función de transferencia experimental. Los resultados obtenidos con el análisis numérico y estadístico de los datos se muestran en el capítulo siguiente.

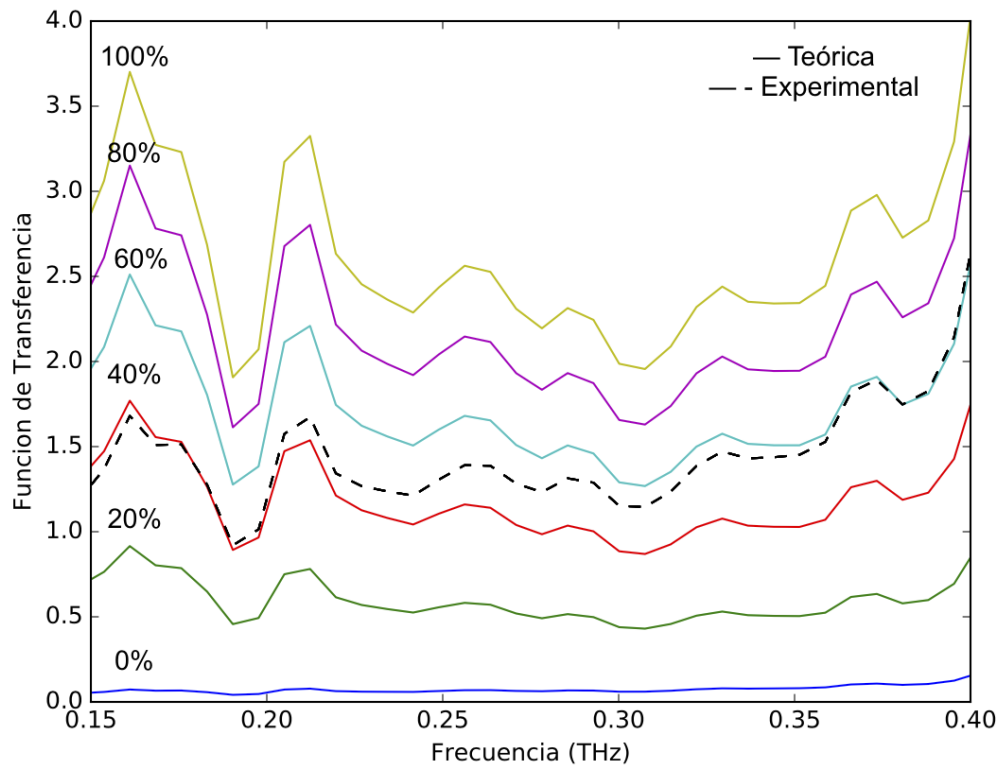


Figura 4.5: Función de transferencia. La cantidad de agua en cada señal se determina comparando la función de transferencia experimental con un conjunto de curvas de función de transferencia teórica, cada una con distinto porcentaje de agua. Se ilustran las curvas para valores de agua de 0% a 100% con variaciones de 20%.

Capítulo 5

Resultados

Se presentan los resultados obtenidos de las mediciones experimentales realizadas en este trabajo. Se tomaron imágenes espectroscópicas de terahertz de la planta del pie de 33 voluntarios no diabéticos y 38 pacientes diabéticos. Las imágenes de terahertz fueron procesadas para comparar la reflectancia experimental con el modelo teórico y determinar por ajuste de mínimos cuadrados el grado de hidratación en la planta de pie de cada voluntario.

5.1. Imágenes espectroscópicas de terahertz de la planta del pie

Las imágenes espectroscópicas de terahertz fueron obtenidas escaneando el pie derecho de cada voluntario con el sistema THz-TDS en modo de reflexión. Se obtuvieron 33 imágenes del grupo control y 38 de pacientes diabéticos. Cada una de las imágenes fue procesada para obtener el porcentaje de humedad en cada punto de medición. Antes de este procesamiento se hizo una *limpieza* de cada imagen, es decir, se eliminaron los píxeles ajenos a la planta del pie.

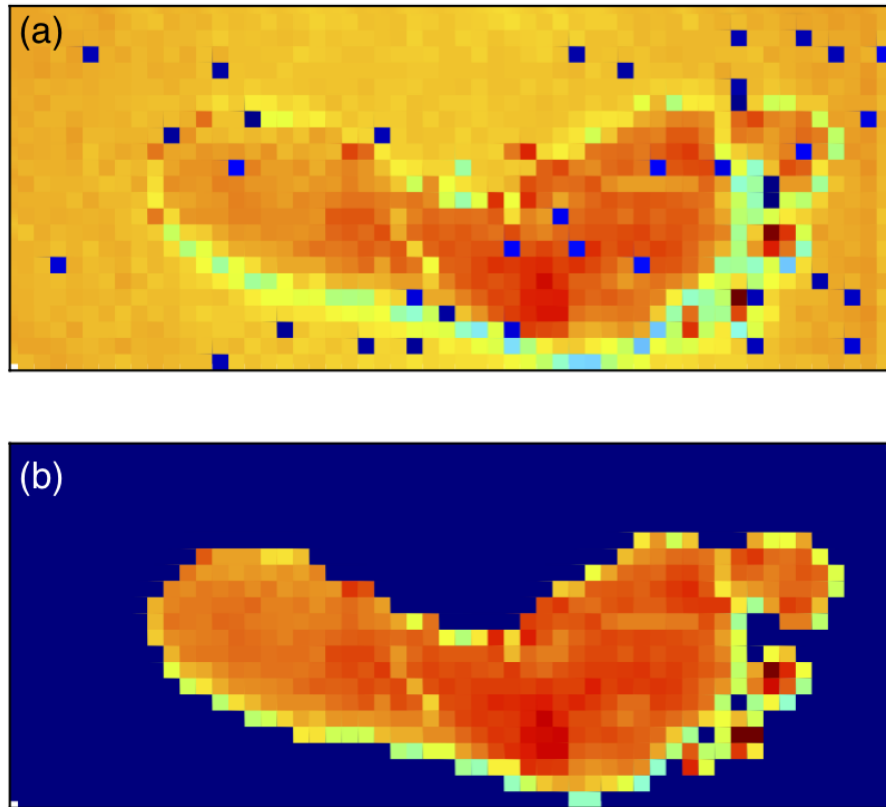


Figura 5.1: Imágenes espectroscópicas de terahertz de la planta del pie. (a) Escaneo realizado sobre toda la ventana de medición. (b) Imagen de la planta del pie después del procesamiento de *limpieza*.

La Figura 5.1 muestra la imagen original de la planta de pie y la imagen resultante de este primer procesamiento. Al realizar este procedimiento se descartaron varias imágenes debido a que al realizar la medición el escaneo no se completó dejando inconclusas regiones del pie importantes para nuestro análisis (el voluntario se movió impidiendo la formación de la planta del pie completa). Finalmente, se consideraron 21 imágenes del grupo control y 12 del grupo de diabéticos.

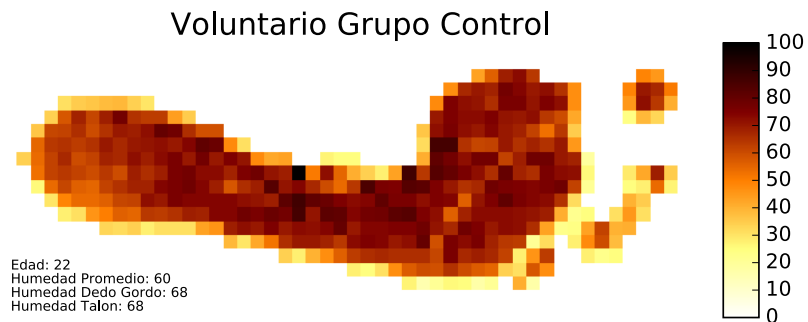


Figura 5.2: Imagen espectroscópica de terahertz de la planta del pie de voluntario sin diabetes. Se muestran porcentajes de humedad en distintas áreas del pie.

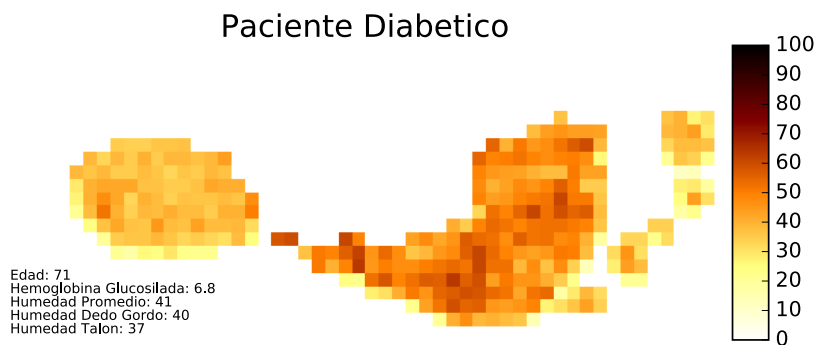


Figura 5.3: Imagen espectroscópica de terahertz de la planta del pie de paciente diabético. Se muestran porcentajes de humedad en distintas áreas del pie.

La cantidad de agua en cada pixel se obtuvo por medio de un ajuste por mínimos cuadrados entre la función de transferencia experimental y la teórica. Las imágenes de cada grupo de voluntarios fueron procesadas; en las Figuras 5.2 y 5.3 se pueden observar las imágenes con información de porcentaje de humedad en la planta del pie de un voluntario no diabético y uno diabético, respectivamente. Las imágenes muestran un mapa de color que indica el porcentaje de humedad en cada punto de la planta del pie, la humedad promedio y cantidad de agua en el centro del dedo gordo y centro del talón. En la imagen correspondiente al paciente diabético se agrega la información de su hemoglobina glucosilada.

En este par de figuras podemos notar diferencias significativas. En general, los diabéticos muestran una humedad promedio menor que los voluntarios sanos. Puesto que las regiones más afectadas en el pie diabético son los dedos y el talón, se obtuvo la cantidad de agua en el centro del dedo gordo y del talón. La información acerca del grado de hidratación en este par de zonas se extrae de la imagen de cada voluntario.

5.2. Análisis estadístico

Una vez procesadas todas las imágenes se analizaron las diferencias entre el grupo de control y los pacientes diabéticos. La distribución de los datos obtenidos del promedio de humedad en la planta del pie y cantidad de agua en el centro del dedo gordo y centro del talón se muestran en la Figura 5.4. Podemos notar que en cada gráfica los grupos se separan, siendo mayores los porcentajes de agua en cada una de las regiones de los voluntarios sanos. Esta discriminación es más notable considerando la humedad en el centro del dedo gordo.

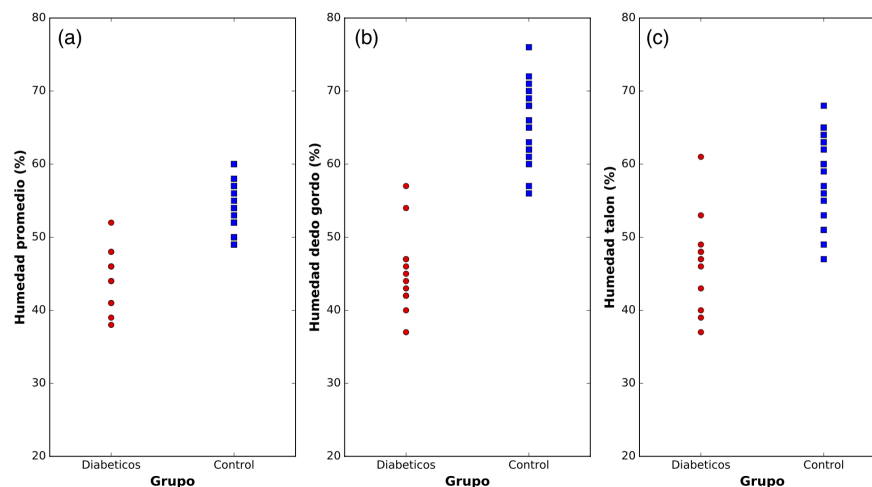


Figura 5.4: Distribución de datos del grado de hidratación en: (a) planta del pie (promedio), (b) centro del dedo gordo y (c) centro de talón en voluntarios diabéticos y no diabéticos.

5.2.1. Evaluación de pruebas diagnósticas

En medicina, para evaluar la capacidad de una prueba para establecer el diagnóstico de una enfermedad, se realizan diversos *estudios de pruebas diagnósticas*. En una primera etapa, para verificar si los resultados de la prueba son distintos en los pacientes con enfermedad que en las personas sanas, se compara el examen entre los dos grupos de individuos. Estos estudios se denominan *caso-control* y se realizan a través del diseño *clásico* de los estudios de pruebas diagnósticas [76]. Se selecciona la prueba a evaluar, especificándola lo más posible, de modo que sean conocidas las condiciones bajo las que se aplicó; se define un *estándar de referencia* que establezca el diagnóstico real del paciente y se aplican ambas pruebas a un conjunto de voluntarios sanos y enfermos. Una vez obtenidos los resultados de ambas pruebas, la que se desea evaluar y la de referencia, se realiza el análisis de datos con la ayuda de una tabla 2×2 o *tabla de contingencia*, la cual se construye como se indica en la Tabla 5.1.

Resultado prueba	Verdadero Diagnóstico	
	Enfermo	Sano
Positivo	Verdaderos positivos (VP)	Falsos positivos (FP)
Negativo	Falsos negativos (FN)	Verdaderos negativos (VN)

Tabla 5.1: Tabla 2×2 o tabla de contingencia para el estudio de pruebas diagnósticas.

Los valores de verdaderos positivos (VP) contemplan a las personas que presentan la enfermedad y dieron positivo en la prueba. Los falsos positivos (FP) a las personas sanas pero que la evaluación dio positiva. Los falsos negativos (FN) son enfermos con resultado negativo en la prueba y los verdaderos negativos (VN) son personas sanas cuyo resultado de la prueba fue negativo. Una buena metodología de diagnóstico espera una mayor concentración de datos para VP y VN. Es decir,

que las personas enfermas sean diagnosticadas positivo y las sanas, negativo. Los resultados de estos estudios se expresan con medidas de sensibilidad, especificidad, tasa de falsos positivos y razón de probabilidad (positiva y negativa) que se calculan a partir de las siguientes expresiones

$$\text{sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN}, \quad (5.1)$$

$$\text{especificidad} = \frac{VN}{VN + FP}, \quad (5.2)$$

$$\text{tasa de falsos positivos} = 1 - \text{especificidad}, \quad (5.3)$$

$$\text{razón de probabilidad positiva} = \frac{\text{sensibilidad}}{1 - \text{especificidad}}, \quad (5.4)$$

$$\text{razón de probabilidad negativa} = \frac{1 - \text{sensibilidad}}{\text{especificidad}}, \quad (5.5)$$

La sensibilidad indica la capacidad de la prueba para detectar la enfermedad en pacientes que la padecen, la especificidad indica la capacidad de la prueba de detectar la ausencia de enfermedad en personas sanas. En conjunto, este par de valores evalúan la prueba diagnóstica. La tasa de falsos positivos (FPR) nos muestra la proporción de casos negativos que la prueba detecta como positivos. La razón de probabilidad positiva (LP+) expresa cuántas veces más (o menos), es probable encontrar un resultado positivo de una prueba en personas enfermas, en comparación con las no enfermas. En cambio, la razón de probabilidad negativa (LR-), indica a qué punto una persona tiene más posibilidades de ser negativo, en realidad, si la prueba indica positivo [77].

Prueba:	Voluntario	
Humedad promedio < 50 %	Diabético	Sano
Positivo	VP = 11	FP = 6
Negativo	FN = 1	VN = 15

Tabla 5.2: Tabla 2x2 para la evaluación de pruebas diagnósticas. Prueba para diagnosticar pie diabético: humedad promedio < 50 %.

Prueba:	Voluntario	
Humedad dedo gordo < 60 %	Diabético	Sano
Positivo	VP = 12	FP = 4
Negativo	FN = 0	VN = 17

Tabla 5.3: Tabla 2x2 para la evaluación de pruebas diagnósticas. Prueba para diagnosticar pie diabético: humedad en centro del dedo gordo < 60 %.

Prueba:	Voluntario	
Humedad centro talón < 55 %	Diabético	Sano
Positivo	VP = 11	FP = 6
Negativo	FN = 1	VN = 15

Tabla 5.4: Tabla 2x2 para la evaluación de pruebas diagnósticas. Prueba para diagnosticar pie diabético: humedad en centro de talón < 55 %.

Para evaluar nuestra metodología de diagnóstico del pie diabético se realizó este estudio básico de pruebas diagnósticas considerando como test a evaluar: la humedad promedio en la planta del pie, la cantidad de agua en el centro de dedo gordo y el porcentaje de humedad en el centro de talón. Para cada uno de estos parámetros, se construyó una tabla 2x2 (Tablas 5.2 - 5.4) A partir de la información de las tablas de contingencia se calcularon las medidas de sensibilidad, especificidad, tasa de falsos positivos, razón de probabilidad positiva y razón de probabilidad negativa para cada prueba. Los resultados se presentan en la Tabla 5.5.

	Promedio	Dedo gordo	Talón
Sensibilidad	0.92 (92 %)	1 (100 %)	0.92 (92 %)
Especificidad	0.71 (71 %)	0.81 (81 %)	0.71 (71 %)
FPR	0.29	0.19	0.29
LP+	3.17	5.26	3.17
LP-	0.11	0	0.11

Tabla 5.5: Medidas de sensibilidad, especificidad, tasa de falsos positivos (FPR), razón de probabilidad positiva (LP+) y razón de probabilidad negativa (LP-) para la pruebas diagnósticas de humedad promedio, humedad en el centro del dedo gordo y humedad en el centro del talón.

En la Tabla 5.5 podemos ver que los valores de sensibilidad y especificidad para cada una de nuestras pruebas diagnósticas son alentadores para diagnosticar pie diabético. La sensibilidad, es decir, la capacidad de la prueba para diagnosticar positivo a un enfermo de diabetes, supera el 90 % en cada prueba. La especificidad, que indica ausencia de enfermedad en personas sanas, es de aproximadamente 70 y 80 %.

En la clínica, el diagnóstico del pie diabético se realiza a través de distintas técnicas las cuales fueron descritas en el Capítulo 2. En su mayoría, los valores de sensibilidad y especificidad de estas pruebas estándar son superados por las que se proponen en este trabajo. Además son pruebas subjetivas e indirectas. El ITB (índice tobillo - brazo) es un buen indicador de isquemia en la extremidad[78]. Sin embargo, hasta un 5 - 10 % de los pacientes con diabetes presentan esclerosis de Monckeberg (endurecimiento arterial causado por depósitos de calcio en las paredes de vasos sanguíneos). Esta circunstancia dará lugar a valores falsamente elevados debido a la falta de compresibilidad de los vasos en las zonas afectadas [79]. Otra de las limitaciones de la técnica es la presencia de lesiones en localizaciones que impidan un estudio adecuado (tibial, rodilla, etc.) [80].

Las pruebas diagnósticos que se presentan en este estudio superan las limitaciones de los métodos de diagnóstico estándar. El grado de deterioro del pie se puede ob-

servar directamente en la imagen espectroscópica de la planta del pie, sin recurrir a mediciones en otras áreas del cuerpo para determinar si las extremidades son bien irrigadas. Visualizando la imagen espectroscópica es posible, además, determinar regiones que presenten riesgo de ulceración debido a bajos niveles de hidratación. Los valores de sensibilidad y especificidad son comparables con los de las pruebas diagnósticas estándar. Podemos considerar entonces que la metodología empleada en este estudio es prometedora para el diagnóstico de pie diabético y la evaluación del grado de deterioro, especialmente si nos enfocamos en el grado de hidratación del centro del dedo gordo del paciente.

Capítulo 6

Conclusiones

En este trabajo se determinó la función dieléctrica de la piel humana deshidratada a bajas frecuencias de terahertz (0.4 - 0.9 THz) empleando un sistema THz-TDS en modo de transmisión. La parte real de la función dieléctrica de la piel deshidratada varía en un rango de 1.6 a 2.7, manteniéndose constante con la frecuencia. La parte imaginaria de la función dieléctrica de la piel deshidratada aumenta conforme se incrementa la frecuencia; para 0.4 THz presenta valores de 0.06 a 0.12, en 0.9 THz el rango es de 0.08 a 0.22.

La función dieléctrica de la piel deshidratada fue combinada con agua usando teoría de medio efectivo. Variando las fracciones volumétricas de cada compuesto se determinó la función dieléctrica de la piel humana a distintos grados de hidratación. El modelo de teoría de medio efectivo empleado es el de Landau - Lifshitz - Looyenga (LLL). La función dieléctrica del agua a frecuencias de terahertz se determina por el modelo doble de Debye. Los valores calculados en este estudio para función dieléctrica de la piel humana son válidos para frecuencias de 0.2 a 2 THz.

La técnica de formación de imágenes con pulsos de terahertz permite monitorear el grado de hidratación en el tejido. Se obtuvieron imágenes de la planta del pie de 38

voluntarios diabéticos y 33 voluntarios no diabéticos. A simple vista, las imágenes en terahertz muestran diferencias claras entre personas del grupo control (no diabéticos) y pacientes diabéticos. Para cuantificar estas diferencias, se determinó el porcentaje de humedad promedio y el porcentaje de humedad en dos regiones de la planta del pie (centro de dedo gordo y centro de talón). En general, los pacientes diabéticos presentan porcentajes de humedad menores a los de los voluntarios pertenecientes al grupo control (no diabéticos). La humedad promedio en la planta del pie de los diabéticos es de máximo 52 %, las personas no diabéticas presentan cantidades de agua de 50 % o más. De igual manera, el grado de hidratación en el centro del talón varía entre personas diabéticas y no diabéticas; en diabéticos podemos encontrar porcentajes de agua aproximados de 40 - 60 %, en el grupo control el rango es de 45 a 70 %. Es en el centro del dedo gordo donde la cantidad de agua nos permite discriminar entre voluntarios. Las personas diabéticas cuentan con porcentajes de humedad por debajo del 55 %, mientras que los voluntarios de control superan este porcentaje. Con esto, se evaluó la técnica de monitoreo de hidratación en la planta del pie por medio de formación de imágenes con pulsos de terahertz como prueba diagnóstica de pie diabético. Se obtuvieron los valores de sensibilidad y especificidad para tres pruebas distintas: humedad promedio menor a 50 %, humedad en el centro del dedo gordo menor a 60 % y humedad en el centro del talón menor a 55 % empleando la tabla 2x2 del estudio básico de pruebas diagnósticas. La prueba de humedad promedio y la de humedad en el centro del talón tienen sensibilidad de 92 % y especificidad de 71 %, la prueba de humedad en el centro del dedo gordo cuenta con sensibilidad del 100 % y especificidad de 81 %. Comparando con la sensibilidad y especificidad de los métodos de diagnóstico estándar (monofilamento de Semmens-Weinstein, diapasón de 128 Hz, radiografía, resonancia magnética e índice talón - brazo), la técnica de imágenes espectroscópicas de terahertz supera los va-

lores de confianza y las limitaciones que presentan las pruebas estándar (resultados subjetivos y radiación ionizante).

Además, la formación de imágenes de terahertz puede ser empleada como metodología para determinar directamente el grado de deterioro punto-a-punto de la planta del pie en pacientes diabéticos. En la imagen espectroscópica de la planta del pie de un paciente diabético es posible identificar regiones deshidratadas las cuales presentan un mayor riesgo de ulceración.

6.1. Trabajo a futuro

La prueba de diagnóstico presentada en este trabajo tenía como objetivo principal el evaluar técnicamente el aparato de medición, y por tanto no se siguió una metodología estricta para los estándares clínicos. Por ejemplo, la prueba estándar no se aplicó al grupo de control, la edad promedio de los voluntarios no diabéticos es menor que la de pacientes diabéticos, etcétera. Por ello los valores de sensibilidad y especificidad aquí reportados pueden ser mayores a los reales. Dicho esto, aunque no tengan un valor clínico formal, sí son indicadores del alentador desempeño de la prueba. Por tanto es imperativo que se realice un estudio clínico más amplio y riguroso en el futuro cercano para dar validez a este método como prueba clínica de diagnóstico de pie diabético. Para ello se sugiere usar una combinación de monofilamento e índice talón - brazo como estándar de oro.

Bibliografía

- [1] World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases. *Geneva*, 2014.
- [2] World Health Organization. Global health estimates: Deaths by cause, age, sex and country, 2000-2012. *Geneva*, 2014.
- [3] A. Arredondo and E. de Icaza. Financial requirements for the treatment of diabetes in latin america: implications for the health system and for patients un méxico. *Diabetologia*, 52, 2009.
- [4] Instituto Nacional de Salud Pública. Diabetes en méxico.
- [5] Mathers C.D. and Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, 2006.
- [6] MD Flynn and JE Tooke. Microcirculation and the diabetic foot. *Vasc Med Rev*, 1:121–138, 1990.
- [7] J. Marinello, J.L. Lanes, and J.R. Escudero. 1 consenso de la sociedad española de angiología y cirugía vascular sobre el pie diabético. *Angiología*, 1997.
- [8] Y.S. Lee. *Principles of Terahertz Science and Technology*. Springer, 2010.
- [9] DH Auston and MC Nuss. Electrooptic generation and detection of femtosecond electrical transients. *IEEE J. Quantum Electron*, 24:184–197, 1988.

- [10] M Bass, PA Franken, JF Ward, and G Weinreich. Optical rectification. *Physical Review Letters*, 9:446–448, 1962.
- [11] Orazio Svelto and David C Hanna. *Principles of lasers*. Springer, 1998.
- [12] Ho-Jin Song and Tadao Nagatsuma. *Handbook of Terahertz Technologies. Devices and Applications*. Pan Santford Publishing, 2015.
- [13] John F Federici, Brian Schulkin, Feng Huang, Dale Gary, Robert Barat, Filipe Oliveira, and David Zimdars. Thz imaging and sensing for security applications, explosives, weapons and drugs. *Semiconductor Science and Technology*, 20(7):S266, 2005.
- [14] Wenhui Fan. Broadband terahertz spectroscopy. *Chinese Optics Letters*, 9(11):110008, 2011.
- [15] AurRle JL Adam, Paul Planken, Sabrina Meloni, and Joris Dik. Terahertz imaging of hidden paint layers on canvas. *Optics Express*, 17(5):3407–3416, 2009.
- [16] JB Jackson, M Mourou, JF Whitaker, IN Duling III, SL Williamson, M Menu, and GA Mourou. Terahertz imaging for non-destructive evaluation of mural paintings. *Optics Communications*, 281(4):527–532, 2008.
- [17] Kaori Fukunaga and Marcello Picollo. *Terahertz Spectroscopy and Imaging*, chapter Characterisation of works of art, pages 521–538. Springer, 2013.
- [18] AA Covarrubias, E Castro-Camus, and M Palomar. Leaf water dynamics of arabis thaliana monitored in-vivo using terahertz time-domain spectroscopy. *Scientific reports*, 3(2910), 2013.

- [19] R Gente, N Born, N VoB, W Sannemann, J León, M Koch, and E Castro-Camus. Determination of leaf water content from terahertz time-domain spectroscopic data. *J Infrared Milli Terahz Waves*, 34:316–323, 2013.
- [20] AI Hernández-Serrano, SC Corzo-García, E García-Sánchez, M Alfaro, and E Castro-Camus. Quality control of leather by terahertz time domain spectroscopy. *Applied Optics*, 53(33):7872–7876, 2014.
- [21] Nicholas Karpowicz, Hua Zhong, Cunlin Zhang, Kuang-I Lin, Jenn-Shyong Hwang, Jinghou Xu, and X-C Zhang. Compact continuous-wave subterahertz system for inspection applications. *Applied physics letters*, 86(5), 2005.
- [22] Susan L. Dexheimer. *Terahertz Spectroscopy. Principles and Applications*. Taylor and Francis Group, 2008.
- [23] AJ Fitzgerald, E Berry, and NN Zinov’ev et al. Catalogue of human tissue optical properties at terahertz frequencies. *J. Biol. Phys.*, 29(2):123–128, 2003.
- [24] Zachary D. Taylor, Rahul S. Singh, David B. Bennett, Priyamvada Tewari, Colin P. Kealey, Neha Bajwa, Martin O. Culjat, Alexander Stojadinovic, Hua Lee, Jean-Pierre Hubschman, Elliot R. Brown, and Warren S. Grundfest. Thz medical imaging: in vivo hydration sensing. *IEEE Transactions on Terahertz Science and Technology*, 1(1), 2011.
- [25] Joon Koo Han. *Converge of Terahertz Sciences in Biomedical Systems*, chapter Terahertz Medical Imaging. Springer, 2012.
- [26] DM Mittleman, M Gupta, R Neelamani, RG Baraniuk, JV Rudd, and M Koch. Recent advances in terahertz imaging. *Applied Physics B: Lasers and Optics*, 68:1085–1094, 1999.

- [27] RM Woodward, VP Wallace, BE Cole, RJ Pye, DD Arnone, EH Linfield, and M Pepper. Terahertz pulse imaging in reflection geometry of human skin cancer and skin tissue. *Physics in Medicine and Biology*, 47, 2002.
- [28] E Pickwell, BE Cole, AJ Fitzgerald, M Pepper, and VP Wallace. In vivo study of human skin using pulsed terahertz radiation. *Physics in Medicine and Biology*, 49, 2004.
- [29] RM Woodward, VP Wallace, DD Arnone, EH Linfield, and M Pepper. Terahertz pulsed imaging of skin cancer in the time and frequency domain. *Journal of Biological Physics*, 29:257–261, 2003.
- [30] Seung Jae Oh, Yong-Min Huh, Jin-Suck Suh, Jihye Choi, Seungjoo Haam, and Joo-Hiuk Son. Cancer diagnosis by terahertz molecular imaging technique. *J Infrared Milli Terahz Waves*, 33:74–81, 2012.
- [31] RM Woodward, VP Wallace, RJ Pye, BE Cole, DD Arnone, EH Linfield, and M Pepper. Terahertz pulse imaging of ex vivo basal cell carcinoma. *J. Invest. Dermatol.*, 120:72–78, 2003.
- [32] AJ Fitzgerald, VP Wallace, and M Jimenez-Linan et al. Terahertz pulsed imaging of human breast tumors. *Radiology*, 239(2):533–540, 2006.
- [33] E Pickwell and VP Wallace. Biomedical applications of terahertz technology. *J. Phys. D Appl. Phys.*, 39(17):R301–R310, 2006.
- [34] ZD Taylor, RS Singh, and MO Culjat et al. Reflective terahertz imaging of porcine skin burns. *Optical Letters*, 33(11):1258–1260, 2008.
- [35] TP, JY Suen, ZD Taylor, WS Grundfest, H Lee, ER Brown, MO Culjat, and RS Singh, editors. *Towards medical terahertz sensing of skin hydration*, 2009.

- [36] DB Bennett, W Li, ZD Taylor, WS Grundfest, and ER Brown. Stratified media model for terahertz reflectometry of the skin. *IEEE Sensors J.*, 11:1530–437X, 2010.
- [37] DB Bennett, ZD Taylor, D Sassoon, P Tewari, RD Johnson, R Singh, MO Culjat, J-P Hubschmann, and WS Grundfest. Terahertz sensing in corneal tissues. *J. Biomed. Opt.*, 16:8, 2010.
- [38] World Health Organization. Definition, diagnosis and classifications of diabetes mellitus and its complications: Diagnosis and classifications of diabetes mellitus. *Geneva*, 1999.
- [39] Morrish N.J., Wang S.L., Stevens L.K., Fuller J.H., and Keen H. Mortality and causes of death in the who multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia*, 2001.
- [40] World Health Organization. Global data on visual impairments. *Geneva*, 2012.
- [41] Snell. *Neuroanatomía Clínica*. Sexta Edición. Editorial Médica Panamericana, 2015.
- [42] Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, Joseph Jankovic, and John C. Mazziotta. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. Elsevier Saunders, sixth edition, 2012.
- [43] Y. Hatary. *Diabetic peripheral neuropathy*. *Annals of Internal Medicine Journal*, 1987.
- [44] M.J. Young, J.L. Breddy, A. Veves, and A.J.M. Boulton. The prediction of neuropathic foot ulceration using vibration perception thresholds. *Diabetes Care*, 17:557–561, 1994.

- [45] Andrew I. Schafer Lee Goldman. *Goldman's Cecil Medicine*. Elsevier Saunders, 24th edition edition, 2011.
- [46] D.A. Greene, S.A. Lattimer, and A.A.F. Sima. *Pathophysiology of diabetic neuropathy*. Elsevier, 1990.
- [47] A.J.M. Boulton. Peripheral neuropathy and diabetic foot. *The foot*, 2:67–72, 1992.
- [48] Consenso de la sociedad española de angiología y cirugía vascular, junio 1997.
- [49] P. Laing. The development and complications of diabetic foot ulcers. *The American Journal of Surgery*, 176:11–19, 1998.
- [50] Servicio de Cirugía General. *Diagnóstico y tratamiento del pie diabético, úlceras por presión y úlceras venosas*. Servicio Andaluz de Salud, 2006.
- [51] American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2003. *Diabetes Care*, 26:78–79, 2003.
- [52] E. Cuenca. Curso de educación terapéutica en diabetes. In *Federación Española de Asociaciones de Educadores en Diabetes*, 2003.
- [53] F.W. Wagner. The dysvascular foot, a system for diagnostic and treatment. *Foot Ankle*, 2:62–122, 1981.
- [54] J. Marinello, L. Roma, and P. Carreño. Tratado del pie diabético, 2000.
- [55] Whelan JF, Barry MH, and Moir JD. Color flow doppler ultrasonography: comparison with peripheral arteriography for the investigation of peripheral vascular disease. *Journal of Clinical Ultrasound*, 20:369–374, 1992.

- [56] KA McIntosh, KB Nichols, S Verghese, and ER Brown. Investigation of ultrashort photocarrier relaxation times in low-temperature-grown gaas. *Applied physics letters*, 70(3):354–356, 1997.
- [57] John David Jackson. *Classical Electrodynamics*. Wiley, third edition, 1999.
- [58] A. Yariv and P. Yeh. *Optical waves in crystals: Propagation and control of laser radiation*. Wiley inter-science, 2003.
- [59] Teresa Fortoul. *Histología y biología celular*. McGraw Hill, segunda edition, 2010.
- [60] Academia de Ciencias Morfológicas. *Manual de Prácticas de Laboratorio*. Universidad Autónoma de Zacatecas, second edition.
- [61] Seong Jin Jo and Oh Sang Kwon. *Converge of Terahertz Sciences in Biomedical Systems*, chapter Structure and Function of Skin: The Application of THz Radiation in Dermatology. Springer, 2012.
- [62] Ibtissam Echchgadda, Jessica A Grundt, Melissa Tarango, Bennett L Ibey, Thomas Tongue, Min Liang, Hao Xin, and Gerald J Wilmink. Using a portable terahertz spectrometer to measure the optical properties of in vivo human skin. *Journal of Biomedical Optics*, 18(12), 2013.
- [63] RR Warner, MC Myers, and DA Taylor. Electron probe analysis of human skin: Determination of the water concentration profile. *J. Invest. Dermatol.*, 90:218–224, 1988.
- [64] F Mirrashed and JC Sharp. In vivo morphological characterisation of skin by mri micro imaging methods. *Ski. Res. Technol.*, 10(3):149–160, 2004.

- [65] S Richard et al. Characterization of the skin in vivo by high resolution magnetic resonance imaging: water behaviour and age-related effects. *J. Invest. Dermatol.*, 100(5):705–709, 1993.
- [66] Hans J. Liebe, George A. Hufford, and Takeshi Manabe. A model for the complex permittivity of water at frequencies below 1 thz. *International Journal of Infrared and Millimeter Waves*, 12(7):659–675, 1991.
- [67] E Pickwell-MacPherson and VP Wallace. Terahertz pulsed imaging-a potential medical imaging modality? *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 6(2):128–134, 2009.
- [68] Hai-Bo Liu and Xi-Cheng Zhang. *Terahertz Frequency Detection and Identification of Materials and Objects*, chapter Terahertz spectroscopy for explosive, pharmaceutical, and biological sensing applications. Springer, 2007.
- [69] XC Zeng, DJ Bergman, PM Hui, and D Stroud. Effective-medium theory for weakly nonlinear composites. *Physical Review B*, 38(15):10970, 1988.
- [70] Maik Scheller, Christian Jansed, and Martin Koch. *Recent Optical and Photonic Technologies*, chapter Applications of Effective Medium Theories in the Terahertz Regime. InTech, 2010.
- [71] John F Federici. Review of moisture and liquid detection and mapping using terahertz imaging. *J Infrared Milli Terahz Waves*, 33:97–126, 2012.
- [72] Stuart O. Nelson. Density-permittivity relationships for powdered and granular materials. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, 54(5), 2005.

- [73] Maik Scheller, Steffen Wietzke, Christian Jansed, and Martin Koch. Modelling heterogeneous dielectric mixtures in the terahertz regime: a quasi-static effective medium theory. *J. Phys. D Appl. Phys.*, 42, 2009.
- [74] C Jördens, M Scheller, B Breitenstein, D Selmar, and M Koch. Evaluation of leaf water status by means of permittivity at terahertz frequencies. *J. Biol. Phys.*, 35, 2009.
- [75] Peter Uhd Jepsen, Uffe Møller, and Hannes Merbold. Investigation of aqueous alcohol and sugar solutions with reflection terahertz time-domain spectroscopy. *Optics Express*, 15(22), 2007.
- [76] Miguel Araujo Alonso. Estudios sobre el diagnóstico de las enfermedades. *Introducción a la Medicina Basada en Evidencias y a la Investigación Clínica*, 11(07), 2011.
- [77] Juan José García García. Significado y empleo de la razón de probabilidades en la práctica clínica. *Revista Mexicana de Pediatría*, 67(4):188–191, 2000.
- [78] Pecoraro RE, Ahroni JH, Boyko JE, and Stensel VL. Chronology and determinants of tissue repair in diabetic lower-extremity ulcers. *Diabetes*, 40:1305–1313, 1991.
- [79] Raines JK, Darling RC, Buth J, Brewster DC, and Austen WC. Vascular laboratory criteria for the management of peripheral vascular disease of the lower extremities. *Surgery*, 79:21–29, 1976.
- [80] Josep Guindo, María Dolores Martínez-Ruiz, Gabriel Gusi, Jordi Punti, Patricia Bermúdez, and Antoni Martínez-Rubio. Métodos diagnósticos de la enfermedad arterial periférica. importancia del índice tobillo-brazo como técnica de criba. *Revista Española de Cardiología*, 09(Supl.D):11–17, 2009.