

Análisis de Tejidos mediante Tomografía Fotoacústica e IA: Un Enfoque en la Artritis Reumatoide

Eduardo Santos Mena

27 de junio de 2024

Resumen

Este estudio propone el desarrollo de un sistema compuesto de tomografía fotoacústica (PAT) integrado con técnicas de deep learning (DL) para aplicaciones biomédicas. El proyecto abarca la optimización de un sistema PAT propio, incluyendo el diseño de hardware y la implementación de algoritmos de reconstrucción, complementado con el uso sinérgico de bases de datos abiertas. Se implementarán técnicas de deep learning, incluyendo redes neuronales convolucionales (CNN) para la reconstrucción de imágenes, segmentación y clasificación de características patológicas. El aprendizaje por transferencia y los modelos generativos adversarios (GANs) se utilizarán para mejorar la calidad de imagen y superar limitaciones de datos. Como caso de estudio, el sistema se aplicará a la detección temprana de artritis reumatoide (AR) subclínica, un desafío persistente en reumatología debido a la dificultad de medir biomarcadores de forma no invasiva. La hipótesis es que el desarrollo de un sistema PAT optimizado, integrado con técnicas avanzadas de deep learning, permitirá una mejora significativa en la resolución espacial, profundidad de penetración y sensibilidad para la detección de biomarcadores específicos. Esta innovación promete superar las limitaciones actuales de las modalidades de imagen convencionales, ofreciendo una visualización no invasiva y de alta precisión de cambios tisulares microscópicos. El enfoque propuesto no solo potenciará la detección temprana de AR, sino que también busca establecer un nuevo paradigma en el campo de la fotoacústica al integrar modelos de DL en el estado del arte tanto en la reconstrucción como en la caracterización, con potencial aplicación en una amplia gama de condiciones médicas que requieren diagnóstico precoz y monitorización precisa en la progresión de la enfermedad.

Índice

1. Introducción	4
1.1. Contexto y Relevancia	4
1.2. Motivación	4
1.3. Tomografía Fotoacústica	5
1.3.1. Principios y Componentes de la Tomografía Fotoacústica	5
1.3.2. Procesamiento en la Reconstrucción de Imágenes PAT	6
1.3.3. Aplicaciones del PAT en Artritis Reumatoide	6
1.4. Aplicación del Deep Learning en la Detección de Artritis Reumatoide . .	7
1.4.1. Transferencia de Aprendizaje	7
1.4.2. Aumento de Datos	7
1.4.3. Tipos de Tareas y Usos en Biomedicina	8
1.4.4. Aplicaciones Específicas en Biomedicina	8
2. Estado del Arte	8
3. Planteamiento del Problema	8
3.1. Desarrollo de un Sistema PAT Optimizado	9
3.2. Integración con Aprendizaje Profundo	9
3.3. Validación Pre-Clínica	10
3.4. Enfoque Propuesto	10
4. Justificación	10
5. Objetivos	11
5.1. Objetivo General	11
5.2. Objetivos Específicos	11
6. Hipótesis	12
7. Marco Teórico Ampliado	12
7.1. Principios Físicos Avanzados de la Tomografía Fotoacústica (PAT)	12
7.1.1. Propiedades Ópticas de los Tejidos	12
7.1.2. Régimen Termodinámico y Confinamiento	13
7.1.3. Generación de Señal Fotoacústica No Lineal	13
7.1.4. Propagación Acústica en Medios Heterogéneos	13
7.1.5. Efectos de Difracción y Límite de Resolución	14
7.1.6. 9. Efectos de Atenuación Acústica	14
7.1.7. Reconstrucción de Imágenes y Transformada Inversa	14

7.1.8.	11. Análisis Espectral en PAT	14
7.2.	Avances Recientes en Tecnología PAT	15
7.2.1.	Mejoras en el Rendimiento	15
7.3.	Deep Learning en Imagen Médica	16
7.3.1.	Fundamentos del Deep Learning	16
7.3.2.	Aplicaciones en Imagen Médica	17
7.3.3.	Integración con Tomografía Fotoacústica	17
7.3.4.	Desafíos y Perspectivas Futuras	18
7.4.	Artritis Reumatoide como Caso de Estudio	18
8.	Metodología	19
8.1.	Construcción de Prototipo de Tomógrafo Fotoacústico Local	19
8.1.1.	Recopilación y Procesamiento de Datos Acústicos	19
8.1.2.	Acceso, Preparación y Análisis de Bases de Datos Abiertas	19
8.1.3.	Desarrollo y Entrenamiento de Algoritmos de Aprendizaje Profundo	20
8.1.4.	Validación y Optimización de los Modelos de Aprendizaje Profundo	20
8.1.5.	Implementación y Evaluación del Sistema de Tomografía Fotoacústica	20
9.	Recursos	21
10.	Cronograma	23

1 Introducción

1.1 Contexto y Relevancia

La tomografía fotoacústica (PAT) se ha establecido como una modalidad de imagen biomédica innovadora, que integra principios ópticos y acústicos para proporcionar información estructural y funcional de los tejidos biológicos. Esta técnica se distingue por su capacidad de generar imágenes de alta resolución y alto contraste de estructuras internas, superando algunas limitaciones de las modalidades de imagen convencionales.

La relevancia de la PAT en el campo biomédico es significativa y multifacética. En oncología, la PAT permite la visualización detallada de la morfología tumoral y la vascularización asociada [1]. En cardiología, facilita la evaluación de la estructura y función vascular con una precisión notable [2]. En neurociencias, la PAT ofrece la posibilidad de mapear la actividad cerebral con alta resolución espacial y temporal [3].

Una característica distintiva de la PAT es su capacidad para proporcionar información desde el nivel molecular hasta el anatómico sin el uso de radiación ionizante. Esta propiedad no solo amplía el espectro de aplicaciones clínicas seguras y repetibles, sino que también abre nuevas vías para la investigación longitudinal en modelos pre-clínicos, fundamentales para el avance en la comprensión de procesos patológicos y el desarrollo de terapias innovadoras.

1.2 Motivación

La necesidad de metodologías de diagnóstico más precisas y menos invasivas está impulsando una evolución continua en las técnicas de imagen biomédica. A pesar de los avances significativos en modalidades como la resonancia magnética (RM) y la tomografía computarizada (TC), persisten desafíos en la detección temprana y la caracterización detallada de alteraciones tisulares sutiles, particularmente en las etapas iniciales de enfermedades como la artritis reumatoide (AR).

La tomografía fotoacústica, basada en el efecto fotoacústico, se presenta como una solución potencial a estas limitaciones. La conversión de energía lumínica en ondas acústicas dentro de los tejidos proporciona un mecanismo para capturar tanto la absorción óptica como las propiedades mecánicas de los tejidos, ofreciendo información biofísica complementaria a las modalidades de imagen existentes.

La integración de la PAT con algoritmos de aprendizaje profundo, particularmente las redes neuronales convolucionales (CNN), representa un avance significativo en el procesamiento y análisis de imágenes biomédicas. Esta combinación promete mejorar la calidad de las imágenes, la extracción de características y la identificación de patrones complejos y biomarcadores sutiles.

En el contexto específico de la artritis reumatoide, donde la detección temprana y el monitoreo preciso de la progresión de la enfermedad son cruciales para prevenir el daño articular irreversible, la combinación de PAT y aprendizaje profundo ofrece un enfoque prometedor. Esta aproximación tiene el potencial de revelar cambios moleculares y estructurales en las articulaciones en etapas más tempranas que los métodos convencionales, permitiendo intervenciones terapéuticas más oportunas y mejores probabilidades de éxito.

1.3 Tomografía Fotoacústica

1.3.1. Principios y Componentes de la Tomografía Fotoacústica

La tomografía fotoacústica (PAT) es una modalidad de imagen biomédica avanzada que se fundamenta en el efecto fotoacústico, integrando la absorción óptica y la generación de ondas ultrasónicas para producir imágenes de alta resolución de tejidos biológicos. Un sistema PAT típico consta de cuatro componentes principales:

1. **Fuente de excitación óptica:** Generalmente, un láser pulsado o diodos emisores de luz (LEDs) de alta potencia que emiten pulsos de corta duración (nanosegundos) a longitudes de onda específicas.
2. **Sistema de entrega de luz:** Fibras ópticas o sistemas de lentes que dirigen y distribuyen la luz sobre el tejido de interés.
3. **Detectores ultrasónicos:** Transductores de ultrasonido de banda ancha, a menudo dispuestos en forma de array, que captan las ondas acústicas generadas.
4. **Sistema de adquisición y procesamiento de datos:** Hardware y software especializados para la digitalización de señales, reconstrucción de imágenes y post-procesamiento.

El proceso de formación de imagen en PAT se desarrolla en varias etapas:

- La absorción de energía luminosa por las moléculas del tejido induce una expansión termoelástica localizada.
- Esta expansión genera ondas ultrasónicas que se propagan a través del tejido.
- Los transductores ultrasónicos detectan estas ondas en la superficie del tejido.
- Las señales acústicas son procesadas y reconstruidas para formar imágenes tridimensionales de alta resolución.

La PAT ofrece ventajas significativas, incluyendo:

- Alta resolución espacial (del orden de micrómetros a milímetros, dependiendo de la configuración).
- Capacidad de penetración en tejidos profundos (hasta varios centímetros).
- Contraste multifacético (puede visualizar absorción óptica, oxigenación, flujo sanguíneo, entre otros).
- Seguridad debido al uso de luz no ionizante, ideal para aplicaciones clínicas que requieren exámenes repetidos o monitoreo longitudinal.

La versatilidad de la PAT permite su aplicación en diversos campos, desde la oncología y la neuroimagen hasta la biología del desarrollo y la medicina regenerativa.

1.3.2. Procesamiento en la Reconstrucción de Imágenes PAT

La reconstrucción de imágenes en PAT es un proceso complejo que consta de varias etapas críticas:

- Pre-procesamiento: Esta fase inicial implica la calibración del sistema y la corrección de artefactos causados por la absorción y dispersión heterogénea en los tejidos.
- Reconstrucción: Se emplean diversos algoritmos, incluyendo la transformada de Fourier, técnicas de retroproyección y métodos iterativos, para reconstruir la distribución inicial de presión a partir de las señales acústicas detectadas.
- Post-procesamiento: Esta etapa final incluye la aplicación de técnicas de reducción de ruido, como filtros adaptativos, y métodos de segmentación basados en aprendizaje automático para delinear estructuras de interés.

La optimización de estos procesos es crucial para obtener imágenes de alta fidelidad y resolución, particularmente en aplicaciones clínicas como la detección temprana de patologías inflamatorias.

1.3.3. Aplicaciones del PAT en Artritis Reumatoide

La PAT ha demostrado un potencial significativo en el estudio de la artritis reumatoide (AR). Sus principales aplicaciones en este campo incluyen:

- Visualización de la morfología vascular: La PAT permite la observación detallada de cambios en la vascularización sinovial, un indicador temprano de la progresión de la AR.
- Detección de inflamación: La técnica ofrece la capacidad de cuantificar la inflamación del tejido sinovial con alta sensibilidad.

- Monitoreo de la respuesta al tratamiento: La PAT facilita el seguimiento longitudinal de los pacientes, permitiendo la evaluación de la eficacia de las intervenciones terapéuticas.

La capacidad de la PAT para detectar cambios sutiles en etapas tempranas de la AR ofrece la posibilidad de intervenciones más oportunas y personalizadas, potencialmente alterando el curso de la enfermedad.

1.4 Aplicación del Deep Learning en la Detección de Artritis Reumatoide

El deep learning ha revolucionado el análisis de imágenes médicas, particularmente en la detección y caracterización de la artritis reumatoide (AR). Las redes neuronales convolucionales (CNN) han demostrado una eficacia excepcional en la identificación de patrones sutiles en imágenes médicas complejas, permitiendo analizar imágenes fotoacústicas con un nivel de detalle y precisión sin precedentes.

1.4.1. Transferencia de Aprendizaje

La transferencia de aprendizaje es una técnica crucial en el campo de la imagen médica, donde la disponibilidad de datos etiquetados específicos suele ser limitada. Este enfoque permite utilizar modelos CNN previamente entrenados en grandes conjuntos de datos de imágenes médicas generales y adaptarlos a tareas específicas, como el análisis de imágenes fotoacústicas de AR.

El proceso típicamente implica la selección de un modelo preentrenado, como ResNet o VGG, en un gran conjunto de datos como ImageNet. Luego, se congelan las capas iniciales del modelo, que capturan características generales, y se reentrenan las últimas capas con datos específicos de AR. Finalmente, se realiza un fine-tuning del modelo completo con una tasa de aprendizaje baja. Este enfoque no solo mitiga el problema de la escasez de datos, sino que también acelera el entrenamiento y mejora la generalización del modelo.

1.4.2. Aumento de Datos

El aumento de datos es una estrategia esencial para mejorar la robustez y generalización de los modelos de deep learning en aplicaciones médicas. En el contexto de imágenes fotoacústicas de AR, las técnicas de aumento pueden incluir rotaciones y volteos para simular diferentes orientaciones de la articulación, ajustes de contraste y brillo para emular variaciones en la adquisición de imágenes, adición de ruido controlado para mejorar la robustez del modelo, y recortes aleatorios para forzar el aprendizaje de características locales. Estas técnicas ayudan a ampliar artificialmente el conjunto de datos de entrenamiento, mejorando la capacidad del modelo para generalizar a nuevos casos.

1.4.3. Tipos de Tareas y Usos en Biomedicina

El deep learning en biomedicina, particularmente en el contexto de la AR, se aplica a diversas tareas. La clasificación permite distinguir entre articulaciones sanas y afectadas por AR, o categorizar la severidad de la enfermedad. La segmentación se utiliza para delinear automáticamente estructuras anatómicas relevantes, como la membrana sinovial o el pannus, en imágenes fotoacústicas. La detección se enfoca en identificar y localizar cambios sutiles indicativos de AR temprana, como alteraciones en la vascularización. Las tareas de regresión permiten cuantificar parámetros como el grosor de la membrana sinovial o el grado de inflamación. Además, técnicas avanzadas como las Redes Generativas Adversarias (GANs) se están utilizando para mejorar la calidad de las imágenes fotoacústicas o sintetizar imágenes para aumento de datos.

1.4.4. Aplicaciones Específicas en Biomedicina

En el ámbito de la AR y otras enfermedades reumatológicas, el deep learning está transformando múltiples aspectos de la práctica clínica. Se está aplicando en el diagnóstico precoz, detectando cambios sutiles indicativos de AR antes de que sean clínicamente evidentes. El monitoreo de la progresión de la enfermedad se beneficia del análisis de cambios longitudinales en las imágenes para evaluar la evolución de la AR. La predicción de respuesta al tratamiento utiliza características de imagen para anticipar la eficacia de diferentes terapias. El fenotipado de la enfermedad, identificando subtipos de AR basados en patrones de imagen, está abriendo camino a tratamientos más personalizados. Además, la fusión de modalidades de imagen, combinando datos de imágenes fotoacústicas con otras modalidades como resonancia magnética o ultrasonido, está permitiendo un diagnóstico más completo y preciso.

La integración del deep learning con la tomografía fotoacústica en el contexto de la AR promete transformar el diagnóstico temprano y el seguimiento de la enfermedad, permitiendo intervenciones más tempranas y personalizadas. A medida que esta tecnología continúa evolucionando, se espera que desempeñe un papel cada vez más crucial en la práctica clínica reumatológica, mejorando la precisión diagnóstica y, en última instancia, los resultados para los pacientes con AR.

2 Estado del Arte

3 Planteamiento del Problema

La tomografía fotoacústica (PAT) emerge como una modalidad de imagen biomédica prometedora, especialmente para la detección temprana de artritis reumatoide (AR). Sin

embargo, su implementación efectiva en aplicaciones clínicas enfrenta desafíos críticos que esta investigación busca abordar:

3.1 Desarrollo de un Sistema PAT Optimizado

El núcleo de esta investigación radica en el desarrollo de un sistema PAT propio, diseñado específicamente para la detección temprana de AR. Este sistema debe superar las limitaciones actuales en:

- Resolución espacial: Mejorar la capacidad de visualizar estructuras finas en las articulaciones.
- Profundidad de penetración: Permitir la imagen de articulaciones profundas sin pérdida significativa de señal.
- Sensibilidad: Aumentar la capacidad de detectar cambios sutiles indicativos de AR temprana.

El diseño de este sistema implica:

1. Selección y optimización de fuentes de luz apropiadas (e.g., láseres pulsados o LEDs de alta potencia).
2. Diseño de detectores ultrasónicos eficientes y de banda ancha.
3. Implementación de algoritmos de reconstrucción de imágenes precisos y computacionalmente eficientes.

3.2 Integración con Aprendizaje Profundo

La integración del sistema PAT con algoritmos avanzados de aprendizaje profundo presenta desafíos únicos:

- Desarrollo de arquitecturas de redes neuronales específicamente adaptadas para datos fotoacústicos en el contexto de AR.
- Abordaje de la escasez de conjuntos de datos fotoacústicos estandarizados y etiquetados para AR.
- Implementación de técnicas de aumento de datos y transferencia de aprendizaje para mitigar la limitación de datos.

3.3 Validación Pre-Clínica

El sistema integrado PAT-IA debe demostrar su eficacia en un entorno pre-clínico (experimentación con animales o tejido simulado):

- Establecimiento de protocolos de adquisición de imágenes estandarizados para AR.
- Validación del sistema contra modalidades de imagen establecidas (e.g., ultrasonido, resonancia magnética).
- Evaluación de la capacidad del sistema para detectar y cuantificar biomarcadores específicos de AR (p. ej., inflamación sinovial, vascularización anormal, angiogénesis, etc.).

3.4 Enfoque Propuesto

Esta investigación propone abordar estos desafíos mediante:

1. El desarrollo de un sistema PAT propio, optimizado para la imagen de articulaciones.
2. La integración de este sistema con técnicas avanzadas de IA, incluyendo redes neuronales convolucionales y aprendizaje por transferencia.
3. La creación de un conjunto de datos fotoacústicos etiquetados para AR, combinando datos simulados, fantasmas y estudios clínicos piloto.
4. La validación del sistema integrado en un entorno clínico controlado, utilizando la detección de AR como caso de estudio.

El objetivo final es demostrar el potencial de esta tecnología integrada para transformar el diagnóstico temprano y el seguimiento de la AR, estableciendo así un nuevo paradigma en la imagen biomédica para enfermedades reumatológicas.

4 Justificación

El desarrollo de un sistema de tomografía fotoacústica (PAT) propio apoyado en bases de datos abiertas, optimizado mediante deep learning (DL) para la detección temprana de artritis reumatoide (AR), representa un avance significativo en el campo de la imagen biomédica. Esta investigación aborda directamente las limitaciones actuales en resolución espacial, profundidad de penetración y sensibilidad de los sistemas PAT, al tiempo que enfrenta los desafíos de la integración de DL en las etapas de reconstrucción

y análisis de imágenes. La creación de un tomógrafo fotoacústico adaptado específicamente para aplicaciones biomédicas en AR, con fuentes de luz apropiadas y detectores ultrasónicos eficientes, permitirá obtener imágenes de alta calidad de las articulaciones afectadas. Además, el desarrollo de arquitecturas de redes neuronales específicas para datos fotoacústicos en el contexto de la AR no solo mejorará la detección temprana de la enfermedad, sino que también establecerá un nuevo paradigma en el procesamiento de imágenes médicas.

La integración de este sistema PAT con algoritmos avanzados de aprendizaje profundo abre nuevas posibilidades para el análisis automatizado y preciso de imágenes médicas, superando la actual escasez de datos especializados para el entrenamiento de estos modelos. La validación del sistema mediante técnicas complementarias, como la Resonancia de Plasmones Superficiales (SPR) para la medición de biomarcadores específicos de AR, fortalecerá la fiabilidad y aplicabilidad clínica de esta tecnología innovadora. Este enfoque integral tiene el potencial de transformar el diagnóstico y seguimiento de la AR, ofreciendo una herramienta no invasiva y altamente precisa. La metodología desarrollada podría extenderse a otras condiciones médicas en el futuro, estableciendo así un nuevo estándar en la imagen biomédica avanzada y contribuyendo significativamente al campo de la medicina de precisión.

5 Objetivos

5.1 Objetivo General

Desarrollar y evaluar un sistema integrado de tomografía fotoacústica y deep learning para la caracterización y detección de cambios asociados a la artritis reumatoide temprana, explorando el uso sinérgico de datos propios y de bases abiertas.

5.2 Objetivos Específicos

1. Diseñar y construir un prototipo de sistema PAT utilizando una fuente de luz pulsada en el rango de $700 - 900nm$ y transductores ultrasónicos de banda ancha ($1 - 10MHz$), optimizado para lograr una resolución espacial de $150 - 200\mu m$ y una profundidad de penetración de $1 - 2cm$ en tejidos articulares.
2. Desarrollar una base de datos fotoacústica que combine al menos 500 imágenes de fuentes abiertas con 100-200 adquisiciones propias (número adecuado en transferencia de aprendizaje), implementando técnicas básicas de pre-procesamiento para armonizar los datos.
3. Implementar y adaptar modelos de redes neuronales convolucionales, como U-Net o

ResNet, para la reconstrucción y segmentación de imágenes fotoacústicas, evaluando su rendimiento en la detección de cambios vasculares asociados a AR temprana.

4. Explorar técnicas de aprendizaje por transferencia, utilizando modelos preentrenados y técnicas simples de aumento de datos como rotaciones y reflejos, para optimizar el rendimiento con conjuntos de datos limitados.
5. Desarrollar un pipeline de análisis semi-automatizado de imágenes PAT que incluya segmentación de estructuras articulares relevantes y cuantificación básica de características vasculares como densidad y tortuosidad.
6. Diseñar un protocolo experimental y establecer colaboraciones para un estudio piloto con modelos murinos de AR, planificando la adquisición de imágenes PAT incluyendo sujetos de controles y con AR inducido, con el objetivo de evaluar preliminarmente la capacidad del sistema para diferenciar entre tejidos articulares sanos y afectados.

6 Hipótesis

La integración de un sistema de tomografía fotoacústica (PAT) optimizado con técnicas de deep learning tiene el potencial de mejorar la detección y caracterización precoz de artritis reumatoide (AR). Se espera que este enfoque permita obtener imágenes de tejidos articulares con una resolución espacial en el rango de $150 - 200\mu m$ y una profundidad de penetración de al menos 1-2 cm. La implementación de redes neuronales convolucionales podría mejorar la calidad de reconstrucción de imágenes y facilitar la identificación de biomarcadores tempranos de AR. La combinación de datos de adquisición propia con bases de datos abiertas podría aumentar la robustez de los modelos de análisis, potencialmente mejorando la sensibilidad en la detección de cambios asociados a AR temprana en comparación con algunas técnicas convencionales.

7 Marco Teórico Ampliado

7.1 Principios Físicos Avanzados de la Tomografía Fotoacústica (PAT)

7.1.1. Propiedades Ópticas de los Tejidos

Las propiedades ópticas de los tejidos juegan un papel crucial en PAT. Además del coeficiente de absorción μ_a , es importante considerar el coeficiente de dispersión μ_s y el

factor de anisotropía g . El coeficiente de dispersión reducido μ'_s se define como:

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

La profundidad de penetración efectiva δ_{eff} en el régimen de dispersión múltiple se puede aproximar por:

$$\delta_{eff} = \frac{1}{\sqrt{3\mu_a(\mu_a + \mu'_s)}} \quad (2)$$

7.1.2. Régimen Termodinámico y Confinamiento

Para una generación eficiente de señales fotoacústicas, se deben cumplir las condiciones de confinamiento térmico y de estrés. Estas condiciones se expresan matemáticamente como:

- Confinamiento térmico: $\tau_p < \tau_{th} = \frac{d_c^2}{4D_T}$
- Confinamiento de estrés: $\tau_p < \tau_s = \frac{d_c}{c_s}$

Donde τ_p es la duración del pulso láser, d_c es la dimensión característica del absorbente, D_T es la difusividad térmica, y c_s es la velocidad del sonido en el medio.

7.1.3. Generación de Señal Fotoacústica No Lineal

En regímenes de alta fluencia, la generación de señal fotoacústica puede volverse no lineal. La presión inicial generada se puede expresar como una serie de potencias:

$$p_0 = \Gamma(\mu_a\phi + \frac{1}{2}\beta\mu_a^2\phi^2 + \dots) \quad (3)$$

Donde β es un coeficiente de no linealidad de segundo orden.

7.1.4. Propagación Acústica en Medios Heterogéneos

En tejidos reales, la propagación acústica ocurre en medios heterogéneos. La ecuación de onda acústica en medios heterogéneos se puede escribir como:

$$\nabla \cdot \left(\frac{1}{\rho(r)} \nabla p(r, t) \right) - \frac{1}{\rho(r)c^2(r)} \frac{\partial^2 p(r, t)}{\partial t^2} = -\frac{\beta(r)}{C_p(r)} \frac{\partial H(r, t)}{\partial t} \quad (4)$$

Donde $\rho(r)$, $c(r)$, $\beta(r)$, y $C_p(r)$ son funciones espacialmente variables.

7.1.5. Efectos de Difracción y Límite de Resolución

La resolución en PAT está fundamentalmente limitada por la difracción acústica. El límite de difracción para la resolución lateral se puede expresar como:

$$R_{lateral} \approx 0,71 \frac{\lambda}{NA} \quad (5)$$

Donde λ es la longitud de onda acústica y NA es la apertura numérica del sistema de detección.

7.1.6. 9. Efectos de Atenuación Acústica

La atenuación acústica en tejidos biológicos sigue aproximadamente una ley de potencia con la frecuencia:

$$\alpha(f) = \alpha_0 |f|^y \quad (6)$$

Donde α_0 es un coeficiente de atenuación, f es la frecuencia, y y es un exponente que típicamente varía entre 1 y 2 para tejidos blandos.

7.1.7. Reconstrucción de Imágenes y Transformada Inversa

La reconstrucción de imágenes en PAT implica resolver un problema inverso. Una forma común de reconstrucción es la retropropagación de tiempo inverso (TR), que se puede expresar matemáticamente como:

$$p_0(r) = 2p(r, t)|_{t=0} - 2t \frac{\partial p(r, t)}{\partial t} \Big|_{t=0} \quad (7)$$

Donde $p_0(r)$ es la distribución de presión inicial reconstruida.

7.1.8. 11. Análisis Espectral en PAT

El análisis espectral de las señales fotoacústicas puede proporcionar información adicional sobre las propiedades de los absorbentes. La amplitud del espectro de potencia de la señal fotoacústica $S(f)$ se puede aproximar como:

$$S(f) \propto f^2 e^{-2\alpha(f)z} \left[\frac{\sin(kd/2)}{kd/2} \right]^2 \quad (8)$$

Donde $k = 2\pi f/c_s$ es el número de onda acústico y d es el tamaño del absorbente. Esta ampliación del marco teórico proporciona una base más profunda y detallada de los principios físicos avanzados de la tomografía fotoacústica, incluyendo consideraciones sobre las propiedades ópticas de los tejidos, efectos no lineales, propagación en medios heterogéneos, límites fundamentales de resolución, y aspectos avanzados de reconstrucción de imágenes y análisis espectral.

7.2 Avances Recientes en Tecnología PAT

La Tomografía Fotoacústica (PAT) ha experimentado un desarrollo significativo en la última década, consolidándose como una técnica de imagen biomédica de vanguardia. Los avances recientes en esta tecnología se han centrado principalmente en tres áreas: miniaturización, accesibilidad y mejora del rendimiento [4].

Uno de los avances más notables ha sido el desarrollo de sistemas PAT más compactos y económicos. La introducción de diodos emisores de luz (LEDs) de alta potencia como alternativa a las fuentes láser tradicionales ha sido un hito importante en este aspecto [?]. Esta innovación no solo reduce el tamaño y costo de los sistemas, sino que también mejora su seguridad y facilidad de uso.

7.2.1. Mejoras en el Rendimiento

Los avances significativos en los transductores ultrasónicos, componentes cruciales para la detección de señales fotoacústicas, han permitido obtener imágenes con mejor resolución espacial y mayor profundidad de penetración en los tejidos. En particular, los transductores de ultrasonido flexibles han ganado atención debido a su capacidad para ajustarse a superficies complejas, lo que maximiza la transferencia de energía ultrasónica y mejora el rendimiento de detección. Estos desarrollos incluyen la optimización de materiales funcionales y el diseño de transductores flexibles, que han ampliado el rango de aplicaciones de los sistemas de imagen tanto en preclínica como en clínica [5].

Junto a esto, los transductores ultrasónicos micromecanizados (MUTs), incluyendo los piezoeléctricos (pMUTs) y los capacitivos (cMUTs), han sido desarrollados y explorados para aplicaciones en endoscopia fotoacústica. Estos transductores permiten la miniaturización de los sistemas de imagen, facilitando su uso en monitoreo y diagnóstico.

Para mejorar el rendimiento de los sistemas PAT, se pueden optimizar varios parámetros clave:

- **Ancho de banda del transductor (Δf):** Un mayor ancho de banda permite detectar un rango más amplio de frecuencias acústicas, mejorando la resolución axial.
- **Frecuencia central del transductor (f_c):** Frecuencias más altas generalmente proporcionan mejor resolución espacial, aunque a costa de menor profundidad de penetración.
- **Sensibilidad del transductor (S):** Una mayor sensibilidad permite detectar señales más débiles, mejorando la profundidad de imagen. Se expresa comúnmente en V/Pa o dB re $1V/\mu Pa$.

- **Densidad de elementos del array** (ρ_e): Un mayor número de elementos en el array de transductores puede mejorar la calidad de la imagen y la velocidad de adquisición. Se expresa como elementos por unidad de área.
- **Impedancia acústica** (Z): Optimizar la adaptación de impedancia entre el transductor y el tejido puede mejorar la eficiencia de la transmisión de señales. $Z = \rho c$, donde ρ es la densidad del medio y c es la velocidad del sonido.
- **Longitud de onda del láser** (λ): Seleccionar longitudes de onda óptimas para los cromóforos de interés puede mejorar el contraste y la especificidad de la imagen. Se mide en nm .

La optimización de estos parámetros, junto con avances en el procesamiento de señales y las técnicas de reconstrucción de imágenes, continúa impulsando mejoras en la calidad de imagen y el rendimiento general de los sistemas PAT [4].

7.3 Deep Learning en Imagen Médica

El Deep Learning (DL), una rama avanzada del aprendizaje automático, ha revolucionado el campo del análisis de imágenes médicas en la última década [6]. Esta tecnología se basa en redes neuronales artificiales de múltiples capas que pueden aprender representaciones complejas de datos.

7.3.1. Fundamentos del Deep Learning

Una de las arquitecturas más utilizadas en el análisis de imágenes médicas es la Red Neuronal Convolutiva (CNN). En estas redes, la operación fundamental en cada neurona se puede expresar matemáticamente como:

$$y = f\left(\sum_i w_i x_i + b\right) \quad (9)$$

donde w_i son los pesos asociados a cada entrada x_i , b es el sesgo, y f es una función de activación no lineal [7].

La operación característica de las CNNs es la convolución, que en su forma integral se define como:

$$(W * x)(t) = \int_{-\infty}^{\infty} W(\tau)x(t - \tau)d\tau \quad (10)$$

donde W es el kernel de convolución y x es la señal de entrada.

En el contexto del procesamiento de imágenes, la convolución se aplica como una operación de filtrado espacial. Para una imagen bidimensional I y un kernel K , esto se puede representar como:

$$(I * K)(x, y) = \sum_{m=-a}^a \sum_{n=-b}^b I(x - m, y - n)K(m, n) \quad (11)$$

donde a y b definen las dimensiones del kernel K .

La potencia de las CNNs radica en su capacidad para aprender automáticamente estos kernels K durante el proceso de entrenamiento, permitiendo la extracción de características relevantes en diferentes niveles de abstracción.

7.3.2. Aplicaciones en Imagen Médica

El DL ha demostrado un rendimiento excepcional en diversas tareas de análisis de imágenes médicas, incluyendo [8]:

- **Clasificación:** Identificación de patologías en radiografías o resonancias magnéticas.
- **Segmentación:** Delimitación precisa de órganos o tumores en imágenes 3D.
- **Detección:** Localización de lesiones o anomalías en mamografías o tomografías.
- **Reconstrucción:** Mejora de la calidad de imagen en tomografía computarizada de baja dosis.

7.3.3. Integración con Tomografía Fotoacústica

La integración del DL con la Tomografía Fotoacústica (PAT) representa un área de investigación emergente y prometedora. Esta sinergia ofrece múltiples ventajas:

1. **Mejora de la reconstrucción de imágenes:** Los algoritmos de DL pueden aprender a reconstruir imágenes PAT de alta calidad a partir de datos crudos, superando las limitaciones de los métodos analíticos tradicionales [9].
2. **Reducción de artefactos:** Las redes neuronales pueden ser entrenadas para identificar y eliminar artefactos comunes en imágenes PAT, mejorando significativamente su calidad diagnóstica [10].
3. **Análisis automatizado:** El DL permite la detección y caracterización automática de estructuras de interés en imágenes PAT, como vasos sanguíneos o lesiones tumorales [11].

Figura 1: Diagrama de flujo de la integración de PAT con técnicas de Deep Learning.

7.3.4. Desafíos y Perspectivas Futuras

A pesar de su potencial, la aplicación del DL en PAT y en imagen médica en general aún enfrenta varios desafíos:

- **Escasez de datos:** La falta de grandes conjuntos de datos etiquetados en PAT limita el entrenamiento efectivo de modelos de DL.
- **Interpretabilidad:** La naturaleza de “caja negra” de muchos modelos de DL plantea desafíos para su adopción clínica.
- **Generalización:** Asegurar que los modelos entrenados funcionen bien en datos de diferentes instituciones o adquiridos con diferentes equipos sigue siendo un reto.

La superación de estos desafíos representa un área activa de investigación y es crucial para la adopción generalizada de técnicas de DL en PAT y en la práctica clínica en general..

7.4 Artritis Reumatoide como Caso de Estudio

La integración de la Tomografía Fotoacústica (PAT) y la Inteligencia Artificial (IA) para la detección de la Artritis Reumatoide (AR) muestra un potencial significativo en varios frentes. La PAT ofrece una alta resolución y contraste para visualizar cambios tempranos en las articulaciones, como la inflamación sinovial y la vascularización anormal, antes de que sean detectables por otros métodos. El deep learning, aplicado al análisis de imágenes PAT, detecta patrones y características indicativos de AR temprana, mejorando la precisión y velocidad del diagnóstico; las redes neuronales convolucionales (CNN) son particularmente eficaces en esta tarea. Además, la fusión de datos PAT con otras modalidades de imagen, como resonancias magnéticas y ultrasonidos, permite una evaluación más completa y precisa de la condición del paciente, combinando la información estructural y funcional. Finalmente, la inteligencia artificial se utiliza para evaluar la eficacia de los tratamientos y monitorear la progresión de la AR, proporcionando una herramienta poderosa para el seguimiento longitudinal y la personalización de terapias. Esta aproximación tiene el potencial de revelar cambios moleculares y estructurales en las articulaciones en etapas más tempranas que los métodos convencionales.

8 Metodología

8.1 Construcción de Prototipo de Tomógrafo Fotoacústico Local

En esta etapa, se llevará a cabo el diseño y construcción de un prototipo de tomógrafo fotoacústico adaptado a las necesidades y recursos locales. Este prototipo se desarrollará con el objetivo de optimizar la adquisición de señales fotoacústicas y mejorar la calidad de las imágenes resultantes. Se comenzará por un diseño conceptual del sistema, considerando aspectos como la configuración geométrica de los transductores, la fuente de excitación óptica, los componentes electrónicos de adquisición y control. Se realizarán simulaciones y análisis para optimizar los parámetros críticos del sistema, como la sensibilidad, la resolución espacial y la relación señal-ruido. Una vez finalizado el diseño, se procederá a la construcción física del prototipo. Se seleccionarán cuidadosamente los componentes de hardware, como los transductores ultrasónicos, las fuentes láser o de luz pulsada, los amplificadores y digitalizadores de señal, y los sistemas de posicionamiento mecánico.

8.1.1. Recopilación y Procesamiento de Datos Acústicos

Iniciaremos con la adquisición de datos acústicos utilizando sondas desarrolladas, en entornos de laboratorio controlados. Emplearemos inicialmente tejidos simulados, diseñados para emular las propiedades acústicas y ópticas de los tejidos biológicos, facilitando una evaluación sistemática de las sondas y los protocolos de adquisición. Posteriormente, se extenderán los experimentos a muestras de tejidos reales, provenientes de modelos animales o especímenes ex vivo, para validar la funcionalidad de las sondas en condiciones más cercanas a la realidad clínica. Los datos acústicos recopilados serán sometidos a un riguroso procesamiento, empleando técnicas avanzadas como la transformada de Fourier, filtración y deconvolución, con el objetivo de mejorar la calidad de las señales y extraer información crítica para el entrenamiento y validación de los modelos de aprendizaje profundo.

8.1.2. Acceso, Preparación y Análisis de Bases de Datos Abiertas

Paralelamente a la recopilación de datos experimentales, accederemos a bases de datos abiertas que contengan imágenes y datos fotoacústicos de alta calidad y relevancia. Estas bases, seleccionadas por su rigor científico y diversidad, proporcionarán un amplio y representativo conjunto de datos de referencia ("ground truth") para entrenamiento y validación. Implementaremos procesos de preprocesamiento y normalización para asegurar la consistencia y compatibilidad con nuestros algoritmos de aprendizaje profundo.

Además, se realizará un análisis detallado de estas bases para identificar sesgos potenciales y áreas subrepresentadas, lo que guiará la recopilación adicional de datos experimentales, asegurando un entrenamiento robusto y generalizable de los modelos.

8.1.3. Desarrollo y Entrenamiento de Algoritmos de Aprendizaje Profundo

Diseñaremos e implementaremos algoritmos de aprendizaje profundo específicamente adaptados para el procesamiento y reconstrucción de imágenes fotoacústicas. Exploraremos arquitecturas como redes neuronales convolucionales (CNN) y redes generativas adversarias (GAN) para tareas críticas como la eliminación de ruido, mejora de resolución, segmentación de estructuras anatómicas y cuantificación de características. El entrenamiento de estos modelos incorporará tanto datos experimentales como de bases de datos abiertas, utilizando técnicas avanzadas de aumento de datos y regularización. Además, implementaremos estrategias de aprendizaje por transferencia, fine-tuning y métodos semi-supervisados para optimizar la convergencia y la capacidad de generalización de los modelos.

8.1.4. Validación y Optimización de los Modelos de Aprendizaje Profundo

Una vez entrenados, los modelos serán sometidos a un riguroso proceso de validación para evaluar su desempeño y capacidad de generalización. Utilizaremos técnicas de validación cruzada y métricas cuantitativas como precisión, sensibilidad, especificidad y el coeficiente de dice para medir objetivamente su rendimiento. Evaluaciones cualitativas por expertos complementarán la validación, valorando la calidad visual de las imágenes y la interpretabilidad de los resultados. Basados en los hallazgos de validación, se realizarán ajustes en los modelos, explorando modificaciones de hiperparámetros y diferentes arquitecturas para mejorar su rendimiento y robustez.

8.1.5. Implementación y Evaluación del Sistema de Tomografía Fotoacústica

Finalmente, integraremos todos los componentes desarrollados—sondas, algoritmos de procesamiento de señales y modelos de aprendizaje profundo optimizados—en un sistema completo de tomografía fotoacústica. Se llevarán a cabo pruebas exhaustivas en entornos de laboratorio controlados para evaluar el rendimiento integral del sistema. Se utilizarán fantasmas de tejidos y muestras biológicas con propiedades conocidas para validar la precisión, resolución y sensibilidad del sistema. Además, se realizarán estudios de reproducibilidad y estabilidad a largo plazo para garantizar la fiabilidad de los resultados. Se explorarán y optimizarán diversos parámetros de adquisición, como la longitud de onda de excitación, la frecuencia de muestreo y la geometría de detección, para maximizar el rendimiento del sistema en diferentes escenarios y aplicaciones.

9 Recursos

Este proyecto de investigación requiere una combinación de hardware especializado y software avanzado para el desarrollo e implementación de un sistema de tomografía fotoacústica (PAT) integrado con técnicas de deep learning. El componente central es el sistema PAT, que incluye una fuente de luz (láser pulsado sintonizable o LEDs de alta potencia), transductores ultrasónicos de banda ancha, y un sistema de adquisición de datos de alta velocidad. Para el procesamiento y análisis de datos, se necesita una estación de trabajo de alto rendimiento equipada con GPU de última generación, ideal para el entrenamiento de modelos de deep learning.

El desarrollo del sistema también requiere software especializado para el control y adquisición de datos PAT, así como herramientas de programación y bibliotecas de deep learning. Además, es crucial contar con acceso a bases de datos de imágenes médicas relevantes para el entrenamiento y validación de los modelos.

Recursos clave:

- Hardware:
 - Sistema PAT: fuente de luz, transductores ultrasónicos, sistema de adquisición de datos
 - Estación de trabajo con GPU de alta gama (ej. NVIDIA RTX series)
 - Dispositivos de almacenamiento de gran capacidad
- Software:
 - Software de control y adquisición para PAT (desarrollo propio o licencia comercial)
 - Entorno de desarrollo integrado (IDE) para programación
 - Bibliotecas de deep learning (ej. TensorFlow, PyTorch)
 - Software de procesamiento y análisis de imágenes médicas
- Datos:
 - Acceso a bases de datos abiertas de imágenes médicas relevantes
 - Colaboraciones para obtención de datos clínicos (sujeto a aprobación ética)
- Infraestructura:
 - Laboratorio equipado para el montaje y operación del sistema PAT
 - Acceso a instalaciones de cómputo de alto rendimiento (si está disponible)

Esta lista de recursos se centra en los elementos esenciales para la implementación del sistema PAT propio y su integración con técnicas de deep learning, proporcionando una base sólida para el desarrollo del proyecto de investigación.

10 Cronograma

Referencias

- [1] L. Lin and L. V. Wang, “The emerging role of photoacoustic imaging in clinical oncology,” *Nature Reviews Clinical Oncology*, vol. 19, no. 6, pp. 365–384, Jun. 2022. [Online]. Available: <https://www.nature.com/articles/s41571-022-00615-3>
- [2] M. Wu, N. Awasthi, N. M. Rad, J. P. W. Pluim, and R. G. P. Lopata, “Advanced Ultrasound and Photoacoustic Imaging in Cardiology,” *Sensors*, vol. 21, no. 23, p. 7947, Jan. 2021. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/1424-8220/21/23/7947>
- [3] L. Li, J. Yao, and L. V. Wang, “Photoacoustic Tomography of Neural Systems,” in *Neural Engineering*, B. He, Ed. Cham: Springer International Publishing, 2020, pp. 349–378. [Online]. Available: https://doi.org/10.1007/978-3-030-43395-6_12
- [4] L. Li and L. V. Wang, “Recent Advances in Photoacoustic Tomography,” *BME Frontiers*, vol. 2021, Jan. 2021. [Online]. Available: <https://dx.doi.org/10.34133/2021/9823268>
- [5] D. Ren, Y. Yin, C. Li, R. Chen, and J. Shi, “Recent Advances in Flexible Ultrasonic Transducers: From Materials Optimization to Imaging Applications,” *Micromachines*, vol. 14, no. 1, p. 126, Jan. 2023. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/2072-666X/14/1/126>
- [6] R. Kumar, P. Kumbharkar, S. Vanam, and S. Sharma, “Medical images classification using deep learning: a survey,” *Multimedia Tools and Applications*, vol. 83, no. 7, pp. 19 683–19 728, Feb. 2024. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1007/s11042-023-15576-7>
- [7] K. O’Shea and R. Nash, “An Introduction to Convolutional Neural Networks,” Dec. 2015, arXiv:1511.08458 [cs]. [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/1511.08458>
- [8] J. Wang, H. Zhu, S.-H. Wang, and Y.-D. Zhang, “A Review of Deep Learning on Medical Image Analysis,” *Mobile Networks and Applications*, vol. 26, no. 1, pp. 351–380, Feb. 2021. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1007/s11036-020-01672-7>
- [9] S. Guan, K.-T. Hsu, M. Eyassu, and P. V. Chitnis, “Dense Dilated UNet: Deep Learning for 3D Photoacoustic Tomography Image Reconstruction,” Apr. 2021, arXiv:2104.03130 [cs, eess]. [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/2104.03130>
- [10] H. Shan, G. Wang, and Y. Yang, “Accelerated Correction of Reflection Artifacts by Deep Neural Networks in Photo-Acoustic Tomography,” *Applied*

Actividad	Año 1				Año 2				Año 3				Año 4			
	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4
Desarrollo del Sistema PAT																
Diseño de sondas fotoacústicas	•	•	•													
Pruebas en tejidos simulados		•	•	•												
Recopilación de datos en tejidos reales				•	•	•	•									
Implementación del sistema						•	•	•								
Optimización del sistema								•	•	•						
Desarrollo de Algoritmos de AI																
Acceso y preparación de bases de datos	•	•	•													
Desarrollo de algoritmos de deep learning			•	•	•	•	•									
Entrenamiento de modelos						•	•	•								
Validación y optimización de modelos								•	•	•	•					
Actividades Académicas																
Revisión periódica de bibliografía	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•		
Publicaciones científicas				•			•	•	•			•				
•• Participación en congresos			•				•		•				•			
• Redacción de informes	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•		
Elaboración de un artículo científico		•				•		•				•				
Evaluación y Finalización																
Pruebas en entornos controlados								•	•	•	•					
Evaluación final y ajustes								•	•	•	•					
Preparación de tesis doctoral										•	•	•	•	•		

Cuadro 1: Cronograma detallado de actividades del proyecto de investigación doctoral (4 años)

- Sciences*, vol. 9, no. 13, p. 2615, Jan. 2019. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/2076-3417/9/13/2615>
- [11] C. Yang, H. Lan, F. Gao, and F. Gao, “Deep learning for photoacoustic imaging: a survey,” Dec. 2020, arXiv:2008.04221 [cs, eess]. [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/2008.04221>