

# RED TEMÁTICA DE INVESTIGACIÓN EN FÍSICA MÉDICA (2015)

## **Estado del Arte de la Investigación en Física Médica**

**María Ester Brandan (Coordinadora)**

**María Isabel Gamboa de Buen,**

**Miguel Ángel Ávila Rodríguez,**

**Carlos G Treviño Palacios,**

**Ruben Fossion,**

**Eduardo Moreno Barbosa,**

**Eugenio Torres García**

## PRESENTACIÓN

La Red Temática de Investigación en Física Médica fue creada por Conacyt-México como resultado de su convocatoria publicada a inicios de 2015. El proyecto actual de las Redes Conacyt tiene entre sus objetivos, promover y fortalecer la construcción y desarrollo de redes científicas nacionales en temas estratégicos que respondan a problemas (científicos, tecnológicos y sociales) y procuren la vinculación entre la academia, el gobierno y la sociedad, y alcanzar soluciones articuladas con enfoque multidisciplinario y multi-institucional, y estructuradas de manera que contribuyan al desarrollo nacional y al bienestar de la población. Al proponer la creación de nuestra Red reconocimos que el estado de la investigación en Física Médica en México en 2015 permitía el compromiso de su comunidad con el Conacyt para la obtención de estos objetivos.

Nuestra asociación para solicitar la formación de una Red Temática en Física Médica obedeció a la necesidad de agruparnos bajo un concepto unificador nacional que permita reforzar las relaciones entre los investigadores, mejorar las relaciones de éstos (que son mayoritariamente físicos) con el sector médico, y establecer un vínculo más sólido entre los aspectos de investigación y profesionales de la física médica. Creemos que el concepto de Red Temática del Conacyt ofrece oportunidades que las otras modalidades de apoyo individual no contemplan.

La física médica ofrece una temática fascinante de problemas asociados con el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del ser humano posibles de resolver con las herramientas de la física. Además, ofrece la realidad de un desarrollo profesional interesante y necesario para mejorar la calidad del servicio de salud nacional.

El acelerado crecimiento de la disciplina en el país no ha obedecido a ningún plan de desarrollo previo y quienes realizamos investigación formamos generalmente “islas de competencia”. El conocimiento que generamos en nuestra investigación y la que generan nuestros alumnos de posgrado (en particular, los graduados de las Maestrías en Física Médica existentes), no siempre se vincula con el usuario, en el ámbito de la salud, por una precaria vinculación académico-profesional. Es necesario optimizar la cadena que lleva de la ciencia a la aplicación innovadora del conocimiento y mejorar la comunicación entre los diferentes grupos nacionales que realizan investigación en este tema. Además, el país

necesita de un cuerpo académico que le asesore en asuntos de física médica y, al constituirnos en Red, aspiramos a llegar a ser tal instancia.

La Red de Física Médica 2015 estuvo constituida por 30 Miembros Investigadores, 30 Miembros Externos y 20 Miembros Estudiantes. Los miembros se agruparon según su interés principal en una de las siguientes 6 áreas: A. Física y dosimetría de la radioterapia, B. Física y dosimetría de las imágenes del diagnóstico médico con radiación ionizante, C. Uso de la radiación no-ionizante en medicina, D. Aplicaciones de la Física Biológica en medicina, E. Instrumentación científica para formación de imágenes médicas, y F. Asuntos de educación y profesionales. Cada área fue coordinada por un miembro investigador, y estos 6 investigadores, junto con la Coordinadora de la Red, conformaron el Comité Técnico Académico, CTA. Los miembros del CTA fueron: María Isabel Gamboa de Buen (A), Miguel Ángel Ávila Rodríguez (B), Carlos Gerardo Treviño Palacios (C), Ruben Fossion (D), Eduardo Moreno Barbosa (E) y Eugenio Torres García (F).

Uno de los objetivos de la Red Temática fue crear un documento de ***Estado del Arte de la Investigación en Física Médica*** a nivel nacional e internacional. Éste es el documento elaborado por los miembros de la Red, bajo la coordinación especial de cada miembro del CTA. Se trata de un primer intento de evaluar el nivel de desarrollo de la disciplina, centrándonos en México. Los miembros del CTA que se responsabilizaron de cada capítulo consultaron a sus colegas y recabaron información con base en documentos publicados e información accesible por internet. Tanto ellos como la Coordinadora de la Red declaramos haber hecho nuestro mejor esfuerzo para incluir lo existente, pero estamos conscientes de las limitaciones de este reporte. Ante las omisiones que seguramente cometimos, solicitamos a quienes fueron involuntariamente olvidados, nos contacten para subsanar las carencias en futuras publicaciones. A quienes nos ayudaron con entusiasmo, nuestro sincero agradecimiento.

Un agradecimiento especial a la Lic Sabrina Corrales, Asistente Administrativa de la Red, quien colaboró en la edición de este documento.

Dra María Ester Brandan  
Instituto de Física UNAM

Coordinadora  
Red Temática Física Médica

México DF, Diciembre 2015

## Contenido

<b>A. Física y dosimetría de la radioterapia (MI Gamboa de Buen)</b> .....	1
I. Estado del arte en el mundo .....	1
II. Estado del arte en México.....	6
Referencias .....	11
<b>B. Física y dosimetría de las Imágenes de diagnóstico médico con radiación ionizante (MA Ávila Rodríguez)</b> .....	18
Introducción.....	18
Modalidades de imagen .....	18
Estado del arte internacional.....	20
Estado del arte nacional .....	24
Referencias.....	28
<b>C. Uso de la radiación no-ionizante en medicina (CG Treviño Palacios)</b> .....	34
Resonancia magnética .....	35
Óptica médica .....	39
Estado del arte en México.....	42
<b>D. Aplicaciones de la Física Biológica en la Medicina (R Fossion)</b> .....	46
Introducción .....	46
En el mundo .....	46
i) Problemas inversos .....	46
ii) Sistemas complejos.....	48
iii) Biofísica .....	49
En México .....	49
i) Problemas inversos .....	49
ii) Sistemas complejos.....	51

iii) Biofísica .....	52
iv) Participación de otros grupos .....	53
Referencias .....	55
<b>E. Instrumentación científica para sistemas de formación de imágenes médicas</b>	
(E Moreno Barbosa) .....	59
Introducción .....	59
Estado del arte en el mundo .....	59
Estado del arte en México.....	61
Referencias .....	67
<b>F. Asuntos de Educación y Profesionales (E Torres García) .....</b>	<b>73</b>
La educación en Física Médica a nivel mundial y nacional .....	73
Programas de Maestría en Física Médica .....	76
Programas de Doctorado con tema terminal en Física Médica .....	77
Residencias clínicas estructuradas.....	78
Referencias .....	79
<b>Agradecimientos</b> .....	<b>81</b>

## A. Física y dosimetría de la radioterapia

María Isabel Gamboa de Buen  
Instituto de Ciencias Nucleares UNAM

### I. Estado del arte en el mundo

La radiación ionizante ha sido usada en radioterapia (RT) desde principios del siglo pasado, y desde entonces esta área ha tenido un rápido desarrollo introduciendo nuevas técnicas de tratamiento como radioterapia de intensidad modulada (IMRT), cyberknife, tomoterapia o tratamientos con haces de partículas cargadas pesadas (hadronterapia).

La idea fundamental de la radioterapia es lograr el control del crecimiento o la eliminación del tejido tumoral mediante la interacción de las partículas ionizantes (fotones, electrones, neutrones o iones pesados) con las células tumorales, minimizando la probabilidad de complicación del tejido sano con el inevitablemente interaccionan las partículas ionizantes para alcanzar el tejido tumoral.

Existen básicamente dos modalidades de tratamiento, la teleterapia y la braquiterapia. La teleterapia consiste en el uso de haces de radiación ionizante externos al paciente generados a más de 20 cm, en tanto que la braquiterapia utiliza fuentes de radiación ionizante que se colocan de manera intersticial o intracavitaria [Nath, 1997]. Actualmente hay una tendencia hacia el uso de la radioterapia intraoperatoria que consiste en la aplicación de una dosis muy alta, durante una intervención quirúrgica, en sustitución de los tratamientos fraccionados.

Para lograr el control tumoral y la reducción de complicaciones asociadas a tejido normal, se establece como regla general que la dosis absorbida impartida al tumor debe tener una incertidumbre expandida  $U(k = 2) \leq 5\%$  llegando a ser hasta de 3% la contribución del cálculo de la dosis [Andreo, 2004]. De aquí la necesidad de cuantificar mediante un programa de control cada uno de los pasos que intervienen el proceso de tratamiento del paciente. Estos son la detección y diagnóstico del tejido tumoral, la simulación y delineación del tumor y órganos en riesgo, la elección y conformado de los haces de radiación, el cálculo y optimización de la dosis absorbida prescrita al paciente (que implica entre otras variables la calibración absoluta y relativa del haz), la prescripción de la dosis absorbida y modelado biológico de la respuesta del tumor y tejido sano (fraccionamiento

del tratamiento, etc.), la impartición de la dosis absorbida (posicionamiento del paciente, reproducibilidad de los fraccionamientos de dosis, etc.) y la verificación del tratamiento [ICTP-IAEA].

La evolución de la radioterapia ha estado guiada, hasta la fecha, por los avances tecnológicos. En 1956 se trató al primer paciente con acelerador lineal de uso clínico en el Hospital de Stanford en San Francisco, cuyo movimiento de gantry era bastante limitado y contaba con una sola energía [Podgorsak, 2005].

En cuestión de equipos para los tratamientos de radioterapia, la evolución ha sido evidente considerando las distintas arquitecturas y tipos de aceleradores existentes en la actualidad. Entre éstos se encuentra desde los que cuentan con un cabezal hasta los que funcionan con brazo robótico, o los equipos generadores de radiación ionizante para uso clínico (acelerador lineal basado en un cabezal, tomoterapia, acelerador lineal basado en un brazo robótico, aceleradores para terapia con protones o iones, acelerador lineal con resonador, etc.). Junto a los irradiadores actuales son esenciales las plataformas computacionales y accesorios que los sostienen, así como los sistemas de adquisición de imágenes que permiten realizar verificaciones del posicionamiento del paciente y del volumen blanco a tratar, disminuyendo las variaciones espaciales de impartición de dosis hasta fracciones de milímetros [Podgorsak, 2005].

Paralelamente está la evolución de las técnicas de simulación y del cálculo de tratamientos, desde la planificación bidimensional en décadas pasadas hasta la tridimensional tan común en la actualidad. Ésta se apoya en potentes algoritmos de cálculo cuya capacidad de simular el depósito de energía por la radiación ionizante en el paciente es cada vez mayor, siendo capaz de tomar en cuenta cada vez más fenómenos de interacción de la radiación con la materia y aumentar así la exactitud en la entrega de la dosis absorbida prescrita [Podgorsak, 2005].

Lo anterior se traduce en la libertad de poder incrementar la dosis absorbida al volumen blanco. Por ejemplo, si antes se podían entregar hasta 70 Gy para una radioterapia de próstata, ahora se imparten dosis de 80 Gy o más con el fin de aumentar la probabilidad de control tumoral, disminuyendo al mismo tiempo la probabilidad de complicación del tejido normal.

Sin embargo, aun cuando se tiene la ventaja de poder aumentar la dosis absorbida al tumor, todavía hay bastante por conocer en lo que a la radiobiología se refiere y hoy en día existen herramientas computacionales para considerar los parámetros radiobiológicos de respuesta de los distintos tipos de tejido conjuntamente con los parámetros dosis-volumen que han dictado el protocolo de evaluación de un plan hasta la fecha.

De acuerdo con Podgorsak, la radiobiología es una rama de la ciencia enfocada a la acción de la radiación ionizante en los tejidos biológicos y los organismos vivos que combina dos disciplinas: la física de radiaciones y la biología [Podgorsak, 2005]. Dado que el objetivo de la radioterapia es lograr el control tumoral mientras se minimiza la toxicidad en el tejido normal ubicado en la vecindad del tumor, la radiobiología es fundamental para lograr este objetivo. Debido a que los estudios para determinar las tolerancias en dosis de los tejidos normales no son directamente posibles en humanos, se han realizado estudios retrospectivos en humanos así como estudios en animales para construir modelos o curvas dosis-efecto [Podgorsak, 2005]. Existen diversos modelos matemáticos para calcular el NTCP (del inglés: Normal tissue complication probability). Sin embargo, algunos modelos son limitados y han fallado en reproducir resultados experimentales y otros requieren de datos clínicos adicionales [Bentzen, 2010]. Ante el desconocimiento que prevalecía sobre estos temas, en el 2010 la Asociación Estadounidense de Físicos en la Medicina (AAPM) publicó el documento llamado QUANTEC (del inglés: Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic) resultado de un gran esfuerzo interdisciplinario. Este documento hace una revisión crítica y exhaustiva de lo previamente publicado sobre las tolerancias de los diferentes tejidos sanos y lo une en una revisión bibliográfica de gran utilidad clínica [Bentzen, 2010].

Como regla en la radioterapia, aún la guiada por imágenes y empleando mejores sistemas de colimación, se protege el tejido sano pero aún inciden dosis de radiación no-uniformes en tejidos circundantes al blanco de tratamiento. Gracias a la flexibilidad de las nuevas técnicas de radioterapia, en la planeación de tratamientos se requiere conformar el haz conociendo la información sobre el riesgo de daño al tejido normal para una determinada distribución de dosis, de manera que la ventaja terapéutica pueda optimizarse.

Actualmente aún existen muchas preguntas en cuanto a la radiobiología se refiere, sin embargo, se están aplicando nuevas herramientas para entender mejor la cascada de eventos a nivel molecular, celular, tisular y conductual que ocurren cuando la radiación ionizante incide en ciertos tejidos [Podgorsak, 2005]. Se han logrado grandes avances



con el desarrollo y uso de sistemas de imagen específicamente diseñados para modelos animales (ej: roedores) así como el diseño de irradiadores especiales para pequeñas especies. También se han desarrollado cultivos celulares tridimensionales (tejidos) con el fin de evaluar los efectos en modelos humanos de tejidos [Acheva, 2014]. Adicionalmente, existen varios grupos de investigación enfocados en mejorar los modelos matemáticos existentes para predecir complicaciones debidas a la radioterapia [Trott, 2012]. Todo esto permitirá en un futuro comprender mejor los efectos de la radiación ionizante y optimizar la radioterapia existente.

Las innovaciones en la radioterapia (RT), tales como la radiocirugía, la RT de intensidad modulada, RT guiada por imágenes y la braquiterapia usando sistemas remotos, han hecho posible impartir con gran precisión la dosis absorbida a los blancos sin afectar los órganos adyacentes, teniendo como consecuencia un mejoramiento en la tasa de control del tumor [Ikushima, 2010].

Toda la radioterapia comienza por una etapa de formación de imágenes de la zona anatómica donde se encuentran él o los blancos a tratar. Los nuevos dispositivos de tratamiento proporcionan una precisión de tratamiento que requiere no sólo una mejor delimitación de las zonas de destino, sino también una evaluación de posibles movimientos de los mismos. En este contexto, se necesita la combinación de diferentes fuentes de imagen. La modalidad de referencia es la tomografía computarizada, y también se utilizan la resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones (PET) [Baudhuin, 2013].

Después de obtener las imágenes, se identifican los blancos y los órganos que se deben proteger y se prescribe la dosis donde se define la mejor estrategia para impartirla.

Posteriormente, se calcula la dosis absorbida que recibirá cada punto irradiado, dependiendo de las características del acelerador lineal y sus accesorios (incluidos los colimadores), del método de irradiación, de los tejidos atravesados y de los diferentes haces que se usarán, esto se realiza mediante un sistema de planeación de tratamiento (SPT). Los SPT no solo deben proporcionar algoritmos computacionales para obtener la mejor simulación, sino también tener en cuenta el funcionamiento de los aceleradores utilizados. Se pueden encontrar dos grandes familias de SPT, los que son desarrollados por los fabricantes de los aceleradores y los desarrollados por compañías independientes

que tienen la ventaja de ofrecer una solución para plataformas heterogéneas [Baudhuin, 2013].

La radioterapia conformacional tridimensional, la radioterapia conformacional de intensidad modulada (IMRT) y la radioterapia de rotación o de volumen modulado (VMAT), que hasta hace pocos años se utilizaban de manera experimental, actualmente se usan en la práctica clínica habitual [Baudhuin, 2013].

Los nuevos retos, que permitirán que los pacientes se beneficien en sus tratamientos de RT son una mayor precisión, más seguridad, más rapidez y una mayor calidad reduciendo significativamente la duración del tratamiento.

El desafío que plantea la radioterapia para el futuro radica en un cambio hacia terapias personalizadas; es decir, hacia un tratamiento exacto personalizado dirigido a los pacientes que lo necesitan, evitando el tratamiento de aquellos que no lo requieren. La Física Médica debe colaborar para predecir cómo, cuándo y en quién se desarrolla la enfermedad. Esto se llevará a cabo en el futuro, con el advenimiento de técnicas avanzadas en las áreas de imagenología molecular y radioterapia adaptativa, lo que ofrece una oportunidad sin precedentes para caracterizar la biología del tumor. Esto guiará el tratamiento basado en las propiedades biológicas de la enfermedad de cada paciente. Este concepto considera los cambios en el plan de tratamiento durante el curso de la misma debido a cambios anatómicos y biológicos en los tejidos irradiados.

La protección radiológica juega un papel muy importante en el ámbito de la radioterapia. En el caso particular de la teleterapia, si bien la probabilidad de ocurrencia de accidentes en esta área ha disminuido, la gravedad de éstos es mayor [Ortiz, 2000] causando complicaciones que van desde la posible inducción de cánceres secundarios por falta de optimización en la entrega del tratamiento hasta la discapacidad total o parcial del paciente, o la muerte. La seguridad del paciente puede definirse como un proceso (soportado por una estructura adecuada), cuya aplicación reduce la probabilidad de que la exposición produzca efectos adversos al paciente y al sistema de cuidados de salud en enfermedades y procedimientos [Nader, 2013]. La implementación de una cultura de seguridad tiene implicaciones directas en el control de la enfermedad [Kusano, 2015] debido a la exactitud en la dosis impartida y la precisión en la localización del volumen blanco y tejido sano, entre otras. Esta área tiene un gran potencial de investigación en el país.

Por otro lado se encuentra la protección radiológica del personal, cuyos registros dosimétricos deben ser los adecuados según el tipo y calidad de radiación a la que se encuentre expuesto.

## **II. Estado del arte en México**

En México, principalmente se realiza investigación en el área de radioterapia en los Institutos Nacionales de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNNMVS), de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) y de Cancerología (INCan), en las Universidades Nacional Autónoma de México (UNAM), Autónoma del Estado de México (UAEMex), Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa (UAM-I), Autónoma de Zacatecas (UAZ) y de Guanajuato, en el CINVESTAV y en el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ. Relacionado con miembros de esta Red de investigación nacional, mencionamos también a la Universidad de California San Francisco.

A continuación, se describen las actividades más relevantes de cada institución.

### **CINVESTAV, Monterrey**

Considerando un modelo realista de un paciente y simulaciones Monte Carlo, se han realizado cálculos de las distribuciones de dosis absorbida para determinar la influencia de la colimación del haz en tratamientos de cáncer de mama [Garnica-Garza HM, 2016] y, como función de la energía de haces de electrones de alta energía (150 a 250 MeV) y del número de haces para tratamientos de cáncer de próstata [Garnica-Garza HM, 2014]. Además, se ha investigado, tanto teóricamente como experimentalmente, la radioterapia realizada con medio de contraste utilizando una fuente de rayos X de kilovoltaje para irradiar un blanco que contiene un medio de contraste radiológico [Garnica-Garza HM, 2013].

### **INCan**

El INCan, a través de la Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer INCan/UNAM, el Laboratorio de Farmacología de la Subdirección de Investigación Básica y el Departamento de Biofísica de la Subdirección de Radioterapia, realiza investigación en la evaluación de tratamientos de quimio-radioterapia en modelos *in vitro* e *in vivo* en animales de experimentación. Para ello se ha trabajado en la caracterización dosimétrica de un equipo de rayos X de ortovoltaje [Medina, 2008] y de un irradiador de Cs-137. Se han diseñado protocolos de irradiación en modelos tumorales de cáncer cérvico uterino y

de glioblastoma, evaluando el efecto sinérgico de la quimioterapia con radioterapia [Llaguno-Munive, 2013; Mani, 2014; Segovia-Mendoza, 2015].

## **INCMNSZ**

Aunque el uso de dispositivos para dosimetría *in vivo* no es algo típico ni obligatorio en la radioterapia en México, representa parte fundamental dentro del programa de garantía de calidad del servicio. Este tipo de control de calidad, permite garantizar al paciente el último paso del tratamiento que es la exactitud en la entrega real por el equipo, de la dosis prescrita al paciente, en cualquier sesión de tratamiento. Su aplicación va desde tratamientos simples de un solo campo convencional plano hasta técnicas de irradiación de piel y de médula ósea donde la verificación de la dosis absorbida no es opcional sino un requisito. En el INCMNSZ, en colaboración con el Instituto de Ciencias Nucleares, UNAM (ICN) se han caracterizado las sondas semiconductoras para su uso clínico durante irradiaciones, tanto de electrones como de fotones, midiendo un amplio conjunto de factores de corrección para la determinación de la dosis absorbida *in vivo*. El tratamiento se puede documentar de acuerdo a protocolos como el European Council Directive 97/43 on Health Protection in Medicine [Euratom, 1997]. Además, se está realizando la determinación de la distribución de dosis absorbida, y del porcentaje de dosis absorbida en profundidad, para la elaboración de un protocolo de irradiación de cuerpo entero con electrones para tratamientos de cáncer de piel.

Los desarrollos recientes y futuros en radioterapia significan nuevos retos a la hora de medir las dosis de radiación. Los efectos biológicos de la radiación sólo pueden ser controlados y previstos cuando la dosis absorbida es conocida con exactitud, por lo que la medición de la dosis absorbida es de importancia central en el campo de la radioterapia.

## **INNNMVS**

En este instituto, además de proveer asistencialmente tratamientos de alta calidad para lesiones del sistema nervioso central, tanto la unidad de radioneurocirugía como el laboratorio de Física Médica, realizan investigación de vanguardia en temas de interés mundial. Éstos incluyen la dosimetría de campos no convencionales, caracterizando las propiedades de detectores [Lárraga-Gutiérrez, 2015; Peña-Jiménez, 2014], comparando diversos dosímetros para determinar la dosis absorbida por campos pequeños de fotones [García-Garduño, 2014; Lárraga-Gutiérrez, 2014], y la simulación Monte Carlo para

radioterapia [García-Garduño, 2010]. Además, se realizan investigaciones para comprender mejor los efectos que produce la radioterapia en los tejidos sanos del sistema nervioso central, determinando las respuestas radiobiológicas del sistema nervioso central a campos homogéneos e inhomogéneos de irradiación en un modelo de rata [Franco-Pérez, 2015a; Franco-Pérez, 2015b], modelos de irradiación en animales pequeños (rata y ratón) con campos pequeños empleando un acelerador lineal y su verificación dosimétrica [Galván, 2010], y análisis de respuestas neurofisiológicas (EEG) tras la irradiación cerebral en un modelo de rata [Franco-Pérez, 2015a, Franco-Pérez, 2015c].

## **LSCD-ININ**

En el ININ se encuentra el Laboratorio Secundario de Calibración Dosimétrica (LSCD) de México que pertenece a la red de laboratorios secundarios auspiciada por el OIEA (Organismo Internacional de Energía Atómica) y la OMS (Organización Mundial de la Salud), cuya principal función es brindar servicios de calibración a los centros de radioterapia en la República Mexicana en magnitudes y unidades coherentes con el Sistema Internacional (SI), coordinar el servicio de auditoría postal del OIEA en México [SSDL Network], y dar el soporte técnico a los hospitales en la asimilación tecnológica e implementación de los protocolos de calibración dosimétrica en condiciones de referencia y no-referencia [Gutiérrez Castillo, 2004].

Específicamente, el Centro Nacional de Metrología (CENAM) ha nombrado al ININ como Instituto designado ante la Conferencia Internacional de Pesas y Medidas para el desarrollo de los patrones nacionales en el área de las radiaciones ionizantes (actividad y dosimetría) en el contexto de Acuerdo de Reconocimiento Mutuo (RMA), que generaliza el acuerdo diplomático de la convención del Metro y Kilogramo [CIPM MRA]. Los resultados y actividades relevantes del LSCD-ININ en el área de radioterapia se presentan en [Álvarez Romero, 2010].

Además, tiene un programa de auditoría postal de Dw para braquiterapia de alta tasa de dosis en la energía de  $^{192}\text{Ir}$  y baja tasa de dosis en la energía de  $^{137}\text{Cs}$ , en centros de RT mexicanos, con recursos y CMC propios del LSCD desde el año 2006 hasta la fecha y colabora con el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” y con el Hospital de Oncología del CMNSXXI para el desarrollo de protocolos de calibración para braquiterapia.

## **UAM**

Dado que el uso de materiales equivalentes al tejido que presentan el fenómeno de luminiscencia térmicamente estimulada, comúnmente llamado termoluminiscencia (TL), resultan promisorios para llevar a cabo la medición de la dosis absorbida, en la UAM-I se desarrollan nuevos materiales, equivalentes al tejido, cuya respuesta TL a la radiación es altamente sensible. También, se investiga sobre nuevas técnicas de dosimetría usando el fenómeno de termoluminiscencia, que permiten realizar mediciones de la dosis absorbida con mayor precisión y exactitud en campos de radiación pequeños y campos denominados no-estándar, cada vez más presentes en la práctica clínica (IMRT y técnicas especiales como cyberknife o tomoterapia); así como en braquiterapia y radioterapia con partículas cargadas pesadas o con neutrones.

Debe hacerse notar que en el caso de la radioterapia con fotones de muy alta energía ( $\geq 6$  MeV) se generan neutrones que actúan como una radiación indeseable en el tratamiento y que por lo tanto deben ser detectados y cuantificados. Además, existe un interés particular en la dosimetría de neutrones debido a su alta efectividad biológica y a su uso creciente en radioterapia, como la terapia por captura de neutrones. La dosimetría TL con dichos dosímetros tendrá muchas ventajas sobre otros sistemas dosimétricos usados actualmente en radioterapia si se seleccionan aquellos que presenten una respuesta lineal en un amplio intervalo de dosis y que se puedan fabricar en un tamaño tan pequeño que permita realizar mediciones en situaciones tales como dosis en un maniquí para verificación del plan de tratamiento en IMRT o *in vivo* en braquiterapia [Azorín, 2002, Azorín, 2014].

## **UAZ**

Debido a los neutrones que se generan cuando se utilizan haces de fotones de alta energía, en la UAZ se hace la determinación de los espectros de neutrones y del equivalente de dosis ambiental alrededor de linacs [Benites-Rengifo, 2014; Vega-Carrillo, 2011; Vega-Carrillo, 2010] usando códigos de reconstrucción basados en redes neuronales artificiales [Ortiz-Rodríguez, 2014], así como estudios sobre la activación inducida por los neutrones dentro de las salas de tratamiento [Vega-Carrillo, 2015]. También usan cálculos Monte Carlo para estimar las dosis en maniqués [Benites-Rengifo, 2014] y en órganos de pacientes debidas a los neutrones durante un tratamiento de radioterapia con haces de fotones de 18 MV [Barquero, 2005].

## **UNAM**

### **Instituto de Ciencias Nucleares**

En el ICN se han caracterizado dosímetros termoluminiscentes de fluoruro de litio con impurezas de magnesio y titanio (TLD-100) para determinar la dosis absorbida en campos pequeños utilizados en radioneurocirugía [Peña-Jiménez, 2014; García-Garduño, 2014] y sondas semiconductoras para dosimetría *in vivo*. Además, se está realizando la determinación de la distribución de la dosis absorbida y del porcentaje de dosis absorbida en profundidad para campos grandes utilizados para irradiación de cuerpo entero con electrones, tanto en un maniquí de agua plano como en un maniquí antropomorfo.

### **Instituto de Física**

Se realiza dosimetría de campos de radiación con alto gradiente de dosis o alta densidad de ionización donde existe una gran variación de fluencia de electrones de muy bajas energías. Debido a su corto alcance, dichos electrones conducen a un patrón de distribución de dosis absorbida muy heterogénea, la cual complica una evaluación precisa y exacta de la dosis absorbida en el medio en cuestión como los generados por campos pequeños utilizados en radiocirugía estereotáxica [Aragón-Martínez, 2014; Massillon-JL, 2013] o en braquiterapia [Massillon-JL, 2011; Massillon-JL, 2012].

## **UAEMéx**

Se realizan investigaciones en radioterapia molecular y multifuncional focalizadas utilizando nano partículas de oro marcadas con radionúclidos [Jiménez-Mancilla, 2013; Ferro-Flores, 2014; Vilchis-Juárez, 2014]. Recientemente se han desarrollado diferentes sistemas de nanopartículas de oro radiomarcadas con Lutecio-177 y/o Tecnecio-99m unidas a péptidos de reconocimiento específico que mostraron potencial en radioterapia dirigida a células de glioblastomas y cáncer de mama y de próstata [Vilchis-Juárez, 2014].

## **UNIVERSIDAD DE CALIFORNIA**

En el Department of Radiation Oncology de la Universidad de California San Francisco se realizan una herramienta robusta de simulación 4D para radioterapia, un modelado avanzado en radiobiología para demostrar la practicidad de la radioterapia adaptiva guiada por imagen mediante proton-CT y la validación de Geant4 en física medica [Ramos-Méndez, 2013; Faddegon, 2015; Ramos-Méndez, 2015; Polster, 2015].

## UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

En la Universidad de Guanajuato, Campus León, se han realizado cálculos de la distribución de dosis en braquiterapia de alta tasa de dosis con aplicadores superficiales tipo cono utilizando el código Monte Carlo MCNP [Reyes-Rivera, 2014] y medidas *in vivo* de la dosis absorbida en el recto, durante tratamientos de cáncer cervical, con dosímetros de alalmina/EPR en braquiterapia de alta tasa de dosis [Bravo-Miranda,2015]. Además, se han calculado las energías cinéticas de los neutrones producidos por fotodesintegración en diferentes elementos que contienen el cabezal de un acelerador lineal de uso clínico y las paredes del búnker, así como el cuerpo humano [Reyes, 2013].

### Referencias

[Acheva, 2014] Acheva A, Aerts A, Rombouts Ch, et al., Human 3-D tissue models in radiation biology: current status and future perspectives. International Journal of Radiation Research 2014; 12 (2) :81-98.

[Álvarez Romero, 2010] Álvarez Romero JT, Contribución del Iscd a la metrología de la dosimetría de radiaciones ionizantes en México. Edición conmemorativa 2010 ININ

[Andreo, 2004] Andreo P, Izewska J, Shortt K et al. Commissioning and quality assurance of computerized planning systems for radiation treatment of cancer, Technical Reports Series No. 430 International Atomic Energy Agency Vienna, 2004.

[Aragón-Martínez, 2014] Aragón-Martínez N, Gómez-Muñoz A, Massillon-JL G, Characterization of radiation beams used to determinate the correction factor for a CyberKnife® unit reference field using ionization chambers. AIP Conference Proceedings 2014; 1626:55-60.

[Azorín, 2002] Azorín J, Esparza A, Falcony C, et al., Preparation and thermoluminescence properties of aluminium oxide doped with europium. Radiat Prot Dosimetry 2002; 100:277-80.

[Azorín, 2014] Azorín J, Preparation methods of thermoluminescent materials for dosimetric applications: an overview. Appl Radiat Isot 2014; 83:187-91.



[Barquero, 2005] Barquero R, Edwards TM, Iñiguez MP, et al., Monte Carlo simulation estimates of neutron doses to critical organs of a patient undergoing 18 MV x-ray LINAC-based radiotherapy. *Medical Physics* 2005; 32 (12):3579-3588.

[Baudhuin, 2014] Baudhuin P, Berenger E, Hardin V, et al., ASTRO 2013: État de l'art en radiothérapie. *IRBM News* 2014; 35(3): 59-91.

[Benites-Rengifo, 2014] Benites-Rengifo JL, Vega-Carrillo HR, Neutron dosimetry in solid water phantom, *AIP Conference Proceedings* 2014; 1626:114-116.

[Benites-Rengifo, 2014] Benites-Rengifo JL, Vega-Carrillo HR, Velazquez-Fernandez J, Photoneutron spectrum measured with Bonner sphere spectrometer in Planetary method mode. *Appl Radiat Isot* 2014; 83:256-259.

[Bentzen, 2010]. Bentzen SM. Constine LS, Deasy JO, et al., Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An Introduction to the Scientific Issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(3 Suppl): S3–S9.

[Bravo-Miranda, 2015] Bravo-Miranda C, Rech AB, Oliveira HF, et al., Measurement of rectum dose by in vivo alanine/ESR dosimetry in gynecological <sup>192</sup>Ir HDR brachytherapy. *Radiat Meas* 2015; 75:45-52.

[CIPM MRA] International equivalence of measurements: The CIPM MRA. <http://www.bipm.org/en/cipm-mra/>

[Euratom, 1997] Council Directive 97/43/Euratom of 30 June 1997 on health protection of individuals against the dangers of ionizing radiation in relation to medical exposure, and repealing Directive 84/466/Euratom. *Official Journal L* 180 1997; 0022-0027.

[Faddegon, 2015] Faddegon BA, Shin J, Castenada CM, et al., Experimental depth dose curves of a 67.5 MeV proton beam for benchmarking and validation of Monte Carlo simulation. *Med Phys* 2015; 42:199-210.

[Ferro-Flores, 2014] Ferro-Flores G, Ocampo-García BE, Santos-Cuevas CL, et al., Multifunctional radiolabeled nanoparticles for targeted therapy. *Current Medicinal Chemistry* 2014; 21(1):124-138.

[Franco-Pérez, 2015a] Franco-Pérez J, Ballesteros-Zebadúa P, Manjarrez-Marmolejo J, Anticonvulsant effects of mefloquine on generalized tonic-clonic seizures induced by two acute models in rats. *BMC neuroscience* 2015; 16(1): 7.

[Franco-Pérez, 2015b] Franco-Pérez J, Ballesteros-Zebadúa P, Manjarrez-Marmolejo J, Unilateral microinjection of carbenoxolone into the pontis caudalis nucleus inhibits the pentylenetetrazole-induced epileptiform activity in rats. *Neuroscience letters* 2015; 602: 38-43.

[Franco-Pérez, 2015c] Franco-Pérez J, Ballesteros-Zebadúa P, Manjarrez-Marmolejo J, Unilateral microinjection of carbenoxolone into the pontis caudalis nucleus inhibits the pentylenetetrazole-induced epileptiform activity in rats. *Neuroscience letters* 2015; 602:38-43.

[Galván, 2010] Galván EE, Lárraga-Gutiérrez JM, Celis MA, et al., A novel stereotactic device for spinal irradiation in rats designed for a linear accelerator. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 2010; 88(2):115-120.

[García-Garduño, 2010] García-Garduño OA, Lárraga-Gutiérrez JM, Rodríguez-Villafuerte M, et al., Small photon beam measurements using radiochromic film and Monte Carlo simulations in a water phantom. *Radiotherapy and Oncology* 2010; 96 (2):250-253.

[García-Garduño, 2014] García-Garduño OA, Rodríguez-Ponce M, Gamboa-deBuen I, et al., Effect of dosimeter type for commissioning small photon beams on calculated dose distribution in stereotactic radiosurgery. *Medical Physics* 2014; 41 (9): art. no. 092101.

[Garnica-Garza, 2013] Garnica-Garza HM, Monte Carlo modeling of converging small-field contrast-enhanced radiotherapy of prostate. *Physica Medica* 2013; 29(5):493-499.

[Garnica-Garza, 2014] Garnica-Garza HM, Influence of the electron energy and number of beams on the absorbed dose distributions in radiotherapy of deep seated targets. *Appl Radiat Isot* 2014; 94:101-108.

[Garnica-Garza, 2016] Garnica-Garza HM, Robotic stereotactic radioablation of breast tumors: Influence of beam size on the absorbed dose distributions. *Appl Radiat Isot* 2016; 107:64-70.

[Gutiérrez Castillo, 2004] Gutiérrez Castillo JG, Torres Calderón A, Fragoso Valdéz FR, et al., Comparisons of the Codes of Practice IAEA TRS 277 and TRS 398: High Energy Photons and Electron Beams. AIP Conference Proceedings 2004; 724:76-80.

[Ikushima, 2010] Ikushima, H, Radiation therapy: State of the art and the future. The Journal of Medical Investigation 2010; 57: 1-11.

[Jiménez-Mancilla, 2013] Jiménez-Mancilla N, Ferro-Flores G, Santos-Cuevas C, et al., Multifunctional targeted therapy system based on  $^{99m}\text{Tc}$ / $^{177}\text{Lu}$ -labeled gold nanoparticles-Tat(49-57)-Lys3-bombesin internalized in nuclei of prostate cancer cells. Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals 2013; 56(13):663-671.

[ICTP-IAEA] Joint ICTP-IAEA International Training Workshop on Accuracy Requirement and Uncertainty in Radiation Therapy | (smr 2502). <http://indico.ictp.it/event/a12225/other-view?view=ictp timetable>

[Kusano, 2015] Kusano, Aaron S. et al.; Measurable improvement in patient safety culture: A departmental experience with incident learning. Practical Radiation Oncology (5) 2015.

[Lárraga-Gutiérrez, 2014] Lárraga-Gutiérrez JM, Galván de la Cruz OO, García-Garduño OA, et al., Comparative analysis of several detectors for the measurement of radiation transmission and leakage from a multileaf collimator. Physica Medica 2014; 30(3):391-395.

[Lárraga-Gutiérrez, 2015] Lárraga-Gutiérrez JM, Ballesteros-Zebadúa P, Rodríguez-Ponce M, et al., Properties of a commercial PTW-60019 synthetic diamond detector for the dosimetry of small radiotherapy beams. Physics in Medicine and Biology 2015; 60(2):905-924.

[Llaguno-Munive, 2013] Llaguno-Munive M, Medina LA, Jurado R, Romero-Piña M, Garcia-Lopez P. Mifepristone improves chemo-radiation response in glioblastoma xenografts. Cancer Cell Int. 2013, Mar 25;13(1):29.

[Mani, 2014] Mani E, Medina LA, Isaac-Olivé K, Dueñas-González A. Radiosensitization of cervical cancer cells with epigenetic drugs hydralazine and valproate.. Eur J Gynaecol Oncol. 2014, 35(2):140-2.

[Massillon-JL, 2011] Massillon-JL G, Minniti R, Mitch MG, et al., High-resolution 3D dose

distribution measured for two low-energy x-ray brachytherapy seeds:  $^{125}\text{I}$  and  $^{103}\text{Pd}$ . *Radiat. Meas.* 2011; 46:238-243.

[Massillon-JL, 2012] Massillon-JL G, Minniti R, Mitch MG, Soares CG., Measurement of the absorbed dose distribution near an  $^{192}\text{Ir}$  intravascular brachytherapy seed using a high-spatial-resolution gel dosimetry system. *Phys Med Biol* 2012; 57(11):3407-18.

[Massillon-JL, 2013] Massillon-JL G, Cueva-Prócel D, Díaz-Aguirre P, et al., Dosimetry for Small Fields in Stereotactic Radiosurgery Using Gafchromic MD-V2-55 Film, TLD-100 and Alanine Dosimeters. *PLoS ONE* 2013; 8(5):e63418.

[Medina, 2008] Medina LA, Herrera-Penilla BI, Castro-Morales MA, García-López P, Jurado R, Pérez-Cárdenas E, Chanona-Vilchis J, Brandan ME. Use of an orthovoltage X-ray treatment unit as a radiation research system in a small-animal cancer model. *J Exp Clin Cancer Res.* 2008, Oct 28;27:57.

[Nader, 2013] Nader A, Ortiz López P. Programa nacional de protección radiológica en las exposiciones médicas. IAEA-TECDOC-1710/s, OIEA, Vienna, 2013

[Nath, 1997] Nath R, Anderson LL, Meli JA et al. Code of practice for brachytherapy physics: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 56, *Med. Phys* 1997, 24(10):1557-1598.

[Ortiz, 2000] Ortiz P, Andreo P, Cosset J-M et al. Prevention of Accidents to Patients Undergoing Radiation Therapy. ICRP Publication 86, *Ann. ICRP* 30 (3), 2000.

[Ortiz-Rodríguez, 2014] Ortiz-Rodríguez JM, Reyes-Alfaro A, Reyes-Haro A, et al., A neutron spectrum unfolding computer code based on artificial neural networks, *Radiation Physics and Chemistry* 2014; 95:428-431.

[Peña-Jiménez, 2014] Peña-Jiménez S, Lárraga-Gutiérrez JM, García-Gardunõ OA, et al., Characterization of TLD-100 micro-cubes for use in small field dosimetry. *AIP Conference Proceedings* 2014; 1626:168-170.

[Podgorsak, 2005] Podgorsak EB, Technical Editor, *Radiation oncology physics: A handbook for teachers and students*, International Atomic Energy Agency, Vienna, 2005.

[Polster, 2015] Polster L, Schuemann J, Rinaldi I, et al., Extension of TOPAS for the simulation of proton radiation effects considering molecular and cellular endpoints. *Phys Med Biol* 2015 60; 5053-70.

[Ramos-Méndez, 2013] Ramos-Méndez J, Perl J, Faddegon B, et al., Geometrical splitting technique to improve the computational efficiency in Monte Carlo calculations for proton therapy. *Med Phys* 2013; 40(4):041718.

[Ramos-Méndez, 2015] Ramos-Méndez J, Perl J, Schümann J., et al., A framework for implementation of organ effect models in TOPAS with benchmarks extended to proton therapy. *Phys Med Biol* 2015; 60 (13):5037-52.

[Reyes, 2013] Reyes U, Sosa M, Bernal J, et al., Kinetic energy of emerging neutrons produced by photodisintegration in a medical linear accelerator. *Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica* 2013; 34(2):125-130.

[Reyes-Rivera, 2014] Reyes-Rivera E, Sosa M, Reyes U, et al., A. Dosimetric study of surface applicators of HDR brachytherapy GammaMed Plus equipment. *AIP Conference Proceedings* 2014; 1626:181-184.

[Segovia-Mendoza, 2015] Segovia-Mendoza M, Jurado R, Mir R, **Medina LA**, Prado-Garcia H, Garcia-Lopez P. Antihormonal agents as a strategy to improve the effect of chemo-radiation in cervical cancer: in vitro and in vivo study. *BMC Cancer*. 2015, Jan 27;15:21.

[SSDL Network] Dosimetry and Medical Radiation Physics, The SSDL IAEA /WHO Network <http://www-naweb.iaea.org/nahu/dmrp/SSDL/default.asp>

[Trott, 2012] Trott KR, Doerr W, Facoetti A, et al., Biological mechanisms of normal tissue damage: importance for the design of NTCP models. *Radiother Oncol*. 2012; 105(1):79-85.

[Vega-Carrillo, 2010] Vega-Carrillo HR, Ortíz-Hernandez A, Hernandez-Davila VM, et al., H\*(10) and neutron spectra around linacs. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* 2010; 283(1):537-540.

[Vega-Carrillo, 2011] Vega-Carrillo HR, Baltazar-Raigosa A, Photoneutron spectra around an 18 MV LINAC. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* 2011; 287(1):323-327.

[Vega-Carrillo, 2015] Vega-Carrillo HR, de Leon-Martinez HA, Rivera-Perez E, et al., A. Induced radioisotopes in a LINAC treatment hall, *Appl. Radiat. Isot.* 2015; 102:103-108.

[Vilchis-Juárez, 2014] Vilchis-Juárez A, Ferro-Flores G, Santos-Cuevas C, et al., Molecular targeting radiotherapy with Cyclo-RGDfK(C) peptides conjugated to <sup>177</sup>Lu-labeled gold nanoparticles in tumor-bearing mice. *Journal of Biomedical Nanotechnology* 2014; 10(3):393-404.

## **B. Física y dosimetría de las imágenes de diagnóstico médico con radiación ionizante**

Miguel Ángel Ávila Rodríguez  
Facultad de Medicina UNAM

### **Introducción**

Es difícil imaginar la medicina actual sin las imágenes de diagnóstico médico obtenidas mediante el uso de radiación ionizante. De hecho, no pasó mucho tiempo después del descubrimiento de los rayos X por Roentgen y la radiactividad natural por Becquerel, ambos a finales del Siglo XIX, para que se evidenciara el impacto que estos descubrimientos tendrían en diferentes aplicaciones, incluidas las médicas. La primera radiografía que tomó Roentgen a la mano de su esposa para demostrar el poder de penetración de los rayos X marcó el inicio de las imágenes de radiodiagnóstico. En el caso del uso de radionúclidos para obtener imágenes médicas se requirieron de varias décadas más. No fue sino hasta después de la invención del ciclotrón y el descubrimiento de la radiactividad artificial en la primera mitad de los años 1930, y principalmente con la invención de la cámara Anger a principios de la década de los 50, que fue posible su implementación como una técnica de imagen de diagnóstico clínico. Los fundamentos de ambas modalidades de imagen, las que usan rayos X y las que usan la emisión de radionúclidos específicos, descansan sobre principios de física nuclear y física de radiaciones.

### **Modalidades de imagen**

Las modalidades de diagnóstico médico por imagen obtenidas mediante radiación ionizante permiten obtener información anatómica o funcional del cuerpo humano. Son una herramienta esencial para realizar un diagnóstico clínico certero y oportuno, así como para el manejo y seguimiento de enfermedades y la evaluación de la eficacia de los tratamientos. Las modalidades se clasifican en dos grupos: las de radiodiagnóstico que obtienen imágenes mediante el uso de rayos X y proporcionan principalmente información anatómica o estructural, y las de medicina nuclear, que proporcionan información funcional a partir del registro de la biodistribución espacio-temporal de radiofármacos que se administran al paciente.

Las modalidades del radiodiagnóstico incluyen: radiografía simple o convencional, fluoroscopia, angiografía, tomografía axial computarizada (TAC) y mamografía. Por otra

parte, la medicina nuclear incluye las modalidades de tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés), tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés) y gammagrafías planares.

Las radiografías simples o convencionales son imágenes bidimensionales que se obtienen proyectando un haz de rayos X sobre el cuerpo del paciente y registrando en un receptor de imagen, que puede ser analógico o digital, la radiación que no fue absorbida en el cuerpo. La fluoroscopia es una modalidad que registra la imagen bidimensional en tiempo real por medio de un intensificador de imagen analógico o un detector digital, presentándola en un monitor de video mientras se realiza el procedimiento de diagnóstico, a menudo con medios de contraste que facilitan la visualización de las estructuras de interés. Los sistemas de angiografía utilizan como base la fluoroscopia y están especialmente diseñados para visualizar la circulación periférica y de órganos como el corazón y sus cavidades, el cerebro, y el hígado, entre otros, con auxilio de medios de contraste. Estos sistemas permiten realizar procedimientos tanto diagnósticos como terapéuticos.

La TAC es una modalidad que permite la reconstrucción de imágenes de una sección transversal del cuerpo a partir de las mediciones de atenuación de los rayos X realizadas alrededor del corte de interés. Su principal ventaja con respecto de la radiografía simple es la eliminación de la superposición de estructuras, su muy superior resolución de contraste entre tejidos y la capacidad de obtener información cuantitativa de la atenuación de los rayos X en los diferentes órganos. Hoy en día los equipos de TAC tienen la capacidad de adquirir varios cortes por cada rotación de la fuente de rayos X, lo que permite reconstruir con gran exactitud secciones transversales en los planos coronal y sagital además del axial, e incluso realizar reconstrucciones tridimensionales.

La mamografía, o mastografía, es una modalidad de imagen bidimensional que emplea rayos X, receptores de imagen y medios de presentación, específicamente diseñados para optimizar el delicado balance entre dosis y calidad de imagen para visualizar los tejidos de la glándula mamaria. El cáncer de mama es un problema de salud pública y la mamografía es el estándar de oro para la detección oportuna y el diagnóstico de esta enfermedad.

Las imágenes de medicina nuclear más simples son las gammagrafías planares, que registran la distribución bidimensional de compuestos marcados con emisores gamma administrados regularmente por la vía intravenosa, aunque en algunos procedimientos



también pueden ser inhalados o ingeridos. Le siguen en complejidad y calidad de imagen el SPECT, que ofrece imágenes tomográficas de la distribución de los radiofármacos en el cuerpo de los pacientes, reflejando el estado fisiológico o fisiopatológico de los órganos y tejidos bajo estudio. Los estudios más comunes con esta modalidad son los óseos, tiroideos, renales, pulmonares y cardíacos. La tomografía por emisión de positrones por su parte, representa hoy en día la modalidad más avanzada de diagnóstico médico por imagen, ya que provee información metabólica o funcional de procesos biológicos a nivel molecular. Su mayor campo de aplicación es la oncología, para la estadificación y seguimiento de pacientes con cáncer, aunque también se usa en cardiología (perfusión y viabilidad miocárdica) y neurología. Las modalidades de la imagenología molecular incluyen las imágenes de medicina nuclear, las ópticas y las de resonancia magnética funcional.

### **Estado del arte internacional**

Buena parte de la investigación en Física Médica que se realiza en radiodiagnóstico está enfocada a obtener la mejor calidad de imagen con la menor dosis de radiación impartida a los pacientes, y para lograr este objetivo, las innovaciones tecnológicas en los equipos han jugado un papel crucial. Una de las innovaciones tecnológicas que más ha impactado en las imágenes de radiodiagnóstico es la radiografía digital [Kamm, 1997]. Esto ha impulsado el desarrollo de la radiología moderna y ha abierto nuevas líneas de investigación en el procesamiento y calidad de imagen. Ha sido tal el impacto de la radiografía digital que el uso de películas radiográficas podría ser obsoleto en tan sólo algunos años, de la misma forma que las cámaras de película fotográfica han caído en desuso.

Las ventajas de la radiografía digital incluyen, por mencionar algunas, menor tiempo de procesamiento, posibilidad de post-procesamiento para mejorar la calidad de imagen, disponibilidad remota a través de un servidor, y en algunos casos, menor dosis de radiación para obtener una imagen de contraste similar al de una radiografía de película. Las imágenes mamográficas han seguido una evolución similar. Igualmente se vieron beneficiadas con la introducción de la mamografía digital y más recientemente con la introducción de la tomosíntesis y técnicas de mamografía con realce de contraste mediante energía dual y sustracción digital [Lewin et al. 2003], lo que facilita la detección de lesiones malignas en mamas densas y de composición heterogénea, lo que es una línea de investigación actual en este campo [Dromain, 2012].

Desde su introducción por Hounsfield en los años 70, las imágenes tomográficas obtenidas con rayos X son las de mayor uso en la clínica. Uno de los mayores avances en esta modalidad de diagnóstico fue la introducción de la tomografía helicoidal mono-corte a finales de la década de los 80, seguida de la tomografía helicoidal multi-corte a finales de los 90 [Kalender, 1994], tecnología actual que permite obtener imágenes de cuerpo entero en cuestión de segundos, o de una región específica del cuerpo con una resolución espacial y temporal sin precedentes. Esto dio lugar a la TAC en 4-D [Low, 2003], que hace posible la visualización de órganos en diferentes fases de la respiración y del ciclo cardiaco, utilizada actualmente en los sistemas de planificación de tratamientos de radioterapia, con el fin de mejorar la precisión en el depósito de dosis absorbida en órganos afectados por el movimiento de la respiración [Keall, 2004]. Por otra parte, la introducción reciente de equipos TAC con energía dual que permiten adquirir, de manera simultánea, imágenes de un mismo objeto con diferentes espectros de rayos X [Johnson, 2012], le dio un nuevo impulso a la investigación en técnicas de imagen con energía dual que se empezaron a explorar en la década de los 70, pero que por limitaciones técnicas perdieron interés en aquella época [Chandarana, 2011; Marin, 2014].

Las imágenes obtenidas mediante las diferentes modalidades de radiodiagnóstico, han sido históricamente consideradas como imágenes que proporcionan solamente información cualitativa, anatómica o estructural, con la excepción de la densidad electrónica obtenida mediante la TAC para alimentar los sistemas de planificación de tratamientos de radioterapia. Sin embargo, con el avance de la tecnología digital y de las ciencias computacionales, esa percepción está quedando atrás. Si bien es cierto que la información anatómica o estructural sigue siendo la principal aplicación, cada día se tiene más evidencia de que las imágenes de radiodiagnóstico, principalmente la TAC y la mamografía, contienen más información de la que se puede percibir a simple vista, y que escapa de los ojos del observador, inclusive de los radiólogos más experimentados. Esto ha abierto las puertas a una nueva área de investigación actual que se conoce como radiómica, mediante la cual es posible extraer información cuantitativa de las imágenes médicas a partir de un análisis avanzado de características como distribución de intensidades, relación espacial entre los niveles de intensidad, forma y textura de patrones de heterogeneidad, entre otras [Lambin, 2012]. La idea central de esta nueva área de investigación es que las imágenes médicas no son simples fotografías sino más bien un conjunto de datos y deben ser tratadas como estos últimos. La hipótesis en la radiómica es que un análisis avanzado de las características de las imágenes podría proporcionar

información adicional a la obtenida habitualmente, y más específicamente, que los patrones de genómica y proteómica pueden ser expresados en términos de las características macroscópicas de las imágenes médicas [Lambin, 2012]. De probarse esta hipótesis, el análisis cuantitativo de las características de las imágenes médicas podría proporcionar fenotipos o firmas de genes y proteínas con posible potencial diagnóstico y predictivo en oncología [Aerts, 2014]. Las líneas de investigación de radiómica abarcan, la adquisición y reconstrucción de imágenes, segmentación y renderización, extracción y clasificación de características de la imagen, minería y análisis computacional de datos [Kumar, 2012].

La investigación en medicina nuclear ha tenido un rápido desarrollo hacia la visualización y cuantificación de procesos fisiológicos o bioquímicos, a partir del registro de la biodistribución espacio-temporal de radiofármacos dirigidos a blancos moleculares específicos. La investigación en este campo es muy amplia e incluye aspectos de innovación tecnológica, producción de radionúclidos y radiofármacos, investigación preclínica y básica en modelos animales, dosimetría interna y análisis cuantitativo de imágenes mediante el uso de modelos matemáticos, entre otras.

En el aspecto de innovación tecnológica se puede destacar el surgimiento en los últimos años de equipos dedicados para órganos o tejidos específicos; para estudios cardiacos en el caso de SPECT y de la mama en el caso del PET, dando lugar este último a la mamografía por emisión de positrones (PEM, por sus siglas en inglés). Los equipos híbridos también han revolucionado el diagnóstico médico por imagen en los últimos 15 años. A principios de la década del 2000 surgieron los equipos PET/CT seguidos de los equipos SPECT/CT algunos años después. Hoy en día se cuenta inclusive con equipos híbridos de PET/MRI (PET con resonancia magnética). El co-registro de las imágenes adquiridas en estos sistemas híbridos permite obtener una imagen con información anatómica y funcional, que ha favorecido el desarrollo de otras áreas de investigación en la adquisición, procesamiento y manejo de imágenes.

La producción de radionúclidos metálicos es un área de interés e investigación actual [Bhattacharyya, 2011]. En el caso de SPECT se trabaja en el desarrollo de métodos que permitan la producción directa de  $^{99m}\text{Tc}$  vía ciclotrón [Gagnon, 2011]. Este isótopo radiactivo de tecnecio, producto del decaimiento radiactivo del  $^{99}\text{Mo}$ , es el radionúclido más utilizado en estudios de medicina nuclear y anualmente se utiliza en más de 30 millones de procedimientos de diagnóstico clínico en el mundo. El  $^{99}\text{Mo}$  utilizado en los

generadores de  $^{99m}\text{Tc}$  es un subproducto de la fisión del uranio ( $^{235}\text{U}$ ) y más del 90% de su producción mundial se obtiene de cinco reactores nucleares con más de 40 años de operación. El problema radica en que estos reactores nucleares han rebasado su vida útil y se estima que en el transcurso de los próximos años dejen de funcionar gradualmente. Es por ello que varios países están explorando métodos alternativos para la producción de  $^{99}\text{Mo}$  y/o  $^{99m}\text{Tc}$ , y la producción de  $^{99m}\text{Tc}$  vía ciclotrón pareciera ser la opción más viable, técnica y económicamente. De los emisores de positrones, el área de investigación más activa está enfocada en la producción de radionúclidos metálicos de vida media larga (varias horas a días) que permitan el estudio, mediante PET, de procesos fisiológicos de larga duración y el marcado de macromoléculas con farmacocinética lenta [Avila-Rodríguez, 2008]. La producción de estos radionúclidos se obtuvo primeramente mediante el bombardeo de blancos sólidos metálicos, pero en años recientes se trabaja en el desarrollo de métodos que permitan su producción mediante el uso de blancos líquidos, lo que facilita la automatización del procesamiento de blancos post-irradiación [Hoehr, 2012].

Ligado a la producción de radionúclidos, el desarrollo de nuevos radiofármacos dirigidos a blancos moleculares específicos es otra área de investigación activa, principalmente en el área oncológica. Actualmente se cuenta con una amplia gama de radiofármacos que proveen información de los diferentes procesos biológicos del cáncer, como son el metabolismo de glucosa, proliferación celular, hipoxia, angiogénesis y apoptosis, por mencionar algunos. Esto ha dado lugar a una nueva área de investigación conocida como radioterapia guiada por imagen molecular [Das, 2011], en donde la información anatómica y funcional obtenida de las imágenes es utilizada para alimentar los sistemas de planificación de tratamientos a fin de diseñar un tratamiento a la medida, que tenga las mayores probabilidades de éxito para cada paciente, y evaluar su eficacia [Jeraj, 2015]. Existe también un interés creciente en radiofármacos con mayor especificidad por blancos moleculares que se encuentran sobre-expresados en diferentes patologías. De especial interés en los últimos años es el marcado de macromoléculas como péptidos, proteínas y anticuerpos monoclonales, así como sistemas multifuncionales, tanto como herramientas de diagnóstico clínico, como en terapia. A partir de estos desarrollos ha surgido otra área de investigación conocida como teranóstica [Lee, 2011], en la que moléculas con blancos moleculares bien definidos se marcan con un radionúclido adecuado para aplicaciones de diagnóstico, y posteriormente con otro radionúclido adecuado para aplicaciones de terapia [Jeelani, 2014]. De particular importancia en las aplicaciones teranósticas son las técnicas

de dosimetría interna, en la que se utilizan códigos especiales, como el OLINDA/EXM basado en la metodología MIRD (Medical Internal Radiation Dose) para determinar la dosis de radiación absorbida en los diferentes órganos y tejidos [Stabin, 2005]. En el caso de aplicaciones terapéuticas en donde las partículas emitidas son de poca penetración se realizan estudios de micro-dosimetría a nivel celular utilizando códigos basados en Monte Carlo [Stewart, 2002; Spiga, 2007; Liamsuwan, 2015].

Finalmente, otra área de investigación actual es el análisis cuantitativo de imágenes. El potencial de las imágenes moleculares, principalmente las de PET, radica en su capacidad de cuantificar los procesos bajo estudio, lo que requiere de un riguroso análisis de imágenes y la aplicación de métodos matemáticos para su modelado e interpretación. En la práctica clínica diaria las imágenes adquiridas de manera estática son comúnmente analizadas de manera visual-cualitativa o utilizando un índice semi-cuantitativo como el valor de captación estandarizado (SUV). Sin embargo, estos métodos carecen de utilidad para el análisis de imágenes obtenidas con radiofármacos dirigidos a receptores específicos. Aprovechar al máximo el potencial diagnóstico de estos radiofármacos requiere del uso de modelos matemáticos que relacionen la cinética del marcador con el proceso fisiológico bajo estudio, lo que permite hacer una descripción de la interacción con el tejido en términos matemáticos para obtener ecuaciones operacionales formuladas con base en las tasas absolutas de flujo, dando como resultado la estimación de un parámetro biológico de interés, como puede ser el volumen de distribución o el potencial de unión, relacionado con la densidad disponible de receptores y la afinidad de un radiofármaco para ese receptor [Lammertsma, 2002].

### **Estado del arte nacional**

La investigación asociada a la física y dosimetría de las imágenes de diagnóstico en México se desarrolla principalmente en los Institutos de Física IF-UNAM y Ciencias Nucleares ICN-UNAM, las Facultades de Medicina de la UNAM y de la UAEMéx, el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares ININ, y el Instituto Nacional de Cancerología INCan. En el área de las imágenes de radiodiagnóstico las líneas de investigación cubren aspectos de calidad de imagen, dosimetría, y evaluación de nuevos métodos de imagen, incluyendo su procesamiento, optimización y cuantificación. En el área de medicina nuclear e imagen molecular las líneas de investigación van desde la producción de radionúclidos y desarrollo de nuevos radiofármacos hasta el análisis

cuantitativo de imágenes, incluyendo investigación preclínica en modelos animales y dosimetría interna en humanos.

El Grupo de Dosimetría y Física Médica (DOSIFICAME) del IF-UNAM desarrolla investigación de frontera en mamografía con realce de contraste mediante técnicas de energía dual y sustracción digital de imágenes [Rosado-Méndez, 2008; Palma 2010; Cruz-Bastida, 2012]. Inicialmente, se buscaba identificar la presencia de microcalcificaciones a partir de dos imágenes adquiridas con espectros diferentes que eran posteriormente restadas. A partir de los resultados subsecuentes de la investigación se ha encontrado la posibilidad de evaluar angiogénesis asociada a lesiones en mama. Actualmente se investiga, en un modelo murino de lesiones benignas y malignas, la relación entre parámetros obtenidos de la imagen y marcadores biológicos. Este proyecto, que se trabaja en colaboración con el INCan y el Instituto de Neurobiología de la UNAM en Juriquilla, conlleva el desarrollo de técnicas para la obtención de información cuantitativa en imágenes radiológicas, probablemente el primer esfuerzo para la implementación de la radiómica en México. Con el mismo interés se colabora con CCADET-UNAM realizando análisis de textura de las imágenes mamográficas obtenidas con medio de contraste y resta de imágenes, mencionadas previamente.

Este grupo de investigación también ha colaborado con el Inmujeres-DF, el Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva de la Secretaría de Salud federal, y otras organizaciones, para evaluar la calidad de imagen y dosis impartida a las pacientes en servicios de mamografía, y asesorándolas en asuntos asociados al control de calidad y dosimetría. Resultados recientes de esta colaboración han mostrado que la mamografía basada en la tecnología conocida como Radiografía Computada (CR) no sería adecuada para realizar detección temprana del cáncer de mama [Brandan, 2015]. Esto se debe, tanto a limitaciones básicas de la técnica, como a la complejidad de las acciones que garantizan la optimización de su uso. Los resultados de estas investigaciones aportan evidencia para la incorporación de mejoras a la normativa oficial mexicana. Una línea de estudio independiente, dentro de DOSIFICAME, ha sido la investigación de las propiedades de la curva de brillo del dosímetro TL  $\text{CaF}_2:\text{Tm}$  (conocido como TLD-300) que permite la evaluación de la energía efectiva de un haz de fotones, de manera relativamente simple y con alta precisión [Muñoz, 2015].

La TAC es por mucho la modalidad tomográfica más utilizada en medicina; su uso se ha incrementado exponencialmente en la clínica y esto mismo ha generado cierta

preocupación sobre el riesgo potencial de inducción de cáncer debido a la alta dosis impartida al paciente. Conscientes de esta preocupación, investigadores del ICN-UNAM y el IF-UNAM, en colaboración con el Hospital Infantil de México “Dr Federico Gómez”, han medido magnitudes dosimétricas en técnicas pediátricas de TAC de cabeza y de la región torácica y abdominal, determinando las dosis absorbidas típicas para estos procedimientos. Estas investigaciones pretenden crear consciencia sobre el uso racional de la técnica y optimizar los parámetros de exposición que permitan disminuir la dosis impartida a los pacientes, sin comprometer la calidad de imagen diagnóstica [Ruiz-Trejo, 2008; Flores-Martínez, 2010]. El ICN-UNAM también ha colaborado con el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía para evaluar la dosis superficial en pacientes sometidos a procedimientos de radiología intervencionista en cerebro. Los resultados de esta investigación han mostrado que las dosis en algunos procedimientos terapéuticos exceden el umbral para efectos no-estocásticos en piel (depilación y eritema), lo que ha conducido a cambios en algunos protocolos o procedimientos para disminuir las dosis impartidas a los pacientes [Barrera-Rico, 2014].

La FM-UNAM es pionera en México en el área de producción de radionúclidos vía ciclotrón y radiofármacos para PET. La Unidad PET de esta facultad, hoy compuesta por las Unidades Radiofarmacia-Ciclotrón y PET/CT, fue la primera de su tipo en el país y hoy en día sigue a la vanguardia en tecnología y aplicaciones. La Unidad Radiofarmacia-Ciclotrón es una Unidad Mixta de Servicio, Investigación y Docencia que produce una amplia variedad de radiofármacos dirigidos a blancos moleculares específicos para aplicaciones en oncología, neurología y cardiología [Zamora-Romo, 2013]. En el 2014 se elaboraron más de 12 mil unidosis de radiofármacos en esta Unidad, para el mismo número de pacientes. Pocos centros en el mundo tienen la capacidad de producir la variedad de radiofármacos que produce la UNAM, de tal forma que la Unidad Radiofarmacia-Ciclotrón es ahora un centro de capacitación regional reconocido por el Organismo Internacional de Energía Atómica OIEA. Además de las actividades de servicio, capacitación y docencia, en esta Unidad se llevan a cabo proyectos de investigación sobre la producción de radionúclidos metálicos para el mercado de péptidos y otras moléculas de interés, conjugadas a agentes quelantes bi-funcionales, con aplicaciones teranósticas potenciales [Engle, 2012; Arias-Manrique, 2014]. El enfoque de la investigación en esta Unidad es traslacional, y desde el 2010 participa en un proyecto de investigación coordinado por el OIEA para desarrollar nuevos radiofármacos marcados con  $^{68}\text{Ga}$  [López-Rodríguez, 2015a]. Las líneas de investigación más recientes incluyen

dosimetría interna en humanos [López-Rodríguez, 2015b] y el análisis de imágenes neurológicas mediante el uso de modelos matemáticos, que permiten obtener información cuantitativa de los procesos fisiológicos bajo estudio [Avendaño-Estrada, 2014]. Actualmente se realiza un estudio de viabilidad para la adquisición de un ciclotrón de mayor energía (24-30 MeV) que permita producir  $^{99m}\text{Tc}$  y otros radionúclidos para SPECT como  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{111}\text{In}$  y  $^{67}\text{Ga}$ , entre otros. Por otro lado, en colaboración con la FM-UNAM, el Laboratorio de Imágenes Biomédicas del IF-UNAM está realizando un proyecto para estudiar el efecto que tiene el alcance de los positrones de diferentes radionúclidos en materiales tejido-equivalente sobre la calidad de las imágenes PET.

En el Departamento de Materiales Radiactivos del ININ se realiza investigación y desarrollo de radiofármacos para aplicaciones en SPECT y terapia interna con radionúclidos. El enfoque de investigación de este grupo es también traslacional y va desde el diseño [Ocampo-García, 2013] y evaluación preclínica [Vilchis-Juárez, 2014], hasta la aplicación clínica de los radiofármacos desarrollados [Ortiz-Arzate, 2014]. Una de las líneas de investigación actual de este grupo es el desarrollo y evaluación preclínica de sistemas multifuncionales de nanopartículas de oro, conjugadas a secuencias peptídicas específicas y marcadas con radionúclidos emisores gamma y/o beta-menos, con potenciales aplicaciones teranósticas en diferentes tipos de tumores [Ferro-Flores, 2014; Ferro-Flores, 2015]. Este grupo de investigación del ININ ha realizado estudios de dosimetría interna en colaboración con la FM-UAEMéx [Jiménez-Mancilla, 2012]. En la FM-UAEMéx también se realiza investigación en microdosimetría. Es importante señalar que en México la microdosimetría se ha empleado en muy pocos casos, principalmente en el cálculo de energía depositada por electrones en células y en regiones subcelulares utilizando métodos basados en Monte Carlo [Torres-García, 2006]. En estudios similares, investigadores de la Gerencia de Ciencias Ambientales y del Departamento de Física del ININ en colaboración con la FM-UAEMéx, han realizado cálculos de simulación Monte Carlo para evaluar dosis por unidad de actividad acumulada en modelos de células de cáncer de mama y próstata debida a radionúclidos beta-menos que pueden ser útiles en terapia molecular dirigida [Rojas-Calderón, 2014]. Actualmente el grupo de la UAEMéx realiza cálculos de los patrones de distribución espacial de la energía en regiones micrométricas y modelos celulares y subcelulares [Carrillo-Cázares, 2013], y se continúa realizando este tipo de cálculos en colaboración con investigadores del ININ (Gerencia de Ciencias Ambientales y Departamento de Física).



En el Laboratorio de Física Médica e Imagen Molecular del INCan se realiza investigación en radiofarmacología con técnicas de imagen molecular microPET/SPECT/CT para evaluar cinética y biodistribución de radiofármacos, modelos tumorales en roedores [Trejo-Becerril, 2012], y estudios de respuesta terapéutica [Llaguno-Munive, 2013]. Se trabaja una línea de investigación actual sobre el desarrollo y caracterización de sistemas de transporte y liberación de fármacos y núcleos radiactivos basados en liposomas, nanopartículas funcionalizadas y anticuerpos monoclonales para diagnóstico y terapia de enfermedades neoplásicas [Arrieta, 2012; Arrieta, 2014].

En la perspectiva de la protección radiológica, el ININ (Departamento de Física) ha colaborado con investigadores de la UNAM (IF, ICN) y el Departamento de Medicina Nuclear del INCan, midiendo la dosis ambiental en áreas de aplicación de radioyodo, la dosis recibida por el Personal Ocupacionalmente Expuesto y la exposición de familiares de pacientes con cáncer de tiroides tratados con  $^{131}\text{I}$ , con el fin de evaluar el riesgo radiológico al que son expuestos los familiares y trabajadores ocupacionalmente expuestos [Ramírez-Garzón, 2014]. En el ININ se realizan también investigaciones incipientes sobre la protección radiológica del paciente en radiodiagnóstico, mediante la elaboración de modelos radio-epidemiológicos para efectos estocásticos, con el propósito de establecer niveles de dosis orientativos para poblaciones específicas, e incorporación de las normas básicas de seguridad en la normativa nacional.

## Referencias

Aerts HJWL, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Decoding tumor phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nature Comm* 2014; 5:4006.

Arrieta O, Medina LA, Estrada-Lobato E, Ramírez-Tirado LA, Mendoza-García VO, de la Garza-Salazar J, High liposomal doxorubicin tumour tissue distribution, as determined by radiopharmaceutical labelling with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -LD, is associated with the response and survival of patients with unresectable pleural mesothelioma treated with a combination of liposomal doxorubicin and cisplatin. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 74(1):211-5.

Arrieta O, Medina LA, Estrada-Lobato E, et al., First-line chemotherapy with liposomal doxorubicin plus cisplatin for patients with advanced malignant pleural mesothelioma: Phase II trial *Br J Cancer* 2012; 106(6):1027-32.

Avendaño-Estrada A, Lara-Camacho VM, Ávila-García MC, Ávila-Rodríguez MA, Reproducibility of quantitative measures of binding potential in rat striatum: A test re-test study using DTBZ dynamic PET studies. AIP C.P. 2014; 1626:110-113.

Avila-Rodríguez MA, McQuarrie SA, The role of non-standard PET radionuclides in the development of new radiopharmaceuticals. AIP Conf Proceed 2008; 1032:25-30.

Barrera-Rico M, López-Rendón X, Vega-Montesino S, Gamboa-deBuen I, Entrance surface dose in cerebral interventional radiology procedure. Radiat Meas 2014; 71:342-348.

Bhattacharyya S and Dixit M, Metallic radionuclides in the development of diagnostic and therapeutic radiopharmaceuticals. Dalton Trans 2011; 40(23):6112-28.

Brandan ME, y cols., Overall performance, image quality and dose in CR mammography systems operating in the Mexico public health sector, World Conference on Medical Physics and Biomedical engineering, Toronto, 2015.

Das SK and Haken RKT, Functional and Molecular Image Guidance in Radiotherapy Treatment Planning Optimization. Semin Radiat Oncol 2011; 21(2):111-118.

Dromain C, Thibault F, Diekmann F, et al., Dual energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results of a multireader, multicase study. Breast Cancer Research 2012; 14:R94.

Carrillo-Cázares TA, Torres-García E, Monte Carlo mitochondrial dosimetry and microdosimetry of <sup>131</sup>I. Radiat Prot Dosim 2013; 153(4):411-6.

Chandarana H, Megibow AJ, Cohen BA, et al. Iodine quantification with dual-energy CT: phantom study and preliminary experience with renal masses. A J Roetgenol 2011; 196(6):W693-700.

Cruz-Bastida JP, Rosado-Méndez I, Pérez-Ponce H, Villaseñor Y, Galván H A, Trujillo-Zamudio FE, Benítez-Bribiesca L, Brandan ME, Contrast Optimization in Clinical Contrast-Enhanced Digital Mammography Images, in Digital Mammography / IWDM Breast Imaging: 11th International Workshop, IWDM 2012, Philadelphia, PA. 2012.

Engle JW, Lopez-Rodriguez V, Gaspar-Carcamo RE, Valdovinos HF, Valle-Gonzalez M, Trejo-Ballado F, Severin GW, Barnhart TE, Nickles RJ, Avila-Rodriguez MA, Very high specific activity  $^{66/68}\text{Ga}$  from zinc targets for PET. *Appl Radiat Isot* 2012; 70:1792-96.

Ferro-Flores G, Ocampo-García BE, Santos-Cuevas CL, Morales-Avila E, Azorín-Vega E, Multifunctional Radiolabeled Nanoparticles for Targeted Therapy. *Current Medic Chem* 2014; 21(1):124-138.

Ferro-Flores G, Ocampo-García BE, Santos-Cuevas CL, Ramírez F de M, Azorín-Vega EP, Meléndez-Alafort L, Theranostic Radiopharmaceuticals Based on Gold Nanoparticles Labeled with  $^{177}\text{Lu}$  and Conjugated to Peptides. *Current Radiopharm* 2015; 8(2):150-159.

Flores-Martínez E, Buenfil AE, Dies P, Gamboa-deBuenI, Ruiz-Trejo C, Dosimetric Quantities for Computed Tomography Examinations of Paediatric Patients on the Thoracic and Abdominal Regions, Eleventh Mexican Symposium on Medical Physics, AIP Conf Proceed 2010; 1310:60-63.

Gagnon K, Bénard F, Kovacs M, et al., Cyclotron production of  $(99\text{m})\text{Tc}$ : experimental measurement of the  $(100)\text{Mo}(p,x)(99)\text{Mo}$ ,  $(99\text{m})\text{Tc}$  and  $(99\text{g})\text{Tc}$  excitation functions from 8 to 18 MeV. *Nucl Med Biol* 2011; 38(6):907-16.

Hoehr C, Badesso B, Morley T, et al., Producing radiometals in liquid targets: Proof of feasibility with  $^{94\text{m}}\text{Tc}$ . *AIP Conference Proceedings* 2012; 1509:56-60.

Jeelani S, Jagat-Reddy RC, Maheswaran T, et al., Theranostics: A treasured tailor for tomorrow. *J Pharm Bioallied Sci* 2014; 6:S6-S8.

Jeraj R, Bradshaw T, Simoncic U, Molecular Imaging to Plan Radiotherapy and Evaluate Its Efficacy, *J Nucl Med* 2015; 56(11):1752-65.

Jiménez-Mancilla NP, Ferro-Flores G, Ocampo-García BE, Luna-Gutiérrez MA, Ramírez F de M, Pedraza-Lopez M, Torres-García E, Multifunctional targeted radiotherapy system for induced tumors expressing gastrin-releasing peptide receptors. *Curr Nanosci* 2012; 18(2):193-201.

Johnson TRC, Dual energy CT: general principles. *A J Roetgenol* 2012; 199:S3-8.

Kalender WA, Technical foundations of spiral CT. *Semin Ultrasound CT MR* 1994; 15(2):81-9.

Kamm KF, The future of digital imaging. *Br J Radiol* 1997; 70:S145-52.

Keall P, 4-dimensional computed tomography imaging and treatment planning. *Semin Radiat Oncol*. 2004; 14(1):81-90.

Kumar V, Gu Y, Basu S, et al. Radiomics: the process and the challenges. *Magn reson Imaging* 2012; 30(9):1234-48.

Lambin P, Rios-Valazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer* 2012; 48(4):441-6.

Lammertsma A, Radioligand studies: Imaging and quantitative analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12:513-16.

Lee DY and Li KCP, Molecular Theranostics: A Primer for the Imaging Professional. *Am J Roentgenol* 2011; 197(2):318-324.

Lewin JM, Isaacs PK, Vance V, Larke FJ, Dual energy contrast enhanced digital subtraction mammography: Feasibility. *Radiology* 2003; 229(1):261-8.

Liamsuwan T, Uehara S, Nikjoo H, Microdosimetry of the full slowing down of protons using Monte Carlo track structure simulations. *Radiat Prot Dosim* 2015; 166(1-4):29-33.

Llaguno-Munive M, Medina LA, Jurado R, Romero-Piña M, Garcia-Lopez P, Mifepristone improves chemo-radiation response in glioblastoma xenografts. *Cancer Cell Int* 2013; 13(1):29.

Lopez-Rodriguez V, Gaspar-Carcamo RE, Pedraza-Lopez M, Rojas- Calderon EL, Arteaga-de-Murphy C, Ferro-Flores G, Avila-Rodriguez MA, Preparation and preclinical evaluation of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-E(c(RGDfK))<sub>2</sub> as a potential theranostic radiopharmaceutical. *Nucl Med Biol* 2015a; 42:109-114.

López-Rodríguez V, Galindo-Sarco C, García-Pérez FO, Ferro-Flores G, Arrieta O, Ávila-Rodríguez MA, PET-Based Human Dosimetry of the Dimeric  $\alpha_v\beta_3$  Integrin Ligand  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-E-[c(RGDfK)]<sub>2</sub>, a Potential Tracer for Imaging Tumor Angiogenesis. *J Nucl Med* 2015b; (Aceptado).

Low DA, Nystrom M, Kalinin E, et al. A method for the reconstruction of four-dimensional synchronized CT scans acquired during free breathing. *Med Phys*. 2003; 30(6):1254-63.

Manrique-Arias JC, Avila-Rodriguez MA, A simple and efficient method of nickel electrodeposition for the cyclotron production of Cu-64. *Appl Radiat Isot* 2014; 89: 37-41.

Marin D, Boll DT, Mileto A, Nelson RC, State of the art: dual-energy CT of the abdomen. *Radiol* 2014; 271(2):327-42.

Muñoz ID, Avila O, Gamboa-deBuen I, Brandan ME, Evolution of the CaF<sub>2</sub>:Tm (TLD-300) glow curve as an indicator of beam quality for low-energy photon beams. *Phys Med Biol* 2015; 60(6):2135-44.

Ocampo-García BE, Santos-Cuevas CL, De León-Rodríguez L, García-Becerra R, Ordaz-Rosado D, Luna-Gutiérrez M, Jiménez-Mancilla NP, Romero-Piña ME, Ferro-Flores G, Design and Biological Evaluation of <sup>99m</sup>Tc- $\alpha$ -N2S2-Tat(49-57)-c(RGDyK): A Hybrid Radiopharmaceutical for Tumors Expressing  $\alpha(v)\beta(3)$  Integrins. *Nucl Med Biol* 2013; 40(4):481-487.

Ortiz-Arzate Z, Santos-Cuevas CL, Ocampo-García B, Ferro-Flores G, García-Becerra R, Estrada-Sánchez G, Gómez-Argumosa E, Izquierdo-Sánchez V, Preparation and Biokinetics in Women of <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-E-[c(RGDfK)]<sub>2</sub> for Breast Cancer Imaging. *Nucl Med Comm* 2014; 35(4):423-432.

Palma BA, Rosado-Mendez I, Villaseñor Y, Brandan ME, Phantom study to evaluate contrast-medium-enhanced digital subtraction mammography with a full-field indirect-detection system, *Med Phys* 2010; 37(2):577-89.

Ramírez-Garzón YT, Ávila O, Medina LA, Gamboa-deBuen I, Rodríguez-Laguna A, Buenfil AE, Ruíz-Trejo C, Estrada E, Brandan ME, Measurement of radiation exposure in relatives of thyroid cancer patients treated with <sup>131</sup>I, *Health Phys* 2014; 107(5):410–416.

Rojas-Calderón EL, Torres-García E, Ávila O, Dose per Unit Cumulated Activity (S-values) for e- and beta emitting radionuclides in Cancer Cell Models calculated by Monte Carlo Simulation. *Appl Radiat Isot* 2014; 90: 229-233.

Rosado-Méndez I, Palma BA, Brandan ME, Analytical optimization of digital subtraction mammography with contrast medium using a commercial unit. *Med Phys* 2008; 35(12):5544-57.

Ruiz-Trejo C, López X., Colín LM, Gamboa-deBuen I, Buenfil AE, Dies P, Brandan ME,

Pediatric dosimetry in CT Our experience in the Hospital Infantil de México, Proceedings, 12th International Congress of the International Radiation Protection Association, IRPA 12, 2008 (CD).

Spiga J, Siegbahn EA, Bräuer-Krisch E, Randaccio P, Bravin A, The GEANT4 toolkit for microdosimetry calculations: application to microbeam radiation therapy (MRT). *Med Phys* 2007; 34(11):4322-30.

Stabin MG, Sparks RB, Crowe E, OLINDA/EXM: The second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J Nucl Med* 2005; 46:1023–27.

Stewart RD, Wilson WE, McDonald JC, Strom DJ, Microdosimetric properties of ionizing electrons in water: a test of the PENELOPE code system. *Phys Med Biol* 2002; 47(1):79-88.

Torres-García E, Garnica-Garza HM, Ferro-Flores G, Monte Carlo microdosimetry of <sup>188</sup>Re- and <sup>131</sup>I-labelled anti-CD20. *Phys Med Biol* 2006; 51(19):N349-56.

Trejo-Becerril C, Pérez-Cárdenas E, Taja-Chayeb L, et al., Cancer Progression Mediated by Horizontal Gene Transfer in an In Vivo Model. *PLoS ONE*, 2012; 7(12):e52754.

Vilchis-Juárez A, Ferro-Flores G, Santos-Cuevas CL, Morales-Avila E, Díaz-Nieto L, Ocampo-García B, Luna-Gutiérrez M, Jiménez-Mancilla NP, Gómez Oliván L, Molecular Targeting Radiotherapy with cyclo-RGDfK(C) Peptides Conjugated to <sup>177</sup>Lu-Labeled Gold Nanoparticles in Tumor-Bearing Mice. *J Biomed Nanotech* 2014; 10(3):393-404.

Zamora-Romo E, Contreras-Castañón G, Trejo-Ballado F, Manrique-Arias JC, Zarate-Morales A, Flores-Moreno A, Avila-Rodriguez MA, Automated production of multiple <sup>18</sup>F-radiopharmaceuticals via nucleophilic substitution using a Tracerlab FXFN. *J Label Compd Radiopharm* 2013; 56:S461.

## C. Uso de la radiación no-ionizante en medicina

Carlos Gerardo Treviño Palacios

Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica

La física médica fue creada cuando los avances en física pudieron ser aplicados al área médica. Desde Hipócrates se conocía que un incremento en la temperatura corporal era un síntoma de enfermedad pero esto no es física médica ya que el conocimiento era empírico. Probablemente fue Leonardo da Vinci que usó principios de mecánica para explicar el movimiento del cuerpo. Los conocimientos de la óptica hicieron posible la invención del microscopio en el siglo XVII, que ayudó a Leeuwenhoek los comienzos de la bacteriología.

De manera empírica se conocía que la depresión postparto se reduce con iluminación azul y los efectos nocivos de la luz en algunas personas, que hoy día se conoce como porfiria. Estos son los comienzos de estudios de radiación no-ionizante en el campo de la física médica.

Hoy día la radiación no-ionizante es posiblemente el campo más extenso de la física médica. La segunda mitad del Siglo XX fue testigo de descubrimientos fundamentales que dieron lugar a dos campos tecnológicos revolucionarios originalmente independientes y que empiezan a ser empleados casi indistintamente: la electrónica desarrollada a partir del descubrimiento del transistor en 1948 y la fotónica desarrollada poco después desde la invención del láser en 1960. La primera es la evolución de la electrónica de tubos de vacío de principios del siglo pasado y la segunda lo es de la óptica desarrollada desde los comienzos de la civilización.

A partir de estos momentos el uso de radiación no-ionizante en diversos tratamientos desde rehabilitación hasta operaciones cerebrales usando terapia fotodinámica multifotón es ampliamente usado. Puede ser usada tanto en diagnóstico de muy alta especificidad como en tratamiento de diversas enfermedades. Es capaz de tratar cuerpo completo o como un bisturí muy preciso y manipular células de manera independiente. Debido a la falta de regulación sanitaria en la mayoría de los tratamientos es difícil evaluar el alcance e impacto de las técnicas de radiación no-ionizante en las prácticas clínicas, que alcanza incluso los tratamientos milagro.

El presente capítulo se centra en describir técnicas de diagnóstico y terapéuticas basadas en el uso de radiaciones no-ionizantes. Para poder definir qué técnicas quedan comprendidas en esta clasificación partimos de dos definiciones: radiación y ionización. Radiación se refiere al transporte de energía a través del espacio o un medio. Ionización se refiere a la liberación de un electrón de valencia de un átomo. Para que un tipo de radiación sea ionizante, debe ser capaz de transmitir energía en el orden de los electrovolts al átomo. Por tanto, las radiaciones no-ionizantes comprenden aquellas con energía por debajo de este límite. Comúnmente el término radiación ionizante se utiliza para el intervalo del espectro de radiación electromagnética que satisface el requisito anterior, es decir el intervalo visible y regiones de mayor longitud de onda (y menor frecuencia). Sin embargo, con base en las definiciones presentadas, también se incluye en este grupo la radiación acústica. Las aplicaciones de este tipo de radiaciones que se utilizan de manera cotidiana en la clínica incluyen la imagenología por resonancia magnética, la óptica médica, y el ultrasonido médico. A continuación se presentan una breve descripción de cada una de las aplicaciones que hacen uso de radiación electromagnética, así como una discusión del estado del arte en la investigación en cada una de ellas. El ultrasonido médico será materia de estudio de futuros reportes.

### **Resonancia magnética**

La resonancia magnética es una técnica radiológica ampliamente usada en los ámbitos científicos y hospitalarios. Ésta es una técnica tomográfica (obtiene imágenes de secciones transversales del cuerpo humano) y no-invasiva que utiliza el fenómeno de la resonancia magnética de los protones (núcleos de átomos de hidrógeno) que componen las moléculas de agua, el mayor componente del cuerpo humano. Esta técnica brinda información anatómica, fisiológica o de composición molecular del cuerpo humano. Basada en el fenómeno de resonancia magnética nuclear descubierto por Purcel y Bloch hace 70 años, las técnicas de Imagen por Resonancia Magnética fueron aplicadas inicialmente con fines médicos hace cuarenta años por Lauterbur y Mansfield a través de la introducción de gradientes en el campo magnético principal para la localización de las respuestas de resonancia. A partir de ese momento, el rápido desarrollo de esta modalidad de imagen la ha convertido en la modalidad preferida para estudiar tejido blando.

El elemento principal del equipo es un imán capaz de generar un campo magnético constante de gran intensidad (aproximadamente 50,000 veces más intenso que el campo



magnético de la tierra). Actualmente, mientras que la mayoría de los sistemas opera de 0,5 a 1,5 teslas (T), los sistemas comerciales disponibles están entre 0,2 T - 7 T. El campo magnético constante se encarga de alinear los momentos magnéticos de los núcleos atómicos básicamente en direcciones paralela (los vectores apuntan en el mismo sentido) o anti-paralela (apuntan en sentidos opuestos). La intensidad del campo y el momento magnético del núcleo determinan la proporción de núcleos que se encuentran en cada uno de los dos estados, así como la frecuencia de resonancia de los núcleos, la cual se conoce como frecuencia de Larmor y es del orden de los megahertz y que corresponde al intervalo de radiofrecuencias del espectro electromagnético. Posteriormente, un pulso electromagnético con la frecuencia de resonancia (pulso de radiofrecuencia) se utiliza para excitar en el estado de baja energía al estado de alta energía. Al cabo de un corto periodo de tiempo, los núcleos retornaran a su estado baja energía a través de la emisión de fotones. Regularmente una bobina hace las veces de antena receptora y transmisora.

La resonancia magnética tiene diversas aplicaciones centradas en el diagnóstico de enfermedades. Los estudios anatómicos involucran la obtención de imágenes tomográficas del tejido blando y comprenden la mayor aplicación de la resonancia magnética. Este tipo de estudios suelen ser generalmente de tres tipos: T1, T2 y T2\*. La diferencia entre ellos radica en el fenómeno que genera el contraste entre tejidos con diferente composición. T1 o tiempo de relajación "spin-red" es el tiempo que tardan los protones de agua dentro de un campo magnético en volver a su orientación inicial tras haber sido excitados por el pulso de radiofrecuencia. Este proceso está regido por la capacidad de los núcleos de transmitir energía absorbida a la red molecular que los rodea. T2 es el tiempo en que la precesión protones adyacentes tarda en desfasarse y depende de la composición molecular del tejido. Recordamos que los protones de agua están inmersos en un campo magnético y por tanto presentan una magnetización neta alineada con el campo. Esta magnetización puede verse alterada localmente en distintos puntos del tejido debido a las moléculas de agua vecinas y por tanto cada partícula tendrá eventualmente distintas frecuencias de precesión. A la hora de medir este parámetro se apreciará una pérdida de señal por este efecto. Tejidos compuestos por molecular de mayor tamaño tienen menor T2 que aquellas de menor tamaño. La diferencia entre T2 y T2\* es que el segundo considera factores externos que afectan la homogeneidad del campo magnético como: la presencia de objetos ajenos a un tejido (i.e. implantes), campos magnéticos principales in-homogéneos, corrientes eléctricas con campos

magnéticos inducidos producidos por hardware de baja calidad, etc.

Otros tipos de estudios son la resonancia magnética funcional, la tractografía, y los estudios angiográficos. La resonancia magnética funcional se centra en el estudio de fenómenos de la activación de diversas zonas del cerebro durante la realización de diferentes actividades o durante reposo. Esta técnica se basa en detectar cambios de flujo sanguíneo observando la concentración del oxígeno en la sangre nutriente en cerebro o espina dorsal al realizar una actividad. La tractografía consiste en observar la microarquitectura del tejido y determinar la conectividad en términos de la posición de los tejidos en distintas regiones de un órgano o tejido de interés, particularmente el cerebro; en particular la tractografía por tensor de difusión determina las trayectorias que siguen las fibras de la corteza cerebral a través de la estimación de la dirección del movimiento de las moléculas de agua.

Los estudios angiográficos en 2D permiten estimar propiedades del flujo sanguíneo como el flujo de salida, el flujo regurgitación, el flujo colateral, la velocidad máxima y promedio. Varios estudios han demostrado la flexibilidad de la adquisición de flujo en 4D para evaluar de manera retrospectiva (i.e. después de la adquisición) no sólo los mismos parámetros que se pueden medir en 2D, sino también otros parámetros más avanzados en los puentes intracardiacos, los esfuerzos cortantes a nivel de pared, la pérdida de energía cinética y viscosa, además de la helicidad del flujo. La adquisición de flujo en 4D cuenta con una mayor flexibilidad para evaluar cualquier vaso dentro del volumen adquirido utilizando varios planos de análisis o utilizando una segmentación 3D del vaso de interés. No obstante la gran flexibilidad para el análisis y evaluación de parámetros avanzados de flujo aún existen retos importantes de investigación, desarrollo e implementación clínica. Para lograr una mejor integración de la técnica de flujo en 4D en el ámbito clínico se deben desarrollar protocolos homogéneos que puedan ser implementados en cualquier sistema de resonancia magnética. Los parámetros hemodinámicos de evaluación básicamente son los mismos que en la ecocardiografía Doppler. Sin embargo, la medición de los parámetros avanzados de flujo requiere de estudios multi-céntricos y a gran escala para establecer valores de referencia.

Otra modalidad que se desprende de la resonancia magnética nuclear es la espectroscopía por resonancia magnética, la cual permite obtener información sobre metabolitos en el tejido. Las interacciones entre moléculas a las cuales pertenecen los protones resonantes causan un cambio local en la razón giromagnética que relaciona la

intensidad del campo magnético principal y la frecuencia de resonancia de los protones. Por tanto, diferentes moléculas tendrán diferentes señales de resonancia. El cambio en la frecuencia de resonancia se conoce como “corrimiento químico” y se expresa en partes por millón (ppm). Un espectro de resonancia magnética es una gráfica que muestra el corrimiento químico en el eje x y la intensidad de la respuesta de resonancia en el eje y. Así, diferentes moléculas tendrán diferentes picos en el espectro de resonancia. Dado que la molécula más abundante en el cuerpo humano es el agua, ésta presenta un pico dominante en el espectro. Por tanto es necesario aplicar secuencias de pulsos para sustraer la respuesta del agua y así poder tener mayor sensibilidad a los metabolitos de interés. Además, dado que la intensidad de la respuesta de resonancia de dichos metabolitos es muy débil, es necesario utilizar campos magnéticos con intensidad mayor a 1.5 Teslas.

La espectroscopía por resonancia magnética se aplica principalmente para evaluar procesos patológicos cerebrales. Esto se debe a que la composición del cerebro es relativamente homogénea y a que no está sujeto a movimientos biológicos. El diagnóstico de tumores cerebrales es el objetivo de la mayor parte de estudios de espectroscopía. Variaciones en el pico correspondiente al metabolito colina ayudan a definir el diagnóstico y el tratamiento del tumor. La ausencia de N-acetil aspartato se relaciona con tumores secundarios en el cerebro. Otras aplicaciones son el diagnóstico de esclerosis múltiple, así como de complicaciones neurológicas ocasionadas por Lupus y VIH.

La Figura 1 muestra algunos ejemplos de imágenes por resonancia magnética, incluyendo imágenes anatómicas (Fig. 1a), imágenes de resonancia magnética funcional (Fig. 1b), e imágenes de tractografía (Fig. 1c). La principal ventaja de la resonancia magnética es que no usa radiaciones ionizantes, y por tanto, no posee riesgos asociados con la inducción de mutaciones al ADN (que pueden desencadenar la formación de tumores). Además, la enorme flexibilidad que mediante combinaciones de pulsos electromagnéticos se puede usar para medir propiedades fisiológicas relevantes como perfusión, difusión, funcionalidad, etc. sin limitarse a imágenes anatómicas. La principal limitación de esta técnica de imagen es su alto costo (entre 3 y 8 millones de pesos). Otras limitaciones a considerar son que el paciente no debe portar ningún objeto metálico durante la realización del estudio, y que el equipo es fijo.



Figura 1. (a) Imagen anatómica del cerebro (IRM), (b) Imagen RMf del cerebro. Zonas activadas al mover los dedos y (c) Imagen de tensor de difusión del cerebro

### Óptica médica

La óptica médica es parte de un campo más amplio conocido como biofotónica y que tiene un traslape importante con la física médica. La biofotónica es un término reconocido recientemente en el ámbito mundial para describir el uso de láseres y óptica en biología y medicina así como el uso de materiales biológicos en aplicaciones optoelectrónicas. Es otra manera de llamar a las aplicaciones de la óptica en ingeniería biomédica y biotecnología, y la retroalimentación de éstos para concebir desarrollos tecnológicos basados en sistemas que se encuentran en la naturaleza, por ejemplo generar dispositivos y modelos aplicados en comunicaciones.

La combinación sin paralelo de alta resolución, sensibilidad, y capacidad espectral de las técnicas de la fotónica (campo de la tecnología encargado de generar y controlar la luz y otras formas de energía radiante cuya unidad cuántica es el fotón) proveen una poderosa herramienta en biomedicina y biotecnología para visualizar, medir, analizar y manipular células basado en el estudio y aprovechamiento de la relación de radiación electromagnética con sistemas vivos y la comunicación biofísica entre diferentes sistemas. El estudio de esta área interdisciplinaria permite innovar en uno de los campos asociados usando las técnicas desarrolladas en otro de los campos.

Técnicas biofotónicas son usadas para hacer diagnóstico no-invasivo y monitoreo para la detección de enfermedades. Entre los desarrollos más conocidos están los endoscopios, monitores “ópticos” de glucosa para personas con diabetes, sistemas de monitoreo a nivel subcelular, microscopia tridimensional de sistemas celulares y biosensores. Los

principales beneficiados de estas técnicas son el sector salud generando nuevas maneras de hacer diagnóstico y proponer terapias, con subproductos importantes en la biología, biotecnología y la ingeniería química. De manera paralela estos campos pueden fortalecer a las industrias establecidas en la construcción, generación y uso los desarrollos que se proporcionen o sean requeridos en la investigación de la biofotónica.

Es en este estudio de la interacción radiación-materia donde el segundo desarrollo tecnológico del siglo pasado debe ser usado para llevar a cabo esta labor.

Desgraciadamente el campo de la fotónica ha sido descuidado en el país como objeto de estudio y se ha limitado a ser usado como una herramienta más, pese a ser el precursor de muchos de los avances en comunicaciones, medicina y microscopia actuales, dejándonos en total desventaja y dependencia con los avances de otros países. Por ende, la óptica médica también presenta un gran rezago salvo en casos muy contados. Por esto la biofotónica, en particular la óptica médica, debe ser cultivada como un área prioritaria complementaria a la biotecnología y no solo como una herramienta de importación, desarrollando al mismo tiempo herramientas para manejar sistemas a escala nanométrica y permitiendo resolver problemas específicos de México.

De manera notable usando los principios involucrados se han desarrollado técnicas de manejo de pequeñas partículas, conocidos como pinzas ópticas, donde la luz atrapa y controla el movimiento de partículas tan pequeñas como una micra, y el desarrollo de trampas de átomos para generar haces de átomos coherentes. Este último permitió lograr recientemente un nuevo estado de la materia: la condensación de Bose-Einstein. Estas técnicas permiten manipular pequeñas partículas para escribir y controlar la materia a escalas atómicas y en tiempos tan cortos como el movimiento de los electrones.

Así mismo estas técnicas nos permiten hoy día realizar estudios detallados, entre otros, de la materia viva y generar desarrollos en la medicina moderna sin paralelo. Estos avances han sido hechos en diversos lugares del mundo en los últimos diez años. Podemos mencionar entre otros:

- Visualización de celulares y de tejido
- Nuevas modalidades de terapia para el cáncer (Vg. terapia fotodinámica de dos fotones)
- Microscopia confocal de uno y dos fotones
- Microscopía de alta resolución (STED) o nanoscopía

- Tomografía óptica coherente
- Visualización de dentina y uso de nuevos adhesivos dentales
- Mecanismos celulares de quimioterapia
- Desarrollo de láseres para oftalmología y aplicaciones estéticas
- Desarrollo de diagnósticos ópticos para aplicaciones médicas y dentales
- Espectroscopia de diagnóstico
- Microburbujas intravasculares como conductores de oxígeno

Varias de estas técnicas han empezado a ser usadas en los hospitales del país en la última década con excelentes resultados. Desgraciadamente casi ninguno de los desarrollos aceptados ha sido hecho por científicos o técnicos en México.

La óptica en México es relativamente joven, los primeros estudios se hicieron en la década de los 70's y desde entonces ha crecido de manera modesta, contando hoy día con tan solo alrededor de 300 personas dedicadas exclusivamente a esta actividad. Sin embargo el uso de instrumentos y procedimientos que usan luz (microscopios, láseres, cámaras, ...) es utilizado por prácticamente cada habitante del país. Es contradictorio que una herramienta tan común y necesaria en el país no sea desarrollada aquí mismo.

Aún ha sido posible producir en los diferentes centros científicos del país algunos instrumentos y técnicas que han funcionado de manera modesta y son usados por un reducido número de usuarios:

- Sistemas ópticos para débiles visuales
- Pruebas ópticas para determinación de deformaciones oculares
- Filtraje espacial autoinducido en orgánicos para visualizar deformaciones.
- Topografía de Moire para determinar problemas ortopédicos y marcha
- Reconstrucción digital de tomografía del cerebro

En resumen, la física médica usando radiación electromagnética no-ionizante en la región visible del espectro (óptica médica) usando láseres y óptica tiene la capacidad de desarrollar técnicas para visualizar, medir, analizar y manipular sistemas a escalas celulares y moleculares de manera no-invasiva formando recursos humanos a diferentes niveles para elevar la calidad y expectativas de vida y del entorno en que vivimos.

## **Estado del arte en México**

En referencia a los dos campos citados en el campo de la radiación no-ionizante, podemos identificar campos específicos de investigación y clínicos a continuación mencionados.

### Resonancia magnética

Como mencionamos, la resonancia magnética (RM) es ampliamente usada en diversos hospitales públicos y privados en México. Dado que no existe en la regulación mexicana lineamientos para el uso de sistemas de RM, donde encontramos solamente que se menciona en la Norma Oficial Mexicana NOM-035-SSA3-2012 (en materia de información en salud) donde solamente se requiere informar la existencia de sistemas de RM es difícil enumerar el número de sistemas existentes así como la capacidad instalada en México. Existen varias normas mexicanas que mencionan la RM como herramienta, pero que no regulan su uso (NOM-026-SSA2-1998 para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales, NOM-041-SSA2-2011, para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama, o NOM-002-SSA3-2007, para la organización, funcionamiento e ingeniería sanitaria de los servicios de radioterapia). Lo que sí es un hecho es que la totalidad de estos sistemas son importados.

La investigación en RM se encuentra concentrada esencialmente en dos grupos:

- En la UNAM campus Juriquilla, donde se realiza investigación básica en el campo de las neurociencias asistidos por sistemas de RM en colaboración con el Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México y el Instituto Nacional de Psiquiatría “Dr. Ramón de la Fuente Muñiz”.
- El grupo de investigación México-Puebla, integrado por investigadores en la BUAP en Puebla, el Hospital Infantil, la UAM-I y el Hospital Gea Rodríguez en el DF, y la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca. Este grupo desarrolla investigación en los campos de
  - o Diagnóstico y caracterización con resonancia magnética de trastornos de TDAH.
  - o Desarrollo de nano-partículas para aplicaciones médicas en resonancia magnética.
  - o Aplicaciones de la resonancia magnética a la detección y el estudio de enfermedades neurológicas (Alzheimer y Parkinson).

- o Estudios de espectroscopia magnética en tejidos infartados.
- o Estudios de difusión magnética en tumores óseos.
- o Plasticidad y adaptación cortical tras procedimientos de ablación de epilepsia mesial.
- o Modelado de los cambios de temperatura durante estudios de resonancia con distintos pulsos y antenas.

Salvo estos dos grupos donde se desarrollan algunas de las componentes para RM, la mayor parte de la investigación clínica que se desarrolla en México por médicos regularmente no involucra a un físico médico, a lo más un técnico operario del sistema de RM.

#### Óptica médica

El caso de la óptica médica, como rama clínica de la biofotónica, es aún más difícil de determinar el estado de avance en México. El uso clínico del láser es ampliamente usado por los médicos en áreas desde la depilación hasta como bisturí. Como rama de la física médica es un campo con un amplio rezago en México ya que no existe una normatividad aplicable. La regulación del uso de láser, que de acuerdo a normas internacionales exigen la existencia de un encargado de seguridad láser (ANSI Z136.4 o IEC 60825-1:2007 por ejemplo), en México no existe una norma equivalente. El uso del láser se menciona en la NOM-013-STPS-1993 (Relativa a las condiciones de seguridad e higiene en los centros de trabajo donde se generen radiaciones electromagnéticas no ionizantes) y en la NOM-017-SSA3-2012 (Regulación de servicios de salud para la práctica de la acupuntura humana y métodos relacionados); la única norma dura es la NOM-029-SSA3-2012 (Regulación de los servicios de salud para la práctica de la cirugía oftalmológica con láser excimer), aunque en México no existen productores de láseres excimer y fue generada exclusivamente para las operaciones de Keratomía láser. La seguridad láser se deja solamente en la norma sugerida NMX-I-271/01-NYCE-2008 (electrónica-seguridad de los productos láser 01: clasificación de los equipos y requisitos) que es una mera traducción del capítulo 1 de las normas internacionales derivadas de la IEC 60825:2007. Esto es relevante, ya que pese a que el láser en sí no produce la muerte, el mal uso de laser si es causa de muerte y ceguera. Hay casos documentados de incendio en faringe por calentamiento láser al tratar cuerdas vocales; más aún en México ninguna especialidad



médica en oftalmología enseña cómo tratar una lesión láser.

Aparte del uso del láser de manera amplia por la comunidad médica, sin la asistencia de la física médica, en México la óptica médica ha comenzado a ser estudiada en algunos centros públicos de investigación y universidades, teniendo en algunos casos interacción clínica hospitalaria. Probablemente el desarrollo de sistemas para débiles visuales en el CIO de León a finales de los 80's sea el primer esfuerzo serio de óptica médica. Dada la naturaleza propia de la oftalmología y la optometría no es de extrañar que éste sea el primer campo de interacción con la óptica médica. Un caso repetido que ha sido estudiado es usar técnicas de Moire para determinar escoliosis en el cual se han repetido varias tesis de licenciatura y maestría desde los años 80 y los primeros estudios de láseres en cardiología en el CCADET-UNAM.

Actualmente podemos establecer algunos desarrollos y esfuerzos de la óptica médica asociados principalmente a grupos de óptica en el país. En el INAOE por ejemplo se realizan estudios en determinación de bilirrubina usando espectroscopia Raman, determinación de flujo sanguíneo usando técnicas de moteado o determinación de flujos sanguíneos en cerebro. Parte del grupo de óptica médica del INAOE se encuentra actualmente en Pachuca Hidalgo, tanto en la UAH como en el Universidad Tecnológica de Pachuca con desarrollos notables que empiezan a estudiar casos clínicos. En el CISESE se han estudiado tratamientos para operaciones de cristalino usando cavitación óptica. En el CCADET-UNAM se ha desarrollado un exitoso programa de keratomía donde es posible determinar la forma de la córnea de manera muy precisa. En la Universidad Autónoma de San Luis Potosí se ha realizado una mancuerna con el hospital Universitario de San Luis para el uso de termometría en la detección temprana de enfermedades. La unidad CICATA-IPN en Altamira Tamps desarrolló una lanceta óptica basada en un láser pulsado para sustituir a la lanceta usada en pruebas de glucosa para diabéticos.

De manera notable encontramos al recientemente creado Laboratorio Nacional de Visión, con sede en el CIO, encaminado a desarrollar estudios e instrumentos en el campo de optometría y oftalmología. Este es un esfuerzo naciente que pretende aglutinar a las comunidades de físicos e ingenieros para la interacción con profesionales de la salud dedicados a la visión.

Por lo anterior podemos concluir que la física médica usando radiación no-ionizante tiene un amplio rezago con el estado del arte mundial. Pero podemos afirmar que los primeros

esfuerzos para reducir este rezago se están comenzando a dar frutos.

## D. Aplicaciones de la Física Biológica en la Medicina

Ruben Fossion

Instituto de Ciencias Nucleares UNAM

### Introducción

Los sistemas biológicos abarcan un rango enorme, desde moléculas pequeñas, pasando por proteínas, ácidos nucleicos y células hasta los seres vivos. La física biológica tiene como objetivo encontrar los conceptos y las leyes que explican el comportamiento de tales sistemas (Frauenfelder, Fenimore, 2003). Mientras que los objetivos principales de la Física Médica son apoyar al diagnóstico y el tratamiento de enfermedades, y su enfoque es el de una medicina curativa, la física biológica es más cercana a las ciencias básicas y su mayor contribución al campo de la Física Médica puede ser impulsar a una medicina preventiva. En este trabajo nos referiremos únicamente a los temas que tienen aplicación en la medicina y que se desarrollan como proyectos de investigación en el país. En este contexto se pueden identificar tres grandes temas de interés, a saber: i) resolución de problemas inversos, ii) sistemas complejos en el ámbito médico, tanto experimental como teórico y iii) procesos biofísicos asociados al entendimiento de diversas patologías. Aparte, hay diferentes grupos provenientes de áreas cercanas que han participado en el foro de los Simposios Mexicanos de Física Médica sin buscar sin embargo una mayor integración con la comunidad mexicana de la Física Médica. Se dará un resumen de tales participaciones de áreas cercanas en la sección iv).

### En el mundo

#### i) Problemas inversos

Actualmente, las ciencias matemáticas forman parte integral del desarrollo de la investigación científica básica y aplicada (Nat. Acad. Sci., 2013). En particular destacan los problemas inversos y sus aplicaciones, como un área de las matemáticas en donde se construyen y analizan modelos matemáticos, derivados de las ciencias físicas, con el claro propósito de optimizar procedimientos de diagnóstico y terapia en diversas ramas de la física médica (Tarantola, 2005).

Los problemas inversos son un buen ejemplo del desarrollo de nuevo conocimiento de los fenómenos naturales (Groetsch, 1993). La reconstrucción tomográfica de la densidad de un tejido dentro del cuerpo por medio de mediciones (proyecciones) obtenidas en su superficie, es el prototipo de un problema inverso. Los problemas inversos son resueltos de forma cotidiana, pero no sistemática, por ejemplo, en los consultorios por los cardiólogos, cuando llevan a cabo diagnósticos basados en lecturas de electrocardiogramas (ECG) (Smith, Barr, 2001). En general, un problema inverso consiste en un proceso de inferencia de información a partir de observaciones experimentales o mediciones indirectas e incompletas. En la ingeniería biomédica y la física médica, tales procedimientos de inferencia se conocen como métodos no-invasivos (Mueller, Siltanen, 2012). Todo problema inverso tiene un problema directo asociado, el cual consiste, por ejemplo, en el caso de la reconstrucción de la densidad del tejido, en el cómputo de la atenuación de la radiación a través del mismo, dado que se conoce la función de densidad del medio que atraviesa. De acuerdo con el tipo de radiación que se emplee, los problemas inversos de reconstrucción de imágenes, del interior de un cuerpo, dan lugar a fórmulas de inversiones de emisión tomográficas (PET/SPECT), de fuentes (EEG/MEG, ECG, MCG, Resonancia magnética), de atenuación (Transformada de Radon/CT), de dispersión de ondas (ultrasonido/microondas), de infrarrojo (difusión óptica), etc. (Kirsch, 1996).

El estado del arte de los problemas inversos, hoy en día, se centra no sólo en la optimización de los algoritmos computacionales de reconstrucción, sino también en la obtención de mejores modelos matemáticos que describan situaciones más apegadas a la realidad de los diversos padecimientos médicos, en los que no es posible ni deseable la intervención quirúrgica. Dichos modelos provienen, principalmente, de la investigación en las ecuaciones en derivadas parciales con coeficientes no constantes, cuyo contexto teórico es el análisis microlocal, desarrollado en posguerra en los 50's, principalmente por Lars Hörmander (Bleinstein, Cohen, Stockwell, 2001; Devaney, 2012). Por otro lado, la incorporación de la aleatoriedad de las mediciones en las fórmulas de inversión, como por ejemplo las retroproyecciones ("backprojections") con ruido, ha dado lugar a una sinergia entre los métodos bayesianos de inferencia estadística y algoritmos computacionales de dichas fórmulas (Kaipo, Somersalo, 2005).

Finalmente, debemos mencionar que la incorporación del estudio de los problemas inversos en la currícula de licenciaturas y posgrados, relacionados con la física médica y con las mismas matemáticas, es indispensable y deseable, porque es esencialmente formativo: plantea el reto del desarrollo y análisis de modelos matemáticos y computacionales basados en datos observacionales, lo que necesariamente redituará, en el largo plazo, en el fomento de una comunidad científica multidisciplinaria.

## **ii) Sistemas complejos**

El desarrollo de las enfermedades crónico-degenerativas está fuertemente correlacionado con sobrenutrición, obesidad, inflamación crónica, estrés y herencia genética, entre otros, cuyos niveles pueden determinarse mediante una serie de marcadores físicos y clínicos accesibles (Willet, 2002). Sin embargo, la forma en que los diferentes factores interactúan es un problema enormemente complejo, no aditivo, lo que dificulta la comprensión cabal de la patogenia de este tipo de enfermedades, así como la formulación de medidas terapéuticas y preventivas. Respecto del problema del envejecimiento, en diferentes especialidades médicas se han propuesto escalas clínicas de pronóstico, con la desventaja de que están basadas en los síntomas o en una pérdida de funcionalidad del paciente (Fried et al., 2001; Glare, Sinclair, 2008). Por otro lado, existen indicaciones de algunas alteraciones fisiológicas en el cuerpo humano, considerado como sistema complejo, que están en la base de su fragilización y su mayor vulnerabilidad (Ahn et al., 2006; Fried et al., 2009); en principio, tales alteraciones se pueden detectar en un estadio pre-clínico mediante el monitoreo cuidadoso de alguna variable fisiológica clave y un análisis físico-matemático adecuado posterior (Fossion, 2010). La variable fisiológica que más se ha estudiado como biomarcador no-sintomático del estado de salud es la variabilidad de la frecuencia cardíaca y se ha encontrado una fuerte correlación entre las medidas fisiológicas y las escalas clínicas (Chaves et al., 2008). Avances recientes han mostrado que es necesario incluir múltiples variables fisiológicas e integrarlas en una llamada red fisiológica para lograr una evaluación integral del estado de salud (Bashan et al., 2012).

### **iii) Biofísica**

Algunas alteraciones fisiológicas se pueden explicar como “enfermedades dinámicas”; se caracterizan por cambios bruscos en la dinámica cualitativa de algún mecanismo de control fisiológico. Tales cambios bruscos pueden llevar a la enfermedad; se han simulado en modelos animales, más en particular con pedacitos de corazón de pollo estimulados eléctricamente (Guevara, Glass, Schrier, 1981). Modelaje matemático de enfermedades dinámicas ha permitido entender arritmias cardiacas, y ahora marcapasos cardiacos artificiales se programan con algoritmos específicos para la detección de patrones patológicos (Glass, Tateno, 2006).

### **En México**

#### **i) Problemas inversos**

El objetivo general de esta línea de investigación es vincular el desarrollo de la investigación experimental y teórica del transporte y dispersión de acarreadores de fármacos dentro de tumores sólidos. Específicamente, planteamos (i) la construcción y análisis de modelos matemáticos con sustento físico que nos permitan tener una mejor comprensión de los fenómenos relacionados con terapias anticáncer y (ii) obtener estimaciones de valores de parámetros de los modelos matemáticos a partir de los datos experimentales.

Esta línea se desarrolla en tres temas:

1. Modelos matemáticos y computacionales de difusión y transporte de liposomas en tumores sólidos.

En la investigación relacionada con la eficacia del transporte y dispersión de fármacos dentro de tumores sólidos, se han identificado diversas barreras fisiológicas y fisicoquímicas, que prohíben de forma efectiva la dispersión de los fármacos dentro del tumor, y que son debidas, principalmente, a la heterogeneidad espacial de la vasculatura anormal del tumor, la disposición de las células que conforman el tumor y de su matriz intersticial que las mantiene unidas (Jain, Stylianopoulos, 2010; Pozrikidis, Farrow, 2003; Bryne, T. Alarcon, M. R. Owen, 2006); sin embargo, la cuantificación de los parámetros que describen estas barreras está lejos de ser completa y bien comprendida. En este proyecto adoptamos, como modelos matemáticos, ecuaciones en derivadas parciales que describen la dinámica macroscópica del transporte de los acarreadores de fármacos (por

ejemplo, liposomas) en el interior de un tumor en cierta etapa de su evolución, incorporando en los coeficientes de las ecuaciones la información que se tienen sobre dichas barreras. El objetivo es identificar a las barreras con las distribuciones de los acarreadores de fármacos dentro del tumor, que se obtienen experimentalmente mediante técnicas de imagen molecular (PET/SPECT).

2. Estimación estadística y computacional de la tasa de dosis absorbida a partir de la distribución de radionúclidos en un tumor sólido.

La implementación racional de las terapias anticáncer descansa en la posibilidad de cuantificar su respuesta y toxicidad en un organismo. Durante décadas de investigación se ha llegado a establecer que la dosis absorbida es una cantidad física apropiada para cuantificar los efectos biológicos del empleo de radionúclidos en medicina nuclear (Sgouros, 2005). Sin embargo, la estimación de esta dosis no es suficiente para entender la complejidad de los procesos que involucran la aplicación de una terapia determinada, ya que también puede depender de la tasa a la cual la dosis es depositada en determinado tejido, de cómo la naturaleza de la radiación interacciona con la materia, de las respuestas biológicas de un tumor u órgano sano, de la historia del tratamiento en un paciente, etc. Los cálculos de las tasas de dosis de radiación (energía absorbida por unidad de masa por unidad de tiempo) han sido de gran interés desde los comienzos de la radioterapia. En este trabajo nos concentramos en la estimación computacional y estadística en 3D de esta importante cantidad mediante el método de kernel puntual, a partir de la distribución de radionúclidos en un tumor sólido obtenidas por la técnica PET/SPECT.

3. Determinación de parámetros en modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos de terapia anticáncer.

De acuerdo con la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) de los Estados Unidos, la modelación matemática y computacional es una herramienta útil en el desarrollo seguro y efectivo de fármacos (Koch, 2012; Gobburu, Marroum, 2001). El empleo de herramientas cuantitativas en el desarrollo de fármacos ha llegado a ser importante porque reduce los costos en tiempo y en presupuesto. De acuerdo con un reporte de 2003 (DiMasi, 2003), colocar un fármaco en el mercado puede costar aproximadamente \$800 millones de dólares estadounidenses y llevarse más de una década, requiriendo de una participación multidisciplinaria en las distintas etapas de su desarrollo. El proyecto de

modelación matemática se enfoca en la fase preclínica del desarrollo de una terapia dirigida contra el crecimiento tumoral, en donde destaca la experimentación con animales de laboratorio. La terapia consiste en el empleo de un fármaco conocido como cisplatino encapsulado en liposomas dispuestos en una solución inoculable en el organismo. La hipótesis experimental supone que el encapsulamiento del cisplatino mejorará la eficacia de su biodistribución y disminuye los efectos citotóxicos en el organismo por un tiempo más prolongado que su administración en forma libre. La importancia del proyecto consiste en evaluar de forma cuantitativa, mediante el modelo matemático, la diferencia entre la quimioterapia con cisplatino libre y la quimioterapia del cisplatino encapsulado en liposomas. Con el modelo matemático queremos determinar la efectividad farmacocinética de una quimioterapia respecto a la otra. La determinación de los parámetros del modelo matemático proporciona una medida cuantitativa de las tasas de respuesta del crecimiento del tumor implantado en el modelo animal.

## **ii) Sistemas complejos**

La variable fisiológica que más se ha estudiado como biomarcador no-sintomático del estado de salud, también en México, es la variabilidad de la frecuencia cardíaca (Lerma et al., 2015; Rivera et al., 2015)

En México existen diversos grupos de investigación abocados al estudio de las enfermedades crónico-degenerativas y el envejecimiento desde el punto de vista de los sistemas complejos. El problema de la fragilidad, envejecimiento y enfermedades complejas como la diabetes, la enfermedad renal crónica y la fibromialgia se ha abordado considerando herramientas matemáticas asociadas a series de tiempo incluyendo la variabilidad del ritmo cardíaco (Fossion, 2010; Lerma et al., 2015; Rivera et al., 2015). Por otro lado, en la investigación de las enfermedades crónico-degenerativas se emplean modelos dinámicos de interacciones de agentes patógenos con el sistema inmune, así como redes reguladoras complejas que permiten establecer conexiones entre la multitud de factores involucrados. Algunos de los problemas considerados son: la dinámica infecciosa del virus VIH-SIDA (Cocho, 2002; Ballesteros-Zebadúa, 2013), el desarrollo fenotípico de los linfocitos T del sistema inmune (Martínez-Sánchez, 2015), la diabetes tipo II y el síndrome metabólico (Barrera-Esparza, 2015), o la transición de células epiteliales a mesenquimales en el advenimiento del cáncer (Méndez-López, 2015).



### **iii) Biofísica**

Los diferentes ritmos fisiológicos interactúan entre sí y con el entorno para ajustarse a los cambios y requerimientos de un organismo. Las alteraciones en el rango normal de variación de un ritmo, o la aparición de ritmos anómalos, casi siempre van asociadas con enfermedad. En el Laboratorio de Biofísica de Sistemas Excitables de la Facultad de Ciencias de la UNAM se trabaja en el análisis de las dinámicas del ritmo cardiaco y sus alteraciones, conocidas como arritmias o disritmias.

Más en particular, los temas de interés más importantes son:

- Modelos experimentales de porciones de tejido o de células cardiacas cultivadas
- Modelos computacionales para el estudio de la propagación en sistemas excitables (González, Arce, Guevara, 2008)

Las herramientas de estudio para los modelos experimentales incluyen:

- Registro intracelular de la actividad de cardiomiocitos ventriculares de mamífero
- Detección por fluorescencia de la propagación de la actividad de células cardiacas cultivadas (Lerma et al., 2007)

Para los modelos computacionales se han desarrollado programas que reproducen sistemas excitables unidimensionales o bidimensionales, con el objetivo de simular condiciones patológicas, como la isquemia en el tejido cardiaco.

El objetivo o impacto que las investigaciones llevadas a cabo en el Laboratorio de Biofísica de Sistemas Excitables de FC-UNAM puede tener en la salud es ayudar a entender situaciones de estrés fisiológico o patológicas, que pueden ser difíciles de detectar o seguir con métodos clínicos. Parte de los proyectos de investigación descritos se desarrollan en colaboración con L. Glass y M. Guevara del Centro de Dinámica o Lineal en Fisiología y Medicina de la Facultad de Medicina, en la Universidad de McGill, Canadá, y se enfocan en las propiedades de osciladores no lineales mediante un análisis de perturbaciones (González, Arce, Guevara, 2008; López, Arce, Guevara, 2007). Los proyectos que se enfocan con datos cardiacos de pacientes se desarrollan en colaboración con el Depto. de Instrumentación y Electromecánica del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" y más en particular con la Dra. Claudia Lerma. Los proyectos que comprenden estudios computacionales, se basan en un modelo de

ecuaciones diferenciales acopladas que mimetiza las propiedades de las conductancias iónicas más relevantes para el desarrollo de Potenciales de Acción en tejido ventricular de mamífero. El interés de nuestra investigación es contribuir a la caracterización de los cambios en la propiedades biofísicas del tejido cardiaco bajo isquemia. El laboratorio cuenta con el equipo y las técnicas necesarias para llevar a cabo el desarrollo de cultivos primarios de células cardiacas. Las monocapas de tejido exhiben actividad espontánea, y con la ayuda de colorantes fluorescentes se pueden reconocer patrones característicos: ondas planas, espirales, intermitencia, etc. Asimismo se trabaja con músculos papilares de mamífero como modelo de un sistema excitable, el cual sometido a estimulación periódica y de frecuencia creciente, nos permite estudiar mediante registros intracelulares, los patrones de respuestas desarrollados por este músculo ventricular (López, Arce, Guevara, 2007). Los registros se obtienen con microelectrodos de vidrio convencionales y con ellos se han obtenido una extensa gama de patrones de acoplamiento del sistema estudiado.

#### **iv) Participación de otros grupos**

En el Simposio Mexicano de Física Médica bi-anual también se reciben contribuciones de disciplinas cercanas a la Física Médica. En particular, destacan contribuciones sobre el modelaje matemático de diferentes procesos biológicos, la biofísica de moléculas y células, y varias medidas fisiológicas. En años pasados, han participado grupos del Depto. de Física del CINVESTAV, el Depto. de Ingeniería Eléctrica del CINVESTAV, el Depto. de Genética Biológica y Molecular del CINVESTAV, el Hospital Juárez de México, la Fac. de Medicina de la UNAM, la Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía del IPN, el Depto. de Matemáticas del IPN, el Depto. de Física del IPN, el Centro de Investigaciones en Ciencia Aplicada y Tecnología Avanzada del IPN, el Depto. de Morfología del IPN, el Centro de Investigaciones en Óptica en León, el Instituto de Física de la Univ. de Guanajuato, el Instituto de Investigación en Biología Experimental de la Univ. de Guanajuato, la Fac. de Química de la Univ. de Guanajuato, el Instituto de Investigaciones sobre el Trabajo de la Univ. de Guanajuato, la Facultad de Química de la Univ. De Guanajuato, la Fac. de Física de la Univ. Autón. de Zacatecas, el Centro Estatal de Transfusiones Sanguíneas, la Univ. Autónoma de Nuevo León, el Instituto de Investigaciones en Ciencias Biomédicas de la UNAM, el Instituto de Física de la UNAM, el Posgrado de Ciencias Químicas de la UNAM, el CCADET de la UNAM, el Instituto de Investigaciones en Materiales de la UNAM, CFATA-UNAM, la UAM Iztapalapa, el Hospital Juárez de México, el Centro de Investigaciones en Ciencias Biomédicas de la Univ. de la

Univ. de Colima, el Depto. de Investigaciones en Transferencia Tecnológica de la Univ. Tecnol. de Aguascalientes, el Depto. de Optica del CICESE, el Nuevo Hospital Civil de la Univ. de Guadalajara, la Fac. de Química de la Univ. Autónoma de Querétaro, la Fac. de Ciencias Físicas y Matemáticas de la Univ. Autón. De Nuevo León, el Depto. de Polímeros y Materiales de la Univ. De Sonora, el Depto. de Física de la Univ. De Sonora.

Entre los temas de modelaje matemático están:

- la dinámica de poblaciones (interacción de virus y células como en el caso de infecciones VIH, respuesta del sistema inmune, mecanismo de la carcinogénesis, procesos de mutación o transcripción genéticas)
- el funcionamiento de órganos o procesos biológicos específicos (el marcapasos circadiano, el tracto gastrointestinal, la membrana timpánica)
- la interacción entre radiación no-ionizante con el tejido biológico (reflexión de la luz de la piel humana, conducción eléctrica por diferentes tejidos biológicos).

En temas de biofísica molecular y/o celular se han estudiado los temas siguientes:

- biochips
- el estudio de la sangre o del plasma con campos magnéticos estáticos, con rayos X, con espectroscopía fotoacústica/infrarroja/dieléctrica/Raman o con espectroscopía por impedancia, con medidas fototérmicas; el estudio de las propiedades electromagnéticas de la sangre; la tasa de sedimentación de eritrocitos con técnicas fotopiroeléctricas
- autofluorescencia de tejidos humanos
- evaluación de daños celulares con el análisis de imágenes de micrografía
- interacción entre células inmunológicas con campos magnéticos
- propiedades operacionales de moléculas proteínicas
- propiedades biofísicos de neuronas

En cuanto a medidas fisiológicas, entre los temas que se han estudiado se encuentran:

- motilidad en invertebrados, vertebrados y personas
- métodos fototérmicos

- keratografía con láser
- ritmo cardiaco de invertebrados
- sistemas novedosos de fotopleletismografía
- marcapasos circadianos
- bio-electromagnetismo
- bio-impedancia (en particular para estudios de composición corporal)
- actividad electromagnética del estómago
- efectos de campos electromagnéticos sobre órganos específicos (sistema nervioso central, sistema gastrointestinal, músculo, pie con úlceras)
- diabetes mellitus (aspectos de percepción visual, monitoreo no-invasivo de los niveles de la glucosa en la sangre)
- estudios de la piel (fluorescencia, reflectancia, microtopografía)
- electroencefalografía (EEG)
- magnetoencefalografía (MEG)
- electromiografía (EMG)
- magnetogastrografía (MGG)
- electrocardiografía (ECG)
- monitoreo de movimientos oculares
- monitoreo de condiciones
- estudios (multi)fractales del ritmo cardiaco y de la marcha

## Referencias

Ahn CA, Tewari M, Poon CS, Phillips RS, The limits of reductionism in medicine: Could systems biology offer an alternative?. Plos Med. 3, 0709; *ibid.* The clinical application of a systems approach. Plos Med. 2006; 3, 0956.

Ballesteros-Zebadua P, Villarreal-Lujan C, Huerta L, Estrada JL, Cocho G, Differences in HIV-1 viral loads between male and female Mexican patients, Archives of Medical Research 2013; 44, 296

Bashan, A., et al., Network physiology reveals relation between network topology and physiological function, Nat. Comm. 2012; 3, 1-9.

Barrera-Esparza M, Cocho G, Hiriart M, Villarreal C, A Complex Regulatory Network for Diabetes type-II and Metabolic Syndrom", to be submitted, 2015

Bleinstein N, Cohen JK, Stockwell JW Jr, Mathematics of Multidimensional Seismic Imaging, Migration, and Inversion. Springer, 2001

Bryne HM, Alarcon T, Owen MR, Webb SD, Maini PK, Modelling aspects of cancer dynamics a review, Phil. Trans. R. Soc. A 2006; 364(1843), 1563–1578.

Cocho G, Villarreal C, Huerta L, Martínez-Mekler G, A multiple-compartment model of HIV-1 dynamics after highly active antiretroviral therapy, en “Mathematical Approaches for Emerging and Reemerging Infectious Diseases. Part1: An Introduction to Models, Methods, and Theory. Series: The IMA Volumes in Mathematics and its Applications”. Vol. 125, Ed. by Carlos Castillo-Chavez. Springer Verlag, N.Y. 2002

Chaves PHM et al., Physiological complexity underlying heart rate dynamics and frailty status in community-dwelling older women, J. Am. Geriatr. Soc. 2008; 56(9), 1698-703.

Devaney AJ, Mathematical Foundations of Imaging, Tomography and Wavefield Inversion, Cambridge, 2012.

DiMasi JA, Hansen RW, and Grabowski HG, The price of innovation: new estimates of drug development costs, J. Health Economics 2003; 22, 151-185 .

Fossion R., Una definición compleja de la fragilidad: Caos, fractales y complejidad en series de tiempo biológicas, cap. XVIII en “Envejecimiento humano: Una vision transdisciplinaria”, Eds. Gutiérrez Robledo L.M., Gutiérrez Ávila J.H., Instituto Nacional de Geriátría, ISBN 978-607-460-121-3, pp.171-183, 2010.

Frauenfelder H, Fenimore PW, Física Biológica, Rev Esp Fis 2013; 17(5), 51-56.

Fried L.P., et al., Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. J. Gerontol. 2001; 56A, M146-M156.

Fried L.P., Walston J.D., Ferrucci L., Frailty, Cap. 52 en “Hazzard’s Geriatric Medicine and Gerontology”, Eds. Halter, J.B., et al., McGraw Hill, New York, pp. 631-654, 2009.

Glare P., Sinclair C., Palliative medicine review: Prognostication. *J Palliat Med* 2008; 11, 84.

Glass L, Tateno K, Detection of cardiac arrhythmia using mathematical representation of standard .DELTA.RR probability density histograms, published 2006-12-05, assigned to Medtronic, [US patent 7146206](#).

Gobburu JVS, Marroum PJ, Utilisation of pharmacokineticpharmacodynamic modelling and simulation in regulatory decision-making, *Clin.Pharmacokinetics* 2001; 40(12) :883-92.

González H, Arce H, Guevara MR, Phase resetting, phase locking, and bistability in the periodically driven saline oscillator: Experiment and model. *Phys. Rev. E* 2008; 78, 036217

Groetsch CW, *Inverse Problems in the Mathematical Sciences*. (Braunschweig: Friedrich Vieweg und Sohn), 1993.

Guevara MR, Glass L, Shrier A, Phase locking, period-doubling bifurcations, and irregular dynamics in periodically stimulated cardiac cells, [Science](#) 1981; 214(4527), 1350–1353.

Jain RK and Stylianopoulos T, Delivering Nanomedicine to Solid Tumor, *Nat.Rev. Clin. Oncol*; 2010; 7, 653–664.

Kaipio J, Somersalo E, *Statistical and Computational Inverse Problems*. Springer, 2005.

Kirsch A, *An Introduction to the Mathematical Theory of Inverse Problems*. Springer, 1996.

Koch G, *Modeling of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics with Application to Cancer and Arthritis*, Ph. D. Thesis, Universität Konstanz, Mai 2012.

Lerma, C., et al., Preserved autonomic heart rate modulation in chronic renal failure patients in response to hemodialysis and orthostatism, *Clin. Exp. Nephrol.* 2015; 19, 309-318.

Lerma C, Torres A, Falcón-Neri A, Fiordeliso T, González H, Análisis de imágenes de fluorescencia de calcio en cultivos de células son actividad espontánea, XXIX Congreso Internacional de Ingeniería Electrónica, ELECTRO 2007.

López A, Arce H, Guevara MR, Rhythms of high-grade block in an ionic model of a strand of regionally ischemic ventricular muscle. *J Theor Biol* 2007; 249(1), 29-45

Martínez-Sánchez ME, Mendoza L, Villarreal C, Alvarez-Buylla ER, A Minimal Regulatory Network of Extrinsic and Intrinsic factors Recovers Observed Patterns of CD4+ T Cell Differentiation and Plasticity, *PLoS Comput Biol* 2014; 11(6), e1004324

Méndez-López LF, Dávila-Velderrain J, Martínez-García JC, Álvarez-Buylla ER, Epithelial Carcinogenesis reveals insights of the Nature of Cancer - an Hypothesis". Submitted to *BMC-Theoretical Biology and Medical Modeling*, 2015.

Mueller JL, Siltanen S, *Linear and Nonlinear Inverse Problems with Practical Applications*. SIAM, 2012.

National Academy of Sciences, USA, January 2013. *The Mathematical Sciences in 2025*. Board on Mathematical Sciences and Their Applications, Division on Engineering & Physical Sciences.

Pozrikidis C, Farrow DD, A Model of Fluid Flow in Solid Tumors, *Annals of Biomedical Engineering* 2003; 31, 181–194.

Rivera AL, Estañol B, Sentíes-Madrid H, Fossion R, et al, Heart rate and systolic blood pressure variability in patients with recent and long standing diabetes mellitus measured with new techniques in the time domain. Submitted to *Plos One*, 2015.

Sgouros G, Dosimetry of Internal Emitters, *J. Nuc. Med.* 2005; 46(1 Suppl), 18S-27S.

Smith WM., Barr RC, The Forward and Inverse Problems: What Are They, Why Are Important, and Where Do We Stand?, *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12(2), 253-255.

Tarantola A, *Inverse Problem Theory and Methods for Model Parameter Estimation*. SIAM, 2005.

Villarreal C, Padilla-Longoria P, Alvarez-Buylla ER, General theory of gene to phenotype mapping: Derivation of epigenetic landscapes from n-node complex gene regulatory networks", *Phys Rev Lett* 2012; 109, 118102,

Willet WC, Balancing Life-Style and Genomics Research for Disease Prevention, *Science* 2002; 29, 695.

## **E. Instrumentación científica para sistemas de formación de imágenes médicas**

Eduardo Moreno Barbosa  
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

### **Introducción**

Antes de las técnicas de imagen que se tienen hoy en día para estudiar el interior del cuerpo humano, solamente se contaba con el interrogatorio, la exploración clínica y las técnicas invasivas para realizar un diagnóstico de las enfermedades. Gracias a los avances de la física y la tecnología en los últimos tres décadas, incluyendo las herramientas computacionales, se ha avanzado enormemente en la dirección del diagnóstico y seguimiento por imágenes no-invasivas. Entre las modalidades de imagen están aquellas que emplean radiación ionizante, como la radiografía convencional, la fluoroscopia, la mamografía, la tomografía computarizada (CT), la gammagrafía, la tomografía por emisión de fotón único (SPECT), la tomografía por emisión de positrones (PET), y aquellas que utilizan otros transportadores de información como la resonancia magnética (MRI), el ultrasonido y técnicas ópticas. Este capítulo, se centra en describir las tecnologías que utilizan radiación ionizante para la formación y procesamiento de imágenes médicas. Todas ellas son utilizadas no solo para el diagnóstico, además son útiles en estudios de escrutinio de personas sanas y en el seguimiento de las enfermedades durante y después del tratamiento de los pacientes. La información que se puede obtener con estas técnicas no solo es información anatómica (radiografía, mamografía, CT), sino que además se puede obtener información funcional (PET, SPECT, fMRI).

### **Estado del arte en el mundo**

Uno de los desarrollos tecnológicos que dieron lugar al nacimiento de las modalidades de imagen actuales fue el de los materiales semiconductores. Al ser capaces de medir la pérdida de energía de partículas cargadas, instrumentada en detectores especializados, teniendo sus inicios de los años 80 con la fabricación de semiconductores no segmentados, diseñados primordialmente para física nuclear. Un avance de estos dispositivos fue la implementación iónica, lo que permitió el desarrollo de técnicas para el



procesamiento de circuitos integrados y que dieron paso a la creación de los primeros detectores de micro-líneas basados primordialmente en estructuras de diodos tipo p-i-n. Con el desarrollo de chips que contenían sistemas de lectura integrados de alta densidad, basados en tecnologías de 50  $\mu\text{m}$ , fue posible la reducción en el tamaño de los sistemas microlíneas además de poder conectar directamente estos elementos a circuitos integrados para el procesamiento de las señales analógicas generadas en el chip, permitiendo la reducción de los sistemas de cableado que unían estos dos sistemas.

El desarrollo tecnológico para la implementación de técnicas de semiconductores ha permitido que se desarrollen dispositivos de conteo de fotones, con una aplicación directa en sistemas para la obtención y/o procesamiento imágenes, como son los sistemas Timepix/Medipix [Timepix/Medipix 2015]. Éstos son elementos de última generación con alto potencial de impacto en áreas como la tomografía computada, debido a que son capaces de determinar la energía de la partícula incidente con alta resolución espacial [P.J. Bones et al, 2010] y su uso como posibles sistemas dosimétricos [Ondrej Ploc 2014]. Otros desarrollos de gran importancia enfocados en la detección de fotones que integran a los sistemas de imágenes son los fotomultiplicadores de silicio (SiPM) o los nuevos sistemas de fotodetectores híbridos (HPD). Estos detectores combinan tubos fotomultiplicadores y tecnologías de diodos semiconductor es [Hamamatsu 2015] y son utilizados en técnicas como la medicina nuclear molecular para el diagnóstico y seguimiento de enfermedades con radiofármacos administrados al paciente para obtener imágenes en 2D o 3D. Estas imágenes reflejan la distribución espacio-temporal de actividad en órganos y tejidos, lo que provee información funcional. La PET es una técnica de imagen molecular que requiere utilizar radiofármacos emisores de positrones y en la detección simultánea de los fotones de aniquilación de 511 keV.

Actualmente los módulos de detección más modernos para PET están contruidos de arreglos pixelizados de cristales centelladores rápidos, acoplados a fotosensores como tubos fotomultiplicadores (PMT). La electrónica de adquisición y preprocesamiento es muy compleja y rápida pues se requiere, entre otras cosas, establecer ventanas temporales para la detección en coincidencia de los fotones de aniquilación y digitalizar las señales analógicas de los detectores. Además, debe transferir los datos a una computadora para su análisis, procesamiento posterior (reconstrucción de imágenes) y almacenamiento.

La tendencia los grupos de investigación actuales consiste en el diseño de módulos de detección basados en SiPM o HPD para reemplazar a la tecnología actual y madura de

los PMTs [Du et al 2015, Schneider et al 2015, Schmall et al 2014]. El interés de utilizar estos fotodetectores en el desarrollo de equipos de medicina nuclear radica en ventajas que éstos tienen, incluyendo la insensibilidad a campos magnéticos para que puedan ser utilizados en equipo híbridos que combinen la imagen molecular con resonancia magnética. Además, los detectores de estado sólido son más compactos y operan a voltajes de alimentación mucho menores que los PMTs.

Además, se están proponiendo disposiciones nuevas de detectores que permitan obtener información sobre la profundidad de interacción, geometrías novedosas y tamaños pequeños de cristales centelladores [Levin 2012], así como técnicas de tiempo de vuelo (TOF-PET) usando detectores con resoluciones temporales de algunos cientos de picosegundos [Conti 2009].

### **Estado del arte en México**

En México existen diversos grupos de investigación en el área de física médica con énfasis en la instrumentación o desarrollo electrónico para sistemas de adquisición y/o la generación de imágenes médicas. Entre ellos están la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (LFMI-BUAP), la Universidad Nacional Autónoma de México (LIBi-UNAM), el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (LDR-ININ), el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV-DF). Estos grupos de investigación se describen brevemente en los párrafos siguientes.

#### **LDR-ININ**

El Laboratorio de Detectores de Radiación del ININ inició sus actividades en 1994 como un proyecto auspiciado por el Organismo Internacional de Energía Atómica, OIEA, aunque había tenido antecedentes importantes en la Comisión Nacional de Energía Nuclear, que después se convirtió en el Instituto Nacional de Energía Nuclear. Ahí se estableció un laboratorio de detectores que se dedicó a la investigación y desarrollo de detectores de radiación de estado sólido, gaseoso y de centelleo. En ese primer laboratorio se llegaron a realizar detectores de radiación Geiger-Mueller y de barrera superficial de silicio.

Hoy, el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, es una referencia en México en el área instrumentación nuclear y detectores para radiación ionizante, realizando actividades en la enseñanza, mantenimiento y reparación de instrumentación nuclear [Ramírez-Jiménez F. J., 2010]. Es un laboratorio especializado en detectores de radiación para

espectrometría nuclear con infraestructura única en América Latina. Cuenta con la instrumentación para espectrometría nuclear más avanzada, prestando servicios científicos y tecnológicos a Centros de Investigación e industrias en México y América Latina.

Este laboratorio es reconocido por el OIEA, como "Centro de Entrenamiento sobre Detectores de radiación y Electrónica Analógica" para la región de América Latina y el Caribe (proyecto ARCAL). También proporciona este servicio a laboratorios de países en desarrollo miembros del OIEA ya que es considerado proveedor oficial en este campo y está registrado en el SNIICYT de CONACYT como laboratorio de investigación.

Las actividades principales de este laboratorio incluyen la asesoría en sistemas de espectrometría nuclear, capacitación, rehabilitación de instrumentos nucleares y de detectores de radiación. También trabaja en el desarrollo de aplicaciones de la instrumentación nuclear en los sectores médico e industrial y en el desarrollo de nuevos tipos de detectores de radiación. Realiza diversas actividades como: reparación de detectores de radiación, mantenimiento electrónico de instrumentación nuclear, diseño de electrónica nuclear, calibración de sistemas de medición de radiación, desarrollo de aplicaciones de instrumentación nuclear y caracterización de detectores de radiación. El ININ también cuenta con el Laboratorio Secundario de Calibración Dosimétrica.

El Laboratorio de Detectores de Radiación proporciona cursos de entrenamiento en mantenimiento y reparación de instrumentación nuclear y detectores de radiación en el ámbito nacional e internacional, ofreciendo diplomados en electrónica aplicada, instrumentación Nuclear y física médica. Estos cursos enfatizan la solución de problemas reales y motivan el aprendizaje por medio de experiencias prácticas. Un ejemplo, es el desarrollo de la Red Nacional de Monitoreo Radiológico que realiza la medición en tiempo real de la radiación gamma ambiental en 50 sitios distribuidos en todos los estados del país. Los datos son almacenados y compartidos por medio de transmisión en radio frecuencia, internet o servicio de telefonía celular. Esta red la administra la Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias de México (CNSNS). La red está formada por sondas de medición con detectores de radiación gamma tipo Geiger-Mueller; registran los niveles de radiación y almacenan estos datos para transmitirlos a una unidad central de acopio de información en las oficinas de la CNSNS. Además realizan proyectos de desarrollo tecnológico para la Planta Nuclear de Laguna Verde de la CFE [Ramírez-

Jiménez F. J. 2015]. Como consecuencia de éste se tienen patentes registradas [Jimenez D. Homero et al, 1991].

### *LIBi-UNAM*

Los académicos que forman parte de este laboratorio iniciaron actividades en el área de física de radiaciones aplicada a la medicina desde hace más de 20 años, primero como profesores de la licenciatura en Física de la Facultad de Ciencias, UNAM, con área de especialización (paquete de asignaturas optativas) en Física de Radiaciones, y posteriormente en 1997 cuando participaron en la planta docente de la recientemente creada Maestría en Ciencias (Física Médica) del Posgrado en Ciencias Físicas (PCF) de la UNAM.

A finales del año 2004, como una iniciativa del grupo de Dosimetría y Física Médica y en colaboración con el grupo Experimental Nuclear y de Altas Energías del Instituto de Física, se propuso el proyecto de investigación en el área de instrumentación científica denominado “Sistema Bimodal de Imágenes” con el objetivo de realizar estudios básicos de interacción de radiación ionizante con materia, sus efectos físicos relacionados con la formación de imágenes tomográficas, además de utilizar y caracterizar fuentes y detectores de radiación (Rodríguez-Villafuerte et al 2004). El propósito final de este proyecto consistió en diseñar, construir y optimizar prototipos dedicados para obtener información anatómica y funcional de animales pequeños (en particular, roedores) utilizando las técnicas de: Tomografía computarizada (CT) con rayos X, Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), Tomografía por emisión de positrones (PET).

Dado que la aplicación del proyecto estaba dirigida a sujetos pequeños, para los que era indispensable desarrollar sistemas con alta resolución espacial, los prototipos se denominaron microCT/microSPECT/microPET.

Este proyecto, el primero de su tipo en México, permitió desde su inicio: a) producir infraestructura única en su tipo en el país; b) establecer una plataforma ideal para la formación de recursos humanos de alto nivel en disciplinas relacionadas con las aplicaciones de la física en la medicina; c) modificar los prototipos para adaptarse a necesidades específicas en diferentes estudios; y d) fomentar la colaboración entre grupos multidisciplinarios (ciencias exactas, electrónica, ingeniería, biología y medicina).

En cuanto a la instrumentación misma y de manera general, el grupo de investigación ha ganado una amplia experiencia en la caracterización y uso de: Tubos de rayos X, Detectores digitales de panel plano, Cristales centelladores (monolíticos o pixelizados), Tubos fotomultiplicadores (convencionales o sensibles a la posición), Detectores de estado sólido (sensibles a la posición), Tarjetas de digitalización de datos.

Los integrantes del grupo, tienen amplia experiencia en el uso de simulaciones Monte Carlo para el transporte de radiación en materia, lo que ha permitido incorporar información a través de simulaciones para el entendimiento y optimización de los equipos desarrollados.

Después de diez años de trabajo continuo, en 2014 el grupo de investigación tuvo la oportunidad de fortalecerse al conseguir un nuevo espacio denominado “Laboratorio de Imágenes Biomédicas” (LIBi), y a su vez se vio beneficiado con el crecimiento en su planta académica a través de la contratación de un joven investigador. A la fecha, LIBi cuenta con tres investigadores y un técnico académico de tiempo completo.

Actualmente se han diseñado, construido y evaluado diversos prototipos, uno de microCT (Galván 2008, Soberanis 2008, Kikushima 2010, Alcántara 2011) y dos de microPET (Hernández 2008, Alva-Sánchez 2009, Alva-Sánchez et al 2008, 2009, 2010a, 2010b, Contreras 2011, Miranda-Menchaca 2015). Asimismo, se han desarrollado algoritmos para la fusión de imágenes de ambos sistemas (Nava 2010). También se han hecho avances en el diseño y evaluación de una mini cámara gamma para el microSPECT. Estos sistemas han sido utilizados para: a) demostrar los principios de funcionamiento de cada uno de los sistemas, b) mejorar las técnicas de adquisición, procesamiento y corrección de datos, c) desarrollar y optimizar los programas de reconstrucción tomográfica para cada una de las modalidades de formación de imágenes, y d) implementar métodos de evaluación de imágenes siguiendo protocolos internacionales.

Este laboratorio ha adquirido una gran experiencia en la generación de imágenes tomográficas tanto de maniqués de prueba (todos ellos diseñados y construidos en el IFUNAM), como de muestras biológicas ex vivo, incluyendo por supuesto, ratones. En particular el microCT ha sido de particular interés pues ha permitido ampliar el tipo de aplicaciones a áreas como la paleontología (Riquelme et al 2014), ciencias biomédicas (Salas 2015) y actualmente está incursionando en tomografía óptica de luminiscencia estimulada por rayos X (Rosas 2015).

Con la incorporación del nuevo investigador, el laboratorio amplió sus líneas de investigación para el desarrollo de un prototipo de mamografía por emisión de positrones (PEM). En este proyecto se propone utilizar fotomultiplicadores de silicio (SiPM), acoplados a cristales centelladores pixelizados mediante grabado láser (Moriya et al 2009) para la detección de fotones de aniquilación y la formación de imágenes tomográficas de la mama. El método de pixelización láser se está desarrollando en colaboración con los laboratorios de Micromanipulación Óptica y Óptica Lineal del IFUNAM. Se tiene contemplado formar los primeros módulos de detección, como prueba de concepto, aprovechando las ventajas de los SiPM sobre los tubos fotomultiplicadores. La caracterización de los detectores forma parte de la tesis de licenciatura de un estudiante [Osorio 2015]. Asimismo, se están estudiando los factores involucrados en la calidad de imagen utilizando simulaciones Monte Carlo [Torres 2015].

Otra línea de investigación está relacionada con el estudio del efecto que tiene el alcance del positrón en distintos materiales tejido-equivalentes sobre las imágenes de PET. Este proyecto se realiza en colaboración con la Unidad Ciclotrón-Radiofarmacia de la Facultad de Medicina, UNAM, e involucra medidas experimentales de fuentes emisoras de positrones en maniquís construidos en el IFUNAM [Quintana 2015].

#### *LFMI-BUAP*

Desde los finales de los años 90 en la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla se ha desarrollado instrumentación científica. Ésta inició primordialmente con experimentos de alta energía y física de partículas con el detector de rayos cósmicos Pierre Auger, en Malargue, Argentina. Con este detector se analiza y estudia a los rayos cósmicos de ultra alta energía. También se colabora con el laboratorio del gran colisionador de hadrones (LHC por sus siglas en inglés) en Ginebra, Suiza, en experimentos como ALICE para el estudio de colisiones de núcleo-núcleo. A raíz de esta interacción con los experimentos internacionales y otros grupos de investigación involucrados en estos proyectos, se desarrolló un grupo sólido y multidisciplinario de computo, electrónica y física, involucrando a técnicos, estudiantes e investigadores en las áreas mencionadas. Al adquirir la experiencia en el trabajo de campo y de los diversos laboratorios, este grupo comenzó a desarrollar prototipos en el área de sistemas analógicos y digitales utilizando elementos electrónicos de última generación como los dispositivos lógicos programables de alta densidad (FPGAs) en conjunto con circuitos integrados analógicos de última generación de capacidad espacial y militar para el procesamiento de las señales en el

rango de nano a micro segundos. Las aplicaciones son en el área de partículas y también en áreas con aplicaciones inmediatas como en medicina, específicamente para la detección de radiación ionizante. Se han desarrollado a la par la fabricación y caracterización óptica de materiales y plásticos centelladores, en conjunto con el Laboratorio de Materiales de la Facultad de Ciencias, Físico Matemáticas de la BUAP. Esto con el objetivo de su posible uso en la medición de radiación ionizante y nuevos elementos que sean utilizados como dosímetros.

A mediados del 2012, un grupo de trabajo del proyecto ALICE se puso en contacto con el grupo de investigación del área de física médica permitiendo tener acceso a elementos de última generación en dispositivos semiconductores para la detección de radiación ionizante, en específico sistemas Medipix/timepix [Ballabriga, R. et al 2010]. El rango de energía en el cual es posible ocupar este dispositivo cubre la generación de imágenes en el área de mamografía.

El LFME cuenta con un experto en simulaciones tipo Monte Carlo de interacción de radiación con la materia. Se tiene colaboración con investigadores de prestigio en esa misma área con aplicaciones de física médica, por ejemplo, con el Dr. José Ramos Méndez y Bruce Faddegon de la Universidad de San Francisco y el Dr. Josep Perl de la Universidad de Stanford en California. Con ellos se ha desarrollado trabajos en conjunto desde 2012. Se han simulado detectores de centelleo (plástico centellador) con diversas geometrías y materiales para su fabricación en el laboratorio. Las simulaciones han sido validadas con los resultados obtenidos de la irradiación [Ramos-Mendez et al 2015abcd]. A raíz de esta experiencia se cuenta con una patente en trámite de un monitor de radiación.

#### CINVESTAV-DF

El centro de investigaciones avanzadas del instituto politécnico, desde el año 2010 ha realizado investigación básica y desarrollo tecnológicos en el área de física médica con detectores de silicio para la generación de imágenes digitales [Avila 2010], aplicaciones Monte Carlo para tratamiento de imágenes digitales por medio de redes neuronales artificiales (ANN) y análisis in silico (supercomputo, acoplamiento molecular) de ligandos y receptores para desarrollos de medicamentos. Además de la experiencia adquirida durante este tiempo, se generó una patente de detectores de centelleo aplicados a la medicina [Montaño 2010].

En la siguiente tabla se muestran los laboratorios a nivel nacional que desarrollan o han incursionado en la instrumentación científica y/o tecnológica y de la generación de imágenes en el país con contactos de organismos o laboratorios internacionales. Estas relaciones permiten que se actualicen constantemente en el estado de arte del desarrollo de nuevos sistemas electrónicos, algoritmos y sistemas de procesamiento. En el catálogo de laboratorios de física médica se detallará mejor los recursos humanos e infraestructura con los que cuenta cada uno de estos laboratorios.

Institución	Área		Año
<b>Cinvestav D.F.</b>	Instrumentación desarrollo tecnológico	y	2010
<b>Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares</b>	Instrumentación desarrollo tecnológico	y	1997
<b>Universidad Nacional Autónoma de México</b>	Instrumentación desarrollo tecnológico	y	2004
<b>Benemérita Universidad Autónoma de Puebla</b>	Instrumentación desarrollo tecnológico	y	2002

## Referencias

- [Alcántara Juárez, 2011] M. Alcántara Juárez, "Paralelización de un algoritmo de reconstrucción tomográfica con geometría de haz de cono utilizando OpenMP", Licenciatura en Ciencias de la Computación, Facultad de Ciencias, UNAM, 2011.
- [Alva-Sánchez 2009] H. Alva Sánchez, "Diseño, construcción y estudio del desempeño de un tomógrafo por emisión de positrones para animales pequeños", Doctorado en Ciencias (Física), PCF-UNAM, 2009.
- [Alva-Sánchez et al 2008] H. Alva-Sánchez, A. Martínez-Dávalos, E. Moreno-Barbosa, B. Hernández-Reyes, T. Murrieta, C. Ruiz-Trejo, M.E. Brandan, M. Rodríguez-Villafuerte, "Energy calibration of individual crystals in a LYSO pixelated array for



- microPET detection modules using Voronoi diagrams”, Nucl. Instr. Meth. A 596 (2008) 384–389.
- [Alva-Sánchez et al 2009] H. Alva-Sánchez, A. Martínez-Dávalos, E. Moreno-Barbosa, B. Hernández-Reyes, T. Murrieta, C. Ruiz-Trejo, M.E. Brandan, M. Rodríguez-Villafuerte, “Initial characterization of a benchtop microPET system based on LYSO crystal arrays and Hamamatsu H8500 PS-PMTs”, Nucl. Instr. Meth. A 604 (2009) 335-338
- [Alva-Sánchez et al 2010a] H. Alva-Sánchez, T. Murrieta, E. Moreno-Barbosa, M.E. Brandan, C. Ruiz-Trejo, A. Martínez-Dávalos, M. Rodríguez-Villafuerte, “A small animal system based on LYSO crystal arrays, PS-PMTs and a PCI DAQ board”, IEEE Trans. Nucl. Sci. 57-1 (2010) 85-93.
- [Alva-Sánchez et al 2010b] H. Alva-Sánchez, T. Murrieta, C. Ruiz-Trejo, M.E. Brandan, A. Martínez-Dávalos, M. Rodríguez-Villafuerte, “Prototipo de microtomógrafo por emisión de positrones. Resolución espacial y estudios metabólicos”, Rev. Mex. Fis. 56-2 (2010) 175-182.
- [Avila 2010] C. Avila, et al, “Contrast cancellation technique applied to digital x-ray imaging using silicon strip detectors” , Med. Phys. 32, 3755 (2005).
- [Ballabriga, R. et al 2010] Medipix3: A 64 k pixel detector readout chip working in single photon counting mode with improved spectrometric performance, Nucl. Instr. and Meth. 2010
- [Bones et al, 2010] P.J. Bones, J.P. Ronaldson, and A.M. Opie, “Development of a CT scanner based on the Medipix family of detectors”, Proc of SPIE, vol. 7804, 2010, pp.1-6
- [Contreras 2011] A Contreras Martínez, “Diseño y construcción de un soporte automatizado para un microtomógrafo por emisión de positrones”, Licenciatura en Ingeniería Mecánica, Facultad de Ingeniería, UNAM, 2011.
- [Galván 2008] O.O. Galván de la Cruz, “Diseño y evaluación del desempeño de un microtomógrafo de rayos X”, Maestría en Ciencias (Física Médica), UNAM, 2008.
- [Hamamatsu 2015] <https://www.hamamatsu.com>

- [Hernández 2008] B. Hernández Reyes, "Diseño y construcción de módulos de detección para un sistema de microtomografía PET/SPECT", Maestría en Ciencias (Física Médica), UNAM, 2008.
- [Jimenez D. Homero et al, 1991] Patente de Invención N° 162933. Jiménez D. Homero, Fonseca A. Walter, Flores L. Hector, Cabral P. Agustín, Linares y M. Roberto, Ramírez J. F. Javier. "Mejoras a Sistema para Detectar Capacitivamente el Desplazamiento y la velocidad en movimientos Axiales" Dir. Gral. de Desarrollo Tecnológico, SECOFI, 15 de julio de 1991.
- [Joel S. Karp, 2008] The benefit of the time-of-flight in PET imaging, J. Nucl. Med. 2008, 49(3), 462-470
- [Kikushima 2010] J.M. Kikushima Palacios, "Corrección de artefactos debidos a endurecimiento de haz en un microtomógrafo de rayos X", Maestría en Ciencias (Física Médica), UNAM, 2010.
- [Laureano 2015] J. E. Laureano Galicia, "Desarrollo de un instrumento virtual para el control de un prototipo microPET", Licenciatura en Ingeniería Eléctrica-Electrónica, Facultad de Ingeniería, UNAM, 2015.
- [Miranda 2013] A. P. Miranda Menchaca, "Métodos iterativos para reconstrucción de imágenes en la evaluación de un prototipo de microtomografía por emisión de positrones", Maestría en Ciencias (Física Médica), PCF-UNAM. 23 de septiembre 2013.
- [Miranda et al 2015] A. Miranda-Menchaca, A. Martínez-Dávalos, T. Murrieta-Rodríguez, H. Alva-Sánchez, M. Rodríguez-Villafuerte, "A flexible, small positron emission tomography prototype for resource-limited laboratories", JINST 10 (2015) T05008.
- [Moriya et al 2009] T. Moriya, K. Fukumitsu, T. Sakai, et al, "Development of PET Detectors Using Monolithic Scintillation Crystals Processed with Sub-Surface Laser Engraving Technique", IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Record (2009) M13-30.
- [Montaño 2010] Patente: MX/a/2010/004152, Patente Mexicana Numero 310715, "Dispositivo Detector de Fluorescencia" Luis Manuel Montaño Zetina y Marcos Aurelio Fontaine Sanchez.

- [Nava 2010] D. A. Nava García, “Fusión de imágenes de un microtomógrafo por emisión de positrones y un microtomógrafo computarizado”, Maestría en Ciencias (Física Médica), UNAM, 2010.
- [Ondrej Ploc 2014] Dosimetry measurements using Timepix in mixed radiation fields induced by heavy ions; comparison with standard dosimetry methods, J Radiant Res, 2014, 55(Suppl 1), 141-142
- [Osorio 2015] R. Osorio Durán, “Caracterización de detectores innovadores de radiación para la formación de imágenes de medicina nuclear”, Licenciatura en Física, Universidad Veracruzana. Tesis en proceso.
- [Proyecto SIBI] <http://www.fisica.unam.mx/grupos/sibi/index.html>
- [Quintana 2015] C. Quintana Bautista, “Estudio del alcance del positrón y su efecto sobre imágenes de PET”, Licenciatura en Física, Facultad de Ciencias, UNAM, en trámites de titulación.
- [Ramírez-Jiménez F. J., 2010] Instrumentación Electrónica Nuclear, Contribuciones del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares al Avance de la Ciencia y la Tecnología en México, Edición Conmemorativa 2010, ININ. Disponible en el sitio: <http://www.inin.gob.mx/documentos/publicaciones/contridelinin/Cap%C3%ADtulo%2022.pdf>
- [Ramos, Moreno E. [Ramírez-Jiménez F. J. 2015] Nuevo sistema de detección de radiación desarrollado en el ININ para la Central Nuclear Laguna Verde . Disponible en :[http://www.inin.gob.mx/plantillas/noticiasanteriores.cfm?start=18&page\\_no=2](http://www.inin.gob.mx/plantillas/noticiasanteriores.cfm?start=18&page_no=2)
- 2010] 2D Iterative Image Reconstruction in Dual Head Micro PET with Lookup System Matrix, AIP conference Proceedings, 2010
- [Ramos et al 2014] Estudio Monte Carlo de la respuesta de un nuevo detector centellador plástico a haces de fotones de 6V, III Congress of the Mexican Federation of Medical Physics Organisations, 2014
- [Ramos-Mendez et al 2015a] Experimental depth dose curves of a 67.5 MeV proton beam for benchmarking and validation of Monte Carlo simulation, Medical Physics, 2015, 42(7).

- [Ramos-Mendez et al 2015b] Improved efficiency in Monte Carlo simulation for passive-scattering proton therapy, *Physics in Medicine and Biology*, 2015, 60(13).
- [Ramos-Mendez et al 2015c] A framework for implementation of organ effect models in TOPAS with benchmarks extended to proton therapy, *Physics in Medicine and Biology*, 2015, 60(13)
- [Ramos-Mendez et al 2015d] Tools for Development of 4D Proton CT, *Medical Physics*, 2015, 42(6)
- [Riquelme et al 2014] F. Riquelme, M. Hernández-Patricio, A. Martínez-Dávalos, M. Rodríguez-Villafuerte, M. Montejo-Cruz, J. Alvarado-Ortega, J. L. Ruvalcaba-Sil, L. Zúñiga-Mijangos, Two Flat-Backed Polydesmidan Millipedes from the Miocene Chiapas-Amber Lagerstätte, Mexico, *PLoS ONE* 9-8 (2014) e105877.
- [Rodríguez-Villafuerte et al 2004] M. Rodríguez Villafuerte, grupos DOSIFICAME y GENYALES, IFUNAM, “Sistema Bimodal de Imágenes: Diseño y construcción de un sistema microCT/(microSPECT/microPET) para obtener imágenes fisiológicas y anatómicas de alta resolución en roedores de laboratorio”, *Protocolo de Investigación, Instituto de Física, UNAM*, octubre 2004.
- [Rodríguez-Villafuerte y Martínez Dávalos 2011] M. Rodríguez-Villafuerte, A. Martínez-Dávalos, “Monte Carlo dosimetry of iodine contrast objects in a small animal microCT”, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A* 648 (2011) 306-309.
- [Rosas 2015] S. Rosas González, “Simulación Monte Carlo en tomografía óptica de luminiscencia estimulada por rayos X”, *Maestría en Ciencias (Física Médica), PCF-UNAM*, 2015.
- [Salas 2015] N. Salas Bautista, “Microtomografía de rayos X con medio de contraste para el estudio ex vivo de glioblastoma multiforme”, *Maestría en Ciencias (Física Médica), PCF-UNAM*, 2015.
- [Soberanis 2008] O.E. Soberanis Domínguez, “Reconstrucción de imágenes de un microtomógrafo con geometría de haz de cono”, *Maestría en Ciencias (Física Médica), PCF-UNAM*, 2008.
- [Timepix/Medipix 2015] <https://medipix.web.cern.ch/medipix/pages/medipix3.php>

[Torres 2015] L. F. Torres Urzúa, “Simulación Monte Carlo de un escáner de Mamografía por Emisión de Positrones”, Licenciatura en Ingeniería en Energía, Universidad Autónoma Metropolitana. Tesis en proceso.

## F. Asuntos de Educación y Profesionales

Eugenio Torres García

Universidad Autónoma del Estado de México

### **La educación en Física Médica a nivel mundial y nacional**

De acuerdo con el OIEA podemos entender a la física médica como la rama de la física que comprende la aplicación de los conceptos, leyes, modelos, técnicas y métodos de la física para la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades. La física médica en la actualidad desempeña una importante función en la asistencia médica, la investigación biológica y médica, y la optimización de ciertas actividades sanitarias [IAEA 2010].

La física médica se apoya en herramientas y técnicas provenientes de muchas áreas como son la química, matemáticas, computación, ingenierías, biología, medicina, etc., utilizadas para preservar y mejorar la salud humana. Esto se refleja en la gran variedad de revistas científicas dedicadas a publicar avances científicos y tecnológicos en áreas convergentes con la física médica: Medical Physics, Physics in Medicine and Biology, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, Radiation Research, Zeitschrift Fur Medizinische Physik, Ultrasound in Medicine and Biology, Nuclear Medicine and Biology, Magnetic Resonance in Medical Science, Journal of Applied Clinical Medical Physics, entre otras.

En sus inicios, la física médica se desarrolló con el objeto de estudiar los efectos de las radiaciones ionizantes en el tejido biológico a principios del siglo XX [Attix 2010, Khan 2010, Cember 2009]. Sin embargo, con el crecimiento de esta disciplina se involucraron prácticamente todas las áreas científicas, volviéndose atractiva para muchos investigadores de las ciencias básicas, así como de los jóvenes estudiantes de las mismas. Como consecuencia del desarrollo de la misma, se crearon varias organizaciones mundiales fundadas con el objeto de estructurar el desarrollo de la física médica a nivel mundial ya que ésta en sus inicios incluía el uso de materiales radiactivos o generadores de radiaciones ionizantes [Khan 2010]. Por ejemplo, la International Union of Pure and Applied Physics (IUPAP) fue creada en 1922 en Bruselas, Bélgica, con 13 países miembros inicialmente [IUPAP]. También se puede mencionar al Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA) (International Atomic Energy Agency) creado en

1957 en Viena [IAEEA]. Dicho organismo está relacionado con la Organización de las Naciones Unidas (ONU) (United Nations). Su objetivo es promover la contribución de la energía nuclear para fines de paz, salud y prosperidad de la población humana y entre sus misiones se encuentra la protección de la salud humana y del medioambiente ante el uso de radiación ionizante. Actualmente existe un número considerable de organizaciones mundiales que dirigen los avances de la física médica y el desarrollo de los dispositivos empleados en ésta.

La Organización Internacional de Física Médica (IOMP), creada en 1963, tiene una membresía de 80 organizaciones nacionales y 6 organizaciones regionales. La misión de la IOMP es el avance de la práctica de la física médica en el mundo, a través de la distribución de información científica y técnica, promoviendo el desarrollo educacional y profesional de la física médica y la promoción del servicio a pacientes con la más alta calidad [IOMP]. Entre los miembros de IOMP se cuentan la Federación Mexicana de Organizaciones de Física Médica (FMOFM) [FMOFM] y la Asociación Latinoamericana de Física Médica (ALFIM) [ALFIM].

Particularmente en México, en el año 2000, se creó la División de Física Médica de la Sociedad Mexicana de Física. Desde entonces, los Congresos Nacionales de Física presentan trabajos de investigación y enseñanza en física médica y se ofrecen conferencias plenarias y sesiones de contribuciones libres en este tema, las cuales tienen asistencia mayoritaria de jóvenes estudiantes de licenciatura y posgrado. En 2002, la División de Física Médica se unió a las dos sociedades profesionales nacionales de física médica, la Sociedad de Física Médica de Nuevo León, SOFIMED [SODIMED] y la Asociación Mexicana de Física Médica, AMFM [SMF], para conformar la FMOFM, que es la voz nacional ante la IOMP. Estas tres organizaciones están formadas por aproximadamente unos 50 físicos médicos clínicos, investigadores y estudiantes.

Las disciplinas más robustas dentro del ámbito mundial de la Física Médica en el área clínica son: radioterapia, braquiterapia, medicina nuclear, imagenología y protección radiológica, junto con todas las ramificaciones de cada una de éstas.

El desarrollo de la física médica lleva muchas direcciones, las dos grandes ramas son: desarrollo tecnológico y desarrollo científico con su correspondiente aplicación al mejoramiento de la salud humana, en ambas vertientes de diagnóstico y terapia. Sin embargo, actualmente el motor más motivante es el hecho de que a nivel mundial, el

cáncer es la principal causa de mortalidad: se le atribuyen 7.9 millones de defunciones ocurridas en 2007. La OMS estima que alrededor de 84 millones de personas morirán a causa de esta enfermedad entre 2005 y 2015. De no implementarse estrategias de prevención, para el año 2025 se presentarán 15.5 millones de casos nuevos.

Si bien el desarrollo de la física médica enfoca sus esfuerzos a desarrollar y optimizar las técnicas de tratamiento para combatir y diagnosticar el cáncer entre otras enfermedades, hoy en día no se deja de lado la parte de prevención, ya que de acuerdo con la OMS, citada en el Boletín del INEGI fechado el 30 de enero de 2015, alrededor de 30% de los casos de cáncer pueden ser prevenidos. En las últimas décadas, la tendencia a nivel mundial ha sido la de fomentar la prevención y la detección temprana de esta enfermedad, así como implementar tratamientos más precisos y personalizados.

Específicamente en México se puede ver que la población mexicana no es la excepción, ya que desde el siglo pasado y lo que va del presente el cáncer se ha convertido en un problema de salud pública. De acuerdo con las estadísticas del INEGI, el cáncer es la tercera causa de mortalidad en la población. En el año 2013 fallecieron 78,582 personas a causa de algún tipo de cáncer, Por lo anterior, en México se ha multiplicado la presencia de las técnicas de tratamiento y diagnóstico mencionadas en los hospitales de todo el país en las dos últimas décadas. Para el efectivo y eficaz uso de las mismas se requiere de un equipo multidisciplinario compuesto por médicos oncólogos, físicos médicos, ingenieros biomédicos, especialistas en computación e informática, entre otros.

El papel de las radiaciones ionizantes tanto en el diagnóstico como en el tratamiento del cáncer es particularmente importante. Las técnicas de imagenología médica como son: la radiología convencional y digital, la mamografía, la tomografía computarizada (TC), la tomografía de emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía de emisión de positrones (PET) junto con aquellas que no involucran radiación ionizante como el ultrasonido (US), la resonancia magnética (IRM) bioimagen óptica, etc., se han convertido en herramientas invaluable para el diagnóstico, y en todos los campos mencionados figura la física médica. Además, los tratamientos a los que son sometidos más de la mitad de los pacientes con cáncer involucran radiaciones ionizantes (radioterapia, braquiterapia, radioinmunoterapia, etc.), los cuales pueden combinarse en ocasiones con otros métodos como son la cirugía y la quimioterapia.



En América Latina se han realizado esfuerzos para atacar el problema de la falta de recursos humanos altamente calificados en el área de física médica. Existen diversos programas de posgrado en esta área: 2 en Argentina, 3 en Brasil, 2 en Chile, 2 en Colombia, 2 en Costa Rica, 1 en Cuba, 1 en Ecuador, 2 en México, 1 en Perú y 2 en Venezuela. Desde el inicio del uso de las radiaciones ionizantes y no ionizantes en México con fines de mejoramiento de la salud de la población el grupo de profesionistas o físicos médicos calificados disponibles en el país ha ido incrementándose, pero aún es insuficiente.

### **Programas de Maestría en Física Médica**

Históricamente se puede decir que como un primer paso para tratar de disminuir esta deficiencia de físicos médicos, en el año 1994 el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ), auspiciado por el Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA), promovió la creación de un programa de enseñanza y adiestramiento (Diplomado) en Física Médica de la Radioterapia, enfocado a completar y actualizar el conocimiento sobre física médica de los profesionales activos en aquel momento. Basados en esta experiencia, la Universidad Autónoma del Estado de México (UAEMéx) y el ININ abrieron 2 años más tarde el primer Programa de Posgrado en Ciencias (Maestría y Doctorado) especializado en física médica en México. Este programa de maestría se reestructuró en el año 2012 y aún está vigente con el nombre de Maestría en Física Médica, mientras que el programa de Doctorado se unió al Doctorado en Ciencias de la Salud, de la misma Universidad, desde 2009.

En 1997 la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) organizó otro programa de maestría en física médica, llamado Maestría en Ciencias (Física Médica), que forma parte del Posgrado en Ciencias Físicas de la UNAM, el cual está vigente hasta hoy. Forma parte del Padrón Nacional de Posgrados de Calidad del Conacyt, con la máxima clasificación, Competencia Internacional.

Ambos programas de maestría en física médica a la fecha han formado alrededor de 170 maestros en física médica, en su mayoría mexicanos, con la presencia de algunos latinoamericanos. Después de un análisis estadístico se puede concluir un patrón de comportamiento en cuanto a los graduados de ambos programas, donde aproximadamente el 60% se ha enfocado a la práctica clínica y 20% se ha encaminado a la investigación científica realizando doctorado o ya se encuentra realizando investigación y formando gente especializada en física médica. El 10% de los egresados se ha

orientado a otras actividades relacionadas con la física médica [Mitsoura 2010, Brandan 2010, Brandan 2015].

Con lo anterior, ambos programas de maestría en física médica están trabajando en subsanar la falta de físicos médicos en México. Sin embargo, se tiene que mencionar que no solo éstos han contribuido a la formación de recursos humanos altamente calificados en física médica en México, ya que otros posgrados a nivel nacional han enfocado sus esfuerzos por dirigir su objetivo terminal de maestrías en ciencias o áreas afines en temas considerados dentro de la física médica y sus egresados desempeñan el papel de físicos médicos en el ámbito clínico. Entre estos programas de posgrado se encuentran alrededor de 6, o tal vez un poco más, en diversas instituciones en el país.

Cabe hacer notar que casi todos los programas de Maestría en Física Médica y aquellos con objetivos terminales en física médica tienen una duración de 4 semestres. Así mismo encontramos que los programas con objetivos terminales en física médica tienen en su tronco común las unidades de aprendizaje básicas de la física como lo son: Mecánica Clásica, Mecánica Cuántica, Electromagnetismo y Física Moderna. Esto los distingue de las dos maestrías específicas en física médica en las cuales todas las unidades de aprendizaje están enfocadas en la física médica, como son: Física de Radiaciones, Protección Radiológica, Radiobiología, Radioterapia, Medicina Nuclear, etc.

### **Programas de Doctorado con tema terminal en Física Médica**

Por otro lado, cabe mencionar que existen programas de doctorado con tema terminal en el área o afín a la física médica, mismos que han formado gente especializada. De la gente graduada en estos programas de doctorado, aproximadamente el 25% está en la clínica y el 60% es la gente se dedica a formar recursos humanos en el área y a la investigación que permite el desarrollo del conocimiento del área en México, el resto en el extranjero y otras actividades. Podemos mencionar entre estos programas a el Doctorado en Ciencias (Física) del Posgrado en Ciencias Físicas de la UNAM, el Doctorado en Alta Tecnología, CICATA unidad Legaria del IPN, y el Doctorado en Ciencias de la Salud de la UAEMéx. Mención aparte tiene el programa de doctorado en Física Aplicada de la FCFM-BUAP, mismo que recientemente abrió el área terminal en física médica.

En relación a los núcleos de profesores-investigadores de los posgrados mencionados y que han formado cuerpos académicos (CA) en física médica, se tienen los siguientes datos; en la UNAM se tiene un CA compuesto por 30 tutores más 15 asesores

profesionales miembros de comité de tutor. En el caso de la Universidad de Guanajuato se tiene un CA de 6 miembros, la BUAP cuenta con un grupo de 4 miembros y finalmente la UAEMéx tiene un CA de 5 miembros.

La física médica en México, como se ha mencionado en este documento, tiene una infraestructura física y humana que, aunque reducida, es bastante robusta. Probablemente debido a lo breve del tiempo transcurrido desde sus inicios formales (la creación de los programas de posgrado hace casi 20 años) y a la falta de un plan de desarrollo integral, su desarrollo se puede percibir como geográficamente aislado. Lo que no se puede dudar es el impacto que ha tenido en su desarrollo, tanto científico como profesional la existencia de las dos maestrías. Los objetivos de esta Red Temática de Investigación en Física Médica han buscado orientar sus acciones y beneficios tanto hacia la comunidad científica como a la profesional.

### **Residencias clínicas estructuradas**

La física médica es un área que está naturalmente vinculada al sector clínico, ya que sin éste la misma no tendría sentido de existencia. Por lo que, en cuanto a la vinculación con este sector la Red Temática de Física Médica se ha esforzado en este primer año de labores por reforzar la preparación clínica de los maestros en física médica graduados de los programas mencionados. En esta primera etapa de la Red, y para promover a la física médica e impulsar programas de residencias clínicas estructuradas que permitan a los graduados con Maestrías integrarse a la práctica clínica, se apoyó la realización de 4 estancias de 6 meses en los siguientes servicios del DF:

Hospital Médica Sur, 2 plazas, en el área de radioterapia.

Hospital General de México, 1 plaza, en el área de radioterapia.

Instituto Nacional de Cancerología, 1 plaza, en el área de medicina nuclear.

Para una etapa posterior de la Red, se han logrado avances para incorporar a este plan de estancias al Centro Oncológico Estatal (COE) del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMYM), donde se ofrecerían 2 plazas, en el área de radioterapia. Nuestro interés es que estas estancias sirvan para generar una tradición de residencias clínicas formales, acordes con las recomendaciones del OIEA, que puedan ampliar la reducida oferta actual de entrenamiento clínico para los graduados de las maestrías.

De lo anterior se puede concluir que si bien los programas existentes tienen una trayectoria exitosa, aún se tiene la necesidad de establecer programas funcionales y especializados en física médica así como programas de entrenamiento clínico formales. Dado que sólo existen 2 programas de posgrado dedicados a la formación en Física Médica y otros seis programas de física con áreas terminales afines para ofrecer la especialización requerida por 120 millones de habitantes, es evidente la necesidad de incrementar el apoyo a la formación de recursos humanos en esta área. Además de infraestructura humana también hace falta infraestructura física (hospitales especializados) y tecnológica que conforme al complejo aparato de salud en nuestro país.

Los capítulos previos de este documento han centrado su interés en aplicaciones de la física en la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades. La protección radiológica es otra área de ejercicio de la física médica. En México muchos físicos médicos desempeñan cargos de Encargados de Seguridad Radiológica (ESR) en instalaciones médicas, adquiriendo responsabilidades ante el órgano regulador, que es la Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias (CNSNS) [CNSCN]. El sentir generalizado es que la reglamentación nacional, constituida por el Reglamento General de Seguridad Radiológica y las Normas Oficiales Mexicanas no siempre muestra el nivel de actualización y armonización deseados por los ESR. Esta situación impacta de manera no deseada en las labores de los ESR a la hora de instalar nuevas instalaciones u operar las existentes. Esta necesidad de índole profesional, se une a la falta de cuerpos de especialistas en la academia y en los institutos de investigación nacionales dedicados a la asimilación de los aspectos técnicos básicos que forman las bases de la protección radiológica actual. La propuesta de la Red de Física Médica es que, en conjunto con los cuerpos reguladores, o en los cuerpos reguladores, se puedan realizar acciones futuras que también puedan impactar positivamente en estos asuntos.

## **Referencias**

[ALFIM] [www.alfim.net](http://www.alfim.net)

[Attix 2004] Attix FH. 2004. Introduction to radiological physics and radiation dosimetry. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

[Brandan 2010] Brandan ME. 2010. The UNAM M Sc. Program in Medical Physics enters its teen years. Eleventh Mexican symposium on medical physics. IOP Conference Proceedings, Volume 1310 (1): 48-51.

[Brandan 2015] Brandan ME 2015 The Medical Physics M.Sc. program at the National University of Mexico: Results and lessons learnt after 100+ graduates. In D.A. Jaffray (ed.), World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, June 7-12, 2015, Toronto, Canada, IFMBE Proceedings 51, DOI: 10.1007/978-3-319-19387-8\_390, Springer International Publishing.

[Cember 2009] Cember H, T E Johnson. 2009. Introduction to health physics. Fourth Edition. Mc Graw Hill.

[CNSNS] [www.cnsns.gob.mx](http://www.cnsns.gob.mx)

[FMOFM] [fmofm.org.mx](http://fmofm.org.mx)

[IAEA 2010] IAEA Human Health No. 1. IAEA, Viena 2010.

[IAEA] [www.iaea.org](http://www.iaea.org)

[IOMP] [www.iomp.org](http://www.iomp.org)

[IUPAP] IUPAP, International Union of Pure and Applied Physics, <http://iupap.org/>

[Khan 2010] Khan FM. 2010. The physics of radiation therapy. Fourth Edition. Lippincott Williams & Wilkins.

[Mitsoura 2010] Mitsoura E, et. al. 2010. Preliminary of the social and scientific impact of the UAEM-ININ M. Sc. and D. Sc. graduate programme in medical physics. Eleventh Mexican symposium on medical physics. IOP. Conference Proceedings, Volume 1310 (1): 29-34.

[SOFIMED] [www.sofimednl.org](http://www.sofimednl.org)

[SMF] [www.smf.mx/~dfm-smf](http://www.smf.mx/~dfm-smf)

## AGRADECIMIENTOS

Cada capítulo de este documento fue responsabilidad del miembro del CTA cuyo nombre encabeza el capítulo. Sin embargo, la información proviene del amplio grupo de colegas que respondieron nuestra solicitud de colaboración. Deseamos destacar a los siguientes: Silvia S Hidalgo Tobón, Benito de Celis Alonso, Iván M Rosado Méndez, Javier M Hernández López, Luis Alberto Medina Velázquez, César Gustavo Ruiz Trejo, Eurídice Rioja Guerrero, Carlos Alberto Reynoso Mejía, María del Carmen Franco Cabrera, José De Jesús Del Real, Martha Pedraza López, Adriana Moreno Ramírez, Olga Leticia Ávila Aguirre, Guillermina Ferro Flores, Héctor Alva Sánchez, José Asunción Ramos Méndez, José Trinidad Álvarez Romero, Juan Azorín Nieto, Paola Ballesteros Zebadúa, Evangelina Figueroa Medina, Olivia Amanda García Garduño, Guerda Massillon, Héctor René Vega Carrillo, Mercedes Rodríguez Villafuerte, Luis Manuel Montaña Zetina, Francisco Javier Ramírez Jiménez, Carlos Villarreal Luján, Héctor Morales y Hortensia González. Nos disculpamos con quienes merecen una mención especial y han sido, involuntariamente, omitido.