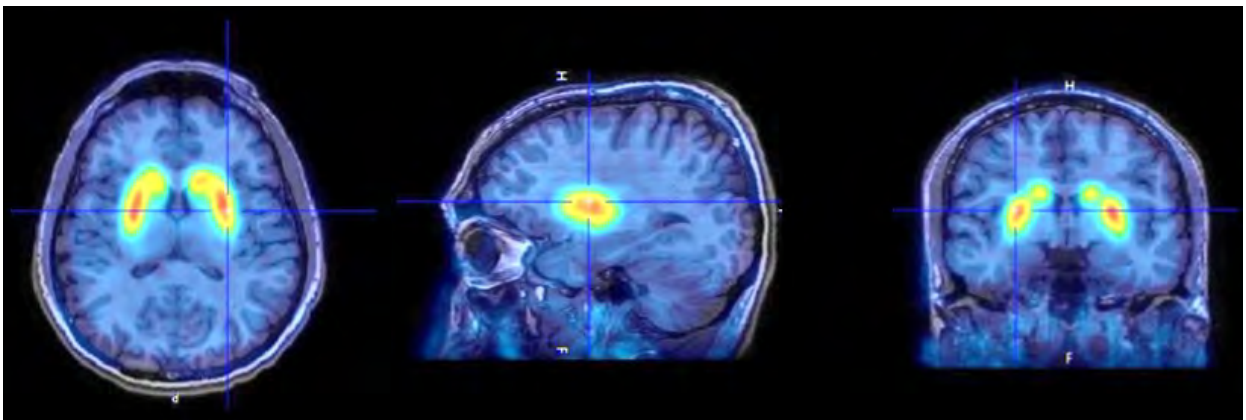


# Estado del Arte de la Investigación en Física Médica

## Red Temática Física Médica

MARÍA ESTER BRANDAN (Coordinadora), MARÍA ISABEL GAMBOA DE BUEN  
OLGA LETICIA ÁVILA AGUIRRE, MIGUEL ÁNGEL ÁVILA RODRÍGUEZ  
CARLOS GERARDO TREVIÑO PALACIOS y RUBEN FOSSION



# Estado del Arte de la Investigación en Física Médica

## Red Temática Física Médica

María Ester Brandan - *Coordinadora*  
María Isabel Gamboa de Buen, Olga Leticia Ávila Aguirre,  
Miguel Ángel Ávila Rodríguez, Carlos Gerardo Treviño  
Palacios, y Ruben Fossion

Ciudad de México, Noviembre 2017



*Ilustración de la portada: Imágenes PET/IRM en sus cortes axial, sagital y coronal que muestran la captación específica del radiofármaco [11C]-Raclopride, antagonista de la dopamina útil para evaluar la densidad de receptores dopaminérgicos post-sinápticos tipo D2. Imagen cortesía de la Unidad Radiofarmacia-Ciclotrón, Facultad de Medicina, UNAM (Miguel Ángel Ávila Rodríguez).*

# Índice

## PRESENTACIÓN

MARÍA ESTER BRANDAN 5

### A. FÍSICA Y DOSIMETRÍA DE LA RADIOTERAPIA

MARÍA ISABEL GAMBOA DE BUEN 7

I. Estado del arte en el mundo

II. Estado del arte en México

### B. FÍSICA Y DOSIMETRÍA DE LAS IMÁGENES DE DIAGNÓSTICO MÉDICO CON RADIACIÓN IONIZANTE

OLGA LETICIA ÁVILA AGUIRRE y  
MIGUEL ÁNGEL ÁVILA RODRÍGUEZ 27

I. Modalidades de imagen

II. Estado del arte internacional

III. Estado del arte nacional

### C. USO DE LA RADIACIÓN NO-IONIZANTE EN MEDICINA

CARLOS GERARDO TREVIÑO PALACIOS 53

#### Visión General

I. Óptica médica

II. Resonancia magnética

III. Ultrasonido

#### Estado del Arte en México

I. Resonancia magnética

II. Óptica médica

III. Ultrasonido

Conclusión

D. APLICACIONES DE LA FÍSICA BIOLÓGICA EN MEDICINA

RUBEN FOSSION

69

- I. Modelos animales celulares
- II. Análisis de imágenes y series de tiempo en humanos
- III. Modelos matemáticos
- IV. Participación de otros grupos

# Presentación

MARÍA ESTER BRANDAN

La Red Temática de Investigación en Física Médica fue creada por Conacyt-México a inicios de 2015. Nuestra solicitud para formar la Red Temática Física Médica se basó en el deseo de agruparnos bajo un concepto unificador nacional para fortalecer las relaciones entre los investigadores, mejorar las relaciones de éstos con el sector médico, y establecer vínculos más sólidos entre los aspectos de investigación y profesionales de la Física Médica. Después de 3 años de ser Red, estamos convencidos que el concepto de Redes Temáticas del Conacyt ofrece oportunidades de acción que otras modalidades de apoyo individual no contemplan.

La Física Médica, como campo de investigación, incluye un amplísimo espectro de problemas asociados con la aplicación de la física en la prevención, el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del ser humano. También incluye la realidad de un desarrollo profesional atractivo y necesario para mejorar la calidad del servicio de salud que recibe el paciente. La Red se ocupa de ambos aspectos y trabaja para mejorar la relación entre ambas opciones.

Al terminar el primer año de Red definimos temas prioritarios para el futuro de la investigación en México, que fueran interesantes en el ámbito internacional, y que tuvieran una conexión directa con la aplicación clínica. Estos temas fueron: Uso de imágenes con información funcional para la planificación de tratamientos de radioterapia individualizados; Métodos cuantitativos en el análisis de imágenes médicas y radiómica; y Redes fisiológicas, pronóstico y medicina preventiva. Estos temas han guiado la definición de las actividades de la Red en 2017.

La Red Física Médica estuvo constituida en 2017 por 37 Miembros Investigadores, 17 Miembros No-académicos y 42 Miembros Estudiantes. Los miembros se agrupan según su interés principal en una de las siguientes áreas: A. Física y dosimetría de la radioterapia, B. Física y dosimetría de las imágenes de diagnóstico médico con radiación ionizante, C. Uso de la radiación no-ionizante en medicina, D. Aplicaciones de la Física Biológica en Medicina y E. Asuntos de educación y profesionales. Cada área fue coordinada por un miembro investigador, y estos 5 investigadores, junto con la Coordinadora de la Red, conformaron el Comité Técnico Académico, CTA. Los miembros del CTA en 2017 fueron: María Isabel Gamboa de Buen (A), Olga Leticia Ávila Aguirre (B),

Carlos Gerardo Treviño Palacios (C), Ruben Fossion (D) y Eleni Mitsoura (E). La coordinación de la Red estuvo a cargo de María Ester Brandan.

Al terminar el tercer año hemos decidido actualizar los documentos que se crearon en 2015, y que se encuentran desde entonces disponibles para descarga libre en nuestra página <http://fisicamedica.mx>. El Estado del Arte de la Investigación en Física Médica (2015) ha sido actualizado por este documento, e igualmente el Catálogo Nacional de Investigadores e Infraestructura en Física Médica (2015). Los nuevos documentos residen en nuestra página web desde fin de 2017.

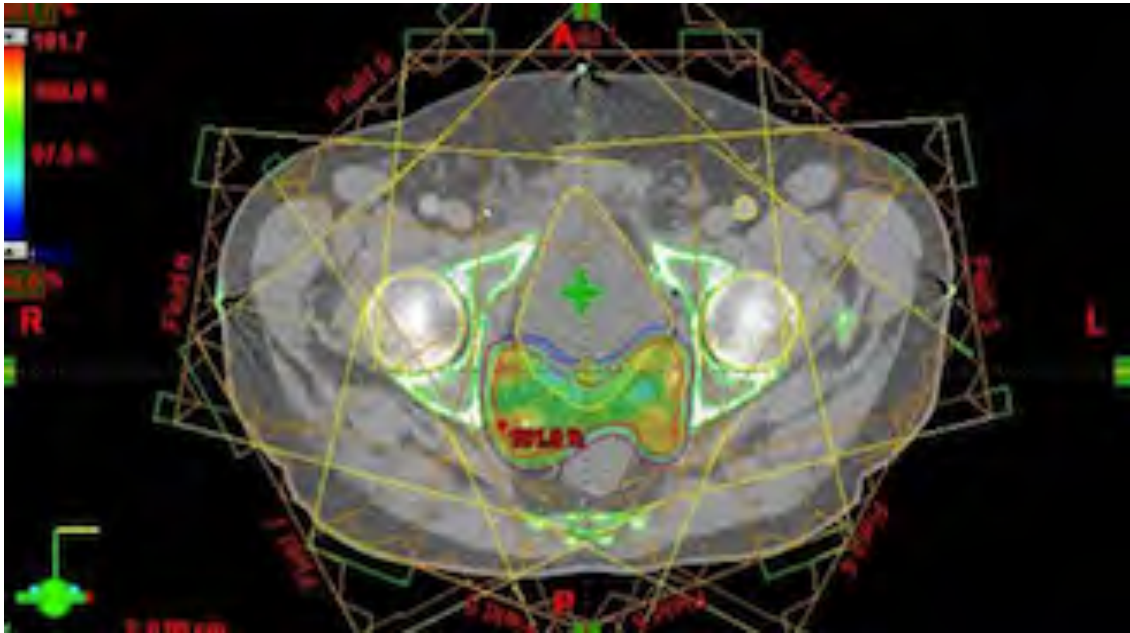
Este documento fue elaborado por los miembros de la Red bajo la coordinación especial de 4 miembros del CTA. Presentamos una evaluación del desarrollo de la disciplina de investigación, centrándonos en México, pero señalando el contexto mundial. Los miembros del CTA que se responsabilizaron de cada capítulo juntaron información con base en documentos publicados, información accesible por internet, y el apoyo directo de sus colegas.

Reconocemos y agradecemos el apoyo editorial de la Lic Melina P Ramírez, Coordinadora Administrativa de la Red desde 2016.

Quienes participamos en la elaboración de estos documentos declaramos haber hecho nuestro mejor esfuerzo para incluir lo existente, pero estamos conscientes de las limitaciones de este reporte. Solicitamos a quienes fueron involuntariamente olvidados que acepten nuestras disculpas, y los invitamos a contactarnos para reparar los errores en el futuro. La responsabilidad de la información entregada reside en los autores de cada capítulo. Nuestro sincero agradecimiento a todos quienes colaboraron generosamente.

## A. Física y dosimetría de la radioterapia





Planeación de tratamiento de radioterapia. Imagen cortesía de M en C Miguel Rodríguez Ponce, Instituto Nacional de Cancerología.

# A. Física y dosimetría de la radioterapia

MARÍA ISABEL GAMBOA DE BUEN

gamboa@nucleares.unam.mx

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  $U(k = 2) \sim 5\%$  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].

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.

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.

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].

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.

Un punto clave en la radioterapia son los procedimientos de dosimetría por lo que se han establecido protocolos o códigos de práctica que proporcionan uniformidad en la dosimetría clínica de referencia estableciendo los procedimientos que se deben seguir para determinar la dosis en agua en condiciones de referencia, así como un formalismo para su implementación. Entre los códigos de práctica en los que se utilizan coeficientes de calibración de las cámaras de ionización en términos de dosis en agua están el reporte técnico IAEA TRS-398 [Andreo, 2000] del Organismo Internacional de Energía Atómica que proporciona protocolos para haces de rayos X de alta, intermedia y baja energía, de electrones de alta energía y de protones y partículas cargadas más pesadas; el documento AAPM TG-51 [Almond, 1990; McEwen, 2014] de Estados Unidos para haces

de fotones y electrones de alta energía; los documentos DIN 6809-4 y -5 [DIN, 1988; DIN, 1996] y DIN 6800-2 [DIN, 2008] de Alemania para haces de rayos X de kV y de alta energía, respectivamente; los protocolos IPEM/IPSM del Reino Unido [Lillicrap, 1990, Thwaites, 2003], para rayos X de alta energía, entre otros [Andreo;2017]. Estos protocolos no se aplican en la dosimetría de campos pequeños debido a que se deben hacer correcciones que no están incluidas en los códigos de práctica. Aunque los procedimientos para determinar la dosis absorbida en campos pequeños no han sido estandarizados, en 2017 se publicó un documento, obtenido mediante una colaboración entre el OIEA y la AAPM [Palmans, 2017], con un formalismo para la dosimetría de campos pequeños en el que se especifican la calidad del haz, los cocientes de los poderes de frenado entre otros parámetros.

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 [Palmans, 2017], 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 Médica Sur, 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 y a la Universidad de Uppsala, Suecia.

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

#### C I N V E S T A V , M o n t e r r e y

Considerando un modelo realista de un paciente y simulaciones Monte Carlo, se ha estudiado la posibilidad de realizar radioterapia corporal estereotáctica robótica de tumores de pulmón [Sánchez-Arreola, 2017] y de la irradiación estereotáctica de la mama [Garnica-Garza, 2016a] con haces de rayos X de kilovoltaje. Además, 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, 2016b].

#### I N C a n

En el INCan, a través de la Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer INCan/UNAM, el Laboratorio de Física Médica e Imagen Molecular microPET/SPECT/CT, se realiza investigación en radiofarmacología [Toro-Córdova, 2016], en el desarrollo y la evaluación de la respuesta terapéutica así como en el dolor inducido por el cáncer en modelos tumorales [Corona-Ramos, 2017], en el desarrollo y caracterización de nanopartículas con fines terapéuticos [Jaimes-Aguirre, 2017] y en dosimetría interna debida a radionúclidos de uso terapéutico.

#### I N C M N S Z

En colaboración con el ICN se han caracterizado las sondas semiconductoras para su uso clínico durante irradiaciones, tanto de electrones como de fotones [González-Pérez, 2016] y se han determinado la distribución de dosis absorbida y el porcentaje de dosis absorbida en profundidad, para la irradiación de cuerpo entero con electrones para tratamientos de cáncer de piel [Licona, 2016]. Además, se ha desarrollado un programa de gestión de calidad para actividades del personal relacionados con el área de física durante el tratamiento de cabeza y cuello con la técnica IMRT/VMAT junto con dos instituciones (American British Cowdray Medical Center y el Instituto Sinaloense de Cancerología) [Figueroa-Medina, 2016].

#### I N N N M V S

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, 2015a; García-Garduño, 2016], la comparación de diversos dosímetros para determinar la dosis absorbida por campos pequeños de fotones [García-Garduño, 2014; Lárraga-Gutiérrez, 2014] y la determinación experimental y con simulaciones Monte Carlo de los factores de campo para campos pequeño usados en radioterapia utilizando el método de corrección de cadena [Lárraga-Gutiérrez, 2015b]. 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 y analizando las respuestas neurofisiológicas (EEG) tras la irradiación cerebral en un modelo de rata [Franco-Pérez, 2015a, Franco-Pérez, 2015b].

#### MÉDICA SUR

Se realizan controles de calidad en los tratamientos de radioterapia estereotáctica corporal y se ha implementado la radioterapia de intensidad modulada para cáncer de próstata [Poitevin-Chacón, 2015].

#### 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  $D_w$  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.

También se ha realizado la calibración, en términos de tasa de kerma en aire, de cámaras de ionización de pozo con fuentes de  $^{192}\text{Ir}$  de alta tasa de dosis [Álvarez-Romero, 2016] y de cámaras de ionización para ser utilizadas como estándares primarios en términos de tasa de kerma en aire, de dosis equivalente personal y de dosis equivalente ambiental para haces de  $^{137}\text{Cs}$  [Cabrera-Vertti, 2016].

#### U A M

Se desarrollan nuevos materiales termoluminiscentes, equivalentes al tejido, altamente sensibles a la radiación ionizante [Azorín, 2015]. También, se investiga sobre nuevas técnicas de dosimetría para medir la dosis absorbida con mayor precisión y exactitud en campos de radiación pequeños y no-estándar, utilizados en la práctica clínica (IMRT, cyberknife o tomoterapia); así como en braquiterapia y radioterapia con partículas cargadas pesadas o con neutrones. Además, existe un interés particular en la dosimetría de neutrones ya que son generados por haces de rayos X de alta energía (mayor que 10 MeV) [Azorín, 2017].

#### U A Z

Debido a los neutrones que se generan cuando se utilizan haces de fotones de alta energía, en la UAZ se ha medido y estimado, usando simulaciones Monte Carlo, el equivalente de dosis ambiental alrededor de un LINAC con haces de fotones de 16 MV [Cerón Ramírez, 2016], para un amplio intervalo de energía de haces de fotones y de neutrones se han calculado el kerma en aire y los factores kerma, respectivamente. para diferentes órganos y tejidos [Singh, 2015; Singh, 2016]. También usan cálculos Monte Carlo para estimar la producción de neutrones debida a la interacción de haces de electrones con blancos de tungsteno [Soto-Bernal, 2017].

## U N A M

### Instituto de Ciencias Nucleares

En el ICN se han caracterizado sondas semiconductoras para dosimetría *in vivo* [González-Pérez, 2016], se ha estudiado la respuesta de películas de tinte radiocrómico EBT3 expuestas a electrones de alta energía [Molina-Romero, 2016] y se han determinado las distribuciones de dosis y el porcentaje de dosis en profundidad para terapia de irradiación de cuerpo entero con electrones [Licona, 2016].

### 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. Se han medido la distribución de la dosis absorbida en agua usando películas de tinte radiocrómico EBT3 y la tasa de dosis absorbida en agua en el campo de referencia con cámaras de ionización y EBT3 para un CyberKnife VSI [Massillon-JL, 2016; Massillon-JL, 2017]. Con respecto a protección radiológica, se ha estudiado el diseño y cálculo de blindajes para recintos de radioterapia en donde se usan aceleradores lineales [Villagómez, 2017].

## U A E M é x

Se realizan investigaciones en radioterapia molecular y multifuncional focalizadas utilizando nano partículas de oro marcadas con  $^{177}\text{Lu}$  unidas a péptidos produciendo sistemas estables con reconocimiento molecular específico del blanco [Ferro-Flores, 2014, Ferro-Flores, 2015; Aranda-Lara, 2016]. Además, han estudiado el efecto de la dosis debida al  $^{177}\text{Lu}$  en la fibrosis tumoral [Azorín-Vega, 2015].

## 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 [Faddegon, 2015; Ramos-Méndez, 2015; Polster, 2015]. Además, han determinado la dosis al feto, cuando se trata a la madre de un tumor de cerebro, considerando la radiación secundaria y dispersa para terapias con fotones y protones [Geng, 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 ha llevado a cabo la dosimetría para la irradiación de cuerpo entero con rayos X de 6 MV [Mesa- Linares, 2017].

## Universidad de Uppsala

Conforme aumenta la disponibilidad de otros tipos de radiación ionizante (e.g. protones u otros iones ligeros) para el tratamiento de cáncer, la predicción de valores de la eficacia radiológica efectiva (RBE) se ha vuelto un tema de importancia por su posible uso en los sistemas de planeación de tratamiento como un factor de peso aplicado a la dosis física para convertirla en una dosis equivalente clínica. Nuestro grupo de investigación utiliza métodos computacionales Monte Carlo de vanguardia para la simulación detallada de las trazas producidas por partículas ionizantes al interaccionar con material biológico. La subsecuente cuantificación de los patrones de energía depositada se realiza tanto a escalas micrométricas [Villegas, 2013; Villegas, 2015] como a escalas nanométricas [Villegas, 2014] con el objetivo de obtener novedosos identificadores característicos de radiaciones ionizantes que puedan ser usado como base para el modelaje de RBE. Nuestra actual propuesta de modelo se basa en que el efecto biológico observado en las células es proporcional a la frecuencia con la cual ciertos cúmulos de energía son depositados [Villegas, 2016]. Actualmente, estamos trabajando para llevar este modelo (único dentro de su categoría) a la implementación dentro de un sistema de planeación para terapia de protones.

## 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.

Almond PR, Biggs PJ, Coursey BM, et al., AAPM's TG-51 protocol for clinical reference dosimetry of high-energy photon and electron beams. *Med. Phys.* 1999; 26:1847–1870.

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

[Álvarez-Romero, 2016] Álvarez-Romero JT, Tovar-Muñoz VM, Cabrera-Hernández, D, The SSDL-ININ calibration and measurement capability (CMC) for reference air kerma rate KR in HDR 192Ir for well chambers. AIP Conference Proceedings 2016; 1747:020006.

Andreo P, Burns DT, Hohlfield K, et al., Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy: An International Code of Practice for Dosimetry Based on Standards of Absorbed Dose to Water. IAEA Technical Reports Series No. 398, International Atomic Energy Agency, Vienna, 2000.

[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.

[Andreo; 2017] Andreo P, Burns DT, Nahum AE, et al., Fundamentals of Ionizing radiation Dosimetry, 2017, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

[Aranda-Lara, 2016] Aranda-Lara L, Ferro-Flores G, Azorín-Vega E, et al., Synthesis and evaluation of Lys1( $\alpha,\gamma$ -Folate)Lys3( $^{177}\text{Lu}$ -DOTA)-Bombesin(1-14) as a potential theranostic radiopharmaceutical for breast cancer. Applied Radiation and Isotopes 2016; 107:214-219.

[Azorín-Vega, 2015] Azorín-Vega EP, Zambrano-Ramírez OD, Rojas-Calderón EL, et al., Tumoral fibrosis effect on the radiation absorbed dose of  $^{177}\text{Lu}$ -Tyr3-octreotate and  $^{177}\text{Lu}$ -Tyr3-octreotate conjugated to gold nanoparticles. Applied Radiation and Isotopes 2015; 100:96-100.

[Azorín, 2015] Azorín J, González PR, Lozano IB, et al., Development of a new thermoluminescent phosphor based on LiF: Mg,Ti. Radiation Physics and Chemistry 2015 116:74-77.

[Azorín, 2017] Azorín J, Thermoluminescence of metallic oxides. Development and applications in Mexico: An overview. Appl Radiat Isot 2017; Article in Press.

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

[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.

[Cabrera-Vertti, 2016] Cabrera-Vertti, MR, Álvarez-Romero JT, Tovar-Muñoz VM, Cruz-Hernández D, National calibration and measurement capabilities (CMCs) at the ININ for air kerma rate  $K_a$ , personal equivalent dose  $H_p(10)$  and ambient equivalent dose  $H^*(10)$  in the <sup>137</sup>Cs energy for radiological protection applications. *AIP Conference Proceedings* 2016; 1747:040003.

[Cerón Ramirez, 2016] Cerón Ramírez PV, Díaz Góngora JAI, Paredes Gutiérrez LC, et al., Neutron  $H^*(10)$  estimation and measurements around 18 MV linac. *Applied Radiation and Isotopes* 2016; 117:2-7.

[CIPM MRA] International equivalence of measurements: The CIPM MRA.

<http://www.bipm.org/en/cipm-mra/>

[Corona-Ramos, 2017] Corona-Ramos JN, Déciga-Campos M, Romero-Piña M, et al.. The Effect of Gabapentin and Tramadol in Cancer Pain Induced by Glioma Cell in Rat Femur. *Drug Development Research* (2017); 78:173-183.

[DIN, 1988] Clinical Dosimetry: Application of x rays with Peak Voltages Between 10 and 100 kV in Radiotherapy and Soft Tissue Diagnostics. Deutsche Norm DIN 6809-4, Deutsches Institut für Normung, Berlin, 1988.

[DIN, 1996] Clinical Dosimetry-Part 5: Application of x rays with Peak Voltages Between 100 and 400 kV in Radiotherapy. Deutsche Norm DIN 6809-5, Deutsches Institut für Normung, Berlin, 1996.

[DIN, 2008] Procedures of Dosimetry with Probe-Type Detectors for Photon and Electron Radiation - Part 2: Ionisation Dosimetry. Deutsche Norm DIN 6800-2, Deutsches Institut für Normung, Berlin, 2008.

[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.

[Ferro-Flores, 2015] Ferro-Flores G, Ocampo-García BE, Santos-Cuevas CL, et al., Theranostic radiopharmaceuticals based on gold nanoparticles labeled with <sup>177</sup>Lu and conjugated to peptides. *Current Radiopharmaceuticals* 2015; 8:150-159.

[Figueroa-Medina, 2016] Figueroa-Medina E, Hernández-Bojórquez M, Mendoza-Sánchez AN, Design of a quality management program for head & neck cancer IMRT/VMAT technique based on prospective risk analysis: A multi-institutional trial. *AIP Conference Proceedings* 2016; 1747:080007.

[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.

[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.

[García-Garduño, 2016] García-Garduño OA, Lárraga-Gutiérrez JM, Rodríguez-Villafuerte M, Martínez-Dávalos A, Rivera-Montalvo T, Effect of correction methods of radiochromic EBT2 films on the accuracy of IMRT QA. *Applied Radiation and Isotopes* 2016; 107:121-126.

[Garnica-Garza, 2016a] Garnica-Garza, HM, Stereotactic breast irradiation with kilovoltage x-ray beams. *Physics in Medicine and Biology* 2016, 61:893-995.

[Garnica-Garza, 2016b] 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.

Geng C, Moteabbed M, Seco J, et al., Dose assessment for the fetus considering scattered and secondary radiation from photon and proton therapy when treating a brain tumor of the mother. *Physics in Medicine and Biology* 2015; 61:683-695.

[González-Pérez, 2016] González-Pérez K, Figueroa-Medina E, Gamboa-deBuen, I, Calibration and correction factors of a set of semiconductor diodes for its use in external radiation therapy. *AIP Conference Proceedings* 2016; 1747:040001.

[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.

[ICTP-IAEA] Joint ICTP-IAEA International Training Workshop on Accuracy Requirement and Uncertainty in Radiation Therapy I (smr 2502).

<http://indico.ictp.it/event/a12225/other-view?view=ictptimetable>

[Jaimes-Aguirre, 2017] Jaimes-Aguirre L, Morales-Avila E, Ocampo-García BE, et al., Biodegradable poly (D, L-lactide-co-glycolide)/poly (L- $\gamma$ -glutamic acid) nanoparticles conjugated to folic acid for targeted delivery of doxorubicin. *Materials Science and Engineering: C* 2017; 76:743-751.

[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, 2015a] 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.

- [Lárraga-Gutiérrez, 2015b] Experimental determination of field factors ( $\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ ) for small radiotherapy beams using the daisy chain correction method. *Physics in Medicine and Biology* 2015; 60:5813-5831.
- [Licona, 2016] Licona I, Figueroa-Medina E, Gamboa-deBuen I, Dose distributions and percentage depth dose measurements for a total skin electron therapy. *Radiation Measurements* 2016; Article in Press.
- [Lillicrap, 1990] Lillicrap SC, Owen B, Williams JR, et al., IPSM Code of Practice for high-energy photon therapy dosimetry based on the NPL absorbed dose calibration service. *Phys. Med. Biol.* 1990; 35:1355–1360.
- [Massillon-JL, 2016] Hernández-Guzmán A, Aragón-Martínez N, Gómez-Muñoz A, Massillon-JL G, Absorbed dose distribution in liquid water for a CyberKnife VSI using radiochromic EBT3 film. *AIP Conference Proceedings* 2016; 1747:060004.
- [Massillon-JL, 2017] Massillon-JL G, Aragón-Martínez N, Gómez-Muñoz A, Hernández-Guzmán A, Absorbed Dose to Water Rate in a Cyberknife VSI System Reference Field Using Ionization Chambers and Gafchromic Films. *International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology* 2017; 6:80-92.
- [McEwen, 2014] McEwen MR, DeWerd L, Ibbott G, et al., Addendum to the AAPM's TG-51 protocol for clinical reference dosimetry of high-energy photon beams. *Med. Phys.* 2014; 41:0415011–04150120.
- [Mesa- Linares, 2017] Mesa Linares F, Papanikolaou N, Esquivel C, et al., Prescribed and Measured Dose Differences for an AP-PA TBI Protocol with Compensation Filter and Ergonomic Patient Support. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences* 2017; 48:301-306.
- [Molina-Romero, 2016] Molina-Romero M, Figueroa-Medina E, Gamboa-deBuen I, Response of EBT3 Gafchromic films exposed to high energy electrons. *AIP Conference Proceedings* 2016; 1747:040007.
- [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.

[Palmans, 2017] Palmans H, Andreo P, Christak, K, et al., Dosimetry of Small Static Fields Used in External Beam Radiotherapy: An IAEA–AAPM International Code of Practice for Reference and Relative Dose Determination, IAEA Technical Reports Series No. 483, International Atomic Energy Agency, Vienna 2017.

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

[Poitevin-Chacón, 2015] Poitevin-Chacón MA, Reséndiz González G, Alvarado Zermeño A, et al., Implementation of intensity modulated radiotherapy for prostate cancer in a private radiotherapy service in Mexico. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* 2015; 20:66-71.

[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, 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-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.

[Sánchez-Arreola SV, 2017] Sánchez-Arreola SV, Garnica-Garza HM, Feasibility of robotic stereotactic body radiotherapy of lung tumors with kilovoltage x-ray beams. *Medical physics* 2016, 44:1224-1233.

[Singh, 2016] Singh VP, Badiger N, Vega-Carrillo RH, Neutron kerma factors and water equivalence of some tissue substitutes. *Applied Radiation and Isotopes* 2015; 103:115-119.

[Singh, 2016] Singh VP, Badiger N, Vega-Carrillo RH, Studies on neutron and photon kerma parameters for human body organs. Nuclear Technology and Radiation Protection 2016; 31:28-134.

[Soto-Bernal, 2017] Soto-Bernal TG, Baltazar-Raigosa A, Medina-Castro D, Vega-Carrillo, HR, Neutron production during the interaction of monoenergetic electrons with a Tungsten foil in the radiotherapeutic energy range. Nucl Instrum and Meth in Phys Res A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment. 2017; 868:27-38.

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

[Thwaites, 2003] Thwaites DI, DuSautoy AR, Jordan T, et al., The IPEM code of practice for electron dosimetry for radiotherapy beams of initial energy from 4 to 25 MeV based on an absorbed dose to water calibration. Phys. Med. Biol. 2003; 48:2929–2970.

[Toro-Córdova A, 2016] Toro-Córdova A, Ledezma-Gallegos F, Mondragon-Fuentes L, et al., Determination of Liposomal Cisplatin by High-Performance Liquid Chromatography and Its Application in Pharmacokinetic Studies. Journal of chromatographic science 2016; 54(6):1016-1021.

[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):7985.

Villagómez Casimiro MJ, Diseño y cálculo de blindajes para recintos de radioterapia en donde se usen aceleradores lineales, Tesis, Maestría en Ciencias (Física Médica), Posgrado en Ciencias Físicas, UNAM, 2017.

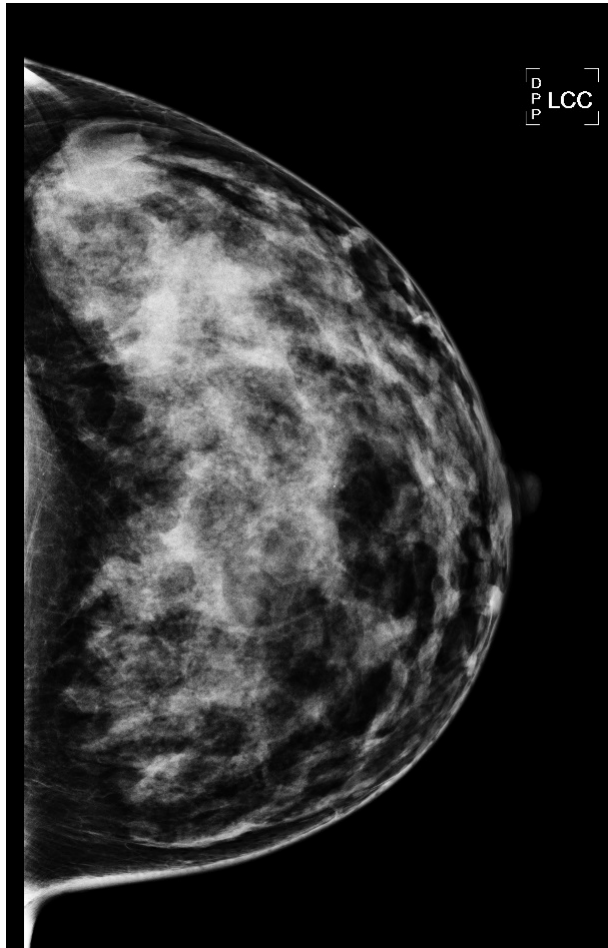
[Villegas, 2013] Villegas F, Tilly, N, Ahnesjö A. Monte Carlo calculated microdosimetric spread for cell nucleus-sized targets exposed to brachytherapy <sup>125</sup>I and <sup>192</sup>Ir sources and <sup>60</sup>Co cell irradiation. Physics in medicine and biology 2013; 5:6149-6162.

[Villegas, 2014] Villegas F, Tilly N, Bäckström G, Ahnesjö A, Cluster pattern analysis of energy deposition sites for the brachytherapy sources <sup>103</sup>Pd, <sup>125</sup>I, <sup>192</sup>Ir, <sup>137</sup>Cs, and <sup>60</sup>Co. Physics in Medicine and Biology 2014; 59:5531-5543.

[Villegas, 2015] Villegas F, Tilly N, Ahnesjö A. Microdosimetric spread for cell-sized targets exposed to  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{192}\text{Ir}$  and  $^{125}\text{I}$  sources. *Radiation protection dosimetry* 2015; 166:365-368.

[Villegas, 2016] Villegas F, Bäckström G, Tilly N, Ahnesjö A, Energy deposition clustering as a functional radiation quality descriptor for modeling relative biological Medical physics 2016; 43:6322-6335.

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



*Estudio de mastografía que presenta mamas con patrón fibroglandular heterogeneamente denso. Se observan nódulos de igual densidad al parénquima mamario en cuadrante superior externo en tercio medio y posterior, los resultados son compatibles con cambios por condición fibroquística. Imagen cortesía Departamento de Radiodiagnóstico, Instituto Nacional de Cancerología, México.*

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

OLGA LETICIA ÁVILA AGUIRRE

olga.avila@inin.gob.mx

INSTITUTO NACIONAL  
DE INVESTIGACIONES NUCLEARES ININ

MIGUEL ÁNGEL ÁVILA RODRÍGUEZ

avilarod@uwalumni.com

FACULTAD DE MEDICINA UNAM

La medicina actual hace uso de imágenes de diagnóstico médico obtenidas mediante el uso de radiación ionizante. A partir del descubrimiento de los rayos X por Roentgen y la radiactividad natural por Becquerel, a finales del Siglo XIX se dio inicio a una gran variedad de aplicaciones 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 años 1950, 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, se basan en principios de física nuclear y física de radiaciones.

### I. 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. A estas últimas también se les denomina como imagen molecular.

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 a 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 composición del tejido debido a 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 equipos de 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 consiguiente 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. El PET 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. En este campo, científicos y médicos trabajan teniendo un interés común: la fusión de las técnicas moleculares y de biología celular más modernas con la tecnología de punta en imagen no invasiva. La idea de esta cooperación es crear puentes de colaboración e intercambio de conocimientos entre ciencias básicas, ingeniería experta en la obtención de imagen no invasiva y las disciplinas médicas de diagnóstico por imagen. Esto fomenta el desarrollo de técnicas de imagen que permitan la caracterización in vivo de procesos biológicos a nivel celular/molecular en su medio natural; así como la creación de una nueva generación de médicos-científicos con amplio conocimiento de los descubrimientos in vitro y su posible traducción en técnicas de imagen molecular no invasiva con utilidad en el campo clínico. Uno de los retos más importantes es el entendimiento entre las diferentes disciplinas.

## II. ESTADO DEL ARTE INTERNACIONAL

Buena parte de la investigación en Física Médica que se realiza en técnicas de imagen de 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 (que proporciona información tridimensional) [Park, 2007, Sechopoulos, 2013] 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, 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 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 desde 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 (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 actual 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 para ciertos 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].

### III. 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 FM-UNAM y de la UAEMéx, FM-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 los resultados 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, conlleva el desarrollo de técnicas para la obtención de información cuantitativa en imágenes radiológicas, probablemente el primer esfuerzo para la implementación de radiómica en México [Brandan, 2016a, Brandan, 2016b, Castillo, 2016, Berumen, 2016, Mateos, 2016]. También en el INCan, y en colaboración con DOSIFICAME, se realiza un protocolo clínico de resta de imágenes mamográficas con médicos de contraste, destinado a evaluar la aplicación de la técnica a situaciones específicas y comparar con técnicas basadas en Resonancia Magnética.

Dentro de este grupo también se abordan aspectos prácticos asociados al uso de mamografías que han dado lugar a un gran número de tesis de licenciatura en física y maestría en ciencias (física médica) [DOSIFICAME, página web]. 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 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 asociadas a la garantía de calidad que garantizan la optimización de su uso. Los resultados de estas investigaciones aportan evidencia para la incorporación de mejoras a la normativa oficial mexicana [Ruiz-Trejo, 2014-2015, 2015-2016].

DOSIFICAME ha propuesto el uso de un kit que usa un maniquí de acrílico equipado con dosimetría termoluminiscente para evaluar calidad de imagen y dosis glandular media en servicios de mamografía [López-Pineda, 2016]. Una línea de estudio independiente 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 del haz de

fotones incidente, con alta precisión [Muñoz, 2015], así como su aplicación en radiología pediátrica [Gómez-Facenda, 2017].

Se ha continuado con investigaciones usando dosímetros TLD-300 en situaciones de dosimetría asociada a mamografía donde el campo de radiación incluye radiación primaria y dispersa y se propone una técnica novedosa que permite medir energías efectivas dentro de un maniquí con poca perturbación dado las dimensiones pequeñas de los dosímetros [Muñoz, 2017, en revisión].

En el laboratorio de imágenes biomédicas del IFUNAM recientemente se realizó un estudio experimental del alcance del positrón y su efecto sobre imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET). Este trabajo utilizó diferentes radionúclidos emisores de positrones de interés clínico en PET, como F-18, N-13 y Ga-68. Este estudio se realizó con maniquís contruidos en materiales tejido equivalente de pulmón (exhalación e inhalación), tejido adiposo, agua y hueso (cortical y trabecular) [Alva-Sánchez, 2016, Quintana, 2016]. La investigación continúa en torno a desarrollar métodos iterativos de deconvolución para corregir las imágenes por la borrosidad que introduce el alcance del positrón. En este laboratorio también se trabaja en el desarrollo de un prototipo de mamografía por emisión de positrones (PEM). Actualmente el trabajo ha estado enfocado en caracterizar a los detectores del prototipo. Éstos están formados por cristales centelladores de oxi-ortosilicato de lutecio con itrio (LYSO) acoplados a fotomultiplicadores de silicio (SiPM). Los SiPM son tecnología de fotodetectores de estado sólido que presentan algunas ventajas sobre los tubos fotomultiplicadores [Osorio, 2016, Calva-Coraza, 2017a, Calva-Coraza, 2017b]. El desarrollo del PEM continúa. En otro tema, se trabaja en implementar el método del grabado láser para la pixelización de cristales centelladores para los detectores del PEM. El método del grabado láser está en proceso de optimización para centelladores.

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 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 esta 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 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 2016 se elaboraron más de 18 mil unidades 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 marcado de péptidos y otras moléculas de interés, conjugadas a agentes quelantes bi-funcionales, con aplicaciones teranósticas potenciales [Engle, 2012; Manrique-Arias, 2014, Manrique-Arias, 2016]. 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, López-Rodríguez, 2016] 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, Avendaño-Estrada, 2016]. Actualmente se realiza un estudio de viabilidad y rentabilidad para la adquisición de un nuevo ciclotrón ya que el actual, con más de 15 años de operación, empieza a tener limitaciones en su capacidad de producción. No sería un reemplazo, sino más bien una nueva instalación Radiofarmacia-Ciclotrón que vendría a reforzar las actividades de servicio, investigación y docencia que desempeña esta Unidad. Por otro lado, en colaboración con la FM-UNAM, el Laboratorio de Imágenes Biomédicas del IF-UNAM realizó 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 [Alva-Sánchez, 2016]. Recientemente también se realizaron estudios de

imagen con SPECT y PET de bacterias con Ubiquidina radiomarcada [Ferro-Flores, (2016)] así como investigaciones en cáncer de mama triple negativo en un modelo murino [García-Castillo, 2017].

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 [Rojas-Calderón, 2014], así como debidos a radionúclidos emisores alfa [Rojas-Calderón, 2016] que pueden ser útiles en terapia molecular dirigida. En esta misma línea se continúa trabajando en una investigación más completa para obtener valores  $S$  en estructuras celulares (núcleo, citoplasma y membrana) debida a radionúclidos emisores alfa incorporados en el núcleo de células de cáncer de mama y próstata.

Durante el año 2016, el CONACyT aprobó el proyecto de Laboratorio Nacional de Investigación y Desarrollo de Radiofármacos (LANIDER) conformado por el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ) y el Instituto Nacional de Cancerología (INCan). Como parte de la investigación traslacional conjunta, se evaluaron por imagen molecular y mediante estudios de dosimetría interna en pacientes, nuevos radiofármacos desarrollados en el LANIDER y registrados en COFEPRIS de  $^{99m}\text{Tc}/^{177}\text{Lu}$  como pares teranósticos para tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) dirigidos a la detección, seguimiento y tratamiento de cáncer de próstata metastásico avanzado [Ferro-Flores, 2017; Santos-Cuevas, 2017] y de tumores de origen neuroendocrino, cuyos resultados muestran una nueva y alentadora opción para estos pacientes.



Adicionalmente, se llevaron a cabo estudios preclínicos (biocinética y dosimetría) de nuevas moléculas marcadas con  $^{99m}\text{Tc}/^{177}\text{Lu}$  para cáncer de mama y linfomas en conjunto con la Universidad Autónoma del Estado de México (Aranda-Lara, 2016a, 2017b; Azorin-Vega, 2017; Mendoza-Nava, 2016, 2017). A partir de los resultados obtenidos, se registró una patente internacional de un radiofármaco para diagnóstico por imagen molecular de cáncer de próstata. Asimismo, se han realizado estudios dosimétricos y traslacionales de otros radiofármacos en colaboración tripartita UNAM-ININ-INCan (Ferro-Flores, 2016; López-Rodríguez, 2016).

En el Laboratorio de Física Médica e Imagen Molecular del INCan se realiza investigación en las siguientes líneas: radiofarmacología con técnicas de imagen molecular microPET/SPECT/CT para evaluar cinética y biodistribución de radiofármacos, desarrollo y evaluación de modelos tumorales en roedores [Trejo-Becerril, 2012, Vergara, 2016], estudios de respuesta terapéutica [Llaguno-Munive, 2013, Corona-Ramos, 2016], mielografía en modelos de lesión en columna vertebral, estudios de regeneración ósea en defectos de tamaño crítico, dosimetría interna y protección radiológica para radionúclidos terapéuticos. Adicionalmente 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, Toro-Córdova, 2016, Vázquez-Becerra, 2016, Ancira-Cortés, 2017, Jaimes-Aguirre, 2017].

El Departamento de Imágenes del INCan realiza investigación clínica en mastografía contrastada, indicadores de calidad de imagen e imágenes cuantitativas. El grupo posee diez años de experiencia en la adquisición, procesamiento y visualización de estudios de mastografía contrastada [Villaseñor, 2016], en colaboración con el grupo DOSIFICAME del IFUNAM. Con la participación de residentes de la Red, han desarrollado herramientas para control automático de calidad de imagen en mastografía convencional y tomosíntesis [Muñoz, 2017, Cortés-Hernández, 2017]. También han implementado, en ambiente de investigación, imágenes cuantitativas para resonancia de mama [Zúñiga, 2017] y mastografía contrastada [Cruz, 2017, Castillo, 2017].

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 POE 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. Durante 2016 se realizó un trabajo sobre dosis recibidas por estudiantes de odontología durante sus prácticas de entrenamiento [Loya, 2016] y, en colaboración con el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) se determinaron valores de dosis equivalente ambiental en el departamento de medicina nuclear de ese Instituto [Martínez, 2017].

En la Universidad de Guadalajara se trabaja en procesamiento y extracción de información de imágenes médicas. Se desarrollan algoritmos de aprendizaje profundo para extraer información de imágenes médicas. Mediante el cálculo de la fase local quaterniónica se buscan representaciones para las cuales sea posible extraer información que no se observa a simple vista. En particular se está trabajando con imágenes de fondo de retina y con imágenes de tomografía computarizada [Moya-Sánchez, 2016].

El grupo de física médica de la UAEMéx ha realizado cálculos de los patrones de distribución espacial de la energía en regiones micrométricas y modelos celulares y subcelulares [Carrillo-Cázares, 2013], y se continua en esta línea en colaboración con investigadores del ININ (Gerencia de Ciencias Ambientales y Departamento de Física). Este grupo también realiza trabajos donde se caracteriza dosimétricamente una técnica rotacional para irradiación con electrones para el tratamiento de micosis fungoides usando electrones de 4MeV encontrando que esta técnica es confiable y podrá ser implementada en la práctica clínica. Adicionalmente, en conjunto con colegas de la facultad de medicina de la UAEMéx, se investigan las necesidades de hierro en los diferentes órganos y tejidos usando Ga-67 como biosensor en ratas hembras y machos sujetas a deficiencia de hierro y ejercicio voluntario. También se encontró que una alta o baja absorción de Ga-67 en un órgano específico puede indicar su mal funcionamiento y/o daño [Vieyra-Reyes, 2017]. Se trabaja también en el desarrollo de un código para el transporte de luz con la técnica Monte Carlo para identificar y cuantificar fotones balísticos, difusos y absorbidos dentro de tejido biológico. Este código se titula MCLTmx, y puede aplicarse al transporte en cualquier medio si se modifica la anisotropía, los coeficientes de absorción y dispersión y los índices de refracción para las longitudes de onda de interés [Torres-García, 2017].

Agradecimientos: Los autores agradecen a Héctor Alva Sánchez, María Ester Brandan, Jorge Patricio Castillo López, Guillermina Ferro Flores, Eduardo López Pineda, Luis

Alberto Medina Velázquez, Eduardo Ulises Moya Sánchez, Eurídice Rioja Guerrero, César Gustavo Ruiz Trejo y Eugenio Torres García por la información brindada.

## 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.

Alva-Sánchez H, Quintana-Bautista C, Martínez-Dávalos A, Ávila-Rodríguez MA, Rodríguez-Villafuerte M, Positron range in tissue-equivalent materials: experimental microPET studies, *Phys Med Biol*. 2016; 61:6307-6321.

Ancira-Cortez A; Morales-Avila E; Ocampo-Garcia BE; Medina LA , Preparation and Characterization of a Tumor-Targeting Dual-Image System Based on Iron Oxide Nanoparticles Functionalized with Folic Acid and Rhodamine, *J Nanomaterials*, 2017; 5184167.

Aranda-Lara L, Ferro-Flores G, Azorín-Vega E, Ramírez FM., Jiménez-Mancilla N, Ocampo-García BE, Santos-Cuevas CL, Isaac-Olivé K Preparation and preclinical evaluation of Lys1(Folate)Lys3(177Lu-DOTA)-Bombesin(1-14) as a potential theranostic radiopharmaceutical for breast cancer. *Appl Radiat Isot*, 2016a, 107:214-219.

Aranda-Lara L., Ferro-Flores G., Ramírez F. de M., Ocampo-García B.E., Santos-Cuevas C.L., Díaz-Nieto L., Isaac-Olivé K. Improved Radiopharmaceutical Based on 99mTc-Bombesin-Folate for Breast Tumor Imaging. *Nucl Med Comm*, 2016b, 37(4): 377-386.

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 99mTc-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.

Avendaño-Estrada A, Madrazo I, Kopyov O, Carrasco-Vargas H, Altamirano-Ley J, Ávila-Rodríguez MA, PET molecular imaging of the dopaminergic system in Parkinson 's disease, 2016; Clin Med Img Lib 2:037.

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

Azorín-Vega E, Rojas-Calderón E, Martínez-Ventura B, Ramos-Bernal J, Serrano-Espinoza L, Jiménez-Mancilla N, Ordaz-Rosado D, Ferro-Flores G, Assessment of cell death mechanisms triggered by 177Lu-anti-CD20 in lymphoma cells. Appl Radiat Isot, 2017; en línea, doi: 10.1016/j.apradiso.2017.04.016.

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.

Bayro-Corrochano E, Vazquez-Santacruz E, Moya-Sanchez E, Geometric Bioinspired Networks for Recognition of 2-D and 3-D Low-Level Structures and Transformation, IEEE transactions on neural networks and learning systems, 2016; 27 (10):2020-2034.

Berumen F, Ayala-Domínguez L, Medina LA, and Brandan ME, A method to optimize the image acquisition protocol of a MicroCT unit for preclinical studies using contrast-enhanced digital subtraction, AIP Conf Proceed 1747, 080003,2016; doi: 10.1063/1.4954123.

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.

Brandan ME. Cruz-Bastida, JP, Rosado-Mendez, IM, Villaseñor-Navarro Y., Perez-Ponce H., Galván HA., Trujillo-Zamudio FE, Sanchez-Suarez P., Benítez L, Clinical study of contrast-enhanced digital mammography and the evaluation of blood and lymphatic microvessel density, British J Radiol, 2016a;89 (1065): 20160232.

Brandan ME, Contrast-enhanced digital mammography and other techniques based on image subtraction, AIP Conf Proceed 1747, 080002, 2016b; doi: 10.1063/1.4954122.

Calva-Coraza E, Alva-Sánchez H, Murrieta-Rodríguez T, Martínez-Dávalos A, Rodríguez-Villafuerte M, "Optimization of a large-area detector-block based on SiPM and pixelated LYSO crystal arrays", *Phys Medica*, 2017a; 42:19-27.

Calva Coraza Edgar, "Caracterización de módulos de detección para un prototipo de PEM" Tesis de Maestría en Ciencias (Física Médica), Posgrado en Ciencias Físicas, UNAM. 2017b.

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

Castillo JP, Corona-Nieblas L, Berumen F, Ayala-Domínguez L, Medina LA, and Brandan ME, Optimization of dual-energy subtraction for preclinical studies using a commercial MicroCT unit, *AIP Conference Proceedings* 1747, 080005, 2016; doi: 10.1063/1.4954125

Castillo-López JP, Galván-Espinoza HA, M.E. Brandan ME, Villaseñor Y. "Detection of secondary breast lesions using functional mammography: preliminary results". 2017, Taller Avanzado multidisciplinario de análisis de datos.

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

Corona-Ramos JN, Déciga-Campos M, Romero-Piña M, Medina LA, Martínez-Racine I, Jaramillo-Morales OA, García-López P, López-Muñoz FJ. , The Effect of Gabapentin and Tramadol in Cancer Pain Induced by Glioma Cell in Rat Femur. , *Drug Development Research*, 2017; 78:173-183.

Cortés-Hernández FA, Castillo-López JP, Galván-Espinoza HA. "Automatic measurement of tomosynthesis inter-plane resolution using a homemade phantom". 2017, Taller Avanzado multidisciplinario de análisis de datos.

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.

Cruz Rodríguez JC. "Optimización de técnicas de resta de imágenes en estudios de mastografía funcional". 2017. Tesis de Licenciatura en Física.

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

DOSIFICAME, <http://www.fisica.unam.mx/dosimetria-fisica-medica/investigacion.php>

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.

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.

Ferro-Flores G, Ávila-Rodríguez MA, García-Pérez F.O. Imaging of Bacteria with Radiolabeled Ubiquitin by SPECT and PET Techniques. *Clin Trans Imag*, 2016; 4(3): 175-182.

Ferro-Flores G, Luna-Gutiérrez M, Ocampo-García B, Santos-Cuevas C, Azorín-Vega E, Jiménez-Mancilla N, Orocio-Rodríguez E, Davanzo J, García-Pérez FO. Clinical translation of a PSMA inhibitor for  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -based SPECT. *Nucl Med Biol*, 2017; 48:36-44.

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.

García-Castillo V, López-Urrutia E, Villanueva-Sánchez O, Ávila-Rodríguez MA, Zentella-Dehesa A, Cortés-González C, López-Camarillo C, Jacobo-Herrera NJ, Pérez-Plasencia

C, Targeting Metabolic Remodeling in Triple Negative Breast Cancer in a Murine Model, *J. Cancer*, 2017; 8:178-189.

Gómez-Facenda A, Muñoz ID, López-Pineda E, Reynoso-Mejía CA, Dies-Suárez P, Brandan ME, Dual TLD-100/TLD-300 method to evaluate beam quality and absorbed dose in radiological imaging procedures, *Radiat Meas*, 2017; en prensa, <https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2017.03.037>.

Hoehr C, Badesso B, Morley T, et al., Producing radiometals in liquid targets: Proof of feasibility with <sup>94m</sup>Tc. *AIP Conference Proceedings* 2012; 1509:56-60.

Jaimes-Aguirre L, Morales-Avila E\*, Ocampo-García BE, Medina LA, López-Téllez G, Gibbens-Bandala BV, Sánchez-Izquierdo V, Biodegradable poly(D,L-lactide-co-glycolide)/poly(L- $\gamma$ -glutamic acid) nanoparticles conjugated to folic acid for targeted delivery of doxorubicin., *Mat Sci Eng C*, 2017; 76:743-751.

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; 12:513-516.

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.

López-Pineda E, Ruiz-Trejo E, and Brandan ME, Image quality and mean glandular dose in Mexican mammography services measured with an Object-Insert/TL mammography kit, *AIP Conf Proceed* 1747, 080004, 2016; doi: 10.1063/1.4954124.

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  $^{66}\text{Ga}$ -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  $\alpha\beta 3$  Integrin Ligand  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-E-[c(RGDfK)]<sub>2</sub>, a Potential Tracer for Imaging Tumor Angiogenesis. *J Nucl Med*, 2016; 57(3):404-409.

Loya M, Sanín LH, González PR, Ávila O, Duarte R, Ojeda SL, Montero-Cabrera ME, Measurements of radiation exposure of dentistry students during their radiological training using thermoluminescent dosimetry, *Appl Radiat Isot* 2016; 107:234–238.

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.



Maciel Hernández Arnulfo Moisés, Algoritmo de corrección de espectro triboeléctrico y modelo geométrico para mastografía 3D usando álgebras de Clifford. Tesis de maestría, Universidad de Guadalajara, 2017. 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.

Manrique-Arias JC, Carrasco-Hernández J, Reyes PG, Avila-Rodriguez MA, Biodistribution in rats and human dosimetry estimation of  $^{64}\text{CuCl}_2$ , a potential theranostic tracer, *Appl Radiat Isot* 2016; 115:18-22.

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

Martínez Ambrosio Omar, Dosimetría ambiental en el Departamento de Medicina Nuclear del INCMNSZ, Tesis de licenciatura en física, Facultad de Ciencias, UNAM, en trámite de titulación, 2017.

Mateos MJ, Gastelum A, Márquez J and Brandan ME, Texture analysis of contrast-enhanced digital mammography (CEDM) images, *Breast Imaging, Proceedings of the 13th International Workshop on Digital Mammography*, Malmö, Sweden, 2016, Springer, LNCS 9699 Eds: Tingberg A, Lång K, Timberg P, 565-572.

Mendoza-Nava H, Ferro-Flores G, Ocampo-García BE, Ramírez FM, Santos-Cuevas CL, Morales-Avila E, Azorín-Vega E, Isaac-Olivé K,  $^{177}\text{Lu}$ -dendrimer conjugated to folate and bombesin with gold nanoparticles in the dendritic cavity: A potential theranostic radiopharmaceutical. *J Nanomaterials*, 2016; Volume 2016: Article ID 1039258, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1039258>.

Mendoza-Nava H, Ferro-Flores G, Ramírez F de M, Ocampo-García B, Santos-Cuevas C, Azorín-Vega E, Jiménez-Mancilla N, Luna-Gutiérrez M, Isaac-Olivé K. Fluorescent, plasmonic, and radiotherapeutic properties of the  $^{177}\text{Lu}$ -Dendrimer-AuNP-Folate-Bombesin nanoprobe located inside cancer cell. *Molecular Imaging*, 2017; 16:1-10.

Moya-Sanchez EU, Bonell M, Vazquez E, Torres G: Quaternion Atomic Phase Magnification for 2D and 3D Motion. *Research in Computing Science*, ISSN 1870-4069; 2016; 118:31-44.

Muñoz ID, Avila O, Gamboa-deBuen I, Brandan ME, Evolution of the  $\text{CaF}_2:\text{Tm}$  (TLD-300) glow curve as an indicator of beam quality for low-energy photon beams. *Phys Med Biol* 2015; 60(6):2135-44.

Muñoz ID, Gamboa-deBuen I, Avila O, Brandan ME, Measurements of in-phantom effective energy, dose distribution, and LET of mammography X-rays using TLD-300, sometido a Medical Physics, 2017, en revision.

Muñoz-Molina ID, Castillo-López JP, Galván-Espinoza HA. "A homemade analysis tool for quality assurance in mammography with the Fujifilm-1Shot-MPlus phantom". 2017, Taller Avanzado multidisciplinario de análisis de datos.

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  $^{99m}\text{Tc-N}_2\text{S}_2\text{-Tat}(49\text{-}57)\text{-c(RGDyK)}$ : 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  $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-E-[c(RGDfK)]}_2$  for Breast Cancer Imaging. Nucl Med Comm 2014; 35(4):423-432.

Osorio Durán Raúl, Caracterización de detectores de estado sólido para aplicaciones de medicina nuclear, Facultad de Física, Universidad Veracruzana. Tesis de Licenciatura en Física. 2016.

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.

Park JM, Franken EA Jr, Garg M, et al. Breast tomosynthesis: present considerations and future applications. Radiographics. 2007; 27:S231-40.

Quintana Bautista Christian, Estudio del alcance del positrón y su efecto sobre imágenes de PET, Facultad de Ciencias, UNAM. Tesis de Licenciatura en Física. 2016.

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  $^{131}\text{I}$ , 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.

Rojas-Calderón EL, Ávila O, Valores S celulares para partículas alfa incorporadas en el núcleo de modelos de células de cáncer obtenidos con MCNPX, Rev Lat Fís Méd 2016; 2(2):91-95.

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).

Ruiz-Trejo, C.G., Brandan, M.E., Participación en el grupo revisor del Anteproyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-002-SSA3-2014, Para la Organización y Funcionamiento de los Servicios de Radioterapia, Subdirección Normativa en Servicios de Salud. Abril 2014-Mayo 2015.

Ruiz-Trejo, C.G., Brandan, M.E., Participación en el grupo revisor de las Normas Oficiales Mexicanas para el Control de Establecimientos de Diagnóstico Médico con Rayos X. NOM-229-SSA1-2002, Subsecretaría de Regulación y Fomento Sanitario. Secretaría de Salud, México. Marzo 2015-Noviembre 2016.

Santos-Cuevas C, Davanzo J, Ferro-Flores G, García-Pérez FO, Ocampo-García B, Ignacio-Alvarez E, Pedraza-López M. <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA: Biokinetics and Radiation Dosimetry in Healthy Subjects and Tumor Imaging in Patients with Prostate Cancer. Nucl Med Biol, 2017; 52:1-6.

Sechopoulos I. A review of breast tomosynthesis. Part I. The image acquisition process. Med Phys. 2013; 40:014301.

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):4322-4330.

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.

Toro-Córdova A, Ledezma-Gallegos F, Mondragon-Fuentes L, Jurado R, Medina LA, Pérez-Rojas JM, Garcia-Lopez P\*, Determination of Liposomal Cisplatin by High-Performance Liquid Chromatography and Its Application in Pharmacokinetic Studies., *J Chromatogr Sci.*, 2016; 54(6):1016-1021.

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

Torres-García, E, Oros-Pantoja, R, Aranda-Lara, L. and Vieyra-Reyes P, A new Monte Carlo code for light transport in biological tissue, *Med Biol Eng Comput*, 2017; en línea, <https://doi.org/10.1007/s11517-017-1713-z>.

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.

Vázquez-Becerra H, Pérez-Cárdenas E, Muñiz-Hernández S, Izquierdo-Sánchez V, and Medina LA, Characterization and in vitro evaluation of nimotzumab conjugated with cisplatin-loaded liposomes, *J Liposome Res*, 2016; (21):1-9.

Vergara I, Castillo EY, Romero ME, Torres I, Paniagua D, Alagon A, Boyer LV, Medina LA, Biodistribution and lymphatic tracking of the main neurotoxin of *Micrurus fulvius* venom by molecular imaging, *Toxins (Basel)*, 2016; 8(4):85-88, <http://doi.org/10.3390/toxins8040085>.

Vieyra-Reyes P, Oros-Pantoja R, Torres-García E, Gutiérrez-Ruiz A, Pérez-Honorato J, <sup>67</sup>Ga as a biosensor of iron needs in different organs: Study performed on male and female rats subjected to iron deficiency and exercise, *J. Trace Elements Med. Biol.*, 2017; 44:93-98.

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.

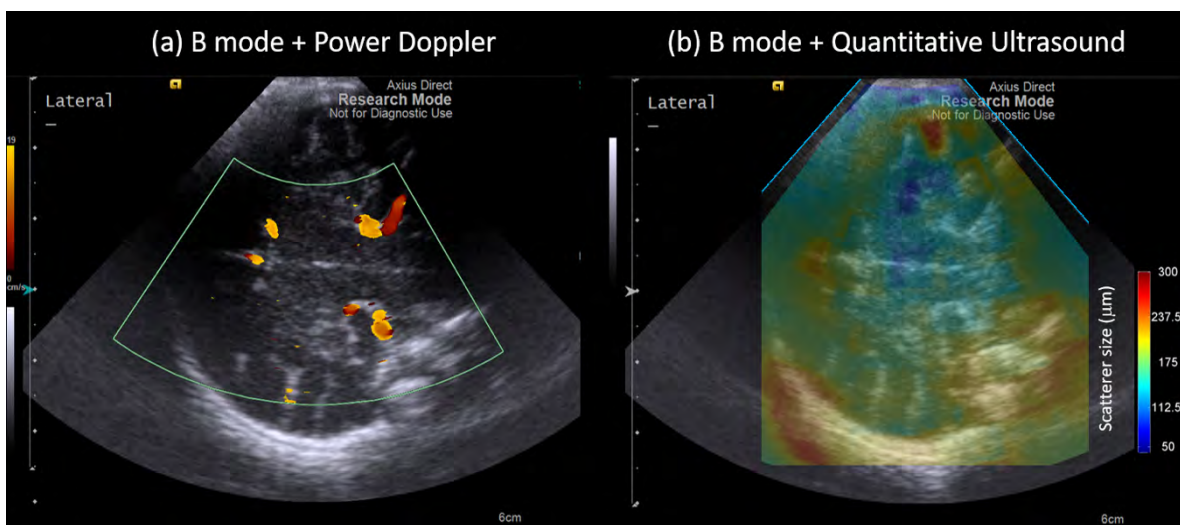
Villaseñor Y, Brandan ME, Castillo JP, Galván HA, López F, Pérez V, Rosado-Méndez I, Cruz-Bastida JP y Bargalló JE. Detección de lesiones secundarias de mama usando

mastografía con medio de contraste. 2016. Protocolo clínico adscrito al INCan, código de aprobación 016/064/RTI.

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

Zúñiga L, Berumen F, Castillo-López JP, Galván-Espinoza HA. "Development of user interfaces to facilitate image processing in a breast imaging service". 2017, Taller Avanzado multidisciplinario de análisis de datos.

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



Evaluación multiparamétrica por ultrasonido del cerebro de un primate joven. Cortesía de la Dra. Hrissanthy Ikonomidou, el Dr. Timothy Hall (Universidad de Wisconsin-Madison) y el Dr. Iván Rosado (Instituto de Física, UNAM)

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

CARLOS GERARDO TREVIÑO PALACIOS

carlost@inaoep.mx

INSTITUTO NACIONAL  
DE ASTROFÍSICA, ÓPTICA Y ELECTRÓNICA

### Visión general

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 uso 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.

Podemos identificar como campos de acción de esta área dentro de la práctica de la física médica los tratamientos de con luz, la resonancia magnética, el ultrasonido o el procesamiento de imágenes. Dado que el procesamiento de imágenes es muy extenso más allá del alcance de este estudio, nos enfocaremos en este capítulo en tres áreas que se desarrollan de manera colegiada en México: la resonancia magnética, la óptica médica y el ultrasonido médico.

## I. 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. [1].

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 ésta área interdisciplinaria permite innovar en uno de los campos asociados usando las técnicas desarrolladas en otro de los campos [2].

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 éstos 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 [3].

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. La combinación sin paralelo de alta resolución, sensibilidad, y capacidad espectral de las técnicas de la fotónica permiten complementar a las técnicas tradicionales de estudio. Estas mismas técnicas son las que han hecho posible el manipular estructuras a escalas nanométricas dando lugar a la nanotecnología.

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. [4].

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 permite 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 y manipulación de celulares y de tejido, Nuevas modalidades de terapia para el cáncer (Vg. terapia fotodinámica de dos fotones) [5], 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 diagnostico, 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.

En resumen en el física médica usando radiación electromagnética no-ionizante en la región visible del espectro (óptica médica) usando láseres y óptica medicina 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.

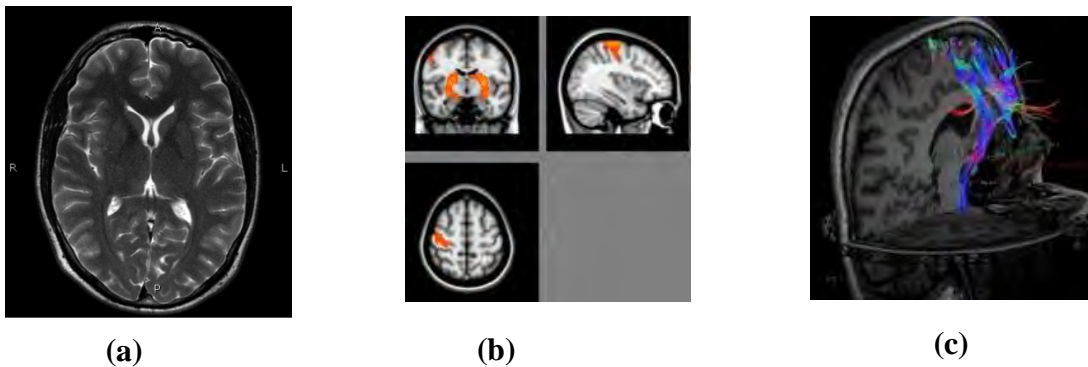
## II. RESONANCIA MAGNÉTICA

La resonancia magnética es una técnica radiológica ampliamente usada en los ámbitos científicos y hospitalarios [8,9]. Una imagen por resonancia magnética (IRM), también conocida como tomografía por resonancia magnética (TRM) o imagen por resonancia magnética nuclear es una técnica no invasiva que utiliza el fenómeno de la resonancia magnética nuclear para obtener información sobre la estructura y composición del cuerpo a analizar.

El elemento principal del equipo es un imán capaz de generar un campo magnético constante de gran intensidad [10]. Actualmente, mientras que la mayoría de los sistemas opera a 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 frecuencia de resonancia de los núcleos, así como la proporción de núcleos que se encuentran en cada uno de los dos estados. Para complementar la técnica se emite radiación electromagnética a una determinada frecuencia de resonancia (Pulso de radiofrecuencia). Así los núcleos cambiarán a un estado de alta energía y, al cabo de un corto periodo de tiempo retornaran a su estado baja energía perdiendo la energía que habían ganado en forma de fotones. Estos fotones son detectados usando antenas en el rango de frecuencias de las radiofrecuencias. Regularmente una bobina que hace las veces de antena receptora y transmisora.

Dentro de las distintas aplicaciones de esta tecnología encontramos por ejemplo, la toma de imágenes anatómicas de alta calidad (Fig 1a), la resonancia magnética funcional (Fig 1b), las imágenes de los estados en reposo y las imágenes de tractografía entre otras (Fig 1c). Esta técnica tiene una altísima aplicabilidad y en este momento es usada por psicólogos, farmacéuticos, médicos, biólogos, ingenieros, etc. De entre sus principales ventajas tenemos primero, que no usa radiaciones ionizantes (potencialmente cancerígenas) permitiendo que se realicen tantos estudios como sean necesarios. Segundo, una 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.



Figura

1. (a) Imagen Anatómica del Cerebro (IRM), (b) Imagen RMf del Cerebro. Zonas activadas al mover los dedos y (c) Imagen IDT del Cerebro

La resonancia magnética de imagen (RMI) produce imágenes muy detalladas de la anatomía de cualquier tejido blando del cuerpo (Imagen 1A). Un ejemplo es su uso como medida de cambios anatómicos producidos durante enfermedades neurodegenerativas

son ya un procedimiento estándar en el ámbito clínico y científico [11,12]. En la actualidad podemos obtener imágenes muy detalladas (precisiones de hasta 50  $\mu\text{m}$ ).

- Las medidas de tipo anatómico se basan generalmente en 4 contrastes básicos que son: T1, T2 y T2\* y la densidad protónica. Los cuatro contrastes permiten investigar un mismo tejido de forma totalmente distinta. Contraste CP (concentración de protones) es una medida directa de la concentración de agua en un tejido.
- Contraste T1 o spin-red es un indicador del tiempo que tardan los protones de agua dentro de un campo magnético en volver a su orientación inicial tras un pulso de radiofrecuencia que les ha desplazado a un estado excitado. Este proceso está regida por la energía que emiten en forma de pulso electromagnético a la red los mencionados protones.
- Contraste T2 o de spin-spin, tiene su origen en la pérdida de señal que se produce por la distorsión del campo magnético local que sufren los protones debido a sus vecinos. 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.
- Contraste T2\*, es un contraste en que se mide la misma pérdida de señal que en el T2 (spin-spin) pero se consideran 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.

Adicionalmente se pueden realizar estudios funcionales (fMRI-BOLD y estados en reposo) que permiten detectar cambios de flujo sanguíneo observando la concentración del oxígeno en la sangre nutriente en cerebro o espina dorsal al realizar una actividad.

También es posible realizar angiologías, las cuales son básicas en el tratamiento de infartos cerebrales y de miocardio, para pie diabético y en el estudio de viabilidad de un tratamiento de radioterapia. Recientemente incluso es posible realizar estudios de tractografía, la cual consiste en observar la micro-arquitectura 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 difusión (DTI) es una técnica que utiliza la imagenología por resonancia magnética para medir el movimiento de las moléculas de agua dentro de un tejido que si nos fijamos en materia blanca del cerebro se pueden determinar las trayectorias que siguen las fibras que son el

substrato para las conexiones neuronales, es decir, determinar la información de las trayectorias de una región del cerebro a otra.

La evaluación multidimensional del flujo cardiaco ha mejorado en las dos últimas décadas, tanto en resolución temporal, tiempo de adquisición, técnicas de visualización y parámetros de evaluación. Estas mejoras han permitido una comprensión más amplia de la fisiología y patofisiología asociadas a las condiciones y alteraciones del flujo. La evaluación de flujo en 2D permite estimar 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 IRM. 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.

### III. ULTRASONIDO

El ultrasonido son ondas mecánicas, es decir radiación no ionizante, cuya frecuencia está por encima de la capacidad de audición del oído humano (aproximadamente 20 kHz).

Algunas especies como ciertos insectos y mamíferos (los delfines y los murciélagos) lo utilizan de forma parecida a un radar para su orientación; a este fenómeno se lo conoce como ecolocalización. Se sabe que las ondas emitidas por estos animales son tan altas que "rebotan" fácilmente en todos los objetos alrededor de ellos, permitiéndoles crear una "imagen" de lo que está a su alrededor para poder orientarse fácilmente.

El ultrasonido clínica utiliza ondas sonoras para producir fotografías de las estructuras internas del cuerpo. Es usado para ayudar a diagnosticar las causas de dolor, hinchazón e infección en los órganos internos del cuerpo, o de manera equivalente para examinar al bebé en una mujer embarazada, y el cerebro y las caderas en los niños pequeños.

También se utiliza para ayudar a guiar biopsias, diagnosticar condiciones del corazón y evaluar el daño luego de un ataque al corazón. El ultrasonido es seguro, no es invasivo y no utiliza radiación ionizante.

La ecografía es uno de los procedimientos más populares vinculados al ultrasonido. La emisión de este tipo de sonidos dirigidos hacia un cuerpo permite formar una imagen que se utiliza con fines de diagnóstico. Un dispositivo conocido como transductor emite las ondas de ultrasonido hacia la masa en estudio y luego recibe su eco. Una computadora se encarga de convertir dicho eco en una imagen que se muestra en una pantalla. El examen se realiza en la sala de ecografías. Se le aplica un gel conductor claro a base de agua en la piel del área que se va a examinar para aumentar la impedancia acústica y evitar reflexiones espúreas. Las frecuencias típicas utilizadas para aplicaciones en abdomen pueden ir desde 2,0 MHz a 5,0 MHz mientras que para regiones como mama, músculo-esqueléticas, tiroides, etc., las frecuencias pueden oscilar entre 8,0 MHz a 16,0 MHz. Se utilizan frecuencias más altas para medición de estructuras muy pequeñas y superficiales.

En intensidades y tiempos de aplicación muy superiores a los empleados en diagnóstico por ultrasonidos se ha detectado cavitación (formación de burbujas) y aumento de temperatura, así como sonoluminiscencia que es la emisión de luz mediante estimulación con ultrasonido

Dadas las frecuencias involucradas se puede conocer variaciones debidas a velocidad a través del efecto Doppler de fluidos corporales. La ecografía doppler o simplemente eco-Doppler, es una variedad de la ecografía tradicional, basada por tanto en el empleo del ultrasonido, en la que aprovechando el efecto Doppler, es posible visualizar las fotos ondas de velocidad del flujo que atraviesa ciertas estructuras del cuerpo, por lo general vasos sanguíneos, y que son inaccesibles a la visión directa. La técnica permite determinar si el flujo se dirige hacia la sonda o si se aleja de ella, así como la velocidad de dicho flujo. Mediante el cálculo de la variación en la frecuencia del volumen de una muestra en particular, por ejemplo, el de un flujo de sangre en una válvula del corazón, se puede determinar y visualizar su velocidad y dirección. La impresión de una ecografía tradicional combinada con una ecografía Doppler se conoce como ecografía dúplex.

La información Doppler se representa gráficamente con un Doppler espectral, o bien como una imagen usando Doppler direccional o un power Doppler (Doppler no-direccional). La frecuencia Doppler cae en el rango audible y puede escucharse utilizando altavoces estéreo, produciendo un sonido pulsátil distintivo.

El eco-Doppler tiene particular utilidad en los estudios cardiovasculares (ecografía del sistema vascular y del corazón) y es esencial en muchas áreas, tales como la determinación del flujo invertido de sangre en los vasos del hígado en casos de hipertensión portal. El eco-Doppler también se usa para la determinación del riesgo de preeclampsia en mujeres embarazadas y es la mejor prueba para el diagnóstico no invasivo de anemia fetal.

## 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.

### I. RESONANCIA MAGNÉTICA

Como mencionamos, la resonancia magnética 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; Hospital Gea Rodriguez, Mexico DF. Este grupo desarrolla investigación en los campos de: Diagnóstico y



caracterización con resonancia magnética de trastornos de TDAH; Desarrollo de nanopartículas para aplicaciones médicas en resonancia magnética; Aplicaciones de la resonancia magnética a la detección y el estudio de enfermedades neurológicas (Alzheimer y Parkinson); Estudios de espectroscopia magnética en tejidos infartados; Estudios de difusión magnética en tumores óseos: Plasticidad y adaptación cortical tras procedimientos de ablación de epilepsia mesial; 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.

## II. 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 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. A manera de complementar la información en esta sección, en la Red CONACYT hermana en Biofotónica (<http://redbiofotonica.inaoep.mx/>) se podrá encontrar una lista más extensiva de la gente trabajando en este campo.

No todo el trabajo de la biofotónica es del ámbito clínico, clasificado como óptica médica. Si comparamos a los investigadores mencionados en ambas redes encontraremos un gran número coincidencias. Aquí solamente se consideran aquellos trabajos y personas con experiencia clínica.

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 este 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 [6].

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 son 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 desarrollo una lanceta óptica basada en un láser pulsado para sustituir a la lanceta usada en pruebas de glucosa para diabéticos [6].

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 [7].

### III. ULTRASONIDO

Para determinar el estado del arte de la investigación en ultrasonido médico en México se realizó una búsqueda de trabajos científicos publicados en los últimos 5 años (2012-2017) en memorias de congresos y revistas indexadas relacionados con desarrollo tecnológico del ultrasonido médico. Estas fuentes incluyeron: memorias de congresos y publicaciones del Institute of Electrical and Electronics Engineers, la revista *Ultrasound in Medicine and Biology* publicada por la World Federation of Ultrasound in Medicine and Biology; la revista *Ultrasonic Imaging*; la revista *Ultrasonics*; la revista *Medical Physics* publicada por la American Association of Ultrasound in Medicine; la revista *Journal of the Acoustical Society of America*; y la revista *Physics in Medicine and Biology* publicada por el Institute of Physics and Engineering in Medicine. Igualmente se realizó una búsqueda en trabajos presentados en el Simposio Mexicano de Física Médica (2012, 2014 y 2016), el Congreso Nacional de Ingeniería Biomédica (2014), el Congreso Nacional de Tecnología Aplicada a ciencias de la Salud (2012-2016).

La siguiente Tabla (Tabla C.1) muestra las instituciones con grupos que cuentan con publicaciones encontradas como resultado de la búsqueda. Se identificaron 14 grupos académicos que realizan actividades de investigación relacionadas con el ultrasonido médico. La mayor parte de estos grupos pertenecen a dependencias de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), el Instituto Politécnico Nacional (IPN) y el Instituto Nacional de Rehabilitación. Las áreas de investigación más comunes son las aplicaciones terapéuticas del ultrasonido, como el ultrasonido enfocado de alta intensidad (HIFU, por sus siglas en inglés), el procesamiento de imágenes clínicas de ultrasonido en modo B y de elastografía, así como la simulación de la propagación del ultrasonido en tejido. Es importante mencionar que 92% de los registros encontrados durante los últimos 5 años son memorias de congresos, por lo que existe una gran necesidad de impulsar el avance y publicación de resultados de proyectos de investigación incipiente.

Tabla C.1: Ultrasonido médico asociado con la física médica en México

Institución	Departamentos	Temas de investigación
Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa Ciudad de México	Departamento de Ingeniería Eléctrica	Procesamiento digital de imágenes elastosonográficas
Instituto Nacional de Rehabilitación Ciudad de México	Dirección de Investigación, Subdirección de investigación tecnológica, Laboratorio de Ultrasonido Músculo-Esquelético y Articular, División de Investigación en Ingeniería Biomédica, Subdirección de Investigación Biotecnológica	Elastografía, efectos termoacústicos del ultrasonido de alta intensidad.
Universidad Veracruzana Veracruz, Ver.	Facultad de Ingeniería Electrónica y Comunicaciones	Filtrado de señales de ultrasonido
Universidad de Guanajuato Salamanca, Gto	Departamento de Ingeniería Electrónica	Filtrado de señales de ultrasonido para mejorar la razón señal a ruido.
Centro Nacional de Investigación y Estudios Avanzados, IPN Ciudad de México	Departamento de Ingeniería Eléctrica, Sección de Biosensores	Reconstrucción de imágenes de ultrasonido, uso terapéutico de ultrasonido enfocado de alta intensidad (HIFU), simulación de propagación de ondas ultrasónicas en tejido, Elastografía, medición de la velocidad del sonido y del coeficiente de atenuación, Ultrasonido Doppler
Universidad Politécnica de Chiapas Suchiapa, Chis	Departamento de Ingeniería Biomédica	Ultrasonido terapéutico (HIFU)
Instituto de Investigación y Desarrollo Tecnológico de la Armada de México (INIDETAM) Ciudad de México	Departamento de instrumentación y medición	Ultrasonido terapéutico (HIFU)
Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada (UNAM) Querétaro, Qro.	Departamento de Ingeniería Molecular y de Materiales	Aplicación de ondas de choque en medicina
Centro de Ciencias Aplicadas y Desarrollo Tecnológico (UNAM) Ciudad de México	Departamento de Instrumentación y Medición	Diseño de transductores y procesamiento de imágenes
Centro de Ciencias Aplicadas y Desarrollo Tecnológico, UNAM Ciudad de México	Unidad de Investigación y Desarrollo Tecnológico del CCADET en el Hospital General de México	Procesamiento de Imágenes
Instituto de Física, UNAM Ciudad de México	Departamento de Física Experimental	Ultrasonido cuantitativo por retrodispersión acústica, elastografía por ondas de corte
Universidad de Guanajuato León, Gto.	Departamento de de Ingeniería Física	Espectrometría por ultrasonido resonante
Instituto Politécnico Nacional Ciudad DE México	Unidad de Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología	Redes Neuronales aplicadas a imágenes de ultrasonido
Facultad de Ciencias, UNAM Ciudad de México	Laboratorio de Acústica	Propagación de ultrasonido en materiales porosos

## Conclusión

De estudiar los avances en la investigación realizada en física médica en México 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. En este segundo esfuerzo se ha logrado identificar el

trabajo colegiado en ultrasonido para tratar de englobar los esfuerzos en física médica usando radiación no-ionizante.

Agradecimientos: Los autores agradecen a Iván Rosado del IFUNAM por su apoyo en el campo de ultrasonido, a Silvia Hidalgo Tobón de la UAM-I y a Benito de Celis Alonso de la BUAP por su apoyo en el campo de la Resonancia Magnética, y a los diferentes miembros del área por sus atinados comentarios para elaborar este capítulo.

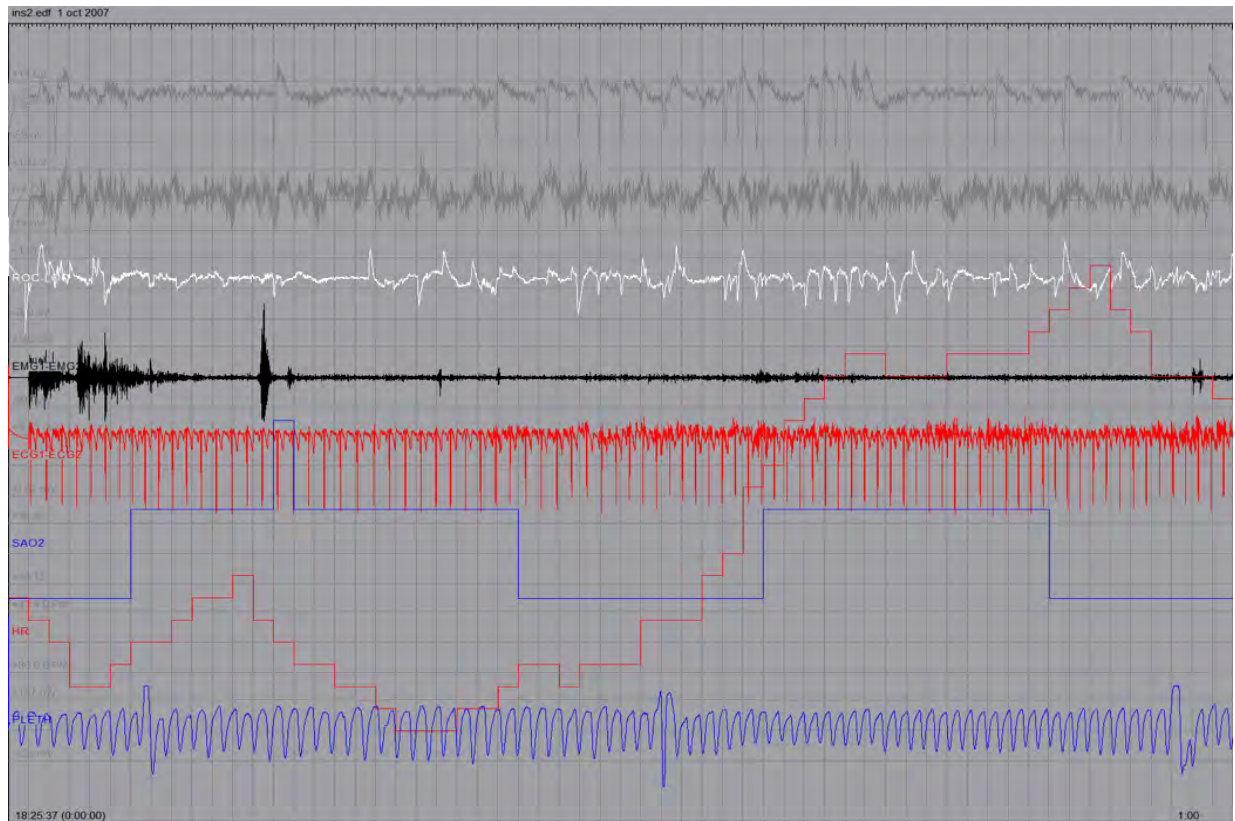
## REFERENCIAS

- [1] D.A. Boas, C. Pitris, N. Ramanujam, Handbook of Biomedical Optics, CRC, 2011.
- [2] R. Splinter, B.A. Hooper, An Introduction to Biomedical Optics, Taylor & Francis, 200.
- [3] T. Vo-Dinh, Biomedical Photonics Handbook, CRC, 2003.
- [4] Red de biofotonica "Estado del arte de la Biofotónica en México," <http://redbiofotonica.inaoep.mx/>.
- [5] Rubén Ramos García, Teresita Spezzia Mazzocco y Julio César Ramírez San Juan, "La biofotónica y tu salud" Ciencia julio-septiembre (2016) 53.
- [6] Veneranda Guadalupe Garcés Chávez -Tesis de Licenciatura "Propiedades Opticas del Tejido Biológico", UNAM (1993); Pablo Loza Alvarez --Tesis de Licenciatura - "Efectos Fototérmicos de la Radiación del Láser de Argón sobre Tejidos Orgánicos", (1992); Jazmín Carranza Gallardo -Tesis de Licenciatura - "Transmisión de la Radiación de un Láser de Argón a través de Fibras Opticas para Aplicaciones Médicas", (1990). [1] L.V. Wang, H. WU, Biomedical Optics: Principles and Imaging, Wiley, 2007.
- [7] [http://www.cio.mx/laboratorios/laboratorio\\_nacional\\_de\\_optica\\_de\\_la\\_vision/](http://www.cio.mx/laboratorios/laboratorio_nacional_de_optica_de_la_vision/).
- [8] J Magn Reson Imaging. 2006 Oct;24(4):886-90.
- [9] Brain. 2011 Feb;134(Pt 2):405-14.
- [10] Torsten B. Möller, Emil Reif "Resonancia Magnética. Manual de Protocolos" Médica Panamericana (CdMx Mexico) 2003.

[11] Magn Reson Imaging. 1992 10(5):773–778.

[12] Brain. 2000 Feb;123 ( Pt 2):394-403.

## D. Aplicaciones de la física biológica en la medicina



Monitoreo continuo de variables fisiológicas, electroencefalografía (EEG) (curvas grises), electro-oculograma (EOG) (curva blanca), electromiografía (EMG) (curva negra), electrocardiograma (ECG) y frecuencia cardíaca (curvas rojas) y pletismografía y oxigenación de la sangre (SaO2) (curvas azules). Datos de CAP sleep database (Terzano et al., 2001) disponibles en Physionet (Goldberger et al., 2000).



## D. Aplicaciones de la física biológica en la medicina

RUBEN FOSSION

ruben.fossion@nucleares.unam.mx

INSTITUTO DE CIENCIAS NUCLEARES  
& CENTRO DE CIENCIAS DE LA COMPLEJIDAD (C 3)  
UNAM

Los sistemas biológicos abarcan un enorme rango de estructuras y funciones multiescalas, desde moléculas pequeñas, proteínas, ácidos nucleicos, células, tejidos, órganos, animales y personas individuales y amplios ecosistemas. La Física Biológica tiene como objetivo desarrollar 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, con un enfoque de una Medicina Curativa, los objetivos de la Física Biológica están más cercanos a los de las ciencias básicas, y su mayor contribución al campo de la Física Médica puede ser impulsar a una medicina preventiva.

En este trabajo hacemos referencia únicamente a los temas que tienen aplicación en la medicina, y que se desarrollan como proyectos de investigación relacionados con la Física Médica en el país en la Red Temática de Física Médica. En este contexto se pueden identificar tres grandes temas de interés, que se describen como secciones en este documento, a saber:

- I. Modelos celulares y modelos animales
- II. Análisis de imágenes y series de tiempo en humanos
- III. Modelos matemáticos

Por otra parte, 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.

## I. MODELOS ANIMALES CELULARES

**Modelos biológicos e inmunobiológicos experimentales** [ Oros-Pantoja et al., 2010; Martínez-Carrillo et al., 2011; Oros-Pantoja et al., 2012; Rodríguez Muñoz et al., 2012; Soto Piña et al., 2014; Jarillo-Luna et al. , 2014; Vega-Damián et al., 2016; Contreras-Ortiz et al., 2017 ]. El estrés crónico afecta actualmente a la mayor parte de la población en México y del mundo, causando daño en la salud, se ha convertido en un importante factor de riesgo cardiovascular, participando en el desarrollo y complicación de enfermedades crónico-degenerativas que pueden causar la muerte, como es el caso de la obesidad; entendida como una acumulación excesiva de adipocitos, que se desarrolla por diferentes mecanismos. La proteína GPR43 es un receptor de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que participa en la regulación energética del tejido adiposo y es considerado biomarcador de adipogénesis y riesgo cardiovascular. Estos mismos factores se han vinculado con el estrés fisiológico. La disminución de AGCC y la posible disbiosis intestinal debida al estrés, podría favorecer secreción de adipocitocinas y factores quimiotácticos, lipólisis y adipogénesis. Estas respuestas y la migración de células inmunitarias en el tejido adiposo, son factores que predisponen un estado inflamatorio crónico y silencioso. El desarrollo tecnológico, un pilar esencial para la investigación biomédica ha implementado el uso de aplicaciones que permitan el análisis cuantitativo en inmunohistoquímica, donde anteriormente sólo se asignaba una puntuación de intensidad de la reacción. En la actualidad, la documentación de imágenes digitales con cámaras de alta resolución y análisis por software, permite estudiar patrones morfológicos normales y patológicos.

**Cultivo de cardiomiocitos** [Nagai et al., 2000; Oropeza-Ramos et al, 2011; Durán Pasten et al., 2016; Durán Pasten et al. 2017]. Las monocapas de tejido obtenidas de cultivos primarios de células cardiacas exhiben actividad espontánea, y con la ayuda de colorantes fluorescentes se pueden reconocer patrones característicos: ondas planas, espirales, intermitencia, etc. Con ellas se pueden obtener registros de patrones de actividad en regiones relativamente extendidas. Caracterizar estos patrones de actividad in vitro contribuye a entender la posibilidad de reemplazar tejido perdido durante un infarto cardiaco, incluso cicatrizarlo. Se ha encontrado que una geometría determinada restringe los patrones observados que dependen en forma compleja del número de marcapasos desarrollados, y también se ha iniciado un ensayo de compatibilidad de diferentes biopolímeros.

**Músculo estriado** [García-Pelagio et al, 2011; García-Pelagio et al, 2015; Hernández-Ochoa et al., 2015; García-Pelagio et al, 2016 ] Esta área incluye estudios funcionales, fisiológicos y estructurales del músculo estriado en condiciones normales y patológicas. El

estudio del citoesqueleto y proteínas costaméricas desde hace 20 años ha sido de gran impacto para entender las distrofias musculares de tipo congénito y aquellas causadas por algún tipo de lesión muscular. En México, se ha progresado en esta rama, sin embargo más falta por entender a nivel de transmisión de fuerzas y regeneración muscular.

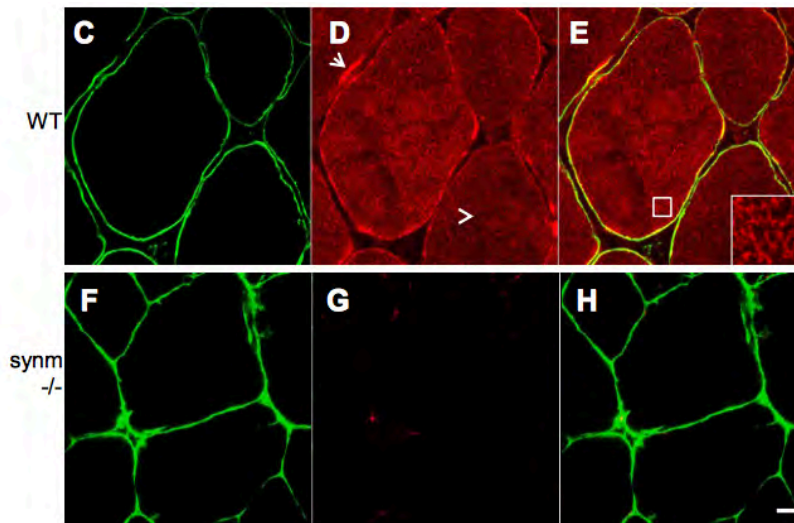


Ilustración 1. Sección transversal de fibras de músculo WT y synm [García-Pelagio et al., 2015]

## II. ANÁLISIS DE IMÁGENES Y SERIES DE TIEMPO EN HUMANOS

**Electrofisiología en invertebrados** [González-Pérez et al., 2016]. Investigaciones de la actividad nerviosa se han enfocado sobretodo en fenómenos eléctricos. Nervios, sin embargo, son sistemas termodinámicos y cambios en la temperatura y en las dimensiones del nervio tienen efectos en la potencial de acción. Mediciones de cambios en la temperatura durante una potencial de acción sugieren que los pulsos nerviosos comparten muchas características con los pulsos adiabáticos, y es posible que se relacionan con el transporte de solitones electromecánicos sin disipación. Actualmente, se están realizando pruebas experimentales, p.ej. en el modelo animal de langosta, para estudiar fenómenos mecánicos en nervios y se ha demostrado que cambios en el voltaje coinciden con cambios en el ancho de los nervios. Tales observaciones son consistentes con la interpretación mecánica de los pulsos nerviosos.

**Electrofisiología en pacientes** [ González et al., 2014; Lerma et al., 2015; Arce et al., 2016; Lerma et al., 2017; Echeverría et al., 2017 ] La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) se ha estudiado ampliamente usando análisis lineales para evaluar la regulación autonómica, por ejemplo durante el ortostatismo voluntario, así se puede reconocer un aumento en la frecuencia cardíaca, disminución de la variabilidad y cambio en los índices de potencia espectral (como respuesta de aumento en la actividad simpática hacia el corazón). Otras características del comportamiento dinámico de la VFC se evalúan con métodos no lineales como el análisis de las gráficas de recurrencias o el análisis de fluctuaciones sin tendencia (DFA). Con estos métodos se ha descrito la dinámica característica de las variaciones de frecuencia del latido, de tensión arterial y de volumen sistólico (cada variable por separado), en personas sanas (durante reto ortostático) y en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) (durante reto ortostático y durante la hemodiálisis). Asimismo se han estudiado las interacciones no lineales en pares de variables registradas simultáneamente, como VFC y la tensión arterial. La propuesta es evaluar estas interacciones en diferentes condiciones fisiológicas, incluyendo estados dinámicos estables, y durante transiciones en la dinámica, cuando se requieren ajustes regulatorios, como durante el tratamiento de hemodiálisis, donde la extracción de agua disminuye el volumen sanguíneo y se puede perder la estabilidad de la tensión arterial lo que conduce a crisis de hipotensión o incluso colapso cardiovascular.

**Homeostasis y biomarcadores para envejecimiento y enfermedades crónico-degenerativas** [Rivera et al., 2016a; Rivera et al., 2016b; Estañol et al., 2016; Zapata-Fonseca et al., 2016; Fossion et al., 2017a; Fossion et al., 2017b; Rivera et al., 2017b ]. Avances tecnológicos permiten monitorear muchas variables fisiológicas de una manera continua y no-invasiva. Para algunas variables una alta variabilidad temporal es un indicador de buena salud (p.ej. la frecuencia cardíaca, HR), mientras que para otras implica un factor de riesgo (p.ej. la tensión arterial, BP). Desde el concepto de la homeostasis es posible diferenciar entre «variables efector», cuya función es adaptarse a las variaciones del ambiente con el objetivo de mantener otras «variables reguladas» dentro de un rango restringido. En estado de salud, variables efector exhiben un alto grado de variabilidad mientras que la variabilidad se minimiza en variables regulados; con enfermedad o envejecimiento, la diferencia estadística en la dinámica de tales variables se pierde, reflejando que dejan de jugar sus respectivos papeles dentro de los mecanismos homeostáticos. Esta hipótesis permite explicar la estadística de las variables HR y BP, y sirve como esquema para entender la fenomenología de variables fisiológicas en general, con aplicaciones para cuantificar el estado homeostático y para definir biomarcadores para detectar el inicio de enfermedades crónico-degenerativas dentro del enfoque de la medicina preventiva.

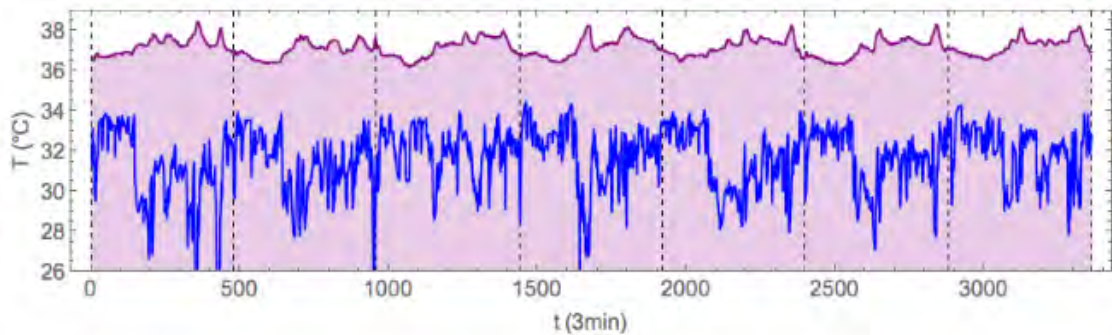


Ilustración 2. Series de tiempo de temperatura interna y externa en sujeto control durante 8 días consecutivos [Fossion et al., 2017]

### III. MODELOS MATEMÁTICOS

**Descripción de procesos neuronales** [ Vilagrán Vargas et al., 2011; Villagran-Vargas et al., 2013 ]. Se ha propuesto que los pulsos nerviosos son de naturaleza electromecánica. Un desarrollo teórico basado en la ecuación de Heimburg-Jackson propone que los pulsos neuronales tienen un comportamiento solitónico y además se atraen y repelen al viajar a una cierta distancia uno de otro y esta predicción de atracción-repulsión de pulsos se ha confirmado experimentalmente, lo cual ha dado origen al análisis de un nuevo código neuronal. También se ha confirmado experimentalmente que los pulsos neuronales son de naturaleza electromecánica. Basado en esta naturaleza electromecánica se pueden desarrollar modelos teóricos y computacionales para describir procesos neuronales complejos, utilizando la ecuación no-lineal de Schroedinger con 4 parámetros.

**Procesos de difusión y transporte de fármacos en tejidos** [Perez et al., 2017; Malinzi et al., 2017]. En la Física Médica es de importancia la construcción de un modelo matemático de difusión y transporte de partículas coloidales dentro de tumores sólidos. A partir de herramientas de la mecánica estadística se puede plantear la incorporación de los rasgos principales de un tumor sólido dentro del modelo, en particular las heterogeneidades espaciales se consideran como barreras de potencial, que pasan a formar parte de los coeficientes de las ecuaciones de evolución de la concentración y flujo de los coloides. Se pueden plantear alternativas discretas y continuas de descripción de los fenómenos de transporte en tumores sólidos y las perspectivas computacionales para la solución del modelo.

**Problemas inversos y fundamentos de formación de imágenes** [ de Celis et al., 2008; de Celis et al., 2014; Menendez-González et al., 2015; de Celis et al., 2015; Herrera Hernández et al., 2016; Moreno-Barbosa et al., 2016; Guerrero Arenas et al., 2016; Grados Luyando et al., 2017; de Celis et al., 2017 ]. En las matemáticas, un problema inverso se define como la clase de problema donde se infiere información a partir de observaciones. En Física e Ingeniería, el concepto de problema inverso está detrás de los métodos y modalidades no invasivas, es decir, de los valores de los parámetros de algún modelo que deben de ser obtenidos a partir de los datos observados. Se dice que los problemas inversos son problemas mal planteados, en contraposición con los problemas directos que permiten hacer predicciones, o sea, dada la descripción de un sistema se puede predecir el resultado de algunas mediciones. En Física Médica los problemas inversos son utilizados en la Tomografía de Proyecciones. Su aplicación consiste en determinar la distribución de densidades dentro de un cuerpo material a partir de las mediciones de los rayos X atenuados que lo atraviesan. Las imágenes generadas por computadora son un ejemplo de solución a estos problemas. Una imagen es un mapeo del lugar geométrico en donde la velocidad de la onda tiene una singularidad o la intensidad de la onda cambia. Esto quiere decir que en un punto donde la velocidad de la onda tiene un comportamiento distinto o la intensidad de la onda cambia, la función o regla asignada a ésta (mapeo) genera la imagen. Para reducir el ruido en las imágenes, se hace un promedio. Así, para obtener una imagen con buena resolución es necesario hacer varias sesiones de radiación, esto, por supuesto, es dañino para el tejido humano, de modo que aunque la imagen no sea buena, no se pueden hacer todas las proyecciones necesarias para que lo sea, pues resultaría demasiado peligroso. Para obtener imágenes óptimas mediante radiación (ecuaciones de onda) se debe controlar (acoplar) la cantidad de energía (ecuación de calor) depositada en el interior del cuerpo material. El reto es entonces desarrollar una teoría de propagación en medio materiales temporalmente dispersivos. Pues a la fecha no existe una teoría general de propagación de ondas en medios heterogéneos, anisotrópicos o aleatorios, lo que resulta, en términos de formación de imágenes, que dichas imágenes se verán borrosas.

**Modelos de infección** [ Ballesteros-Zebadua et al., 2013; Martínez-Sánchez et al., 2015; Pacheco-Martínez et al., 2016 ]. Los sistemas complejos tienen numerosos elementos involucrados. Además, la interacción entre sus elementos da lugar a resultados totalmente nuevos que no pueden conocerse simplemente sabiendo el comportamiento aislado de cada uno. Un ejemplo es la infección de un organismo humano con un virus como el VIH. La dinámica del comportamiento del virus en el organismo, puede describirse en términos de ecuaciones diferenciales. Ese conjunto de ecuaciones diferenciales constituye un modelo matemático, que simula virtualmente, con números, una infección real. El modelo virtual sirve para discernir dentro del sistema complejo los

factores, involucrados en la infección, que son relevantes para describir cierto comportamiento del virus, de los que no lo son. Gracias a tales modelos matemáticos, los se puede describir con mucho detalle cómo virtualmente disminuyen las poblaciones de virus a niveles indetectables, al aplicar las terapias farmacológicas en etapas tempranas.

**Redes reguladoras complejas** [Villarreal et al., 2012; Azpeitia et al., 2014; Dávila-Velderrain et al., 2015 ]. Se estudian redes reguladoras booleanas para el estudio dinámico de los procesos de homeostasis, proliferación, diferenciación y plasticidad celular. Esta aproximación puede visualizarse en el esquema del paisaje epigenético, el cual corresponde al espacio de estados accesibles a un sistema biológico y cuya arquitectura está determinada por interacciones promotoras e inhibitorias de factores como a factores exógenos microambientales.

Nos hemos enfocado en particular en redes de interacciones de factores de transcripción genética, hormonas reguladoras y otros mensajeros químicos, factores microambientales, etc. que participan en el desarrollo de los órganos florales y de la raíz de la planta *Arabidopsis Thaliana*, que conforma un sistema patrón en la biología del desarrollo, dado que su genoma está completamente determinado, se pueden establecer relaciones funcionales entre el genotipo y fenotipos celulares y son propicias para realizar estudios experimentales *in vivo*. Este enfoque permite dilucidar la dinámica subyacente a la emergencia de los patrones de expresión característicos en la generación de diferentes fenotipos celulares, cuáles son los nodos centrales, y cómo se puede alterar la expresión fenotípica mediante mutaciones, alteraciones microambientales, concentraciones relativas o

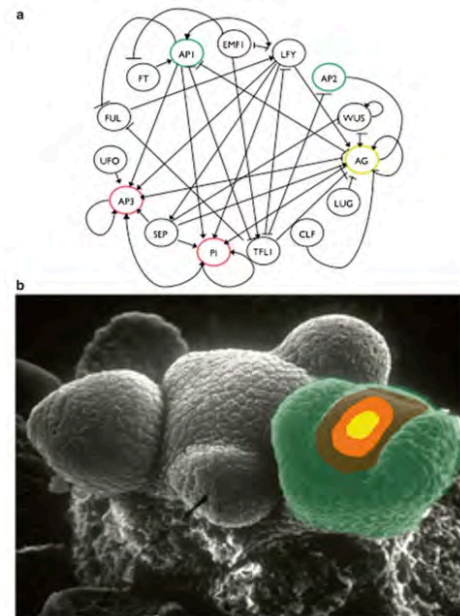


Ilustración 3. Red reguladora compleja [Azpeitia et al., 2014]

diferencias de tiempos característicos de expresión de los agentes que conforman la red. El método con redes reguladoras también permite el estudio dinámico de los procesos de diferenciación y plasticidad de células del sistema inmune. Las redes contemplan interacciones asociadas a vías de señalización celular en diversos niveles: membranal, citosólico y nuclear. Dichas interacciones involucran factores de transcripción genética, citocinas reguladoras, factores de crecimiento, receptores antigénicos, etc. Los estados de

equilibrio del sistema dinámico determinan patrones de expresión asociados a diferentes fenotipos o linajes celulares asociados a diferentes microambientes celulares endógenos o exógenos. La modificación de dichos microambientes puede conducir a transiciones entre los diferentes fenotipos celulares, los cuales pueden dar lugar a una respuesta plástica regulada por las necesidades de una respuesta inmune específica. Por otro lado, la expresión permanente de factores que involucran una respuesta inmune del tipo inflamatorio crónico pueden conducir a transiciones plásticas celulares de tipo patogénico.

#### 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, hasta el Simposio más reciente de marzo 2016, han participado distintos grupos:

##### U N A M

Instituto de Física  
 Facultad de Medicina  
 Instituto de Investigaciones en Ciencias Biomédicas  
 Instituto de Investigaciones en Materiales  
 Posgrado de Ciencias Químicas  
 CCADET  
 CFATA

##### U A M I z t a p a l a p a

Departamento de Matemáticas  
 Departamento de Física

##### C I N V E S T A V – I P N

Departamento de Física del CINVESTAV  
 Departamento de Ingeniería Eléctrica del CINVESTAV  
 Departamento de Genética Biológica y Molecular del CINVESTAV  
 Departamento de Matemáticas de la ESFM  
 Departamento de Física de la ESFM  
 Departamento de Morfología de la ENCB



Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía (ENMH)  
Centro de Investigaciones en Ciencia Aplicada y Tecnología Avanzada (CICATA),  
Querétaro

Centro de Investigaciones en Óptica (CIO), León, Gto.

Universidad de Guanajuato

Departamento de Física  
Departamento de Biología  
Departamento de Química  
Departamento de Ciencias Aplicadas al Trabajo

Universidad Autónoma de Zacatecas

Unidad Académica de Física

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas  
Centro Estatal de Transfusiones Sanguíneas

Universidad Autónoma de Colima

Centro de Investigaciones en Ciencias Biomédicas

Universidad Tecnológica de Aguascalientes

Departamento de Investigaciones en Transferencia Tecnológica

CICESE  
Departamento de Óptica

Universidad de Guadalajara  
Nuevo Hospital Civil

Universidad Autónoma de Querétaro  
Facultad de Química

Universidad de Sonora

Departamento de Polímeros y Materiales  
Departamento de Física

Hospital Juárez de México

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, el membrano timpánico)
- la interacción entre radiación no-ionizante con el tejido biológico (reflección 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 fototérmicos; 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

Agradecimientos: Deseamos agradecer a los colegas que colaboraron brindando información para este capítulo: Karla Paola García Pelagio (Fac. Ciencias, UNAM), Rigoberto Oros Pantoja (Fac. Medicina, UAEMex), Javier Miguel Hernández López (Fac. Ciencias Físico-Matemáticas, BUAP), Edgar Villagrán Vargas (Depto. Ing. Biomed., Univ. del Valle de México Campus Toluca), José Héctor Morales Bárcenas (Depto. Matemáticas, UAM-I), Luis Alberto Medina Velázquez (Inst. Fís., UNAM), Gertrudis Hortensia González Gómez (Fac. Ciencias, UNAM), y Carlos Villarreal (Inst. Fís., UNAM).

## REFERENCIAS

Arce H, Fuentes Ayari, H González. Recurrence Analysis of Cardiac Restitution in Human Ventricle. In book: Recurrences plots and their quantification: Expanding horizons. Proceedings of the 6th International Symposium on RP, Edition: 1, Chapter: 9, Publisher: Springer Proceedings Phys., Editors: Charles Weber, Iona, Norbert Marwan. May 2016 DOI: 10.1007/978-3-319-29922-8\_9

E Azpeitia, J Davila-Velderrain, C Villarreal, and ER Alvarez-Buylla Gene Regulatory Network Models for Floral Organ Determination. *Methods in Molecular Biology*, Ed. by JL Riechmann and F. Wellmer, Springer, NY (2014)

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

Contreras-Ortiz JME, Barbabosa-Pliego A, Oros-Pantoja R, Aparicio-Burgos JE, Zepeda-Escobar JA, Hassan-Moustafa WH, Ochoa-García L, Uxúa Alonso-Fresan M, Tenorio Borroto E, Vázquez-Chagoyán JC. Effects of astaxanthin in mice acutely infected with *Trypanosoma cruzi*. *Parasite*. 2017;24:17. doi: 10.1051/parasite/2017018. Epub 2017 May 31.

de Celis AB, Lowe AS, Dear JP, Lee KC, Williams SC, et al. (2008) Sensory inputs from whisking movements modify cortical whisker maps visualized with functional magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex* 18: 1314-1325.

de Celis AB, Hidalgo Tobon S, Dies Suarez P, Garcia Flores J, de Celis Carrillo B, et al. (2014) A multi-methodological MR resting state network analysis to assess the changes in brain physiology of children with ADHD. *PLoS One* 9: e99119.

de Celis AB, Hidalgo-Tobon SS, Menendez-Gonzalez M, Salas-Pacheco J, Arias-Carrion O (2015) Magnetic Resonance Techniques Applied to the Diagnosis and Treatment of Parkinson's Disease. *Front Neurol* 6: 146.

de Celis AB, Hidalgo-Tobon SS, Herrera-Solis A, Arias-Carrion O (2017) COMMENTARY: Magnetic Resonance Techniques Applied to Parkinson's Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 16: 111-113.

José Dávila-Velderrain, Carlos Villarreal, and Elena R. Alvarez-Buylla Reshaping the epigenetic landscape during early flower development: induction of attractor transitions by relative differences in gene decay rates. *BMC Systems Biology* 9, 20 (2015)

Durán Pastén ML, Gonzales Gómez H. Recuperación por hipotermia leve y moderada en un modelo celular de taquicardia re-entrante. *L Congreso Nacional de la Sociedad de Ciencias Fisiológicas. México 2016 .*

Durán Pastén L, Sánchez Ángel Juan, Maciel Cerda Alfredo, Vera Graziano Ricardo, Gonzalez H. Andamios Electrohilados de PCL funcionalizada para cultivos de cardiomiocitos embrionarios. *LX Congreso Nacional de la Sociedad de Ciencias Fisiológicas. Monterey, NL México 2017 .*

Echeverría JC, Infante O, Pérez Grovas H, González H, José M, Lerma C. Effects of Orthostatism and Hemodialysis on Mean Heart Period and Fractal Heart Rate Properties of Chronic Renal Failure Patients. *Artificial Organs* · May 2017 DOI: 10.1111/aor.12887.

Estañol, B; Rivera, AL; Martnez Memije, R; Fossion, R; G´omez, F; Bernal, K; Muru´a Beltr´an, S; Delgado-Garc´ia, G; Frank, From supine to standing: in vivo segregation of myogenic and baroreceptor vasoconstriction in humans A PHYSIOLOGICAL REPORTS Published: 2016 Volume: 4 Issue: 24 Article Number: e13053.

Fossion, R; Rivera, AL; Toledo-Roy, JC; Ellis, J; Angelova, M Multiscale analysis of circadian rhythms: Application to actigraphy time series in acute insomnia PLOS ONE Volume: 12(7) Article number: e0181762 Published JUL 28 2017.

Fossion, R; Fossion, JP; Rivera, AL; Lecona B, O; Toledo-Roy, JC; Garc´ia-Pelagio, KP; Garc´ia-Pelagio, L; Estañol, B Homeostasis from a time-series perspective: An intuitive interpretation of the variability of physiological variables Chapter in book "Biological Physics", Springer: aceptado.

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

García-Pelagio KP, Bloch RJ, Ortega A, González-Serratos H. Biomechanics of the sarcolemma and costameres in single skeletal muscle fibers from normal and dystrophin-null mice. J Muscle Res Cell Motil. 2011 Mar;31(5-6):323-36. doi: 10.1007/s10974-011-9238-9. Epub 2011 Feb 11.

García-Pelagio KP, Muriel J, O'Neill A, Desmond PF, Lovering RM, Lund L, Bond M, Bloch RJ. Myopathic changes in murine skeletal muscle lacking synemin. Am J Physiol Cell Physiol. 2015 Mar 15;308(6):C448-62. doi: 10.1152/ajpcell.00331.2014. Epub 2015 Jan 7

García-Pelagio KP, Chen L, Bloch R. Absence of synemin causes hypertrophy in murine heart, AIP Conf Proc, 1747,1, 2016 <http://aip.scitation.org/doi/abs/10.1063/1.4954099>

Moorer MC, Buo AM, Garcia-Pelagio KP, Stains JP, Bloch RJ. Deficiency of the intermediate filament synemin reduces bone mass in vivo. Am J Physiol Cell Physiol. 2016 Dec 1;311(6):C839-C845. doi: 10.1152/ajpcell.00218.2016. Epub 2016 Sep 7.

Gonzalez-Perez A, Mosgaard L, Buvutitye R, Villagran-Vargas E, Jackson A and Heimburg T. Solitary electromechanical pulses in Lobster neurons. Biophys Chem. 216:51-59 (2016).

González H, O Infante, C Lerma. Response to Active Standing of Heart Beat Interval, Systolic Blood Volume and Systolic Blood Pressure: Recurrence Plot Analysis. DOI: 10.1007/978-3-319-09531-8\_7 Translational Recurrences: From Mathematical Theory to Real-World Applications 2014.

Hernández-Ochoa EO, Pratt SJ, Garcia-Pelagio KP, Schneider MF, Lovering RM. Disruption of action potential and calcium signaling properties in malformed myofibers from dystrophin-deficient mice. *Physiol Rep.* 2015 Apr;3(4). pii: e12366. doi: 10.14814/phy2.12366.

Herrera Hernández E, Lémuz López R, Guillén Galván C, Ramos del Olmo A, 2016, Introducción al problema inverso electrocardiográfico. *Res. Comp. Sci.* 128, 35-45.

Jarillo-Luna RA, Rivera-Aguilar VM, Pacheco-Yépez JC, Oros-Pantoja R, Miliar

García A, Campos Rodríguez R. Nasal IgA secretion in a murine model of acute stress. the possible role of catecholamines. *J Neuroimmunol.* 15 (2014) 278: 223-31. issn: 0306-4530. 10.1016/j.jneuroim.2014.11.009.

Grados Luyando MC, de Celis Alonso B, Moreno Barbosa E, Martínez Hernández MI, Hernández López JM, et al. (2017) Characterization Of Structures Of Equivalent Tissue With a Pixel Detector. *Journal of Nuclear Physics, Material Sciences, Radiation and Applications* 5: 10.

Guerrero Arenas C, Hidalgo Tobon SS, Dies Suarez P, Barragan Perez E, Castro Sierra E, et al. (2016) Strategies for tonal and atonal musical interpretation in blind and normally sighted children: an fMRI study. *Brain Behav* 6: e00450.

Jerma C, O Infante, González H. Cross recurrence plot analysis of heart rate and systolic blood pressure during supine position and active standing in healthy adults. Sixth international recurrence plot symposium will be in Grenoble, France, in June 2015.

Jerma C, Juan C. Echeverría, Óscar Infante, Héctor Pérez Grovas. Hortensia González. Sign and magnitude scaling properties of heart rate variability in patients with end-stage renal failure: Are these properties useful to identify pathophysiological adaptations? *Chaos* 27(9):093906 · September 2017.

Malinzi, Morales, Eladdadi "A Mathematical Model for Oncolytic Effects of Virial Replication on a Monolayer of Cancer Cell Lines", , por ser enviado a publicaciones del American Institute of Mathematics (NSF Mathematical Sciences Institutes).

Martínez-Carrillo BE, Godínez-Victoria M, Jarillo-Luna A, Oros-Pantoja R, Abarca-Rojano E, Rivera-Aguilar V, Pacheco Yépez J, Sánchez-Torres LE, Campos-Rodríguez R. 2011. Repeated Restraint Stress Reduces the Number of IgA-Producing Cells in Peyer's Patches. *Neuroimmunomodulation.*

Martínez-Sánchez ME, Mendoza L, Villarreal C, Alvarez Buylla E. A Minimal Regulatory Network of Extrinsic and Intrinsic factors Recovers Observed Patterns of CD4+ T Cell Differentiation and Plasticity. Alvarez-Buylla PLOS Computational Biology info:doi/10.1371/journal.pcbi.1004324 (2015).

Menendez-Gonzalez M, de Celis Alonso B, Salas-Pacheco J, Arias-Carrion O (2015) Structural Neuroimaging of the Medial Temporal Lobe in Alzheimer's Disease Clinical Trials. J Alzheimers Dis 48: 581-589.

Moreno-Barbosa F, Palomino-Merino R, Moreno-Barbosa E, Miguel-Chumacero E, Martínez-Bravo O, et al. (2016) Proposal of a Novel Setup for Linac Monitoring Using a Specifically Designed Plastic Scintillator and a Spectrophotometer Journal of Nuclear Physics, Material Sciences, Radiation and Applications 4: 7.

Nagai Y, González H, Shrier A, Glass L. Paroxysmal Starting and Stopping of Circulating Waves in Excitable Media. Physical Review Letters 1 MAY 2000 VOLUME 84, NUMBER 18.

Oros-Pantoja R; Adriana Jarillo-Luna; Víctor Rivera-Aguilar; Luvia Enid Sánchez-Torres, Maricarmen Godinez-Victoria; Rafael Campos Rodríguez. 2010. Effect of restraint stress on NALT structure and nasal IgA levels. Immunology Letters.

Oropeza-Ramos L, A Macías, S Juárez, A Falcón, A Torres, M Hautefeuille, H González. Low cost micro-platform for culturing and stimulation of cardiomyocyte tissue. Proceedings of the IEEE International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS) · February 2011 DOI: 10.1109/MEMSYS.2011.5734574.

Oros Pantoja R, Jarillo Luna RA, Rivera Aguilar V, Campos Rodríguez R. Efecto del estrés agudo sobre el tejido linfoide asociado a nariz (NALT), en el en el ratón. celaya.academiajournals.com 2012. ISSN 1946-5351 Online. Tomo 16. pp. 2220-2226.

Pacheco-Martínez E, Figueroa-Medina E, Villarreal C, Cocho G, Medina JL, Méndez-Lucio O, and Huerta L Statistical correlation of nonconservative substitutions of HIV gp41 variable amino acid residues with the R5X4 HIV-1 phenotype, , Virology Journal 13, 28 (2016).

Perez, Morales, Medina, Shima, "Mean First-Hitting Time for Drug-Carriers in Solid Tumors", por ser enviado a Mathematical Medicine and Biology (Published by Oxford University Press on behalf of the Institute of Mathematics and its Applications).

Rivera, AL; Estanol, B; Senties-Madrid, H; Fossion, R; Toledo-Roy, JC ; Mendoza-Temis, J; Morales, IO; Landa, E; Robles-Cabrera, A; Moreno, R; Frank, A Heart Rate and Systolic Blood Pressure Variability in the Time Domain in Patients with Recent and Long- Standing Diabetes Mellitus PLOS ONE Volume: 11 Issue: 2 Article Number: e0148378 DOI: 10.1371/journal.pone.0148378 Published: FEB 5 2016 a Citas ISI: 0 (tipo A: 0, tipo B: 0).

Rivera, AL; Estañol, B.; Fossion, R; Toledo-Roy, JC; Callejas-Rojas, JA; Gien-Lpez, JA; Delgado- García, GR; Frank, A Loss of Breathing Modulation of Heart Rate Variability in Patients with Recent and Long Standing Diabetes Mellitus Type II PLOS ONE Volume: 11 Issue: 11 Article Number: e0165904 DOI: 10.1371/journal.pone.0165904 Published: NOV 1 2016b Citas ISI: 0 (tipo A: 0, tipo B: 0)

Rivera, AL; Estanol, B; Robles-Cabrera, A; Toledo-Roy, JC; Fossion, R; Frank, A Looking for biomarkers in physiological time series Chapter in book "Biological Physics", Springer: aceptado.

Rodríguez Muñoz D, Oros Pantoja R, Campos Rodríguez R, Jarillo Luna RA. Efecto del estrés crónico y adrenalina sobre la población de linfocitos B y T en el tejido linfoide asociado a nariz (NALT) del ratón. celaya.academiajournals.com 2012. ISSN 1946-5351 Online. Tomo 18. pp. 2557-2562.

Soto Piña AE, Oros Pantoja R, Martínez Carrillo BE, Valdez Ramos R. Efectos del estrés crónico físico y la suplementación con astaxantina en el peso corporal e hipertensión arterial. Chiapas.Academia Journals 2014, ISSN 1946-5451.

Vega-Damián S, Torres-García, E.; Oros-Pantoja, R.; De-la-Rosa-Arana, J.; Rodríguez-Muñoz, D.; Peniche-Moreno, E. Immunohistochemistry vs. Immunofluorescence: Comparative analysis via software of total colorimetric reaction of GPR43 protein in adipose tissue. In Proceedings of the MOL2NET, International Conference on Multidisciplinary Sciences, 25 December 2016–25 January 2017; Sciforum Electronic Conference Series, Vol. 2, 2016 , 12004.

C. Villarreal, P. Padilla-Longoria and E.R. Alvarez-Buylla. General theory of gene to phenotype mapping: Derivation of epigenetic landscapes from n-node complex gene regulatory networks. Physical Review Letters 109, 118102 (2012).

E. Villagran Vargas, Leonardo Rodriguez-Sosa, Reinhold Hustert, Katrine Laub, Andreas Blicher and T. Heimburg. Variations in interpulse interval of double action potentials during propagation in single neurons. Synapse 67 (2): 68-78 (2013).



E. Villagran, A. Ludu, R. Hustert, A. Jackson and T. Heimbürg. Periodic solutions and Refractory Period in the Soliton Theory for Nerves and the Locust Femoral Nerve. *Biophys Chem.* 153, 159-167 (2011).

Zapata-Fonseca, L; Dotov, D; Fossion, R; Froese T, Movements during dyadic embodied interaction are characterized by complexity matching whereas veridical social awareness is predicted by reduced variability *FRONTIERS IN PSYCHOLOGY* Volume 7 Article Number: 1940 Published: 2016.

Goldberger AL, Amaral LAN, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PCh, Mark RG, Mietus JE, Moody GB, Peng C-K, Stanley HE. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals. *Circulation* 101(23):e215-e220 [Circulation Electronic Pages; <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/101/23/e215>]; 2000 (June 13).

MG Terzano, L Parrino, A Sherieri, R Chervin, S Chokroverty, C Guilleminault, M Hirshkowitz, M Mahowald, H Moldofsky, A Rosa, R Thomas, A Walters. Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. *Sleep Med* 2001 Nov; 2(6):537-553.