**Universidad Autónoma del Estado de México**

**Facultad de Ciencias**

# Cuantificación con $^{18}$F-FDG del cambio en la eficiencia respiratoria causada por fibrosis pulmonar en ratones CD1

Trabajo recepcional, en la modalidad de

**T E S I S**

que, para obtener el título de

**Licenciado en Física**

presenta

**Nahum Alejandro Alvarado Betancourt**

Asesor

Dr. en C. Eugenio Torres García

Coasesor

Dr. en C. Juan Carlos Morales Rivera

Toluca, México; 4 de abril de 2025

# Resumen

La fluorodeoxiglucosa marcada con flúor-18 ($^{18}$F-FDG) es un radiofármaco ampliamente utilizado para evaluar el metabolismo celular, debido a su capacidad para incorporarse a las células a través del transporte de la glucosa. El periodo de semidesintegración del $^{18}$F y la baja energía de los positrones emitidos durante su decaimiento convierten al $^{18}$F-FDG en un trazador ideal para evaluar procesos fisiopatológicos en tejidos dañados por fibrosis pulmonar, una enfermedad caracterizada por la pérdida de elasticidad del tejido y el rápido desarrollo de insuficiencia respiratoria.

El objetivo de la investigación fue determinar cuantitativamente el cambio en la eficiencia respiratoria en ratones CD1 con fibrosis pulmonar mediante la captación de $^{18}$F-FDG. Para esto, se midió directamente la actividad concentrada en pulmones, sangre y siete órganos más, entre un grupo control (GC) y un grupo experimental (GE). Este último recibió un tratamiento con bleomicina, un agente antineoplásico de uso clínico que, dependiendo de la dosis, puede causar daños pulmonares adversos y progresar rápidamente a fibrosis pulmonar.

Los resultados obtenidos con la cuantificación del $^{18}$F-FDG revelaron diferencias significativas en el porcentaje de actividad normalizada por masa del órgano en los pulmones, hígado, riñones, corazón, cerebro y sangre. La investigación confirma que el $^{18}$F-FDG es un biosensor eficaz para evaluar el daño causado por fibrosis pulmonar inducida con bleomicina, no solo en el tejido pulmonar, sino también en otros órganos. Asimismo, el análisis del factor de eficiencia respiratoria sugiere un aumento en el gasto energético como un posible mecanismo de compensación ante las alteraciones funcionales derivadas de la fibrosis pulmonar. Este estudio aporta evidencia sobre el uso de $^{18}$F-FDG como una herramienta cuantitativa para evaluar el impacto metabólico de la fibrosis pulmonar y sus implicaciones en la función sistémica.

# Índice general

**Dedicatoria** I

**Agradecimientos** II

**Resumen** III

**1. Introducción** **1**

1.1. Planteamiento del problema . . . . . 2

1.2. Hipótesis . . . . . 3

1.3. Objetivos . . . . . 3

1.3.1. General . . . . . 3

1.3.2. Específicos . . . . . 3

1.4. Justificación . . . . . 3

**2. Antecedentes** **5**

2.1. Fibrosis pulmonar idiopática . . . . . 5

2.1.1. Difusión de gases . . . . . 5

2.1.2. EPID . . . . . 7

2.1.3. Generalidades de la FPI . . . . . 9

2.1.4. Diagnóstico de la FPI . . . . . 12

2.1.5. Toxicidad pulmonar inducida: bleomicina . . . . . 13

2.2. Desintegración $\beta^+$ . . . . . 14

2.2.1. Radiactividad . . . . . 14

2.2.2. Emisión de positrones . . . . . 16

2.2.3. Captura electrónica . . . . . 18

2.3. Interacción de la radiación con la materia . . . . . 20

2.3.1. Partículas cargadas . . . . . 20

2.3.2. Aniquilación positrón-electrón . . . . . 22
2.3.3. Rayos gamma . . . . . 24
2.3.4. Efectos biológicos de las radiaciones . . . . . 29
2.3.5. Principios de un contador de pozo: Cámara de ionización . . . . . 35
2.4. $^{18}$F-FDG . . . . . 37
2.4.1. Síntesis . . . . . 37
2.4.2. Metabolismo . . . . . 40
2.4.3. Aplicaciones . . . . . 42

**3. Método y materiales** **45**
3.1. Reproducción y selección de los murinos . . . . . 45
3.2. Inducción de la FPI . . . . . 46
3.2.1. Grupo control (GC) . . . . . 46
3.2.2. Grupo experimental (GE) . . . . . 46
3.3. Cuantificación de la insuficiencia respiratoria . . . . . 47
3.3.1. Calibración del activímetro . . . . . 47
3.3.2. Inyección del $^{18}$F-FDG . . . . . 48
3.3.3. Sacrificio y extracción de órganos y tejidos . . . . . 48
3.3.4. Medición de masa y actividad de tejidos . . . . . 50
3.3.5. Conservación de órganos . . . . . 51
3.3.6. Cálculo de la actividad normalizada . . . . . 51
3.3.7. Análisis estadístico . . . . . 52
3.3.8. Cálculo del factor de eficiencia respiratoria . . . . . 52
3.3.9. Propagación de incertidumbre . . . . . 54

**4. Resultados y discusión** **55**
4.1. Inducción de la fibrosis pulmonar . . . . . 55
4.2. Actividad inyectada . . . . . 56
4.3. Extracción de órganos y tejidos . . . . . 56
4.4. Actividad normalizada por unidad de masa . . . . . 58
4.5. Actividad normalizada promedio por unidad de masa . . . . . 62
4.6. Análisis estadístico . . . . . 63
4.7. Determinación del factor de disminución de eficiencia respiratoria . . . . . 65
4.8. Discusión . . . . . 66

**5. Conclusiones** **70**

**A. Códigos utilizados** **71**

A.1. Prueba Shapiro-Wilk . . . . . 71

A.2. Prueba t de *Student* . . . . . 72

A.3. Prueba Mann-Whitney U . . . . . 72

**B. Tabla de biocinética** **74**

**Referencias** **75**

# Índice de figuras

2.1. La cantidad de gas transferido es proporcional al área del tejido, al coeficiente de difusión y a la diferencia de presión parcial e inversamente proporcional al espesor del tejido. . . . . 6
2.2. El espacio intersticial separa los alvéolos pulmonares de los capilares sanguíneos. . . . . 8
2.3. Esquema del intercambio gaseoso. . . . . 8
2.4. Cuando el intersticio se encuentra dañado, impide la difusión del $O_2$ hacia los vasos sanguíneos. El dióxido de carbono se difunde 20 veces más rápido que el oxígeno en la membrana alvéolo-capilar, mientras que la difusión del oxígeno es más lenta debido a su menor solubilidad. . . . . 10
2.5. La radiación alfa produce la emisión de un núcleo de helio, en el caso de la radiación beta se emite un electrón ó positrón muy energético, mientras que la radiación gamma emite un fotón. . . . . 15
2.6. Espectro de energía de la emisión de partículas Beta. . . . . 18
2.7. Electrones Auger. . . . . 19
2.8. Diagrama del esquema de desintegración del $^{18}F$, se desintegra por captura electrónica y por emisión de particulas beta positivas de manera competitiva. 20
2.9. Representación esquemática de la reacción de aniquilación mutua entre un positrón y un electrón ordinario. Se emiten un par de fotones de aniquilación de 511 KeV, formando un ángulo de 180° entre sí. Obtenido de [30] . . . . 22
2.10. Positronio. . . . . 23
2.11. Esquema de la dispersión de Compton. . . . . 26

2.12. En (a) se muestra el espectro de la radiación incidente, mientras que (b) el primer máximo corresponde a la dispersión Thomson clásica por electrones ligados y el segundo se debe a la dispersión Compton por electrones libres. Obtenido de [31]. . . . . 27
2.13. Un fotón lo suficientemente energético se materializa en un electrón y un positrón. . . . . 28
2.14. Se distinguen tres zonas para las cuales los fenómenos de interacción son más o menos relevantes. Tomado de [32]. . . . . 29
2.15. Escalas de tiempo. . . . . 30
2.16. Radiólisis del agua. . . . . 32
2.17. Acción directa e indirecta de la radiación. S, azúcar; P, fósforo; A, adenina; T, timina; G, guanina; C, citosina. Obtenida de [37]. . . . . 33
2.18. La carga eléctrica liberada por la radiación ionizante es recogida por electrodos positivos (ánodo) y negativos (cátodo). . . . . 36
2.19. Diferencia esquemática entre la molécula de la glucosa y la fluorodeoxiglucosa. 39
2.20. Captación y metabolismo celular de la glucosa y $^{18}$F-FDG. Tanto la glucosa como la $^{18}$F-FDG entran en las células a través de las proteínas transportadoras de glucosa. Obtenido de [50] . . . . . 41
2.21. Los pares de fotones de aniquilación que salen del cuerpo humano y se detectan en coincidencia, pero, cuando se detectan pueden tener diferentes tipos de coincidencias. Obtenido de [56] . . . . . 43
2.22. La distribución de FDG dentro de un individuo normal. Obtenida de [56] . 44

3.1. Administración de sustancia vía intraperitoneal, sitio de punción. Obtenido de [59]. . . . . 46
3.2. Curva de decaimiento radiactivo del $^{18}$F-FDG, $A_0 = 10$ mCi, $A(20) = 8.81$ mCi. . . . . 47
3.3. Administración del $^{18}$F-FDG vía intraperitoneal. . . . . 48
3.4. Arreglo de la cámara de $CO_2$. Obtenido de [59]. . . . . 49
3.5. Disección de uno de los murinos. . . . . 49
3.6. Formato para los datos de biocinéctica. . . . . 50
3.7. Diagrama para realizar la prueba estadística correcta. . . . . 52

4.1. Conjunto de órganos extraídos del ratón 1 de GE. . . . . 57

4.2. Pulmón del ratón control 2. . . . . 57
4.3. Pulmón del ratón experimental 3. . . . . 57
4.4. En la gráfica se muestra $\overline{\chi} \pm$ desviación estándar. Los datos se obtuvieron con base en las ecuaciones (3.2)-(3.5). . . . . 63
4.5. El valor $t$ cae dentro de la zona de rechazo, por lo tanto, la diferencia entre las medias es significativa para los pulmones ($p = 0.003$). . . . . 65
4.6. En el bazo, el valor $t$ se aleja de la zona de rechazo. La diferencia entre las medias no es significativa ($p = 0.85$). . . . . 65

# Índice de tablas


2.1. Clasificacion de la EPID. . . . . 9
2.2. Transformaciones nucleares de los modos de desintegración. . . . . 15
2.3. LET y RBE de los diferentes tipos de radiación. . . . . 35
2.4. Reacciones de producción, abundancia natural y umbrales de energía del $^{18}$F. 38
2.5. Localización de los transportadores GLUT en diferentes tejidos. . . . . 41

3.1. Comparación entre la prueba *t de Student* y la prueba de *Mann-Whitney U*. 53

4.1. Dosis de bleomicina administrada a cada murino del grupo experimental. . 55
4.2. Actividad inyectada en GC. . . . . 56
4.3. Actividad inyectada en GE. . . . . 56
4.4. Control 1. . . . . 58
4.5. Control 2. . . . . 58
4.6. Control 3. . . . . 59
4.7. Experimental 1. . . . . 59
4.8. Experimental 2. . . . . 60
4.9. Experimental 3. . . . . 60
4.10. Experimental 4. . . . . 61
4.11. $\chi$ calculado de GC. . . . . 61
4.12. $\chi$ calculado de GE. . . . . 62
4.13. Porcentaje promedio de actividad normalizada por gramo ± desviación estándar de GC y GE. . . . . 62
4.14. Resultados de la prueba *Shapiro-Wilk*. . . . . 64
4.15. Resultados estadísticos de la prueba *t de Student*. . . . . 64
4.16. Resultado estadístico de la prueba Mann-Whitney U. . . . . 64

# Capítulo 1

# Introducción

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) constituyen un grupo diverso de afecciones que presentan manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales respiratorias comunes. Sin embargo, el término EPID no describe de manera correcta las alteraciones fisiológicas, ya que su etiología no siempre es clara. Se conocen más de 150 posibles causas, aunque solo en el 35 % de los casos es posible identificar el agente causal. Para ayudar en la identificación de la etiología, la *American Thoracic Society* (ATS) y la *European Respiratory Society* (ERS) publicaron una clasificación en 2002, la cual ha impulsado avances importantes en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de estas enfermedades.

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) forma parte del grupo de neumonías intersticiales idiopáticas, con una prevalencia estimada de 20 por cada 100,000 habitantes en hombres y 13 por cada 100,000 habitantes en mujeres. La esperanza de vida varía de tres a cinco años tras el diagnóstico. Es una enfermedad aún en vías de investigación y con escasa discusión, lo que dificulta su pronta identificación. A menudo, el diagnóstico se retrasa, ya que actualmente no existe un estudio que determine con certeza los pasos a seguir para su detección. Una publicación de la ATS sugiere la necesidad de realizar una serie de pruebas complementarias; sin embargo, no se ha definido con exactitud en qué momento ni en qué pacientes deben llevarse a cabo. Algunos autores recomiendan individualizar cada caso según el estado clínico del paciente, o incluso basar las pruebas en la experiencia médica.

El hecho de que elementos tan comunes en la naturaleza, como el carbono, el oxígeno

y el nitrógeno, tengan isótopos emisores de positrones, permite marcar casi cualquier molécula biológica importante conservando su estructura química intacta. Uno de los radioisótopos más utilizados es el $^{18}$F, cuyas propiedades químicas permiten sustituir grupos OH (frecuentes en sistemas biológicos). Además, es un isótopo radiactivo emisor de positrones con un periodo de semidesintegración de 110 minutos, significativamente largo en comparación con otros emisores de positrones. La $^{18}$F-FDG es ampliamente utilizada en medicina nuclear, ya que, al ser un análogo de la glucosa, es captada tanto por células benignas como malignas. Sin embargo, esta molécula no sigue el ciclo bioquímico normal de la glucosa y, por lo tanto, queda atrapada en el interior de las células. Esta característica se aprovechó para cuantificar la actividad concentrada en los pulmones de ratones sanos y con fibrosis, con el objetivo de registrar la disminución en la eficiencia respiratoria.

## 1.1. Planteamiento del problema

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una de las afecciones principalmente diagnosticadas en los centros de referencia para enfermedades pulmonares a nivel internacional, y representa un grave problema tanto para los pacientes como para sus médicos tratantes debido a su alta tasa de mortalidad (61.2 por cada millón en hombres) [1]. Esta enfermedad se caracteriza por la proliferación de fibroblastos y la acumulación anormal de moléculas en el tejido pulmonar, especialmente fibras colágenas. Los focos de fibroblastos actúan como pequeñas áreas de lesión pulmonar, donde estos migran y proliferan, contribuyendo a la acumulación de colágeno que daña los alvéolos. Como consecuencia, se forman cicatrices en el tejido pulmonar que progresivamente sustituyen al tejido sano, provocando un "remodelado" de la arquitectura del pulmón disminuyendo considerablemente su función.

La acumulación de estas células anormales está asociada con un metabolismo irregular, por lo que la capacidad glucolítica suele tener una relación con el grado de malignidad. La $^{18}$F-FDG presenta un comportamiento análogo al de la glucosa; dentro del cuerpo humano es captada por células con actividad glucolítica anormal. Sin embargo, al no ser completamente glucosa, no puede completar el proceso de glucólisis y queda atrapada en el citoplasma celular. Se presume que la cantidad de $^{18}$F-FDG retenida por las células anormales en los pulmones podría ser un indicador del daño causado por la FPI.

Con base en lo anterior, esta investigación tiene como propósito determinar cambios en la eficiencia respiratoria en ratones con fibrosis pulmonar inducida con bleomicina a través de una medición directa de la radiactividad en los pulmones de dos grupos de ratones: un grupo control y un grupo experimental.

## 1.2. Hipótesis

La fibrosis pulmonar en ratones CD1 reduce la eficiencia respiratoria y este efecto podría determinarse cuantitativamente mediante el uso de $^{18}$F-FDG como marcador de la actividad metabólica en el tejido pulmonar afectado.

## 1.3. Objetivos

### 1.3.1. General

Determinar cuantitativamente el cambio de la captación de $^{18}$F-FDG y su relación con la disminución de la eficiencia respiratoria en ratones CD1 con fibrosis pulmonar inducida con bleomicina.

### 1.3.2. Específicos

1. Inducir fibrosis pulmonar a ratones CD1 mediante la administración de bleomicina.
2. Correlacionar el comportamiento físico de los ratones con la captación de $^{18}$F-FDG en el tejido pulmonar sano y con fibrosis.
3. Determinar el cambio de eficiencia respiratoria de pulmón dañado con fibrosis pulmonar.

## 1.4. Justificación

La FPI es una enfermedad con un pronóstico decadente y actualmente ha resultado ser un desafió desarrollar nuevos enfoques para su tratamiento y diagnóstico. En esta investigación se desarrollará una metodología experimental para cuantificar la eficiencia

respiratoria causada por fibrosis pulmonar y correlacionar el daño en otros tejidos, aprovechando el hecho de que hay una estimulación en las células del tejido pulmonar causada por la bleomicina; un agente quimioterapéutico utilizado en la actualidad para el tratamiento del cáncer; sin embargo, su uso se ha visto cuestionado debido a sus efectos adversos. El efecto tóxico secundario en los pulmones de los pacientes tratados plantea dilemas bioéticos respecto a la continuidad de este fármaco en el mercado. La toxicidad del fármaco provoca la proliferación de los fibroblastos, desencadenando una actividad metabólica anormal. A medida que la actividad metabólica se vuelve más irregular también lo hará la cantidad de glucosa requerida, o en este caso, de $^{18}$F-FDG. Este enfoque se puede cuantificar midiendo directamente la actividad que presente algún tejido en particular en un instante dado. Comparando datos experimentales entre tejido sano y tejido afectado por fibrosis pulmonar ya sea directa o indirectamente, se puede construir una relación que rija el daño causado por la deficiencia respiratoria.

Esta metodología permite obtener datos acerca del estado metabólico del tejido, además de precisar un factor de disminución de la eficiencia respiratoria sin necesidad de realizar pruebas funcionales respiratorias que no siempre son confiables, ya que la exactitud de los resultados depende en gran medida de la cooperación y el esfuerzo del paciente. Aún cuando la metodología a desarrollar es un poco más invasiva que las pruebas funcionales respiratorias, el beneficio es obtener mejores resultados, así como una evaluación consistente y reproducible no solo de la eficiencia respiratoria sino además del estado metabólico del tejido pulmonar.

El planteamiento reduce las variables experimentales y mejora considerablemente los resultados porque es una medida directa de la radiactividad del $^{18}$F. En resumen, la cuantificación de la eficiencia respiratoria y del daño multiorgánico con $^{18}$F-FDG en un modelo de fibrosis pulmonar generada por el efecto adverso de la bleomicina en ratones CD1 no solo ampliará la comprensión de los cambios metabólicos asociados a la patología, sino que también tiene el potencial de proporcionar una base sólida para futuras investigaciones en en el ámbito de los efectos tóxicos del fármaco. Comprender el daño permitiría establecer dosis seguras y minimizar riesgos en los tratamientos donde se usa bleomicina.

# Capítulo 2

# Antecedentes

## 2.1. Fibrosis pulmonar idiopática

### 2.1.1. Difusión de gases

La difusión es un proceso fundamental para el transporte de moléculas y partículas en sistemas biológicos. Se considera como un fenómeno pasivo impulsado por el movimiento térmico aleatorio de las partículas, lo que resulta en su desplazamiento desde regiones de alta concentración hacia regiones de baja concentración. Este mecanismo desempeña un papel esencial, por ejemplo en la transmisión de señales neuronales, el intercambio de gases y nutrientes, y la regulación de procesos intracelulares. Desde el punto de vista físico, la difusión puede describirse mediante modelos matemáticos que integran principios de la mecánica estadística [2].

Las células necesitan continuamente un suministro de oxígeno y nutrientes, al mismo tiempo que liberan dióxido de carbono y otros productos que ya no son esenciales en su metabolismo. Los sistemas unicelulares pueden lograrlo mediante un intercambio difusivo directo con el medio ambiente. En cambio, en los sistemas biológicos más grandes, es imposible que el flujo de gases entre las células y el medio ambiente se logre mediante difusión pasiva a través de la superficie corporal. El sistema cardiopulmonar es el encargado de llevar el proceso de intercambio gaseoso [3].

Para que suceda la difusión de gases a través de la barrera hematogaseosa, debe existir un gradiente químico entre ambos lados de la membrana, de manera que el gas se desplace

hacia la zona de menor concentración; a favor del gradiente químico [4] . El proceso de difusión se rige mediante la primera ley de Fick, la cual establece que la tasa de transferencia de un gas ($J$) a través de un tejido es proporcional al área del tejido ($A$) y a la diferencia de presión parcial del gas entre ambos lados del tejido ($\Delta P$ o gradiente químico de los gases), e inversamente proporcional al espesor del tejido ($d$). En particular, el espacio que existe entre el epitelio alveolar y el endotelio capilar presenta un área que varía entre los 50 y 100 $m^2$ y un espesor promedio de 0.3 mm. Estas dimensiones son ideales para que se produzca un proceso de difusión eficiente [5].

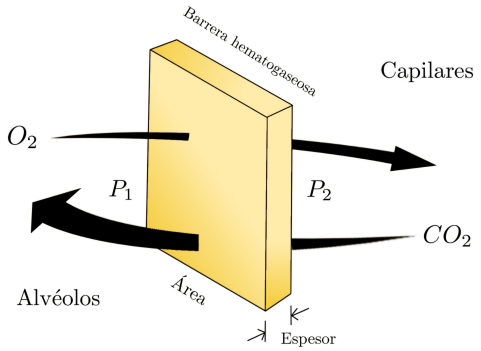



Figura 2.1: La cantidad de gas transferido es proporcional al área del tejido, al coeficiente de difusión y a la diferencia de presión parcial e inversamente proporcional al espesor del tejido.

La tasa de transferencia también es directamente proporcional a la solubilidad del gas ($s$) e inversamente proporcional a la raíz cuadrada de su peso molecular ($PM$). De aquí el hecho que el $CO_2$ se difunda 20 veces más rápido que el $O_2$ (figura 2.1) [5].

$$J = \frac{\Delta P A s}{d\sqrt{PM}} \tag{2.1}$$

La ecuación (2.1) muestra las principales variables que pueden afectar la difusión de gases [6].

- El gradiente químico de los gases (o presión parcial) entre los alvéolos y el capilar pulmonar, que puede modificarse por la ventilación pulmonar, es decir, el transporte de oxígeno a los alvéolos y la eliminación de dióxido de carbono, o por la ventilación alveolar (intercambio de gases entre los alvéolos y el ambiente externo).

- El espesor de la membrana hematogaseosa, que puede aumentar debido a enfermedades que incrementan su grosor.

- La superficie de la membrana hematogaseosa, que puede reducirse por la destrucción de los tabiques alveolares.

El proceso de difusión también se ve afectado por el ejercicio y la hipoxia alveolar; sin embargo, el engrosamiento de la barrera hematogaseosa es el principio de la fibrosis pulmonar. En la práctica clínica, la ecuación (2.1) se sustituye por la ecuación (2.2) porque es imposible medir el área de la barrera.

$$J = D_L(P_1 - P2) \tag{2.2}$$

Donde $D_L$ se denomina capacidad de difusión del pulmón e incluye el área, el espesor y las propiedades de difusión en la barrera y del gas en cuestión. Específicamente la capacidad de difusión del monóxido de carbono ($D_{LCO}$) está dada por la ecuación (2.3), dónde $P_{ACO}$ es la presión alveolar[1] y $J_{CO}$ el flujo de monóxido de carbono.

$$D_{LCO} = \frac{J_{CO}}{P_{ACO}} \tag{2.3}$$

A partir de este resultado se establece una prueba para medir la circulación del oxígeno y el dióxido de carbono entre los pulmones y la sangre, la cual se abordará más adelante.

### 2.1.2. EPID

El pulmón es un órgano que está continuamente expuesto a lesiones debido a su interacción con el ambiente. Se estima que diariamente once mil litros de aire atraviesan el sistema respiratorio, transportando polvo, humo, microorganismos, toxinas y contaminantes [7]. Estos factores han sido implicados en el desarrollo de diversas enfermedades pulmonares [8]. La función principal del pulmón es llevar a cabo el intercambio gaseoso, el cual ocurre en las paredes alveolares, formadas por el epitelio pulmonar y el endotelio capilar. Entre ambas capas se encuentra el intersticio pulmonar, un compartimento no aéreo constituido por una red de fibras de tejido conectivo que proporciona soporte estructural adecuado al pulmón (Figura 2.2). Existen numerosas enfermedades que, en algún momento de su evolución, pueden desencadenar procesos inflamatorios o fibróticos en esta estructura [9].

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) están caracterizadas por afectar las estructuras alveolo-intersticiales y desde el punto de vista fisiopatológico gene-

[1]La presión parcial del monóxido de carbono en los capilares se desprecia por ser un valor pequeño.

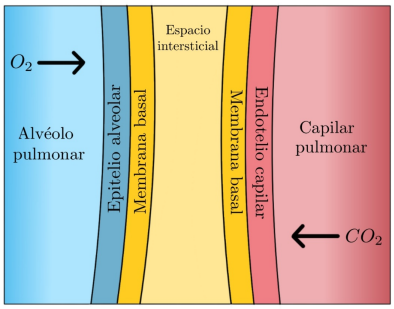



Figura 2.2: El espacio intersticial separa los alvéolos pulmonares de los capilares sanguíneos.

ran un problema pulmonar de tipo restrictivo que impide el intercambio gaseoso (Figura 3). Los pacientes que progresan presentan disnea de esfuerzo progresiva y tos crónica, posteriormente desarrollan insuficiencia respiratoria. Sin embargo, el patrón radiológico tiende a variar según la enfermedad y la patología [10]. Entre los agentes de riesgo destacan: ocupación, hobbies, entorno, exposición al humo de tabaco, antecedentes familiares, tratamientos previos como quimioterapia o radioterapia, consumo de drogas y fármacos [11].

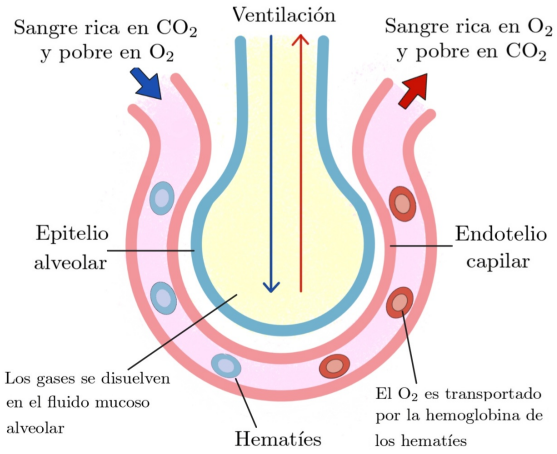



Figura 2.3: Esquema del intercambio gaseoso.

La etiología de las EPID es muy variada y no existe una clasificación universal. Actualmente, se conocen más de 150 causas diferentes; sin embargo, solo en el 35 % de los casos es posible identificar el agente causal. Históricamente, las EPID han sido reconocidas desde 1892, cuando William Osler describió la “cirrosis pulmonar” como una enfermedad que provocaba cambios fibróticos en el tejido. Más tarde, en 1944, Hamman y Rich describieron cuatro casos de neumopatía intersticial con mal pronóstico, que evolucionaban a

insuficiencia respiratoria grave. Desde entonces, y hasta la reciente elaboración de consensos internacionales, el término "síndrome de Hamman-Rich" se ha utilizado para referirse a las fibrosis pulmonares de presentación aguda y rápida evolución hacia la insuficiencia respiratoria grave. Clásicamente, estas enfermedades se han dividido en dos grupos: de etiología conocida y de etiología desconocida [12].

La *American Thoracic Society* (ATS) y la *European Respiratory Society* (ERS), en el año 2002 elaboraron dos consensos en los que se definieron y reclasificaron las características de las EPIDs, lo que resultó en importantes avances en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de estas entidades. En la actualidad las EPID se clasifican en tres grupos conforme a la Tabla 2.1.

Tabla 2.1: Clasificacion de la EPID.

| **Neumonías intersticiales idiopaticas.** | **De causa conocida.** | **Primarias.** |
|---|---|---|
| Fibrosis pulmonar idiopatica. | Asociadas a enfermedades de colágeno. | Sarcoidosis. |
| Neumonia interticial aguda. | Por polvos inorganicos. | Proteinosis alveolar. |
| Neumonia interticial no especifica. | Producidas por farmacos y radioterapia. | Eosinofilias pulmonares. |

Dentro de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID), la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) constituye una entidad clínica limitada al tejido pulmonar; es la EPID idiopática que mayor interés ha generado en los últimos años debido a su pronóstico desfavorable y a la ausencia de una terapia eficaz que frene su progresión [13].

### 2.1.3. Generalidades de la FPI

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI), anteriormente conocida como alveolitis fibrosante criptogenética, es la enfermedad pulmonar intersticial difusa más frecuente y devastadora, caracterizada por la cicatrización crónica y la transformación fibrótica del parénquima pulmonar. Tiene una prevalencia global de alrededor de 0.33 a 4.51 casos por cada 10,000 [14]. La supervivencia media estimada es de 3 a 5 años tras el diagnóstico. De acuerdo con el documento elaborado por la *American Thoracic Society* (ATS) y la *European Respiratory Society* (ERS), la FPI se clasifica dentro de las neumonías intersticiales idiopáticas, Tabla 2.1. En los últimos años, su caracterización y definición han generado un gran in-

terés [13].

Las teorías actuales consideran a la lesión celular del epitelio alveolar como el factor que estimula la proliferación de fibroblastos y el desarrollo de la fibrosis, en consecuencia, se establece que es una enfermedad puramente fibrogénica y restrictiva, en la que no existen fenómenos inflamatorios previos [11]. En otras palabras, el pulmón se vuelve "duro", en consecuencia, la elasticidad del tejido se ve limitada, produciendo una reducción real del volumen del aire inspirado (Figura 2.4).

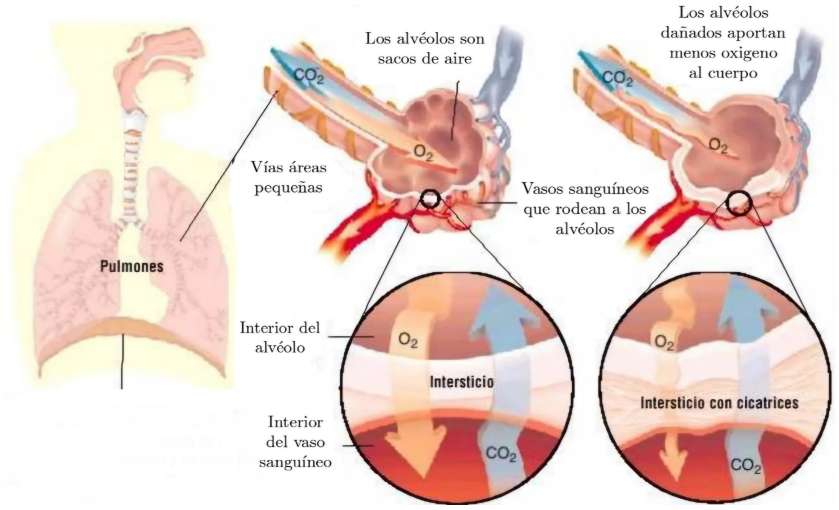



Figura 2.4: Cuando el intersticio se encuentra dañado, impide la difusión del $O_2$ hacia los vasos sanguíneos. El dióxido de carbono se difunde 20 veces más rápido que el oxígeno en la membrana alvéolo-capilar, mientras que la difusión del oxígeno es más lenta debido a su menor solubilidad.

Los síntomas de la fibrosis pulmonar (FP) son comunes entre las enfermedades respiratorias, lo que a menudo retrasa el diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Destacan la disnea, causada por el esfuerzo requerido para llenar de aire unos pulmones que se endurecen progresivamente, y la disminución de la oxigenación sanguínea debido al engrosamiento de la membrana que separa los alvéolos de los capilares (de acuerdo con la ley de Fick). También se presenta tos seca, ya que no hay secreciones en las vías respiratorias. En fases avanzadas, puede aparecer cianosis (coloración azulada de la piel) y deformación en las extremidades.

Generalmente, es necesaria una historia clínica meticulosa junto con una serie de pruebas complementarias para establecer el diagnóstico. Sin embargo, no existen tratamientos

que modifiquen el pronóstico de la enfermedad. A pesar de ello, los avances en la comprensión de la patogénesis de la FPI, basados en modelos animales y experimentales, han permitido progresar en la búsqueda de tratamientos y en la realización de ensayos clínicos bien definidos. Asimismo, se han intentado definir parámetros que permitan identificar los principales factores de riesgo de mortalidad, como el sexo masculino y la edad avanzada, ambos asociados a una mayor tasa de mortalidad. El nivel de disnea y su rápido avance en el tiempo también se ha correlacionado con un pronóstico de mortalidad. Por esta razón, la función pulmonar ha sido objeto de un extenso estudio [15].

Aunque la etiología de FPI es desconocida, se considera que la enfermedad resulta de la interacción entre factores ambientales y una predisposición genética. Entre los factores ambientales asociados con el desarrollo de la FPI se destacan el hábito tabáquico, la exposición a polvos de madera o metales, y algunos virus. Además, se estima que el 5 % de los casos de FPI tienen un componente familiar. Los fármacos utilizados en tratamientos como la quimioterapia o la radioterapia también han sido identificados como posibles desencadenantes. Asimismo, el reflujo gastroesofágico (RGE) podría ser otro factor de riesgo, ya que más del 80 % de los pacientes con FPI presentan RGE [13].

Por otro lado, se desconoce con exactitud la incidencia de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). La prevalencia tampoco es conocida con certeza, pero un estudio reciente en Estados Unidos indica cifras que oscilan entre 14 y 42.7 por cada 100,000 habitantes. En grupos de edad mayores a 75 años, la incidencia y prevalencia alcanzan 71 y 271 casos por cada 100,000 hombres, y 67 y 266 casos por cada 100,000 mujeres, respectivamente. En 2003, la mortalidad fue de 61.2 muertes por cada 100,000 hombres y 54.5 por cada 100,000 mujeres. En el 60 % de los casos, la causa de muerte fue la progresión de la enfermedad. Sin embargo, en los últimos años, se ha observado un aumento tanto en la incidencia como en la mortalidad [16].

En México, un estudio realizado por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) en 2014 mostró tres puntos clave. Primero, cada neumólogo diagnostica en promedio 8 pacientes con FPI al año. En segundo lugar, no existen datos epidemiológicos precisos sobre la enfermedad. Finalmente, la cantidad de expertos y centros de referencia es limitada, lo que representa una gran problemática a nivel nacional [1].

### 2.1.4. Diagnóstico de la FPI

El diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) requiere la exclusión de otras enfermedades clínicas o enfermedades pulmonares intersticiales difusas de causa conocida. Esto implica un meticuloso historial clínico que incluya antecedentes de exposiciones ambientales, laborales, enfermedades del tejido conectivo y toxicidad farmacológica. Además, se requiere la participación de un equipo multidisciplinario compuesto por neumólogos, radiólogos y patólogos con experiencia en el diagnóstico de enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID). Sin embargo, no existen criterios específicos para diagnosticar la FPI; por lo tanto, su diagnóstico se basa principalmente en la exclusión de otras enfermedades pulmonares intersticiales. A todo paciente con sospecha de EPID se le deben realizar pruebas de función pulmonar, como la espirometría, una prueba que mide el volumen y el flujo de aire que el paciente puede exhalar, lo cual permite identificar patrones restrictivos [15].

La prueba de capacidad de difusión pulmonar $D_L$ utiliza una mezcla especial de gases para medir cómo el oxígeno y el dióxido de carbono circulan entre los pulmones y la sangre. En este proceso, se inhala una combinación de gases que incluye nitrógeno, oxígeno y una cantidad segura de monóxido de carbono. Además, de un gas trazador, como el metano, que no se absorbe en la sangre y ayuda a determinar cuánto monóxido de carbono ha sido absorbido. Al inhalar, la sangre toma una parte o toda la cantidad de monóxido de carbono presente en los pulmones. Después en un aparato especial, se mide la cantidad de monóxido de carbono que absorbió la sangre en función de la cantidad de gas que se exhala. Esta información permite obtener indicios sobre el estado y funcionamiento de los pulmones [17].

El diagnóstico de enfermedades inducidas por fármacos también es complejo, ya que no existen pruebas analíticas que por sí solas sean concluyentes. Por lo tanto, el diagnóstico se basa principalmente en la relación temporal entre la exposición al fármaco sospechoso y la aparición de síntomas o alteraciones radiográficas. Es igualmente fundamental excluir otras causas de enfermedad pulmonar, como infecciones, infiltración tumoral o insuficiencia cardíaca. En muchos casos, el diagnóstico se complica porque los síntomas aparecen después de la suspensión del fármaco, lo que dificulta establecer la relación causal con la enfermedad [18].

### 2.1.5. Toxicidad pulmonar inducida: bleomicina

Las manifestaciones clínicas causadas por fármacos son muy diversas y pueden incluir enfermedades del sistema respiratorio, incluso tipos de enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID). Cuando se presentan efectos secundarios inducidos por fármacos el tratamiento debe suspenderse y, en la mayoría de los casos, se recurre a la administración de corticoides. Otro origen común de patología pulmonar son los tratamientos con radioterapia, especialmente en pacientes con cáncer de pulmón, mama o linfomas. Se ha observado una relación entre el daño pulmonar y la dosis total administrada o el volumen de pulmón irradiado. Actualmente, existe una página web de pneumotox, que permite consultar una lista de fármacos y el tipo de lesión pulmonar que pueden causar. Se estima que los fármacos son responsables del 3 % de todas las EPID [18].

Uno de los fármacos que causa toxicidad pulmonar de manera dosis-dependiente es la bleomicina, un agente antineoplásico que inhibe la síntesis de ADN mediante la generación de especies reactivas de oxígeno (radicales hidroxilo, superóxido y peróxido de hidrógeno). Estas especies reaccionan rápidamente con diversas moléculas, oxidando lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. Para activarse, la bleomicina requiere unirse a un metal de transición en su estado reducido (Fe o Cu), la presencia de oxígeno molecular y un agente reductor [19].

Por otro lado, la bleomicina puede ser desactivada por la enzima hidrolasa de bleomicina, que se expresa principalmente en el hígado, bazo, intestino, riñón y médula ósea. Sin embargo, su toxicidad predomina en el pulmón y la piel debido a la ausencia de esta enzima en esos tejidos. En la piel, la bleomicina provoca hiperpigmentación dérmica, dermatitis y esclerodermia, mientras que, en el pulmón, produce neumonitis intersticial, lo que causa un desequilibrio en el metabolismo de la matriz extracelular, caracterizado por la acumulación excesiva de colágeno en el tejido funcional donde ocurre el intercambio de gases. Esto puede progresar posteriormente a fibrosis pulmonar [19]. La toxicidad pulmonar puede aparecer durante o al final de la administración del fármaco, tiene una incidencia de 10 por cada 100 pacientes que reciben el tratamiento. El riesgo aumenta con dosis acumuladas, pacientes que han recibido radiación del tórax o que reciben oxígeno. De manera particular, no se debe realizar estudios de la función pulmonar con 100 % de oxígeno y en pacientes con cáncer de pulmón, la bleomicina debe suministrarse con extre-

ma precaución, ya que estos pacientes muestran mayor incidencia de toxicidad pulmonar [20].

El potencial de la bleomicina para inducir FP experimental fue observado por Fleischmann, en 1971 y en 1978, Snider reportó y popularizó la administración de bleomicina en forma intratraqueal. Desde entonces, el modelo de bleomicina ha sido ampliamente utilizado en la investigación de la fibrosis pulmonar [21].

## 2.2. Desintegración $\beta^+$

### 2.2.1. Radiactividad

Es una propiedad de núcleos inestables, los cuales para alcanzar su estado fundamental pierden energía mediante la emisión de partículas u ondas electromagnéticas. Fue descubierta en 1896 por el científico francés Henri Becquerel quien observó que, en unas placas fotográficas, almacenadas junto a sales de uranio, se habían revelado debido a las radiaciones emitidas por este elemento. Dos años más tarde, Pierre y Marie Curie lograron identificar el polonio y radio como elementos radiactivos; lo que les hizo merecedores junto a Becquerel del Premio Nobel de Física en 1903. Después en 1899, Ernest Rutherford comenzó a investigar las radiaciones emitiditas por el uranio y se dio cuenta de que al menos eran de dos tipos. Las cuales se diferenciaban entre sí por su poder de penetración y por la carga eléctrica que portaban. Al tipo de emisión que era frenada más fácilmente por la materia y mostraba un signo positivo la llamó radiación alfa; por otro lado, la que era capaz de atravesar obstáculos de mayor espesor y tenía un signo negativo la llamó radiación beta [22].

Posteriormente, en 1900, Paul Ulrich Villard observó que la emisión del radio contenía rayos mucho más penetrantes que la radiación beta, pero a diferencia de la radiación alfa y beta, no portaba carga eléctrica. Este tipo de emisión recibió el nombre de radiación gamma (Figura 2.5).

A lo largo del tiempo, la emisión de positrones y la captura de electrones se agregaron a la lista de modos de desintegración. En la Tabla 2.2 se muestran las cinco formas en que un núcleo inestable puede desintegrarse.

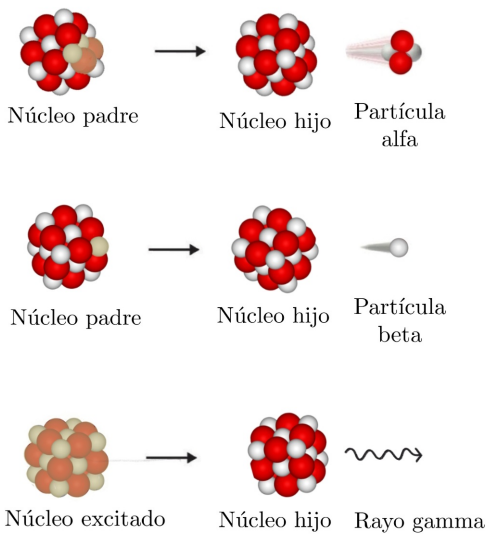



Figura 2.5: La radiación alfa produce la emisión de un núcleo de helio, en el caso de la radiación beta se emite un electrón ó positrón muy energético, mientras que la radiación gamma emite un fotón.

Tabla 2.2: Transformaciones nucleares de los modos de desintegración.

| **Desintegración** | **Transformación** |
|---|---|
| Alfa | ${}^{A}_{Z}\mathrm{X} \rightarrow {}^{A-4}_{Z-4}\mathrm{Y} + {}^{4}_{2}\mathrm{He}$ |
| Beta | ${}^{A}_{Z}\mathrm{X} \rightarrow {}^{A}_{Z+1}\mathrm{Y} + \mathrm{e}^{-}$ |
| Emisión de positrones | ${}^{A}_{Z}\mathrm{X} \rightarrow {}^{A}_{Z-1}\mathrm{Y} + \mathrm{e}^{+}$ |
| Captura electrónica | ${}^{A}_{Z}\mathrm{X} + \mathrm{e}^{-} \rightarrow {}^{A}_{Z-1}\mathrm{Y}$ |
| Gamma | ${}^{A}_{Z}\mathrm{X}^{*} + \rightarrow {}^{A}_{Z}\mathrm{X} + \gamma$ |

Desde la perspectiva de la mecánica cuántica, la desintegración radiactiva es un proceso estadístico, donde no hay ninguna relación causa-efecto involucrada. En la desintegración de un núcleo en particular solo existe una cierta probabilidad por unidad de tiempo. La tasa de emisión de radiación de una sustancia no es constante, sino que disminuye exponencialmente con el tiempo. Esta dependencia exponencial del tiempo indica que es un proceso estadístico [23].

La ecuación (2.4) considera que la desintegración de cualquier núcleo individual es un evento aleatorio, donde el número de núcleos que se desintegran en un intervalo de tiempo $dt$ es proporcional al número de núcleos presentes. $\lambda$ es la constante de desintegración y

representa la probabilidad de desintegración por unidad de tiempo.

$$dN = -\lambda N dt \tag{2.4}$$

La solución a la ecuación (2.4) evidencia la dependencia exponencial con el tiempo, tanto del número de núcleos (2.5) como de la tasa de desintegración o actividad (2.6).

$$N(t) = N_0 e^{-\lambda t} \tag{2.5}$$

$$R(t) = -\frac{dN(t)}{dt} = \lambda N_0 e^{-\lambda t} \tag{2.6}$$

La vida media (2.7) es el promedio del "tiempo" útil que posee un núcleo antes de desintegrarse, pero al ser un evento probabilístico no significa que un núcleo vaya a tardar exactamente ese tiempo en desintegrarse. Se calcula considerando la función de distribución de Poisson y la ecuación (2.4).

$$\tau = \frac{1}{N_0}\int_0^\infty t dN = \frac{1}{\lambda} \tag{2.7}$$

Por otro lado, el periodo de semidesintegración (2.8) es el tiempo que debe transcurrir para que la cantidad de núcleos decrezca a la mitad de su valor inicial.

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda} \tag{2.8}$$

Después de un intervalo de tiempo equivalente al de una vida media, el número de núcleos que quedan en una muestra dada y la tasa de desintegración han disminuido a la mitad de sus valores iniciales. La unidad en el SI de la radiactividad es el becquerel (Bq), que se define como una desintegración por segundo [24].

$$1 \text{ Bq} = 1 \text{ desintegracion/s}$$

Sin embargo, con frecuencia también se usa el Curie (Ci).

$$1 \text{ Ci} = 3.7\times10^{10} \text{ Bq}$$

### 2.2.2. Emisión de positrones

En la desintegración radiactiva $\beta^+$ o por emisión de positrones, un protón del núcleo se transforma en un neutrón y en un positrón (antipartícula del electrón). El positrón $e^+$

es expulsado del núcleo acompañado de un neutrino $\nu$. Esquemáticamente el proceso es

$$p^+ \rightarrow n + e^+ + \nu$$

Después de ser expulsado del núcleo, el positrón pierde energía cinética en colisiones con átomos de la materia circundante hasta detenerse, en tejidos corporales el poder de alcance es de apenas unos milímetros a partir de su origen. Un electrón y un positrón pueden formar momentáneamente un positronio, una especie de átomo exótico con un periodo de semidesintegración de aproximadamente $10^{-10}$ segundos. Transcurrido este periodo el positrón se combina con su antipartícula desencadenando una reacción en la que sus masas son convertidas en dos fotones que por conservación de momento viajan en sentido opuesto uno respecto del otro, cada uno con una energía equivalente a las masas de las partículas (0.511 MeV), a este proceso se le conoce como "aniquilación" [25].

El decaimiento $\beta^+$ es un modo de desintegración isobárico que ocurre con mayor frecuencia en elementos ligeros. El criterio para que se produzca el decaimiento es que la masa del núcleo padre sea mayor respecto a la masa del núcleo hijo más la masa de un positrón en reposo, en términos de masas atómicas, la ecuación (2.9) establece la energía de decaimiento por emisión de positrón.

$$E = \left[M_{Z,A} - M_{Z-1,A} - 2m_e\right] c^2 \tag{2.9}$$

En otras palabras, la emisión de un positrón puede ocurrir si el valor Q de la reacción es mayor a $2m_e c^2$, en consecuencia, existe un intervalo en el cual la emisión de positrones está prohibida energéticamente [26].

Los positrones no contienen toda la energía resultante de la reacción, sino que están restringidos a una cantidad de energía máxima. El hecho de que tengan un espectro de energía (Figura 2.6) fue por mucho tiempo un misterio, hasta que en 1931 Pauli predijo la existencia de una partícula (la cual más tarde Enrico Fermi llamo neutrino), difícil de detectar porque interacciona débilmente con la materia, pero que teóricamente sustenta la conservación de energía, carga, momento lineal y momento angular [27]. En 1932 el físico norteamericano Carl David Anderson encontró esa misteriosa partícula. La teoría cuántica relativista de Dirac muestra que cuando se produce una partícula se debe producir también una antipartícula relacionada, en el caso de la desintegración $\beta^+$, el neutrino (partícula) y el

positrón (antipartícula) se producen en pares. La captura electrónica cae en este esquema, ya que en la teoría de Dirac la destrucción de un electrón es idéntica a la creación de un positrón. La aparición del neutrino conduce a que el exceso de energía sea dividido entre el positrón (energía cinética) y el neutrino, donde se ignora la energía de retroceso del núcleo. La energía promedio del positrón es aproximadamente un tercio de la energía de transición.

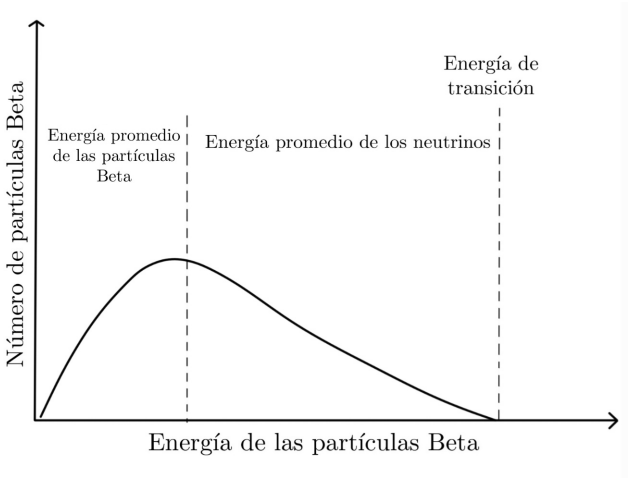



Figura 2.6: Espectro de energía de la emisión de partículas Beta.

### 2.2.3. Captura electrónica

En la desintegración por captura electrónica (CE), un electrón ligado es "capturado" por el núcleo y se combina con un protón para formar un neutrón:

$$p^+ + e \rightarrow n + \nu$$

Al igual que en la desintegración $\beta^+$, la CE también es un modo de desintegración isobárica, pero con la diferencia que es más frecuente en elementos más pesados, porque los electrones orbitan más cerca del núcleo y son capturados más fácilmente. Por lo general, el electrón se captura desde las órbitas más cercanas al núcleo, es decir, las capas K y L [27]. El neutrino se emite desde el núcleo con un porcentaje de la energía de transición, el resto aparece en forma de rayos X característicos y electrones Auger (Figura 2.7), que son emitidos por el núcleo hijo cuando se llena la vacante electrónica orbital resultante [25].

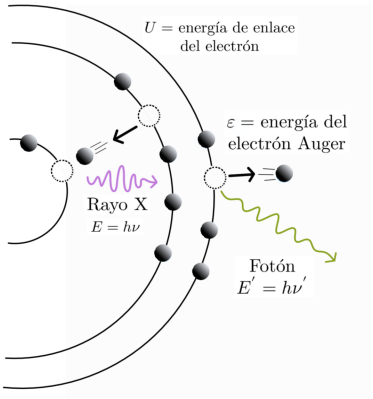



Figura 2.7: Electrones Auger.

Los rayos X característicos emitidos después de la CE pueden ser adecuados para la medición externa si son lo suficientemente energéticos como para penetrar unos pocos centímetros de los tejidos corporales. Para elementos con Z $\geq$ 50, la energía de los rayos K-x supera los 25 keV. Los rayos K-x de los elementos más ligeros y todos los rayos L-x son de menor energía y generalmente no son adecuados para mediciones externas. La desintegración por CE con frecuencia da como resultado un núcleo hijo que está en un estado excitado o metaestable. Por lo tanto, también pueden emitirse rayos $\gamma$ (o electrones de conversión) [25].

La captura electrónica ocurre si la masa del núcleo padre más la masa de un electrón en reposo excede la masa del núcleo hijo, en términos de las masas atómicas la energía de decaimiento por captura electrónica es

$$E = \left[M_{Z,A} - M_{Z-1,A}\right] c^2 \tag{2.10}$$

Se obtiene un resultado simple porque la masa del electrón tomado del átomo se compensa con la masa del electrón capturado por el núcleo, en otras palabras, la CE puede ocurrir si el valor Q de la reacción es mayor a cero, específicamente si Q>2$m_e c^2$, como sucede en el decaimiento $\beta^+$, entonces se permite que un núcleo se desintegre mediante captura electrónica o por emisión de positrones, sin embargo, existe un canal de evaporación más probable que depende de la masa atómica [26]. Aunque también hay radionucleidos que se desintegran por cualquiera de los dos tipos. Un ejemplo es el $^{18}$F, cuyo esquema de desintegración se muestra en la Figura 2.8. Para este radionucleido, el 3 % de los núcleos se

desintegran por CE y el 97 % por emisión $\beta^+$. Los radionucleidos que sufren desintegración competitiva ($\beta^+$, EC) son de interés médico.

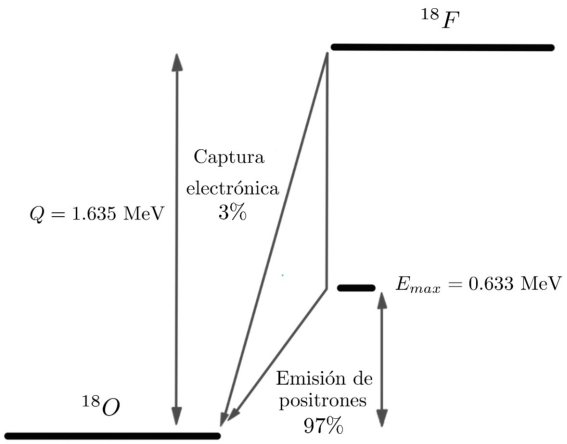



Figura 2.8: Diagrama del esquema de desintegración del $^{18}$F, se desintegra por captura electrónica y por emisión de particulas beta positivas de manera competitiva.

## 2.3. Interacción de la radiación con la materia

### 2.3.1. Partículas cargadas

Al entrar en un medio absorbente, la partícula cargada pierde energía por la interacción simultánea con el campo eléctrico de los electrones del medio. Dependiendo de la cantidad de energía que lleve la partícula cargada, podrá elevar al electrón a una capa más alta dentro del átomo absorbente (excitación) o eliminar completamente el electrón del átomo (ionización). Como resultado de la interacción, la partícula cargada disminuye su velocidad. La ecuación (2.11) rige la energía máxima que se puede transferir desde una partícula cargada de masa $m$ y energía cinética $E$ a un electrón de masa $m_0$ en una sola colisión; aproximadamente 1/500 de la energía de la partícula por nucleón. Debido a que esta es una pequeña fracción de la energía total, la partícula primaria debe perder su energía en muchas de estas interacciones durante su paso a través de un absorbente, por lo que el efecto neto es disminuir su velocidad continuamente hasta que la partícula ceda toda su energía cinética [28].

$$\Delta E = E\left(\frac{4m_0}{m}\right) \tag{2.11}$$

El resultado es la ionización o excitación de muchos átomos del medio absorbente,

los electrones excitados del medio tienen la capacidad de generar rayos delta[2], que en su trayecto expulsan electrones de sus órbitas atómicas. La fuerte ionización o excitación del medio es usada para detectar partículas cargadas [27].

El poder de frenado lineal $S$ para partículas cargadas en un medio determinado se define como el diferencial de pérdida de energía para esa partícula dentro del material dividido por el diferencial de longitud correspondiente.

$$S = -\frac{dE}{dx} \tag{2.12}$$

En 1930, Bethe fue capaz de deducir la expresión que describe la pérdida de energía específica para partículas con un estado de carga determinado, empleando la aproximación de Born con ondas planas, junto con la hipótesis adicional de que los electrones atómicos se mueven muy lento en comparación con la partícula cargada que se mueve mucho más deprisa.

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi e^4 z^2}{m_0 \nu^2} NB \tag{2.13}$$

donde:

$$B = Z\left[\ln\left(\frac{2m_0\nu^2}{I}\right) - \ln(1-\beta^2) - \beta^2\right] \tag{2.14}$$

En estas expresiones, $v$ y $ze$ son la velocidad y la carga de la partícula primaria, $N$ y $Z$ son la densidad numérica y el número atómico de los átomos absorbentes, $m_0$ es la masa en reposo del electrón y e es la carga del electrón. El parámetro $I$ representa el potencial de excitación o ionización promedio del absorbente y normalmente se trata como un parámetro determinado experimentalmente para cada elemento. Para partículas cargadas no relativistas ($v \ll c$), solo el primer término en B es significativo. La ecuación de Bethe es válida para diferentes tipos de partículas cargadas siempre que su velocidad siga siendo grande en comparación con las velocidades de los electrones orbitales en los átomos absorbentes.

En comparación con las partículas cargadas pesadas, los electrones rápidos pierden energía en un ritmo menor, siguen un camino inespecífico a través de materiales absorben-

[2]Los rayos delta se definen como electrones que adquieren energías cinéticas suficientemente altas mediante fuertes colisiones de manera que transportan esta energía a una distancia significativa de la trayectoria original de la partícula primaria y permite producir sus propias ionizaciones de átomos absorbentes [29].

tes y una fracción mucho mayor de su energía puede perderse en un solo encuentro porque su masa es igual a la de los electrones orbitales con los que está interactuando.

### 2.3.2. Aniquilación positrón-electrón

La interacción coulombiana, constituye el principal mecanismo de pérdida de energía tanto para los electrones como para partículas cargadas pesadas, en ese sentido, el impulso y la transferencia de energía para partículas de masa semejante son aproximadamente equivalentes independientemente que la interacción sea consecuencia de una fuerza repulsiva o atractiva entre la partícula incidente y el electrón orbital. Por lo tanto, las trayectorias de los positrones en un absorbedor son similares a las de los electrones rápidos, la pérdida de energía específica y su alcance son aproximadamente los mismos para energías iniciales iguales. Pero a diferencia de los electrones rápidos, los positrones difieren significativamente en que cuando pierden toda su energía y se detienen se genera un proceso de aniquilación [28].

$$e^+e^- \rightarrow \gamma + \gamma$$

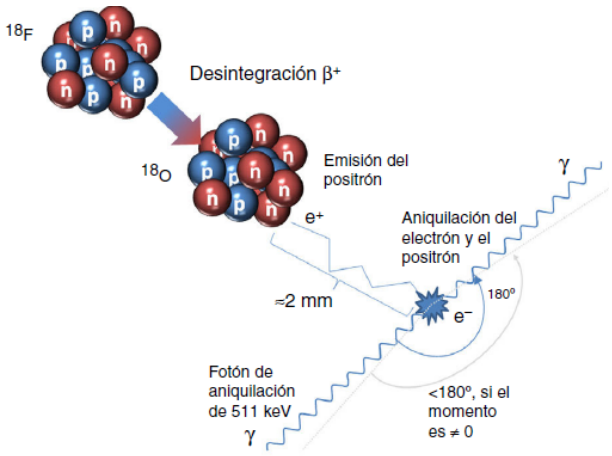



Figura 2.9: Representación esquemática de la reacción de aniquilación mutua entre un positrón y un electrón ordinario. Se emiten un par de fotones de aniquilación de 511 KeV, formando un ángulo de 180° entre sí. Obtenido de [30]

En dicho proceso desaparece la materia y en su lugar se crea radiación electromagnética, por conservación de energía-momento, no es posible crear un único fotón. De forma analítica; la creación de dos fotones debe conservar el momento lineal, entonces se requiere $p_i = p_f$ . Como para un fotón $p = h\nu/c$ , implica que $\nu_i = \nu_f$ . Además, la energía cinética

de las partículas es completamente nula, entonces la energía del fotón debe ser igual a $m_e c^2 = 0.511$ MeV. El resultado es que ambas partículas desaparecen simultáneamente, y la masa se convierte en dos fotones. Asimismo, no se necesita de algún otro núcleo o partícula para que se produzca la aniquilación. La emisión *"back to back"* se cumple solo cuando el sistema es estacionario, pero si las partículas se encuentran en movimiento como sucede realmente, los fotones de aniquilación se emiten en direcciones ligeramente alejadas de las ideales, quizás unas pocas décimas de grado [25].

$$\nu = \frac{m_e c^2}{h} \approx 1.235\,59 \times 10^{20}\,\text{Hz} \tag{2.15}$$

La ecuación (2.15) muestra la frecuencia que llevan los fotones de aniquilación, son ondas muy energéticas en forma de rayos gamma. El proceso más probable es la creación de dos fotones, con cantidades de movimiento iguales, pero de signo opuesto, aunque también es posible, pero mucho menos probable, la aniquilación con creación de tres (o más) fotones. El proceso descrito puede tener lugar directamente o a través de una etapa intermedia en la que el positrón y el electrón forman un positronio (Figura 2.10), en el cual las dos partículas se mueven alrededor de su centro de masa común. El positronio tiene una vida muy corta, alrededor de $10^{-10}$ s.

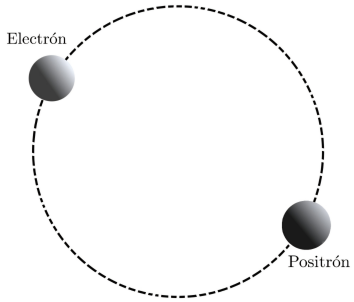



Figura 2.10: Positronio.

Los fotones de 0.511 MeV son muy penetrantes en comparación con el alcance del positrón y pueden conducir a la deposición de energía lejos de la trayectoria original del positrón.

### 2.3.3. Rayos gamma

Los procesos que conducen a la transferencia parcial o completa de la energía de rayos gamma, por ende desempeñan un papel importante en las mediciones de radiación, son tres tipos: efecto fotoeléctrico, dispersión de Compton y producción de pares. La interacción de los fotones con la materia contrasta drásticamente con las partículas cargadas analizadas anteriormente en este capítulo, que pierden velocidad gradualmente a través de interacciones continuas y simultáneas con muchos átomos absorbentes. Los fundamentos de los mecanismos de interacción de rayos gamma se presentan aquí.

Es fácil mostrar que un fotón con energía igual a $h\nu$ posee un momento de valor $h\nu/c$; en efecto, si se aplica la ecuación relativista que relaciona el momento y la energía de una partícula, $E = \sqrt{p^2c^2 + m^2c^4}$ , al caso del fotón, cuya masa es nula, se obtiene

$$E = pc = h\nu \tag{2.16}$$

El momento está concentrado en la dirección de propagación, por lo que, la ecuación (2.16) se puede escribir en forma vectorial [31]

$$\mathbf{p} = \frac{h\nu}{c}\widehat{\mathbf{k}} = \hbar\mathbf{k} \tag{2.17}$$

La longitud de la onda electromagnética es un resultado conocido $\lambda = c/\nu$. Se considera que se propaga en la dirección $\widehat{\mathbf{k}}$; entonces el vector de onda $\mathbf{k} = (2\pi/\lambda)\widehat{\mathbf{k}}$ tiene magnitud (número de onda) $k = 2\pi/\lambda$. La ecuación (2.17) coincide con lo establecido por la teoría electromagnética; el momento transportado por una onda plana de energía E es $\mathbf{p} = (E/c)\widehat{\mathbf{k}}$; con la diferencia de que fue derivada a partir de la noción de un fotón y no de la de onda, que es un fenómeno físico extenso y no puntual. El hecho de aplicar esta concepción fotónica de la luz, causa que desaparezcan graves dificultades teóricas en fenómenos físicos de la interacción de fotones con la materia [31].

El efecto fotoeléctrico se puede describir a partir de la teoría corpuscular, según la cual el electrón atómico absorberá un fotón de energía $h\nu$ y después saldrá de su órbita, venciendo la atracción del material. Durante este proceso realizará al menos cierto trabajo $W$ contra el material ($W$ es la llamada función de trabajo del metal), por lo que el electrón

será emitido con una energía máxima dada por la ecuación (2.18).

$$\frac{1}{2}mv^2 = h\nu - W \tag{2.18}$$

La teoría resuelve resultados paradójicos de acuerdo con los puntos de vista de las teorías clásicas.

- El número de electrones emitidos es proporcional al número de fotones disponibles.
- La energía máxima de los electrones depende de la frecuencia de los fotones incidentes.
- Para cada material existe una frecuencia característica de la radiación incidente.
- El efecto sólo se presenta para frecuencias mayores que $W/h$.

El otro fenómeno de interés es la interacción de una onda electromagnética monocromática incidiendo sobre un metal alcalino. Los átomos de un metal alcalino poseen un electrón débilmente ligado al núcleo, que en principio puede considerarse libre, entonces, el campo eléctrico de la onda incidente ejercerá una fuerza sobre el electrón, cediéndole un movimiento vibratorio con la misma frecuencia con la que viaja la onda; esta oscilación provoca que el electrón radíe con frecuencia equivalente a la de vibración. Como resultado la onda emitida por el electrón tiene la misma frecuencia que la onda incidente. Sin embargo, cuando los electrones absorben la energía $E$ del campo, absorben también un momento de valor $E/c$ en la dirección de la onda incidente; este momento hace que los electrones se desplacen a medida que vibran, por lo que la frecuencia de la onda monocromática que "observan" se reduce debido al efecto Doppler. La relación entre el momento absorbido y el efecto Doppler aumenta de forma lineal y los electrones tenderán a emitir frecuencias que decrecen paulatinamente [31].

Lo que se observa es que la onda electromagnética es dispersada en una dirección con una energía menor; en ningún caso se observa un espectro continuo de frecuencias. A esta interacción se le conoce como dispersión de Compton y para entender el resultado, basta con suponer que el proceso de dispersión es instantáneo y discreto. Esta posibilidad sugiere tratar cada acto de dispersión como una colisión elástica entre dos corpúsculos, el electrón

y el fotón. La colisión debe satisfacer las leyes relativistas de conservación de la energía y del momento.

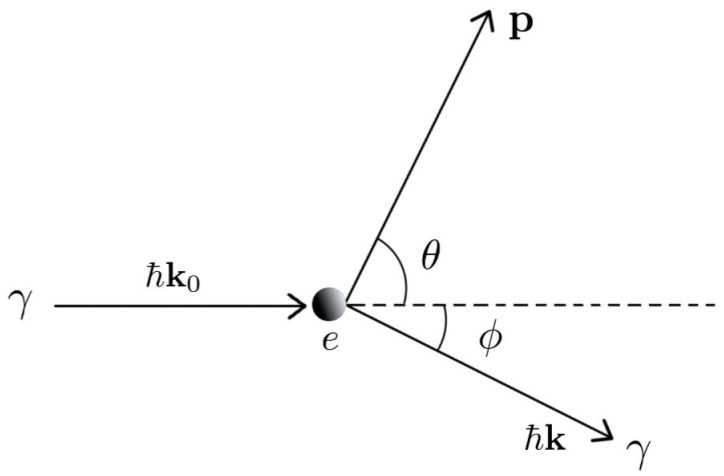



Figura 2.11: Esquema de la dispersión de Compton.

En la Figura 2.11 se detalla esquemáticamente, la colisión elástica entre el fotón de momento $\hbar\mathbf{k}_0$ y un electrón libre en reposo, el cual absorbe parte de la energía y sale con momento $\mathbf{p}$ y un ángulo $\phi$; el fotón, ahora con energía E y momento $\hbar\mathbf{k}$, sale en la dirección $\theta$. El sistema de ecuaciones de conservación es

$$\begin{aligned} \hbar\nu_0 + E_0 &= \hbar\nu + E \\ \hbar\mathbf{k}_0 + \mathbf{p}_0 &= \hbar\mathbf{k} + \mathbf{p} \end{aligned} \tag{2.19}$$

En principio el electrón está en reposo $E_0 = m_0c^2$ y $\mathbf{p}_0 = 0$, después de la colisión $p_{=}mv$ y $E = mc^2$, con la masa dada por $m = m_0\gamma$ ($\gamma$ representa el factor de Lorentz). La ecuación (2.19) se reescribe como

$$\begin{aligned} \hbar\nu - \hbar\nu &= mc^2 - m_0c^2 \\ \hbar\mathbf{k}_0 - \hbar\mathbf{k} &= mv \end{aligned} \tag{2.20}$$

Dejando de lado la solución trivial, donde el electrón absorbe toda la energía, se obtiene la expresión para el cambio en la longitud de onda del fotón dispersado

$$\Delta\lambda = \lambda_C(1 - \cos\theta) \tag{2.21}$$

La cantidad $\lambda_C = h/m_0c$ es un importante parámetro característico de cada partícula y

se le conoce como longitud de onda de Compton. La dispersión de Compton es significativa sólo con rayos X y $\gamma$ porque $\lambda_C$ de las partículas elementales es relativamente pequeña; para el electrón $\gamma_C = 2.4 \times 10^{-10}$ cm. Por otro lado, la ecuación (2.22) relaciona la transferencia de energía y el ángulo de dispersión para cualquier interacción dada.

$$E = \frac{E_0}{1 + \lambda_C \nu (1 - \cos\theta)} \tag{2.22}$$

Para terminar de describir completamente la dispersión de Compton es importante mencionar que existe una radiación primaria dispersada que no cambia su longitud de onda debida a la interacción con los electrones atómicos fuertemente ligados que oscilan alrededor de su posición de equilibrio. Recibe el nombre de dispersión de Thomson en honor al físico J. J. Thompson quien fue el primero en describirlo a través de la física clásica. La dispersión de Compton provoca a la aparición de un máximo secundario centrado en $\lambda > \lambda_0$, la separación entre estos dos máximos depende del ángulo en que se mide la radiación dispersada. En la Figura 2.12 se observa la distribución espectral de la radiación incidente [31].

En una colisión un fotón puede ceder a un electrón toda su energía (efecto fotoeléctrico) o sólo una parte (efecto Compton). Sin embargo, también es posible que un fotón se materialice en un electrón y un positrón, este proceso recibe el nombre de producción de pares.

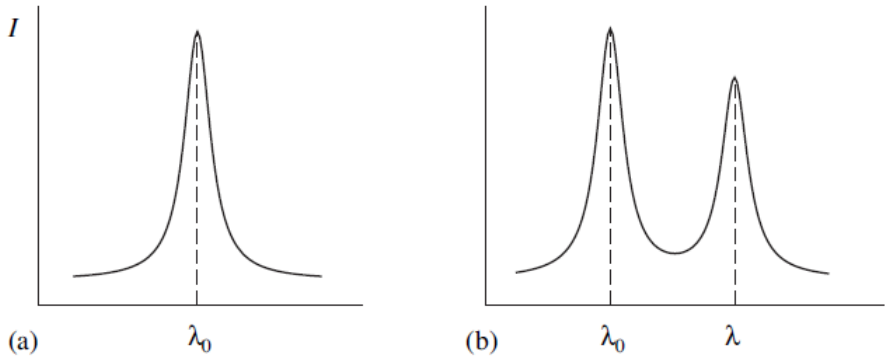



Figura 2.12: En (a) se muestra el espectro de la radiación incidente, mientras que (b) el primer máximo corresponde a la dispersión Thomson clásica por electrones ligados y el segundo se debe a la dispersión Compton por electrones libres. Obtenido de [31].

Si la energía de los rayos gamma supera el doble de la energía de la masa en reposo de

un electrón (1.022 MeV), el proceso de producción de pares es energéticamente posible. Con energías de rayos gamma que están sólo unos pocos cientos de keV por encima de este umbral, la probabilidad de producción de pares es pequeña, y crece a medida que la energía aumenta en el rango de MeV. La interacción debe tener lugar en el campo de Coulomb de un núcleo, en ese punto el fotón desaparece y es reemplazado por un par positrón-electrón (Figura 2.13). La producción de pares no viola el principio de conservación porque la suma de las cargas del electrón y del positrón es cero, al igual que la carga del fotón; la energía total, incluyendo la energía en reposo, del electrón y el positrón es igual a la energía del fotón; y el momento lineal se conserva con la ayuda del núcleo, que se lleva suficiente momento para que se produzca el proceso. De aquí el hecho que la producción de pares no pueda ocurrir en el vacío [23].

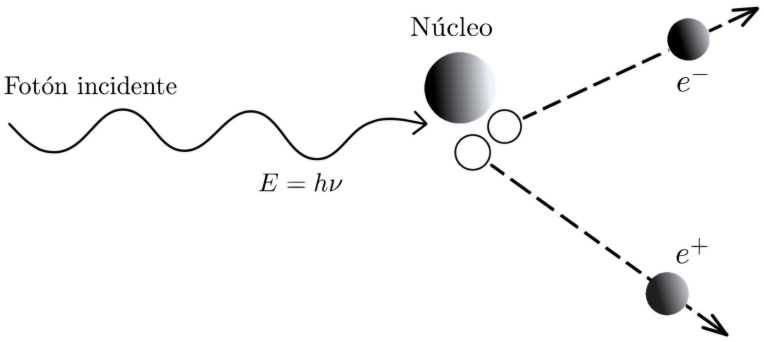



Figura 2.13: Un fotón lo suficientemente energético se materializa en un electrón y un positrón.

La importancia relativa de los tres procesos descritos anteriormente para diferentes materiales absorbentes con número atómico Z y energías $h\nu$ de los rayos gamma se ilustra en la Figura 2.14. Se definen tres áreas dentro de las cuales predominan la absorción fotoeléctrica, la dispersión Compton y la producción de pares.

Las colisiones fotoeléctricas son importantes solo para $h\nu$ pequeño y Z grande La producción de pares es de gran importancia solo para grande y Z grande. Las colisiones Compton predominan en todo el dominio de $h\nu$ intermedio, para todos los Z. Las cantidades $\tau$ y $\kappa$ toman relevancia cuando se describe la probabilidad de que un fotón atraviese un absorbente sin ningún tipo de interacción. En este caso se considera el producto de las probabilidades de supervivencia para cada tipo de interacción. La probabilidad de atrave-

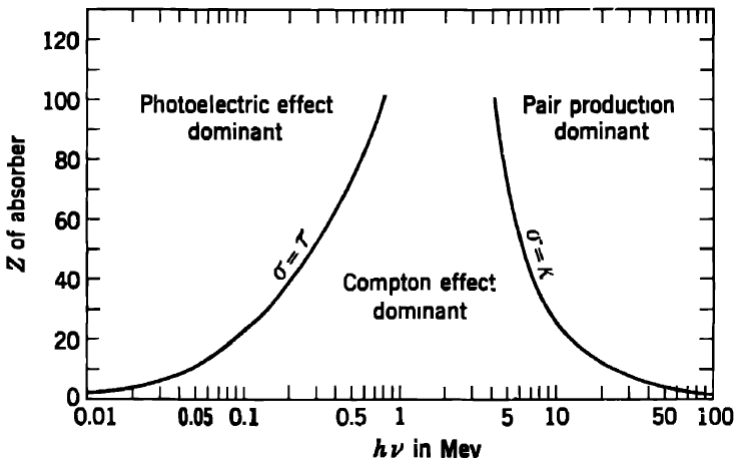



Figura 2.14: Se distinguen tres zonas para las cuales los fenómenos de interacción son más o menos relevantes. Tomado de [32].

sar un espesor x de absorbente sin una dispersión de Compton es simplemente $e^{-x\sigma}$, donde $\sigma$ es el coeficiente de atenuación lineal total para la dispersión de Compton. De manera similar, la probabilidad de que no haya interacción fotoeléctrica es $e^{-x\tau}$ , y de que no haya colisión de producción de pares es $e^{-x\kappa}$. Por lo tanto, un haz de rayos, colimado de intensidad inicial $I_0$ después de atravesar un espesor x de absorbente tendrá una intensidad residual I de fotones igual a

$$I = I_0 e^{-x\mu_0} \tag{2.23}$$

Donde $\mu_0 = \sigma + \tau + \kappa$ es el coeficiente de atenuación lineal total [32].

### 2.3.4. Efectos biológicos de las radiaciones

Las radiaciones ionizantes (rayos X, neutrones, protones, partículas $\alpha$, $\beta$ y rayos $\gamma$) producen lesiones en los tejidos directamente o por reacciones secundarias. La probabilidad de daño esta relacionada con el incremento de dosis de radiación y no todos los tejidos o células responden a la radiación de igual forma, por ejemplo, las células reproductoras son más sensibles que las células nerviosas. Entre los daños que se pueden presentar, destacan las roturas o alteración en la cadena de azucares y bases, la aparición de cromosomas anómalos y de mutaciones [33]. El conocimiento de factores radiobiológicos es fundamental para la comprensión de los efectos positivos de la radiación y los potenciales efectos perjudiciales de la exposición a bajas dosis de radiación, el estudio de la radiobiología pretende establecer una función matemática entre la dosis de radiación y la respuesta [34].

La irradiación de un sistema biológico genera una sucesión de procesos continuos que se pueden dividir en una escala temporal, en general se habla de tres fases; la fase física química y biológica. En la Figura 2.15 se describen las fases y los intervalos de tiempo en el cual actual cada una.

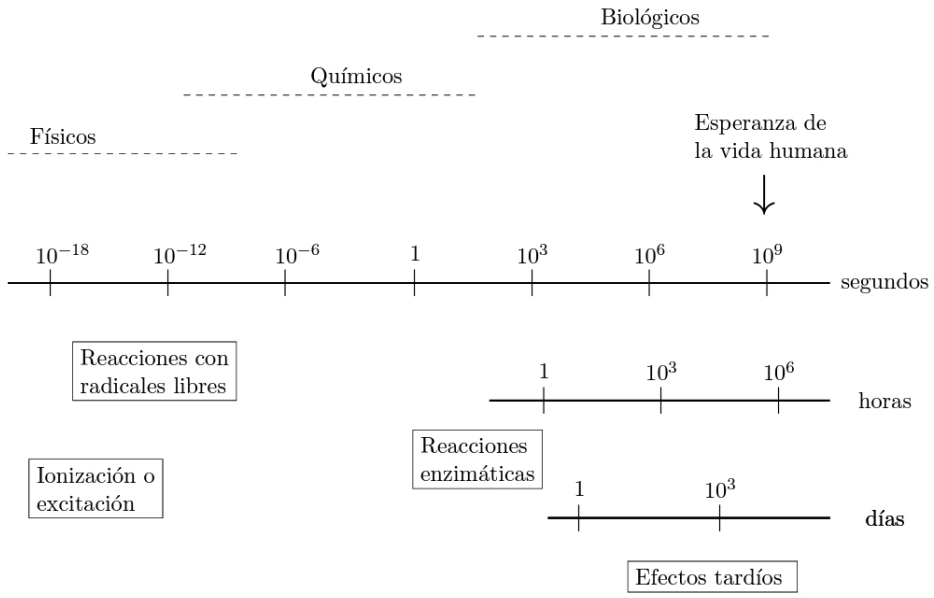



Figura 2.15: Escalas de tiempo.

1. Fase física: la interacción entre los átomos de un tejido y las partículas cargadas son principalmente por mecanismos de ionización y excitación. Aproximadamente un electrón de alta energía tarda unos $10^{-18}$ s en atravesar una molécula de ADN Una dosis absorbida de 1 Gy produce $10^5$ ionizaciones en un volumen celular típico unas de 10 $\mu$m de diámetro.

2. Fase Química: los átomos que recibieron la radiación reaccionan químicamente entre si y con otros componentes. Los enlaces químicos provocan la aparición de radicales libres que son altamente reactivos. Estos radicales logran el equilibrio electrónico en tiempos del orden de 1 ms tras la irradiación.

3. Fase Biológica: las reacciones enzimáticas se presentan poco tiempo después y actúan sobre el daño químico residual, de modo que la mayoría de las lesiones radioinducidas

son reparadas con éxito. Sin embargo, las lesiones complejas no pueden ser reparadas lo que conduce a la muerte celular. Los efectos agudos se observan en las primeras semanas o meses después de la irradiación. Las reacciones tardías como fibrosis o tumores radioiducidos pueden aparecer varios años después de la exposición.

La interacción de partículas ionizantes con organismos biológicos consiste principalmente en colisiones con los electrones del medio. Dependiendo de la energía transmitida al electrón, la molécula sufre ionización, excitación o ganancia de energía térmica. Esta última no tienen consecuencias biológicas importantes dado que serían necesarias dosis muy altas, del orden de 10 Gy para aumentar la temperatura del medio unos pocos grados. En cambio, las ionizaciones y excitaciones representan un incremento considerable de la energía interna de la molécula, lo que compromete su estabilidad. Se dice que la modificación del sistema es por acción directa de la energía cedida por parte de las partículas (efecto directo) [35] .

Por ejemplo, un electrón de 1 MeV que se mueve rápidamente por el medio, en un inicio depositará muy poca energía (la distancia promedio entre los sitios de depósito es de unos 100 nm). A medida que reduce su velocidad y energía, interacciona más con los electrones orbitales del medio provocando desviaciones en su trayectoria inicial y tiende a formar grupos de ionizaciones, de un tamaño de unos pocos nanómetros. Los principales efectos de la radiación son causados fundamentalmente por el daño producido por estas zonas [36].

La ineficacia letal de la mayoría de las ionizaciones se debe fundamentalmente a tres factores: el pequeño número de ionizaciones que se producen lo suficientemente cerca del ADN como para dañarlo, los procesos de reparación celular y los procesos de limpieza o barrido de los radicales libres. Considerando que una célula puede contener $10^{13}$ moléculas de agua y $10^8$ moléculas de otro tipo, la proporción de moléculas que sufren una ionización es muy pequeña (aproximadamente 1 Gy=1J/Kg de dosis absorbida genera $10^5$ ionizaciones en una célula) [36]. Por lo tanto, es necesario considerar que los sistemas biológicos son sistemas esencialmente acuosos, de modo que la energía absorbida en un volumen de agua generará radicales libres, dando lugar a los mecanismos secundarios de daño (efectos indirectos) [35].

Por lo anterior, la irradiación del agua representa la interacción principal de la radiación

en tejido biológico. Cuando el agua es irradiada, se ioniza y posteriormente aparecen un par de iones, como se muestra en la Figura 2.16. A este proceso se le conoce como radiólisis del agua.

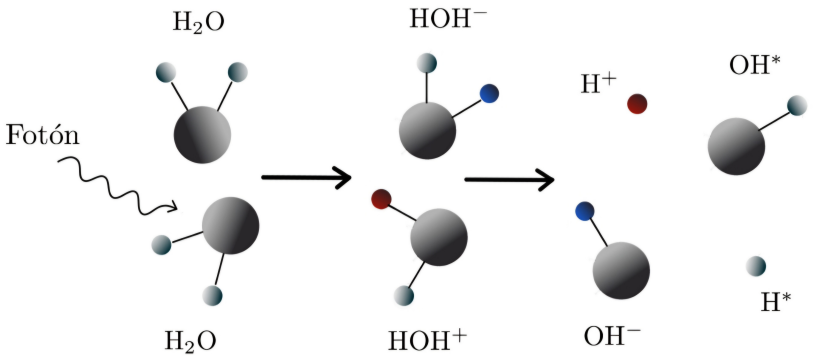



Figura 2.16: Radiólisis del agua.

El resultado final de la radiólisis del agua es la formación de un par de iones, $H^+$ y $OH^-$, y dos radicales libres (moléculas sin carga que contiene un electrón desapareado en su última capa), $H^*$ y $OH^*$. Los iones se pueden recombinar y, por consiguiente, no ocurrirá ningún daño biológico. No obstante, los radicales son muy reactivos e inestables con una vida media biológica del orden de microsegundos. Sin embargo, antes de desintegrarse, se difunden a través del organismo, llevando un exceso de energía, lo que da lugar a interaccionar en una ubicación distinta a su aparición, la energía que transporta sirve para romper enlaces y producir lesiones puntuales.

Para esquematizar las acciones directas e indirectas de la radiación, se muestra la estructura del ADN en la Figura 2.17. En la acción directa, un fotón es absorbido liberando un electrón secundario que interactúa con el ADN para producir un efecto. En la acción indirecta, el electrón secundario interactúa, con una molécula de agua para producir un radical hidroxilo ($OH^*$), que al interaccionar con las células daña principalmente al ADN. La doble hélice de ADN tiene un diámetro de aproximadamente 2 nm por lo que se estima que los radicales libres producidos en un cilindro con un diámetro de 4 nm pueden afectar la estructura del ADN [37].

A diferencia de los rayos X y rayos gamma, los neutrones no interactúan con los elec-

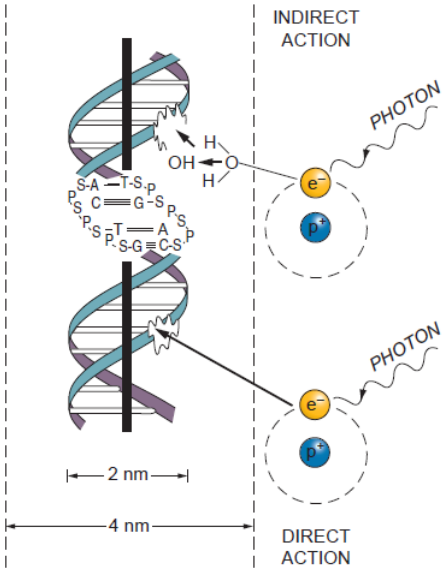



Figura 2.17: Acción directa e indirecta de la radiación. S, azúcar; P, fósforo; A, adenina; T, timina; G, guanina; C, citosina. Obtenida de [37].

trones orbitales, sino con los núcleos de los átomos que forman el tejido, después de la interacción se generan protones de retroceso y el neutrón es desviado de su dirección original con una energía menor. Para los rayos X y $\gamma$, la acción indirecta es dominante, mientras que para los neutrones o partículas cargadas pesadas la acción directa asume mayor importancia [37].

Hasta ahora se propone que el resultado de la interacción entre radiación ionizante y material biológico sea la modificación y daño celular. En ese caso, se habla de efectos "determinísticos" cuando ha habido una pérdida de función tisular, resultado de la muerte celular. El número de células afectadas aumenta rápidamente con la dosis, y el daño de la función tisular se hace evidente por encima de una dosis umbral, la cual es específica para cada tejido [38]. La probabilidad de producir daños será cero a dosis pequeñas, pero por encima de un umbral aumentará rápidamente. El resultado será muy diferente si en vez de producir la muerte de la célula irradiada, esta sobrevive con una alteración en su genoma, la probabilidad de que se produzca el daño es función de la dosis, mientras que la severidad de este es independiente de la dosis, y no tienen umbral. Estos efectos se denominan "estocásticos", por la naturaleza aleatoria o estadística [35].

Un tejido u órgano puede tolerar un porcentaje de radiación, y está en función de los

mecanismos de reparación de los daños celulares, del tipo de radiación, de la dosis, y de la radiosensibilidad del tejido. Estos factores explican el tiempo en que se desarrollan los cambios en el organismo: desde unos minutos hasta décadas [39]. Por ejemplo, cuando la mayor parte del pulmón es irradiado se puede producir neumonitis, semanas o meses después de la exposición puede producirse fibrosis pulmonar. También dosis altas administradas en áreas pequeñas pueden desarrollar fibrosis [35] . Los mecanismos eficaces de reparación de los daños celulares son responsables de la aparición de los efectos biológicos.

En 1906, Bergonie y Tribondeau, observaron que la radiosensibilidad era una función del estado metabólico del tejido que se irradiaba y formularon una teoría. La ley de Bergonie y Tribondeau establece que la radiosensibilidad de los tejidos vivos varía con la madurez y el metabolismo de sus células, lo que explica por qué un feto es más sensible a la exposición de la radiación que un adulto maduro.

- Las células madre son radiosensibles.
- Las células maduras son radiosensibles.
- Los tejidos y los órganos más jóvenes son radiosensibles.
- Los tejidos con una actividad metabólica elevada son radiosensibles.
- Una gran tasa de proliferación de células y una gran tasa de crecimiento de tejidos originan un incremento de la radiosensibilidad.

La respuesta post irradiación de algún tejido está determinada principalmente por la cantidad de energía aplicada por unidad de masa (1 Gy). Sin embargo, varios factores físicos afectan al grado de respuesta a la radiación porque aún bajo condiciones controladas, cuando se administra la misma cantidad de dosis a especímenes iguales no siempre tienen la misma repercusión.

Se define a la transferencia lineal de energía (LET, *linear energy transfer*) como la relación entre la energía de la radiación ionizante y el tejido blando al que se transfiere y se expresa en unidades de kiloelectronvoltios de energía transferida por micrómetro de longitud de traza en tejido blando (keV$\mu$m).

Mientras que la capacidad de producir daño biológico se describe cuantitativamente como eficacia biológica relativa (RBE, *relative biologic effectiveness*). Es una medida que incrementa a medida que la LET de la radiación también lo hace.

$$RBE = \frac{Dosis\ de\ radiación\ estándar\ necesaria\ para\ producir\ un\ efecto}{Dosis\ de\ radiación\ estudiada\ necesaria\ para\ producir\ el\ mismo\ efecto}$$

La Tabla 2.3 muestra los valores de LET y RBE de las principales radiaciones ionizantes.

Tabla 2.3: LET y RBE de los diferentes tipos de radiación.

| **Tipo de radiación** | **LET (keV/$\mu$m)** | **RBE** |
|---|---|---|
| Rayos X de 25 M | 0.2 | 0.8 |
| Rayos gamma de $^{60}Co$ | 0.3 | 0.9 |
| Electrones de 1 MeV | 0.3 | 0.9 |
| Rayos X de diagnostico | 3 | 1 |
| Protones de 10 MeV | 4 | 5 |
| Neutrones rápidos | 50 | 10 |
| Particulas alfa de 5 MeV | 100 | 20 |
| Neutones pesados | 1000 | 30 |

Finalmente, los acontecimientos consecuentes a la exposición a un alto nivel de radiación y que conducen a la muerte en días o semanas se denomina síndrome de radiación aguda, son dependientes de la dosis y siguen respuestas clínicas diferentes. Estos síndromes son la muerte hematológica, la muerte gastrointestinal (GI) y la muerte del sistema nervioso central (SNC). La muerte del SNC requiere dosis de radiación que excedan los 50 Gy y conduce a la muerte al cabo de unas horas. La muerte hematológica y GI se producen bajo exposiciones inferiores y requieren un período de tiempo más largo para causar la muerte.

### 2.3.5. Principios de un contador de pozo: Cámara de ionización

Este tipo de detectores responden a la radiación por medio de corrientes eléctricas inducidas por ionización, los principios básicos se ilustran en la Figura 2.18. Un volumen de gas se concentra entre dos electrodos que tienen una diferencia de voltaje y, por lo tanto, un campo eléctrico entre ellos.

$$E(r) = \frac{V}{r \ln b/a} \tag{2.24}$$

El cátodo y ánodo se muestran como placas paralelas, pero usualmente tienen geometría cilíndrica concéntrica. La ecuación (2.24) describe la dependencia del campo eléctrico con el radio, $a$ es el radio interno correspondiente al ánodo y $b$ el radio externo del cátodo [40]. En circunstancias normales, el gas funciona como aislante y no fluye corriente eléctrica entre los electrodos. Sin embargo, la radiación que pasa a través del gas provoca ionización. El uso de estos detectores en medicina nuclear es limitado porque son deficientes en la detección de rayos X y rayos $\gamma$, no obstante, son importantes para la medición de radiaciones no penetrantes de tipo partícula [25].

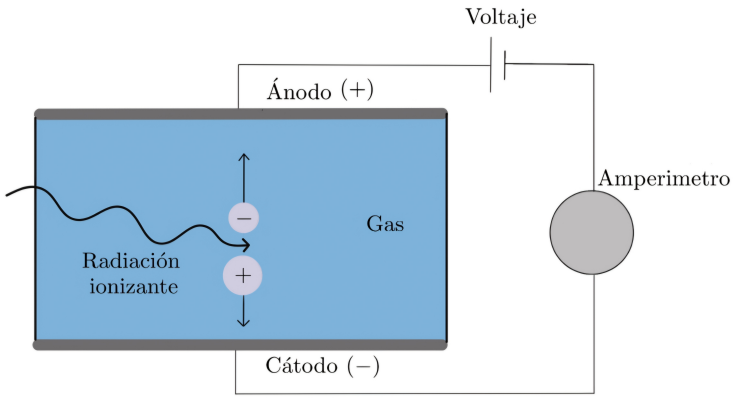



Figura 2.18: La carga eléctrica liberada por la radiación ionizante es recogida por electrodos positivos (ánodo) y negativos (cátodo).

Para lograr la máxima eficiencia de funcionamiento, el voltaje entre los electrodos debe ser suficiente para garantizar la recolección completa de iones y electrones producidos por la radiación dentro de la cámara. Si el voltaje es demasiado bajo, algunos iones y electrones simplemente se recombinan entre sí sin contribuir al flujo de corriente eléctrica.

La partícula debe transferir una cantidad de energía igual a la energía de ionización de la molécula de gas para permitir que se produzca el proceso de ionización. En los gases de interés para este tipo de detectores, la energía de ionización para las capas de electrones débilmente ligados es de $10^{-25}$ eV. Existen mecanismos por los cuales la partícula incidente puede perder energía dentro del gas y no crear iones, por ejemplo, los procesos de excitación, en los que un electrón puede ser elevado a un estado de unión más alto en la molécula sin ser eliminado por completo. Se define el valor W como la energía promedio perdida por la partícula incidente por cada par de iones formados y es mayor que la energía de ionización. Intuitivamente el valor W debe ser una función de la especie de gas

involucrado, el tipo de radiación y su energía. Sin embargo, las observaciones empíricas muestran que no es una función fuerte de ninguna de estas variables y es un parámetro notablemente constante para muchos gases y diferentes tipos de radiación [28].

Por ejemplo, la energía gastada en producir un único evento de ionización en el aire es de aproximadamente 34 eV. Por lo tanto, una partícula $\beta$ de 1 MeV, si se detiene por completo dentro del gas, provoca aproximadamente $(10^6/34) \approx 3 \times 10^4$ ionizaciones en el aire y libera una cantidad total de carga eléctrica de solo aproximadamente $3 \times 10^{-15}$ C, lo cual muestra que la cantidad de carga eléctrica liberada por un único evento de ionización es muy pequeña. Suponiendo que W es constante para un tipo dado de radiación, la energía depositada será proporcional al número de pares iónicos formados y puede determinarse si se realiza una medición correspondiente del número de pares iónicos [25].

Un detector de esta naturaleza provee velocidad y precisión en la medición y preparación de dosis en medicina nuclear de manera fiable y eficaz. La cámara de ionización, de tipo pozo presurizado, está diseñada para medir dosis altas, alrededor de los 6 Ci (250 GBq) con alta precisión [41].

## 2.4. $^{18}$F-FDG

### 2.4.1. Síntesis

El flúor es un gas diatómico muy reactivo que se combina directamente con todos los elementos, a excepción del oxígeno y los gases nobles más livianos, a temperaturas normales o elevadas. También reacciona con numerosos compuestos, particularmente con los orgánicos, transformándolos en fluoruros. La energía de disociación es de 37.7 $\pm$0.2 Kcal/mol, un valor menor comparado con el de otros halógenos; la justificación de este hecho reside en el efecto de la repulsión entre los electrones no ligantes. Por ejemplo, en el caso de los otros halógenos, este efecto es menos importante, ya que las longitudes de los respectivos enlaces son mayores y, por otro lado, los electrones que constituyen las capas internas están más fuertemente ligadas a los núcleos [42]. Su potencial de ionización es de 401 k cal/átomo-g, combinado con su energía de disociación, llevan a un valor de la energía de formación del ion gaseoso, $F^+$, de 420 kcal/átomo-g, un valor alto comparado con el del $Cl^+$, $Br^+$ y $I^+$ de 327, 301 y 268 kcal/átomo-g respectivamente.

La electronegatividad está en función de la carga efectiva y del tamaño del núcleo. De modo que cuanto mayor sea la carga nuclear efectiva y menor el tamaño, mayor será el valor de la electronegatividad. En este sentido, cuando decrece el valor de la electronegatividad, mayor es el carácter metálico de un elemento. La diferencia de los valores de electronegatividad entre dos elementos ayuda a diferenciar el tipo de enlace involucrado entre ellos. El flúor (de carácter no metalico) es extremadamente electronegativo; en la escala de Pauling recibe un valor de 4 y exhibe energías de enlace carbono-flúor muy altas (486 kJ mol$^{-1}$ frente a 415 kJ mol$^{-1}$ para el C-H y 332 kJ mol$^{-1}$para el C-Cl). Tiene la capacidad de subsistir dentro de una molécula produciendo cambios en las propiedades fisicoquímicas y biológicas. En algunos casos, la substitución con el flúor produce un derivado con propiedades farmacológicas aumentadas. Con relación a lo anterior, el enlace carbono-flúor (C-F) es considerado como un reemplazo isostérico del hidrógeno, las diferencias en electronegatividades y la capacidad de enlace al hidrógeno se asemeja más a una sustitución por un grupo hidroxilo.

Actualmente, la síntesis del radiofármaco, se obtiene vía irradiación del agua enriquecida con Oxígeno-18, con la ayuda de un ciclotrón empleando la reacción nuclear $^{18}$O(p,n)$^{18}$F. Esta es la forma más efectiva y conveniente de producción del $^{18}$F en grandes cantidades (35– 70 GBq). La Tabla 2.4 contiene las reacciones comunes para producir el isótopo.

Tabla 2.4: Reacciones de producción, abundancia natural y umbrales de energía del $^{18}$F.

| **Producto** | **Modo de decaimiento** | **Reacción común de producción** | **Abundancia natural (%)** | **Umbral de energía$^{\dagger}$ ( MeV)** |
|---|---|---|---|---|
| $^{18}$F | $\beta^+$, CE | $^{18}$O(p,n)$^{18}$F | 0.20 | 2.57 |
| | | $^{20}$Ne(d,$\alpha$)$^{18}$F | 90.5 | 0 |

$^{\dagger}$ Energía mínima requerida para que la reacción ocurra.

El proceso que se sigue una vez que se tiene al $^{18}$F consiste en dos reacciones químicas: i) $^{18}$F-radiofluoración nucleofílica y ii) una hidrólisis catalizada por ácido. La primera reacción incorpora al $^{18}$F-flúor dentro de una molécula precursora con un grupo saliente en la posición donde el radioisótopo es deseado que se localice al término de la reacción. Con base en esto, se utiliza la 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-Otrifluorometanosulfonilo-$\beta$-D-manopiranosa,

la cual se disuelve en acetonitrilo anhidro y se pone a reaccionar con el complejo fluorado, provocando que el anion $^{18}$F desplace al grupo del triflato del carbono-2, rompiendo un enlace carbono-oxígeno para dar lugar a un nuevo enlace carbón-flúor (C-$^{18}$F). En este proceso se produce la 2-$^{18}$F-flúor-2-desoxi-1,3,4,6-tetra-Oacetil-$\beta$-D-manopiranosa; en la segunda reacción, la hidrólisis ácida de los grupos acetilos genera los grupos hidroxilos libres en la $^{18}$F-FDG. El proceso incluye una destilación azeotrópica y varios pasos de purificación. En la Figura 2.19 se muestra la diferencia entre la molécula de glucosa y de $^{18}$F-FDG [43].

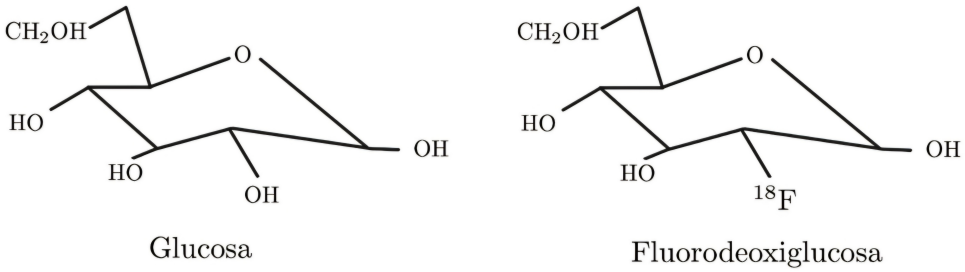



Figura 2.19: Diferencia esquemática entre la molécula de la glucosa y la fluorodeoxiglucosa.

La incorporación de flúor en fármacos aumenta la eficacia terapéutica y esta afirmación se basa en varias consideraciones.

- Después del hidrogeno, el flúor es el segundo elemento con un radio de Van der Waals corto de 1.35 10 Å, mientras que el hidrogeno tiene un radio de 1.2 10 Å. Esta diferencia es suficiente para que el flúor imite al hidrógeno respecto a los requisitos estéricos en los sitios receptores de enzimas.

- El fuerte efecto inductivo de atracción de electrones del flúor puede influir significativamente en la reactividad y estabilidad de los grupos funcionales y en la reactividad de los centros de reacción vecinos.

- La sustitución de hidrógeno por flúor en o cerca de un sitio reactivo con frecuencia causa inhibición del metabolismo debido a la alta energía de enlace C-F. El promedio de energía de disociación para el enlace C-F es de 485 kJ mol$^{-1}$ (116 kcal mol$^{-1}$). Para otro tipo de enlaces el promedio es más pequeño: C-H, 413 (98.8); C-O, 358 (85.5); C-C, 346 (82.6); C-Cl, 339 (81); C-Br, 284.5 (68); C-I, 213 (51) [44].

- La presencia de flúor en lugar de hidrógeno bloquea una reacción bioquímica esencial [45].

### 2.4.2. Metabolismo

El metabolismo es la interconversión de compuestos químicos en el cuerpo y dentro del esquema del cuerpo humano todos los tejidos requieren de una cantidad de glucosa. En el cerebro, el requerimiento es considerable, e incluso en ayuno prolongado el cerebro no puede satisfacer más de alrededor de 20 % de sus necesidades de energía a partir de la descomposición de grasas para obtener energía [46]. La glucosa es el principal sustrato energético de la célula y para su ingreso requiere una proteína transportadora en la membrana celular, debido a que esta no difunde a través de la bicapa lipídica. Se han descrito dos sistemas de transporte de glucosa y de otros monosacáridos: los transportadores de sodio y glucosa llamados SGLT (*sodium-glucose transporters*) y los transportadores de glucosa llamados GLUT (*glucose transporters*), estos últimos enumerados desde GLUT 1 hasta GLUT 13, siendo GLUT 1 y GLUT 3 los transportadores principales en el pulmón, especialmente en las células epiteliales y endoteliales [47].

En el caso de la molécula de glucosa debido a la polaridad y a su carga tiene problemas para atravesar la membrana plasmática por simple difusión, por lo que requieren ayuda de las proteínas trasportadoras para cruzar la membrana de manera eficiente a través de la membrana celular [48]. En la Tabla 2.5, se muestra la expresión de los trasportadores de glucosa GLUT en órganos y tejidos [49].

Las células utilizan a la glucólisis como mecanismo para obtener energía de los nutrientes, este proceso tiene lugar en el citosol. La glucosa entra a la glucólisis por medio de fosforilación hacia glucosa-6-fosfato, catalizada por la hexoquinasa, usando ATP como el donador de fosfato. En condiciones fisiológicas, la fosforilación de glucosa hacia glucosa-6-fosfato puede considerarse irreversible.

La $^{18}$F- FDG es transportada a las células por los GLUT en paralelo con la glucosa, y es fosforilada por la hexoquinasa, dando lugar a la $^{18}$FFDG-6-fosfato (Figura 2.20). En este punto el comportamiento difiere ya que la segunda enzima de la vía glicolítica no puede actuar sobre la $^{18}$F- FDG-6-fosfato por la falta del grupo –OH. En la mayoría de

Tabla 2.5: Localización de los transportadores GLUT en diferentes tejidos.

| **Transportador** | **Localización (tejido)** |
|---|---|
| GLUT 1 | Todos los tejidos (cerebro, placenta, riñones) |
| GLUT 2 | Hígado, islote pancreático |
| GLUT 3 | Cerebro |
| GLUT 4 (activado por insulina) | Músculo esquelético, corazón y tejido adiposo |
| GLUT 5 | Intestino, testículos, riñón y eritrocitos |
| GLUT 6 | Bazo, leucocitos, cerebro |
| GLUT 7 | Hígado |
| GLUT 8 | Testículos y cerebro |
| GLUT 9 | Hígado y riñón, pulmones |
| GLUT 10 | Hígado y páncreas |
| GLUT 11, GLUT 10 | Corazón y músculo esquelético |
| GLUT 12, GLUT 8 | Corazón y próstata |

los tejidos es muy escasa la fosfatasa que podría revertir la fosforilación, de esta manera la $^{18}$F-FDG-6-fosfato queda atrapada en el citoplasma de la célula (normal o patológica) y se comporta como un sustrato metabólico, donde su captación y retención en un tejido u órgano, variará en función del grado de glucólisis del sitio.

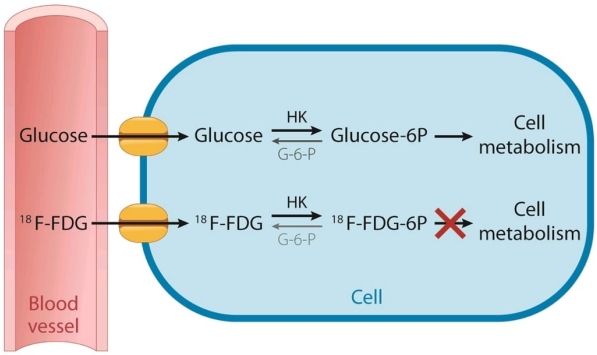



Figura 2.20: Captación y metabolismo celular de la glucosa y $^{18}$F-FDG. Tanto la glucosa como la $^{18}$F-FDG entran en las células a través de las proteínas transportadoras de glucosa. Obtenido de [50]

Las células dañadas tienen un metabolismo alterado comparándolas con las células normales; es decir utilizan más glucosa que la célula normal. Por ejemplo, el mecanismo subyacente y las razones que explican la elevación del metabolismo de la glucosa en células cancerígenas son multifactoriales. Estos factores incluyen, pero no se limitan a componentes del tumor y alteraciones bioquímicas. La alta tasa de proliferación celular y la elevada síntesis de proteínas y ADN, requieren un aumento de la glucólisis que se traduce en una

alta captación de glucosa. La acumulación de la FDG en células dañadas se ve afectada, entre otros factores, por el flujo sanguíneo tumoral, la actividad de los transportadores de glucosa y hexoquinasa, y por el consumo celular propio de glucosa, por eso la captación no es la misma.

La capacidad glucolítica de un tejido u órgano que ha sufrido lesiones tiene habitualmente una relación lineal con su grado de malignidad. La $^{18}$F- FDG comportándose de manera similar a la glucosa será captada en mayor proporción en las células dañadas; pero al no poder continuar con la glucólisis ni poder recorrer el camino inverso desfosforilándose, quedará atrapada en el citoplasma de la célula. Su nivel de captación es un índice del grado de malignidad [51].

### 2.4.3. Aplicaciones

Aunque entre el 85 y 90 % de los usos de la $^{18}$F-FDG están relacionados con enfermedades oncológicas, este radiofármaco no actúa como un marcador de proliferación celular neoplásica, sino como un indicador del metabolismo glucídico característico de estas células. El uso de la FDG en oncología se basa precisamente en el mayor consumo de glucosa que presentan los tejidos tumorales. Se presume que la célula tumoral prefiere el metabolismo anaeróbico por la velocidad significativamente superior de la fermentación frente al catabolismo oxidativo [52].

La tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) $^{18}$F-FDG es una técnica de imagen molecular altamente sensible que permite evaluar procesos metabólicos en tiempo real. Esta tecnología combina la capacidad de la FDG para marcar el metabolismo de la glucosa con la sensibilidad del PET para detectar la distribución espacial de radiotrazadores en el cuerpo. Los estudios PET con FDG ha demostrado gran utilidad en el diagnóstico, estadificación, evaluación de recurrencias y en el tratamiento de un número importante de patologías oncológicas. Asimismo, ha significado un cambio en el manejo en un porcentaje importante de pacientes, se beneficia sobre todo el costo-efectividad para el paciente, debido a que se evitan cirugías y tratamientos innecesarios en pacientes con enfermedades muy avanzadas, permitiendo optimizar las terapias de alto costo [53]. Durante la última década, numerosos estudios con desoxiglucosa marcada con flúor-18 y escáneres PET especializados han demostrado cómo la medición de la acumulación de $^{18}$F-FDG por

lesiones cancerosas puede ayudar en la solución de muchos problemas en el cuidado de pacientes con cáncer [54].

La PET permite el estudio de la función biológica durante la presencia de una enfermedad, a diferencia de la resonancia magnética (MRI) y la tomografía computarizada (TC), que su enfoque es más adecuado para estudiar los cambios morfológicos de un cuerpo. Básicamente para obtener imágenes PET, se administran radiofármacos marcados con radioisótopos emisores de positrones, como $^{11}$C y $^{18}$F. El proceso de desintegración por emisión de positrones se caracteriza por la conversión de un protón en un neutrón con emisión de un positrón, la antipartícula con carga positiva del electrón, y un neutrino, una partícula sin carga y casi sin masa que no interactúa con la materia. Cuando un positrón emitido se une con un electrón cercano en un evento de aniquilación, se produce un par de rayos gamma, cada uno con una energía de 511 keV, que viajan en direcciones opuestas (Figura 2.21). Los escáneres PET están equipados con detectores de rayos gamma para detectar estos pares de fotones cuando chocan con detectores opuestos aproximadamente al mismo tiempo. La ventana de tiempo de resolución de coincidencia entre detectores es típicamente de $5 \times 10^{-9}$ s, aunque los nuevos equipos PET de última generación que utilizan circuitos de coincidencia de tiempo de vuelo tienen una resolución de tiempo cercana a los $500 \times 10^{-12}$ s [55].

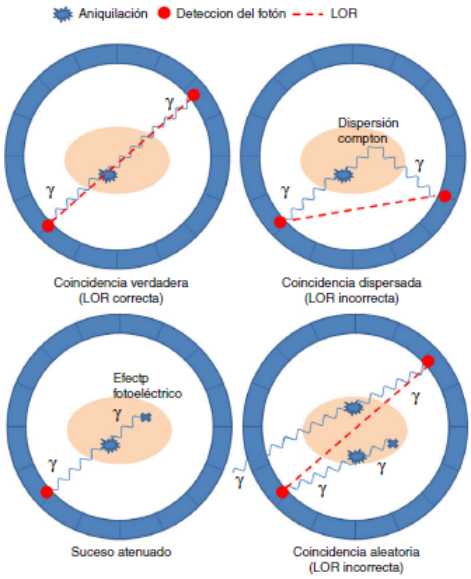



Figura 2.21: Los pares de fotones de aniquilación que salen del cuerpo humano y se detectan en coincidencia, pero, cuando se detectan pueden tener diferentes tipos de coincidencias. Obtenido de [56]

Cuando se detectan dos fotones en detectores opuestos dentro de la ventana de tiempo de coincidencia, se registra un evento de coincidencia y se supone que la aniquilación de positrones ocurrió en algún lugar a lo largo de la línea de respuesta (LOR por sus siglas en ingles) que conecta los dos detectores. Sin embargo, los eventos de aniquilación no siempre generan un evento de coincidencia detectable, ya sea porque uno de los dos rayos gamma es absorbido o porque simplemente no es detectado, aproximadamente el 97 % de estos fotones individuales son eliminados por la ventana de coincidencia. Durante la obtención de imágenes PET se producen procesos aleatorios o de dispersión que provocan que el evento de coincidencia se asigne al LOR incorrecto como se muestra en la Figura 2.21, lo que distorsiona la verdadera distribución de actividad dentro del campo de visión. Por lo tanto, se emplean varios algoritmos y técnicas durante el procesamiento de datos para corregir los datos aleatorios y de dispersión [57].

La acumulación de FDG en el cuerpo, en estado normal, puede ser variable. La actividad más intensa se presenta en el cerebro, seguido del músculo miocárdico, riñón y vejiga, debido a que la FDG se excreta a través de los riñones. Por otro lado, en el hígado, bazo y el flujo óseo la actividad es moderadamente intensa (Figura 2.22). La acumulación de FDG en otros órganos y tejidos de fondo es variable [58].



Figura 2.22: La distribución de FDG dentro de un individuo normal. Obtenida de [56]

# Capítulo 3

# Método y materiales

## 3.1. Reproducción y selección de los murinos

Los murinos comenzaron a reproducirse después de alcanzar la madurez sexual. En general, las hembras alcanzan esta madurez entre los 30 y 40 días de edad, mientras que los machos lo hacen entre los 40 y 60 días. Dentro del bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México se asignó un macho a dos hembras y se resguardaron en cajas aisladas preparadas con acerrin y algodón. El periodo de gestación duro aproximadamente 15 días.

Del total de ratones nacidos, se utilizaron diez machos de la cepa CD1, no hubo criterios para su selección. Los ratones se criaron bajo condiciones controladas de temperatura (18-21 °C), humedad relativa (50 %) y un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas, con alimentación ad libitum basada en una dieta estándar (Rodent Laboratory Chow 5001 de Purina). A las 12 semanas de edad, y con un peso superior a 20 gramos, los ratones se dividieron aleatoriamente en dos grupos de n=5. Un grupo fue tratado con bleomicina de acuerdo con los objetivos del estudio y en conformidad con la Norma Oficial Mexicana 062-ZOO-199 y NOM-033-SAG/ZOO-2014.

## 3.2. Inducción de la FPI

### 3.2.1. Grupo control (GC)

Este grupo no fue intervenido de ninguna forma, permaneció en las condiciones anteriormente descritas hasta la semana 22 de edad donde fueron sacrificados post administración de $^{18}$F-FDG para medir la actividad en los tejidos de interés.

### 3.2.2. Grupo experimental (GE)

Para inducir la fibrosis pulmonar, se administró a este grupo una dosis de bleomicina durante cinco días, a partir de la semana 12 de edad, mediante inyecciones en la cavidad peritoneal a través de la pared abdominal (Figura 3.1). Durante este período, su dieta y condiciones de alojamiento no se modificaron. Para la inoculación se utilizó algodón, alcohol etílico al 70 % y una aguja estéril de insulina nueva para cada aplicación. La bleomicina se mantuvo sellada y refrigerada hasta su uso.



Figura 3.1: Administración de sustancia vía intraperitoneal, sitio de punción. Obtenido de [59].

La dosis administrada fue de 5 mg/kg/día. Se diluyeron 6.1 mg (9.1 U) de sulfato de bleomicina en 10 ml de agua inyectable, por ende 1 ml de la solución reconstituida contiene 0.527 mg de bleomicina. La conversión fue con base en lo establecido en la ficha técnica del fármaco [20].

Para conocer la dosis equivalente en ml, se usó la siguiente conversión:

$$\text{Cantidad en ml} = \frac{\text{Dosis (mg)} \cdot 10 \text{ ml}}{5.27 \text{ mg}} \tag{3.1}$$

Después del tratamiento, los ratones fueron devueltos a su alojamiento y se mantuvieron bajo monitoreo constante.

## 3.3. Cuantificación de la insuficiencia respiratoria

### 3.3.1. Calibración del activímetro

Con la finalidad de garantizar mediciones precisas y fiables, se rectificó que el activímetro estuviera calibrado. Para ello, se midió la actividad del vial y se realizó la corrección por decaimiento, el valor medido y el calculado coincidieron para el número de calibración 472, en la Figura 3.2, se muestra el valor de la actividad 20 minutos después, instante donde se volvió a medir la actividad del vial.

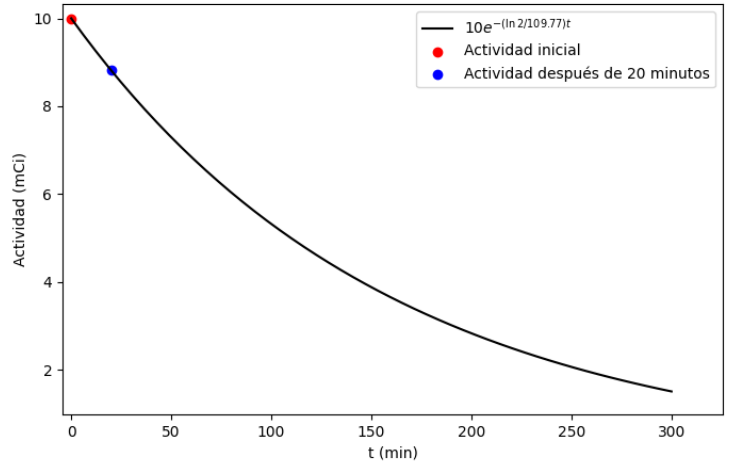



Figura 3.2: Curva de decaimiento radiactivo del $^{18}$F-FDG, $A_0 = 10$ mCi, $A(20) = 8.81$ mCi.

La radiación de fondo es un aspecto importante que considerar en experimentos que impliquen detección de actividad, tratarla de manera particular ayuda a reducir la incertidumbre en los datos experimentales. En este caso, después de la calibración, se midió la radiación de fondo con el activímetro. Como resultado las futuras mediciones solo serían de la actividad de la muestra de interés. El modelo CRC®-55tR tiene la función de restar la radiación de fondo en una medición y solo reportar el valor de la muestra. Cabe resaltar que el activímetro es de tipo pozo, relleno de Argón Ultra-Puro a alta presión (12 atm).

### 3.3.2. Inyección del $^{18}$F-FDG

En los grupos de estudio, tras un ayuno previo de tres horas, se administró una única dosis de promedio de 1 mCi de $^{18}$F-FDG vía intraperitoneal (Figura 3.3).



Figura 3.3: Administración del $^{18}$F-FDG vía intraperitoneal.

Con frecuencia la actividad inyectada ($A_I$) es menor a la que se mide inicialmente en la jeringa. Para determinar la dosis inyectada real, se calculó la diferencia entre la actividad en la jeringa ($A_J$) y la actividad residual ($A_R$) (ecuación 3.2). Por ello, fue importante medir la actividad remanente en la jeringa después de cada aplicación.

$$A_I = A_J - A_R \tag{3.2}$$

### 3.3.3. Sacrificio y extracción de órganos y tejidos

Después de 25 minutos de biodistribución, el ratón correspondiente fue sacrificado en una cámara de $CO_2$ con un flujo de 2 mL/min, como se muestra en la Figura 3.4.

El dióxido de carbono es más denso que el aire, por lo que, poco a poco, se va desplazando el oxígeno que hay debajo de la cámara hermética. El frasco con agua tiene varias funciones; libera la presión que se acumula, permite la salida del exceso de $CO_2$ y actúa como un mecanismo visual para confirmar el flujo de gas (las burbujas indican que el $CO_2$ está saliendo correctamente).

Posteriormente, en un intervalo de tiempo no mayor a dos minutos se extrajo la sangre,

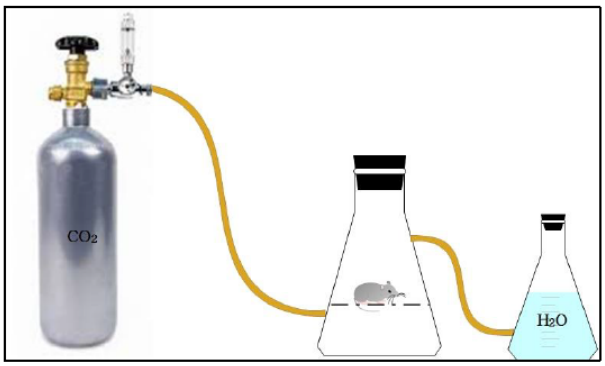



Figura 3.4: Arreglo de la cámara de $CO_2$. Obtenido de [59].

para lo cual se ubicó el xifoides (estructura anatómica que forma parte del esternón) y usando una jeringa de insulina de capucha desmontable con una cantidad mínima de heparina (anticoagulante que sirve para prevenir y disolver coágulos de sangre), se inyecto del lado izquierdo en forma paralela al abdomen. En seguida se abrió la pared abdominal y se realizó un corte en forma piramidal para descubrir la caja torácica (Figura 3.5), los pulmones se encontraron debajo del diafragma. La sangre se recolecto en pequeños tubos, los demás órganos (hígado, riñones, corazón, cerebro, testículos, bazo y timo) se fueron obteniendo uno a uno. Antes de iniciar con la medición se eliminaron los restos de sangre, en una placa petri con agua se exprimieron cada uno de los órganos por separado. En caso de no exprimir correctamente, la sangre que se concentre en el órgano puede aportar errores significativos

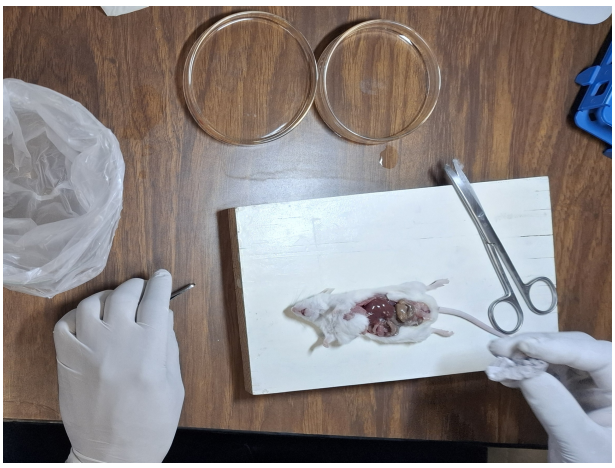


Figura 3.5: Disección de uno de los murinos.

### 3.3.4. Medición de masa y actividad de tejidos

Un día antes del experimento se pesaron frascos y bolsas, para asegurarse de que cada tejido estuviera en su respectivo contenedor. Esta medida se implementó para evitar la contaminación de la balanza y del contador de pozo.

Una vez que el tejido quedó limpio, sin restos de sangre, se guardó en su contenedor y posteriormente se colocó en la balanza modelo FA2204B. Se registró la masa total (masa del órgano más la del contenedor). El registro de actividad incluyó la hora de medición y el valor de fondo antes de colocar la muestra en el contador de pozo CRC®-55tR. Los resultados de las mediciones fueron resgitrados en un formato como el que se muestra en la Figura 3.6.

| **Grupo:** **Sexo:** **Peso:**<br>**Número:** **Edad:** | | |
|---|---|---|
| **Jeringa** | Hora (inicial):<br>Fondo:<br>Actividad inicial: | Hora (residual):<br>Fondo:<br>Actividad Residual: |
| | Hora de inyección:<br>Tiempo de biodis: | Hora de sacrificio: |
| **Pulmón** | Peso bolsa:<br><br>Peso total: | Hora de medida:<br>Fondo:<br>Actividad: |
| **Hígado** | Peso bolsa:<br><br>Peso total: | Hora de medida:<br>Fondo:<br>Actividad: |
| **Riñón** | Peso bolsa:<br><br>Peso total: | Hora de medida:<br>Fondo:<br>Actividad: |
| **Corazón** | Peso bolsa:<br><br>Peso total: | Hora de medida:<br>Fondo:<br>Actividad: |
| **Cerebro** | Peso bolsa:<br><br>Peso total: | Hora de medida:<br>Fondo:<br>Actividad: |
| **Testículo** | Peso bolsa:<br><br>Peso total: | Hora de medida:<br>Fondo:<br>Actividad: |
| **Sangre** | Peso bolsa:<br><br>Peso total: | Hora de medida:<br>Fondo:<br>Actividad: |
| **Bazo** | Peso bolsa:<br><br>Peso total: | Hora de medida:<br>Fondo:<br>Actividad: |
| **Timo** | Peso bolsa:<br><br>Peso total: | Hora de medida:<br>Fondo:<br>Actividad: |

Figura 3.6: Formato para los datos de biocinéctica.

El vial con el radiofármaco y los tejidos medidos se colocaron a una distancia consi-

derable y detrás de una placa de plomo para evitar que la radiación emitida alterara las futuras mediciones.

### 3.3.5. Conservación de órganos

En un recipiente se colocó formol y, posteriormente, se sumergieron los órganos para su preservación durante 72 horas. Transcurrido este periodo, los tejidos se enjuagaron con agua y el formol fue reemplazado por alcohol al 80 %. Los frascos que contienen los tejidos ya sin emisores de radiación ionizante se conservan en el laboratorio de "Dosimetría y Simulación Monte Carlo".

### 3.3.6. Cálculo de la actividad normalizada

Entre la medición de la actividad y el instante en que el ratón fue sacrificado existe una diferencia de tiempo en el cual el $^{18}$F-FDG decae, para el objetivo de la investigación es importante conocer la actividad en el momento donde el ratón muere porque la cinética se detienen. Con base en la ecuación (2.6) se corrigió la actividad medida, $A_c$ representa el valor de actividad que tenía el órgano al momento que el ratón muere en la cámara de $CO_2$.

$$A_C = \frac{\mathrm{A_m}}{e^{-\lambda t}} \tag{3.3}$$

En la ecuación (3.3), $\mathrm{A_m}$ representa el valor de la actividad medida en $\mu$Ci, $\lambda = \ln 2/(109.77)$ min$^{-1}$ es la constante de desintegración para el $^{18}$F y $t$ es la diferencia de tiempo entre el instante de medición y el del sacrificio en minutos. Después el valor $A_C$ se normalizo ($\tau$), es decir, se calcula el cociente de actividad que capta el órgano entre el total de actividad inyectada.

$$\tau = \frac{A_C}{A_I} \tag{3.4}$$

Finalmente, la actividad normalizada por gramo se calculó con la ecuación (3.5).

$$\rho = \frac{\tau}{\mathrm{masa_{órgano}}} \tag{3.5}$$

donde $\mathrm{masa_{órgano}} = \mathrm{masa_{total}} - \mathrm{masa_{contenedor}}$. En terminos de porcentaje:

$$\chi = \rho \cdot 100\,\% \tag{3.6}$$

### 3.3.7. Análisis estadístico

Los métodos estadísticos utilizados para analizar los datos obtenidos fueron elegidos a partir del tamaño de la población (N=7), para ello se emplean pruebas paramétricas y no paramétricas para evaluar diferencias significativas entre GC y GE.

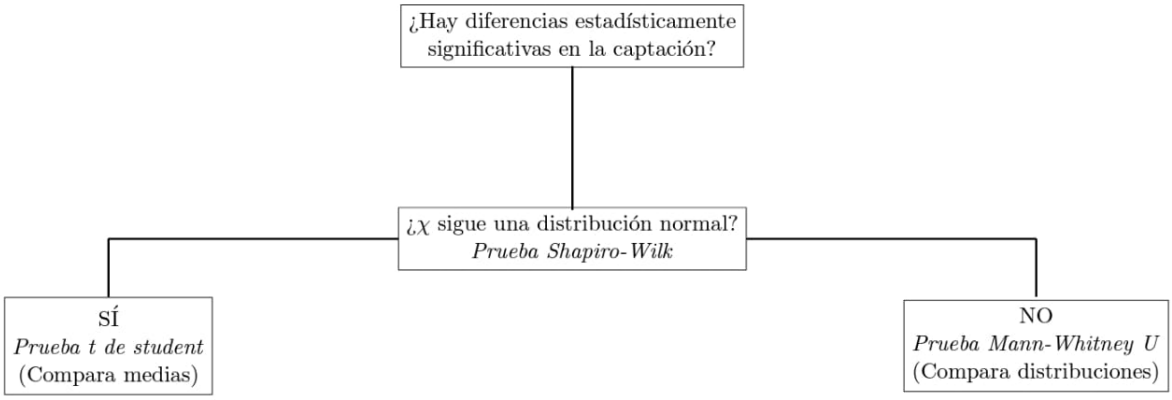



Figura 3.7: Diagrama para realizar la prueba estadística correcta.

En el diagrama de la Figura 3.7 se representa el flujo que se siguió para seleccionar la prueba estadística adecuada, teniendo en cuenta la distribución de los datos. Las pruebas que se presentan cumplen con la condición N<30. En primera instancia, la prueba *Shapiro-Wilk* determina si $\chi$ sigue una distribución normal, con base en el resultado se decide que tipo de prueba usar. En la Tabla 3.1 se comparan la prueba paramétrica y no paramétrica, ambas evalúan diferencias estadísticamente significativas.

Todos los cálculos necesarios para evaluar la variable estadística y el valor $p$ fueron hechos con los códigos en lenguaje Python mostrados en A.1.

### 3.3.8. Cálculo del factor de eficiencia respiratoria

Se define el factor de disminución de eficiencia respiratoria ($\eta$) como la razón de cambio de absorción de $^{18}$F-FDG en los pulmones y se expresa como:

$$\eta = \frac{\overline{\chi}_{GE}}{\overline{\chi}_{GC}} \tag{3.7}$$

Dado que $\overline{\chi}_{GC} \neq 0$, la ecuación (3.7) esta bien definida.

Tabla 3.1: Comparación entre la prueba *t de Student* y la prueba de *Mann-Whitney U*.

| **Característica** | **Prueba *t de Student*** | **Prueba *Mann-Whitney U*** |
|---|---|---|
| **Tipo de prueba** | Paramétrica | No paramétrica |
| **Supuestos** | 1. Normalidad de los datos.<br>2. Varianzas iguales. | 1. No requiere normalidad.<br>2. Independencia de las observaciones. |
| **Hipótesis** | $H_0 : \mu_1 = \mu_2$ (Las medias son iguales).<br>$H_1 : \mu_1 \neq \mu_2$ (Las medias son diferentes). | $H_0$ : Las distribuciones de los grupos son iguales.<br>$H_1$ : Las distribuciones son diferentes. |
| **Fórmula del estadístico** | $$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{s_p^2 \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}}$$<br>con<br>$$s_p^2 = \frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$ | $$U_1 = n_1 n_2 + \frac{n_1(n_1 + 1)}{2} - R_1$$<br>$$U_2 = n_1 n_2 + \frac{n_2(n_2 + 1)}{2} - R_2$$<br>Los valores de ambas muestras se ordenan de menor a mayor, asignando rangos desde 1 hasta $n_1 + n_2$. Si hay valores repetidos, se asigna el rango promedio.<br>El menor de estos valores es el estadístico final, U = mín$(U_1, U_2)$. |
| **Cuándo usarla** | Cuando los datos de ambos grupos siguen una distribución normal. | Cuando los datos de al menos un grupo no siguen una distribución normal. |
| **Datos que compara** | Medias de dos grupos. | Distribuciones de dos grupos. |
| **Ventajas** | Alta potencia estadística si se cumplen los supuestos. | No requiere normalidad, útil para datos con sesgo. |
| **Desventajas** | Sensible a datos no normales o varianzas desiguales. | Menos potente que la prueba t cuando los datos son normales. |
| **Interpretación del valor** $p$ | Si $p < \alpha$, se rechaza $H_0$: hay evidencia de diferencia en las medias.<br>Si $p \geq \alpha$, no se rechaza $H_0$: no hay evidencia suficiente de diferencia en las medias. | Si $p < \alpha$, se rechaza $H_0$: las distribuciones son significativamente diferentes.<br>Si $p \geq \alpha$, no se rechaza $H_0$: no hay evidencia suficiente para afirmar que las distribuciones son diferentes . |

### 3.3.9. Propagación de incertidumbre

La incertidumbre asociada a $\overline{\chi}$ se determinó mediante la desviación estándar

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}(\chi - \overline{\chi})^2} \tag{3.8}$$

La propagación de errores se considera a través de la siguiente ecuación:

$$u_f^2 = \sum_{i=1}^{n}\left(\frac{\partial f}{\partial x_i}\, u_{x_i}\right)^2 \tag{3.9}$$

donde $f = (x_i....x_n)$ es una función diferenciable y cada variable $x_i$ tiene una incertidumbre $u_{x_i}$. Específicamente cuando $f = \frac{x_A}{x_B}$, el error asociado es:

$$u_f = f\sqrt{\left(\frac{u_{x_A}}{x_A}\right)^2 + \left(\frac{u_{x_B}}{x_B}\right)^2} \tag{3.10}$$

# Capítulo 4

# Resultados y discusión

## 4.1. Inducción de la fibrosis pulmonar

A pesar del cuidado y la observación frecuente, se presentaron comportamientos agresivo entre los ratones del grupo experimental. Tres semanas después del tratamiento, se registró la muerte de dos murinos. Ante esta situación, se optó por separar a los individuos que mostraban un comportamiento diferente para prevenir futuras muertes. Sin embargo, no se descarta que la patología inducida les haya generado malestares que a su vez modificó su comportamiento y se volvieran más agresivos.La Tabla 4.1 contiene el peso de cada ratón al momento del tratamiento y la dosis administrada. Se decidió considerar un ratón macho extra de 20 semanas de edad.

Tabla 4.1: Dosis de bleomicina administrada a cada murino del grupo experimental.

| No. de murino | Masa (g) $\pm 0.01$ | Dosis (mg) | Dosis después de cinco días (mg) |
|---|---|---|---|
| 1 | 41.62 | 0.2081 | 1.040 |
| 2 | 41.70 | 0.2085 | 1.042 |
| 3 | 41.46 | 0.2075 | 1.041 |
| 4 | 38.74 | 0.1937 | 0.968 |
| 5 | 38.88 | 0.1944 | 0.972 |
| 6† | 41.75 | 0.2087 | 1.043 |
| | **Total** | 1.220 | 6.106 |

†Este ejemplar tenía 20 semanas de edad al momento de la administración del $^{18}$F-FDG.

## 4.2. Actividad inyectada

La Tabla 4.2, muestra los datos de actividad inyectada corregida por decaimiento del grupo control. A su vez, la Tabla 4.3 corresponde a la actividad inyectada, también corregida por decaimiento para el grupo experimental. Los últimos ratones recibieron menos de 1 mCi debido al tiempo que estuvo decayendo el radiofármaco.

Tabla 4.2: Actividad inyectada en GC.

| No. de murino | $A_J$ (mCi) $\pm 1 \times 10^{-3}$ | $A_R$ (mCi) $\pm 1 \times 10^{-3}$ | $A_I$ (mCi) $\pm 2 \times 10^{-3}$ |
|---|---|---|---|
| 1 | 1.10 | 0.03 | 1.07 |
| 2 | 1.22 | 0.19 | 1.03 |
| 3 | 1.01 | 0.15 | 0.86 |

Tabla 4.3: Actividad inyectada en GE.

| No. de murino | $A_J$ (mCi) $\pm 1 \times 10^{-3}$ | $A_R$ ($\mu$Ci) $\pm 1 \times 10^{-3}$ | $A_I$ (mCi) $\pm 2 \times 10^{-3}$ |
|---|---|---|---|
| 1 | 1.03 | 0.14 | 0.89 |
| 2 | 0.95 | 0.13 | 0.82 |
| 3 | 0.34 | 0.19 | 0.15 |
| 4[†] | 0.59 | 0.18 | 0.41 |

[†]El murino tenía 30 semanas de edad al momento de la administración del $^{18}$F-FDG.

## 4.3. Extracción de órganos y tejidos

Los tejidos se obtuvieron sin complicaciones, excepto los pulmones del murino 4 del grupo experimental, que presentaron una ligera congestión sanguínea, este resultado se ve reflejado en la masa medida del órgano (Tabla 4.10). Las Figuras 4.1-4.3 muestran fotografías obtenidas poco tiempo después de haber realizado las mediciones.




Figura 4.1: Conjunto de órganos extraídos del ratón 1 de GE.

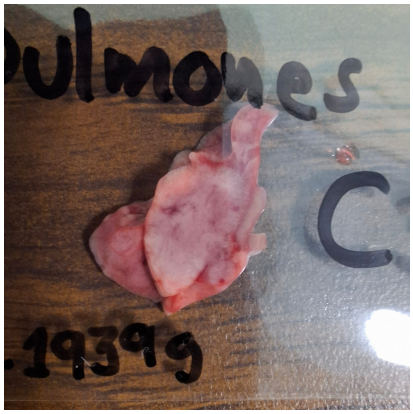



Figura 4.2: Pulmón del ratón control 2.

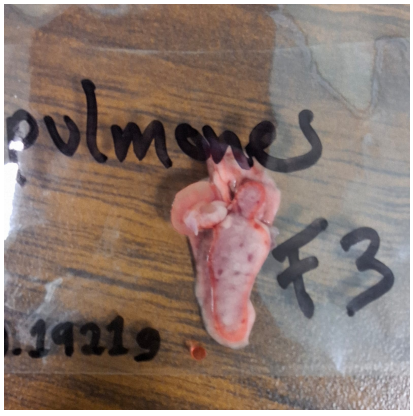



Figura 4.3: Pulmón del ratón experimental 3.

## 4.4. Actividad normalizada por unidad de masa

Por otra parte, las Tablas 4.4-4.10 contienen los datos de masa, actividad en el órgano corregida por decaimiento, actividad normalizada y actividad normalizada por gramo, para cada murino del grupo control y experimental respectivamente.

Tabla 4.4: Control 1.

| Órgano/ Tejido | Masa (g) $\pm 1 \times 10^{-4}$ | $A_C$ ($\mu$Ci) $\pm 0.01$ | $\tau$ ($\times 10^{-3}$) | $\rho$ ($\times 10^{-3}$ g$^{-1}$) |
|---|---|---|---|---|
| Pulmones | 0.3127 | 2.70 | 2.51±0.04 | 8.09±0.15 |
| Hígado | 2.4548 | 12.54 | 11.64±0.21 | 4.74±0.08 |
| Riñones | 0.5512 | 6.37 | 5.91 ±0.11 | 10.72±0.19 |
| Corazón | 0.2174 | 13.47 | 12.50±0.23 | 57.52±1.06 |
| Cerebro | 0.4630 | 15.28 | 14.18±0.26 | 30.63±0.56 |
| Testículo | 0.2674 | 4.90 | 4.55±0.08 | 17.00±0.31 |
| Bazo | 0.1053 | 1.04 | 1.95±0.04 | 18.58±0.19 |
| Timo | 0.0385 | 0.39 | 0.36±0.01 | 9.50±0.29 |
| Sangre | 1.7768 | 8.18 | 7.60±0.14 | 4.28±0.07 |

Tabla 4.5: Control 2.

| Órgano/ Tejido | Masa (g) $\pm 1 \times 10^{-4}$ | $A_C$ ($\mu$Ci) $\pm 0.01$ | $\tau$ ($\times 10^{-3}$) | $\rho$ ($\times 10^{-3}$ g$^{-1}$) |
|---|---|---|---|---|
| Pulmones | 0.4850 | 4.61 | 4.63±0.08 | 9.20±0.17 |
| Hígado | 2.5668 | 15.97 | 15.44±0.29 | 6.01±0.11 |
| Riñones | 0.5912 | 5.44 | 5.26±0.10 | 8.90±0.17 |
| Corazón | 0.2063 | 10.09 | 9.76±0.18 | 47.32±0.91 |
| Cerebro | 0.4857 | 16.86 | 16.30±0.31 | 33.56±0.64 |
| Testículo | 0.2577 | 3.96 | 3.83±0.07 | 14.89±0.29 |
| Bazo | 0.1087 | 1.10 | 1.00±0.02 | 9.78±0.20 |
| Timo | 0.0439 | 0.30 | 0.31±0.01 | 7.26±0.26 |
| Sangre | 1.6229 | 10.05 | 9.72±0.18 | 5.99±0.11 |

Tabla 4.6: Control 3.

| Órgano/ Tejido | Masa (g) $\pm 1 \times 10^{-4}$ | $A_C$ ($\mu$Ci) $\pm 0.01$ | $\tau$ ($\times 10^{-3}$) | $\rho$ ($\times 10^{-3}$ g$^{-1}$) |
|---|---|---|---|---|
| Pulmones | 0.3635 | 3.41 | 3.96±0.09 | 10.91±0.25 |
| Hígado | 2.2345 | 18.95 | 22.00±0.51 | 9.76±0.22 |
| Riñones | 0.5657 | 7.60 | 8.83±0.20 | 15.61±0.36 |
| Corazón | 0.2054 | 9.26 | 10.76±0.25 | 52.39±1.21 |
| Cerebro | 0.4466 | 14.81 | 17.19±0.39 | 38.50±0.89 |
| Testículo | 0.2877 | 1.94 | 2.25±0.05 | 7.83±0.18 |
| Bazo | 0.1225 | 1.15 | 1.33±0.03 | 10.90±0.27 |
| Timo | 0.0556 | 0.35 | 0.40±0.01 | 7.34±0.27 |
| Sangre | 2.0128 | 14.74 | 17.12±0.39 | 8.50±0.19 |

Tabla 4.7: Experimental 1.

| Órgano/ Tejido | Masa (g) $\pm 1 \times 10^{-4}$ | $A_C$ ($\mu$Ci) $\pm 0.01$ | $\tau$ ($\times 10^{-3}$) | $\rho$ ($\times 10^{-3}$ g$^{-1}$) |
|---|---|---|---|---|
| Pulmones | 0.3689 | 5.49 | 6.15±0.13 | 16.68±0.37 |
| Hígado | 2.7595 | 28.50 | 31.93±0.71 | 11.58±0.25 |
| Riñones | 0.7431 | 14.09 | 15.78±0.35 | 21.24±0.47 |
| Corazón | 0.2432 | 5.38 | 6.03±0.13 | 24.79±0.55 |
| Cerebro | 0.4938 | 20.27 | 22.72±0.50 | 46.01±1.03 |
| Testículo | 0.2806 | 2.89 | 3.24±0.07 | 11.57±0.26 |
| Bazo | 0.1220 | 1.68 | 1.88±0.04 | 15.45±0.35 |
| Timo | 0.0385 | 0.38 | 0.42±0.01 | 11.08±0.38 |
| Sangre | 2.0258 | 0.18 | 21.02±0.47 | 10.38±0.23 |

Tabla 4.8: Experimental 2.

| Órgano/ Tejido | Masa (g) $\pm 1 \times 10^{-4}$ | $A_C$ ($\mu$Ci) $\pm 0.01$ | $\tau$ ($\times 10^{-3}$) | $\rho$ ($\times 10^{-3}$ g$^{-1}$) |
|---|---|---|---|---|
| Pulmones | 0.3383 | 3.93 | 4.76±0.11 | 14.08±0.34 |
| Hígado | 2.6505 | 28.25 | 34.19±0.82 | 12.90±0.31 |
| Riñones | 0.6308 | 10.59 | 12.82±0.31 | 20.33±0.49 |
| Corazón | 0.2162 | 4.58 | 5.54±0.13 | 25.66±0.62 |
| Cerebro | 0.4188 | 18.85 | 22.82±0.55 | 54.49±1.31 |
| Testículo | 0.2682 | 5.425 | 6.56±0.15 | 24.48±0.34 |
| Bazo | 0.1212 | 1.60 | 1.94±0.04 | 16.04±0.59 |
| Timo | 0.0518 | 0.32 | 0.39±0.01 | 7.66±0.29 |
| Sangre | 1.8282 | 18.52 | 22.41±0.05 | 12.26±0.29 |

Tabla 4.9: Experimental 3.

| Órgano/ Tejido | Masa (g) $\pm 1 \times 10^{-4}$ | $A_C$ ($\mu$Ci) $\pm 0.01$ | $\tau$ ($\times 10^{-3}$) | $\rho$ ($\times 10^{-3}$ g$^{-1}$) |
|---|---|---|---|---|
| Pulmones | 0.3958 | 0.86 | 5.54±0.71 | 14.01±1.80 |
| Hígado | 2.8364 | 5.01 | 32.23±4.14 | 11.36±1.46 |
| Riñones | 0.6952 | 2.00 | 12.87±1.65 | 18.51±2.38 |
| Corazón | 0.2212 | 1.32 | 8.53±1.09 | 38.56±4.96 |
| Cerebro | 0.5143 | 3.62 | 23.29±2.99 | 45.29±5.82 |
| Testículo | 0.23 | 0.45 | 2.90±0.37 | 12.25±1.59 |
| Bazo | 0.1303 | 0.38 | 2.48±0.32 | 19.03±2.49 |
| Timo | 0.0452 | 0.07 | 0.46±0.08 | 10.33±1.94 |
| Sangre | 1.8217 | 3.38 | 21.75±2.79 | 11.94±1.53 |

Tabla 4.10: Experimental 4.

| Órgano/ Tejido | Masa (g) $\pm 1 \times 10^{-4}$ | $A_C$ ($\mu$Ci) $\pm 0.01$ | $\tau$ ($\times 10^{-3}$) | $\rho$ ($\times 10^{-3}$ g$^{-1}$) |
|---|---|---|---|---|
| Pulmones$^{\dagger}$ | 0.5539 | 3.76 | 9.11±0.44 | 16.45±0.79 |
| Hígado | 2.6333 | 1.74 | 42.74±2.07 | 16.23±0.78 |
| Riñones | 0.8464 | 7.85 | 19.01±0.92 | 22.47±1.08 |
| Corazón | 0.2485 | 2.34 | 5.67±0.27 | 22.82±1.11 |
| Cerebro | 0.5149 | 9.33 | 22.61±1.09 | 43.92±2.12 |
| Testículo | 0.3283 | 1.55 | 3.77±0.18 | 11.48±0.56 |
| Bazo | 0.1082 | 0.85 | 2.07±0.10 | 19.19±0.95 |
| Timo | 0.0357 | 0.09 | 0.23±0.02 | 6.71±0.75 |
| Sangre | 1.6459 | 10.59 | 25.67±1.24 | 15.60±0.75 |

$^{\dagger}$ El pulmón resultó congestionado al ser extraído.

Para identificar los cambios en la captación de $^{18}$F-FDG en los órganos y sangre entre ambos grupos, el valor $\rho$ se pone en términos de porcentaje. Los resultados se reportan en las Tablas 4.11-4.12.

Tabla 4.11: $\chi$ calculado de GC.

| Órgano/ Tejido | Control 1 | Control 2 | Control 3 |
|---|---|---|---|
| Pulmones | 0.80±0.01 | 0.92±0.01 | 1.09±0.02 |
| Hígado | 0.47±.0.008 | 0.60±0.01 | 0.97±0.02 |
| Riñones | 1.07±0.01 | 0.89±0.01 | 1.56±0.03 |
| Corazón | 5.75±0.10 | 4.73±0.09 | 5.23±0.12 |
| Cerebro | 3.06±0.05 | 3.35±0.06 | 3.85±0.08 |
| Testículo | 1.70±0.03 | 1.48±0.02 | 0.78±0.01 |
| Bazo | 1.85±0.01 | 0.97±0.02 | 1.09±0.02 |
| Timo | 0.95±0.02 | 0.72±0.02 | 0.73±0.02 |
| Sangre | 0.42±0.007 | 0.59±0.01 | 0.85±0.01 |

Tabla 4.12: $\chi$ calculado de GE.

| Órgano/ Tejido | Experimental 1 | Experimental 2 | Experimental 3 | Experimental 4[†] |
|---|---|---|---|---|
| Pulmones | 1.66±0.03 | 1.40±0.03 | 1.40±0.18 | 1.64±0.07 |
| Hígado | 1.15±0.02 | 1.29±0.03 | 1.13±0.14 | 1.62±0.07 |
| Riñones | 2.12±0.04 | 2.03±0.04 | 1.85±0.23 | 2.24±0.18 |
| Corazón | 2.47±0.05 | 2.56±0.06 | 3.85±0.19 | 2.28±0.11 |
| Cerebro | 4.60±0.10 | 5.44±0.13 | 4.52±0.58 | 4.39±0.21 |
| Testículo | 1.15±0.02 | 2.44±0.03 | 1.22±0.15 | 1.14±0.05 |
| Bazo | 1.54±0.03 | 1.60±0.05 | 1.90±0.24 | 1.91±0.09 |
| Timo | 1.10±0.03 | 0.76±0.02 | 1.03±0.19 | 0.67±0.07 |
| Sangre | 1.03±0.02 | 1.22±0.02 | 1.19±0.15 | 1.56±0.07 |

[†]El murino tenía 30 semanas de edad al momento del sacrificio.

## 4.5. Actividad normalizada promedio por unidad de masa

Tabla 4.13: Porcentaje promedio de actividad normalizada por gramo ± desviación estándar de GC y GE.

| Órgano/ Tejido | $\overline{\chi}_{GC}$ ± desviación estándar | $\overline{\chi}_{GE}$ ± desviación estándar |
|---|---|---|
| Pulmones | 0.94 ± 0.15 | 1.53 ± 0.15 |
| Hígado | 0.68 ± 0.26 | 1.30 ± 0.22 |
| Riñones | 1.17 ± 0.35 | 2.06 ± 0.17 |
| Corazón | 5.24 ± 0.51 | 2.80 ± 0.72 |
| Cerebro | 3.42 ± 0.40 | 4.74 ± 0.48 |
| Testículo | 1.32 ± 0.48 | 1.50 ± 0.64 |
| Bazo | 1.31 ± 0.48 | 1.74 ± 0.20 |
| Timo | 0.80 ± 0.13 | 0.90 ± 0.21 |
| Sangre | 0.63 ± 0.21 | 1.25 ± 0.22 |

En la gráfica de la Figura 4.4 se muestran los resultados de la Tabla 4.13.

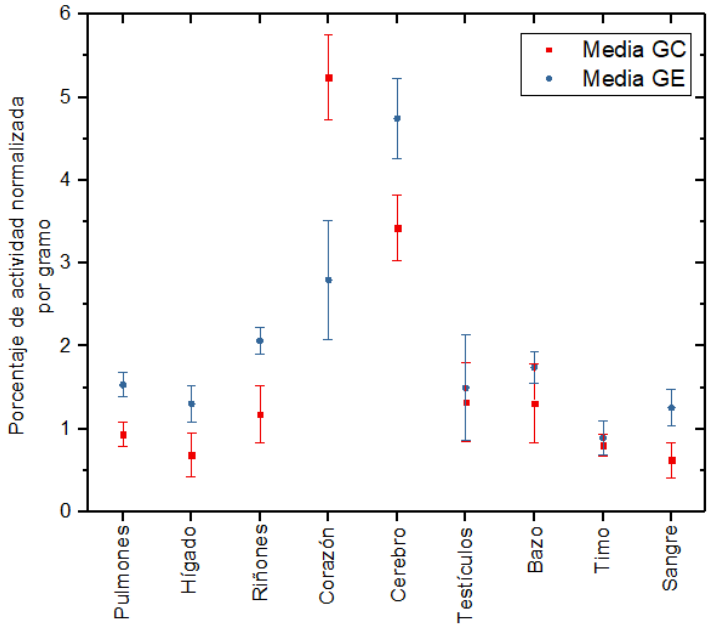



Figura 4.4: En la gráfica se muestra $\overline{\chi} \pm$ desviación estándar. Los datos se obtuvieron con base en las ecuaciones (3.2)-(3.5).

## 4.6. Análisis estadístico

A partir de los resultados de la cuantificación de dosis absorbida para cada uno de los murinos, y tomando en cuenta la prueba estadística *Shapiro-Wilk*, con un valor de significancia $\alpha = 0.05$, se decide la prueba a utilizar. Todos los datos $(\chi)$ de las Tablas 4.11-4.12 calculados para los diferentes tejidos siguen una distribución normal a excepción de los testículos, en este caso se aplicó la prueba *Mann-Whitney U*. La Tabla 4.14 muestra los resultados arrojados post prueba *Shapiro-Wilk* para ambos grupos.

Las Tablas 4.15 y 4.16 muestran si hubo diferencias significativas en cada tejido mediante la aceptación o el rechazo de la hipótesis nula en relación con ambos grupos. Tanto para *t de Student* y*Mann -Whitney U* se fijo $\alpha = 0.05$.

Tabla 4.14: Resultados de la prueba *Shapiro-Wilk*.

| Órgano/ tejido | $p$ valor GC | ¿Dis. normal? | $p$ valor GE | ¿Dis. normal? |
|---|---|---|---|---|
| Pulmón | 0.81 | si | 0.06 | Si |
| Hígado | 0.48 | si | 0.20 | Si |
| Riñón | 0.50 | si | 0.95 | Si |
| Corazón | 0.97 | si | 0.06 | Si |
| Cerebro | 0.70 | si | 0.09 | Si |
| Testículo | 0.44 | si | 0.005 | No |
| Bazo | 0.24 | si | 0.12 | Si |
| Timo | 0.07 | si | 0.42 | Si |
| Sangre | 0.77 | si | 0.50 | Si |

Tabla 4.15: Resultados estadísticos de la prueba *t de Student*.

| Órgano/ Tejido | $\|t\|$ | $p$ | Se rechaza $H_0$ |
|---|---|---|---|
| Pulmones | 5.328 | 0.003 | Si |
| Hígado | 3.374 | 0.020 | Si |
| Riñones | 4.576 | 0.006 | Si |
| Corazón | 4.984 | 0.004 | Si |
| Cerebro | 3.856 | 0.012 | Si |
| Bazo | 0.192 | 0.855 | No |
| Timo | 0.662 | 0.537 | No |
| Sangre | 3.795 | 0.013 | Si |

Tabla 4.16: Resultado estadístico de la prueba Mann-Whitney U.

| Órgano | $U$ | $p$ | Se rechaza $H_0$ |
|---|---|---|---|
| Testículos | 6.00 | 1.00 | No |

Los resultados de la prueba *t de Student* se pueden ver de manera gráfica, siendo más evidente el rechazo o no de la hipótesis nula. En la siguientes Figuras se contrasta este hecho.

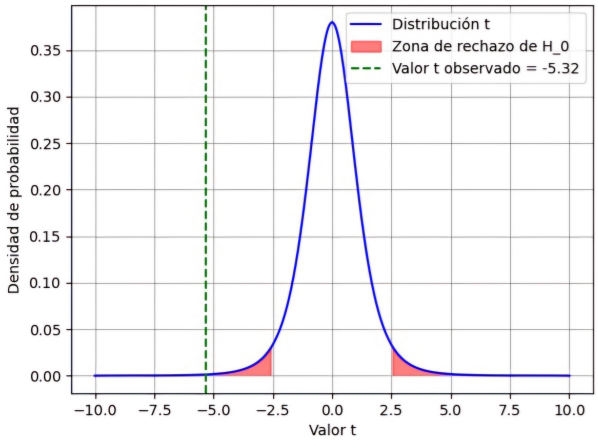



Figura 4.5: El valor $t$ cae dentro de la zona de rechazo, por lo tanto, la diferencia entre las medias es significativa para los pulmones ($p = 0.003$).

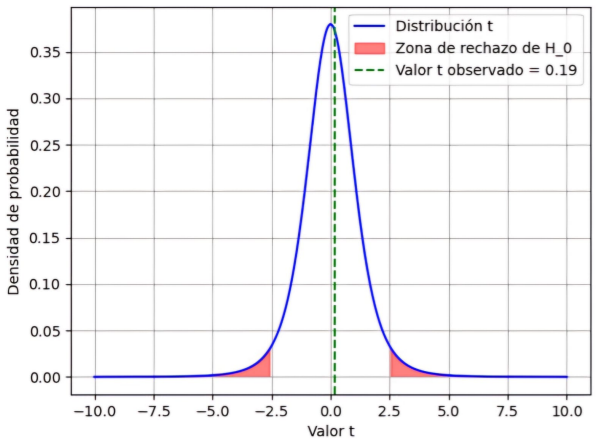



Figura 4.6: En el bazo, el valor $t$ se aleja de la zona de rechazo. La diferencia entre las medias no es significativa ($p = 0.85$).

## 4.7. Determinación del factor de disminución de eficiencia respiratoria

A partir de los valores reportados en la Tabla 4.13, se obtuvo:

$$\eta = 1.63 \pm 0.29$$

El valor obtenido de $\eta > 1$ implica que, a nivel celular, la proliferación de fibroblastos en el grupo experimental está asociada a un incremento en la actividad glucolítica. Este resultado sugiere que el aumento en la actividad metabólica responde a una mayor demanda energética del pulmón, con el fin de contrarrestar las alteraciones funcionales

inducidas por la fibrosis pulmonar. El resultado va de la mano con lo mostrado en [60], donde se establece que en condiciones hipóxicas se sobreexpresan los transportadores de glucosa GLUT1 y GLUT3, lo que impulsa un metabolismo más dependiente de la glucólisis anaerobia, este suceso se ha observado en fibroblastos activados.

El estudio deja abierta la posibilidad a demostrar que el GE presentaba un daño severo en el tejido pulmonar. Con el planteamiento no es posible comprobar el desarrollo de tumores malignos, sin embargo, la fibrosis predispone al cáncer, ya que la estimulación crónica y el estrés celular prolongado pueden generar mutaciones que faciliten la transformación maligna. Según [51] la célula atípica tiene una sobreexpresión de los de los transportadores GLUT 1, GLUT 3 y GLUT 5. los cuales desempeñan un papel fundamental en el aumento de la captación de glucosa, la causa es la elevada tasa de proliferación celular y alta síntesis de proteínas y ADN, siendo su nivel de captación un índice del grado de malignidad.

## 4.8. Discusión

1. **Pulmones**

   Los resultados de la prueba estadística se muestran en la Tabla 4.15. El valor $p < \alpha$, lo cual es una prueba contundente para rechazar la hipótesis nula e indicar que GE tuvo una captación diferente en comparación con GC.

   Del mismo modo, la distribución de probabilidad mostrada en la Figura 4.5 proporciona evidencia gráfica de que la hipótesis alternativa ($H_A$) es verdadera, ya que el valor $t$ calculado se encuentra dentro de la zona de rechazo.

   Independientemente del grupo, la absorción en pulmones fue baja en comparación con órganos como el cerebro, corazón y riñones. La diferencia se encuentra en la cantidad de transportadores GLUT que contiene el pulmón y la poca demanda de glucosa que tiene en condiciones normales, no obstante, la diferencia significativa proporciona evidencia suficiente para afirmar que en procesos fibróticos el $^{18}$F-FDG es un biosensor útil, en contraste con lo que establece [61], "*El incremento de la captación de FDG se relaciona con la proliferación celular y con el grado de malignidad,*

*las áreas de necrosis y fibrosis no presentan captación alguna*".

El estudio arrojo diferencias significativas, sin embargo, mediante la metodología expuesta es difícil determinar en qué etapa de fibrosis pulmonar se encontraban los murinos al momento del sacrificio. Esta interrogante se puede responder con estudios histológicos posteriores.

2. **Hígado, riñones, corazón, cerebro y sangre**

Además de los pulmones, estos tejidos también mostraron diferencias significativas en la captación de $^{18}$F-DG. En primera instancia, como indica [62], el hígado ($p = 0.019$) normalmente capta el radiofármaco de forma homogénea con ligeras variaciones, pero en caso de una captación alta se puede tratar de la presencia de metástasis o un fenómeno inflamatorio. Por otro lado, el compuesto glucosado que se administró se elimina por vía renal sin ser reabsorbido, así que es muy frecuente ver captaciones variables en los riñones ($p = 0.005$). Lo recomendado es iniciar el estudio con previa micción, pero es difícil tener el control sobre los murinos a pesar de haber restringido el acceso a líquidos tres horas antes del experimento.

El corazón ($p = 0.004$) y cerebro ($p = 0.011$) son casos particulares ya que fueron los dos órganos con mayor captación en relación a los demás. La absorción en el corazón es regulada por la GLUT 4 (dependiente de insulina), proteína que se encuentra en mayor cantidad en este órgano. De acuerdo con [63] y considerando un tiempo de ayuno suficiente, el corazón cambia su metabolismo y se inclina por la utilización de los ácidos grasos presentando una captación baja de $^{18}$F-FDG, de manera que con los resultados obtenidos, se puede decir que la deficiencia respiratoria generada por el efecto tóxico del fármaco impulsa el consumo de ácidos grasos como fuente de energía del corazón.

El cerebro, es un órgano que tiene prioridad en el consumo de glucosa y ante la disminución del suministro de oxígeno, según [64] aumenta el flujo sanguíneo hacia el cerebro como un mecanismo de regulación, entonces es probable que la alta concentración de $^{18}$F-FDG en GE se deba al exceso de células sanguíneas que había en

el cerebro al momento del sacrificio. Por último, la sangre obtuvo un valor $p = 0.012$, lo cual muestra que en ambos grupos la concentración de glucosa no era la misma, siendo ligeramente mayor en GC.

3. **Testículo, bazo y timo**

   Esta serie de órganos no mostraron diferencias significativas en la captación de $^{18}$F-DG, el valor $p$ calculado es mayor que el valor de significancia $\alpha$ establecido.

   Los valores calculados con base en la prueba estadística para testículos ($p = 1$) se muestran en la Tabla 4.16. Por otro lado, en la Figura 4.6 se observa la dispersión de $t$ respecto a la zona de rechazo que generan los datos calculados para bazo ($p = 0.855$). Este es el mismo comportamiento probabilístico que presentan el timo ($p = 0.537$).

   Si bien la acumulación de colágeno en el tejido pulmonar reduce la elasticidad y la capacidad de difusión del oxígeno afectando a órganos independientes, el estudio sugiere que los testículos, el bazo y el timo no presentan daño secundario como consecuencia de la fibrosis pulmonar, o al menos la metodología utilizada no permite evaluar posibles alteraciones funcionales en estos órganos.

La información obtenida a partir de la cuantificación del $^{18}$F-FDG permitió conocer el estado metabólico de diferentes tejidos afectados por fibrosis pulmonar. A través del análisis de los datos recopilados, fue posible estimar la dosis absorbida normalizada por unidad de masa de cada órgano, lo que proporcionó un panorama sobre la distribución y el impacto de la captación del radiotrazador en el organismo. Mediante una prueba estadística, se determinó que los principales cambios de captación del $^{18}$F-FDG sucedieron en pulmón, hígado, riñón, corazón, cerebro y sangre, lo que evidencia alteraciones significativas en estas estructuras biológicas. Estos resultados resaltan el potencial del $^{18}$F-FDG como un biosensor eficaz para evaluar el daño causado por la fibrosis pulmonar inducida con bleomicina.

Sin embargo, la falta de precisión en la metodología impidió determinar con exactitud la etapa específica en la que se encontraba el desarrollo de la fibrosis pulmonar; no obstante, se observó que los ratones del grupo experimental presentaban una menor actividad física, lo cual sugiere que la progresión de la enfermedad influyo en su comportamiento.

El presente trabajo aporta evidencia sobre la estabilidad metabólica de ciertos órganos en presencia de fibrosis pulmonar y la deficiencia respiratoria que provoca, deja abierta la posibilidad de continuar investigando las alteraciones sistémicas y funcionales que ocasiona la bleomicina. En particular, resulta importante profundizar en los efectos tóxicos y el impacto negativo que genera el agente antineoplásico en pacientes tratados. Ahora se sabe que el daño no solo se limita al pulmón, sino que desencadena una secuencia de daños secundarios.

Por último, la física aplicada continúa siendo una herramienta muy poderosa en el seguimiento y estadificación de diferentes patologías. Gracias a la descripción y el entendimiento de los fenómenos nucleares, se pudo evaluar *in vivo* la fibrosis pulmonar. Es importante seguir desarrollando nuevos enfoques multidisciplinarios porque, a medida que se aborden problemas cada vez más complejos desde diversas perspectivas, se facilitará la integración de tecnologías, conocimientos y metodologías, lo que permitirá soluciones más eficientes.

# Capítulo 5

# Conclusiones

La captación de $^{18}$F-FDG, permitió evaluar los cambios en la actividad metabólica de los tejidos tras la inducción de fibrosis pulmonar. En el grupo experimental (GE), se observaron cambios en el comportamiento físico de los ratones y alteraciones funcionales en órganos clave, lo cual está relacionado con el patrón restrictivo pulmonar provocado por la toxicidad del agente antineoplásico.

La inducción de fibrosis pulmonar con bleomicina vía intraperitoneal demostró una reducción de la eficiencia respiratoria en ratones CD1. Además, este método resultó ser un tratamiento eficaz y menos agresivo en comparación con otros protocolos de inducción.

El estudio demostró que el $^{18}$F-FDG es un biosensor eficaz para evaluar el daño causado por la fibrosis pulmonar, además mostró que hay cambios metabólicos a consecuencia de la fibrosis en otros órganos.

# Apéndice A

# Códigos utilizados

## A.1. Prueba Shapiro-Wilk

```
import scipy.stats as stats
#Verifica si una serie de datos sigue una distribución normal usando
la prueba de Shapiro-Wilk.

def verificar_normalidad(datos, alpha=0.05):

    #Parámetros:
    #datos: lista o array con los datos a evaluar.
    #alpha: nivel de significancia (por defecto 0.05).

    stat, p_value = stats.shapiro(datos)  # Aplicar prueba de Shapiro-Wilk

    print(f"Estadístico de prueba: {stat:.4f}")
    print(f"Valor p: {p_value:.4f}")

    if p_value > alpha:
        print("No se rechaza la normalidad: los datos pueden
        considerarse normales.")
    else:
        print("Se rechaza la normalidad: los datos NO siguen
```

```
        una distribución normal.")

# Datos a analizar
datos = [1.03,1.22,1.19,1.56]
verificar_normalidad(datos)
```

## A.2. Prueba t de *Student*

```
from scipy.stats import t

# Parámetros
t_stat = float(input("t= "))    # Valor t calculado
gl = float(input("gl= "))       # Grados de libertad
print("alfa=0.05")
# Cálculo del valor p (dos colas)
p_value = 2 * t.sf(abs(t_stat), gl)
print("Valor p:", p_value)
alfa=0.05           # Define el nivel de significancia

if p_value<alfa:
    print("Las medias son significativamente diferentes")
else:
    print("Las medias no son significativamente diferentes")
```

## A.3. Prueba Mann-Whitney U

```
    import scipy.stats as stats

# Datos
grupo1 = [1.7,1.48,0.78]  # Normal
grupo2 = [1.15,2.44,1.22,1.14]  # No normal
```

```
# Prueba de Mann-Whitney U
stat, p_value = stats.mannwhitneyu(grupo1, grupo2)

print(f"Estadístico U: {stat:.4f}")
print(f"Valor p: {p_value:.4f}")

if p_value < 0.05:
    print("Hay diferencias significativas entre los grupos.")
else:
    print("No hay diferencias significativas entre los grupos.")
```

# Apéndice B

# Tabla de biocinética

El archivo editable de la tabla mostrada en la Figura 3.6 está disponible en: *https://n9.cl/g8my5a*.

# Referencias


[1] J. O. Barreto-Rodríguez, M. E. Mejía e I. Buendía-Roldán, «Panorama actual de la fibrosis pulmonar idiopática en México», Neumología y cirugía de tórax **74**, 256-261 (2015).

[2] P. Nelson, *Biological Physics: Energy, Information, Life* (W. H. Freeman y Company, New York, 2004).

[3] J. H. T. Bates, *Lung Mechanics: An Inverse Modeling Approach* (Cambridge University Press, jul. de 2009).

[4] D. A. Rigalli, *Transporte a través de membranas*, Documento educativo sobre conceptos relacionados con transporte celular (Desconocido, 2017).

[5] J. B. West y A. M. Luks, *West. Fisiologia respiratoria. Fundamentos*, es, 11.ª ed. (Lippincott Williams & Wilkins, Barcelona, Spain, ago. de 2021).

[6] G. A. Micó, *Física médica y biológica*, es, 2.ª ed. (EFACIM-EDUNA, Paraguay, 2012), pág. 222.

[7] J. A. Flood-Garibay, M. Á. Méndez-Rojas y E. J. Pérez-Cortés, «Sistema inmune respiratorio y consecuencias de contaminación aérea por materia particulada», Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social **57**, 170-180 (2019).

[8] A. Sirajuddin y J. P. Kanne, «Occupational lung disease», Journal of thoracic imaging **24**, 310-320 (2009).

[9] C. M. S. Q. J. C. L. C. Z. E. D. E. S. J. Morero, «Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa: Guías de Diagnóstico y Tratamiento», Revista Americana de Medicina Respiratoria **2**, Sección Patología Intersticial y Difusa del Pulmón, 13-29 (2002).

[10] D. Fishwick, «Pneumoconiosis», Medicine **36**, 258-260 (2008).

[11] J. A. Rodriguez Portal, «Enfermedades intersticiales difusas del pulmón. Fibrosis pulmonar idiopática», Español, en *Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología*, ed. por J. G. Soto Campos (Ergón Creación, España, 2016) cap. 38, págs. 419-430.

[12] A. Xaubet, «Consideraciones sobre la nueva clasificación de las neumopatías intersticiales difusas», Medicina clínica **121**, 389-395 (2003).

[13] J. A. Bermúdez y J. de Miguel Díez, *Enfermedades pulmonares intersticiales difusas* (Ergon Madrid, 2008).

[14] T. M. Maher et al., «Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis», Respiratory Research **22**, 10.1186/s12931-021-01791-z (2021).

[15] American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **161**, 646-664 (2000).

[16] Á. U. P., «FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA», Revista Médica Clínica Las Condes **26**, 292-301 (2015).

[17] C. Clinic, *Prueba de difusión pulmonar (DLCO)*, Accedido el 26 de diciembre de 2024, 2024.

[18] L. Gómez Carrera, C. Prados Sánchez y R. Álvarez-Sala Walter, «Enfermedades pulmonares intersticiales inducidas por fármacos y radioterapia», en *Enfermedades pulmonares intersticiales difusas*, ed. por J. A. Bermúdez y J. de Miguel Díez (Ergon Madrid, Madrid, 2008), págs. 91-102.

[19] S. C. Benítez, «Bleomicina: un modelo de fibrosis pulmonar», Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias **19**, 53-61 (2006).

[20] S. Viatris Pharmaceuticals, *Ficha Técnica: Bleomicina Viatris 15.000 UI (Ph. Eur.) = 15 U (USP) polvo para solución inyectable*, Número de autorización: 49313. Primera autorización: 28/abril/1971. Última renovación: 28/agosto/2008, Viatris Pharmaceuticals, S.L. (C/ General Aranaz, 86, 28027 - Madrid, España, 2024).

[21] A. Moeller et al., «The bleomycin animal model: a useful tool to investigate treatment options for idiopathic pulmonary fibrosis?», The international journal of biochemistry & cell biology **40**, 362-382 (2008).

[22] C. Velázquez, «El experimento de la hoja de oro», Cienciorama, Disponible en: http://www.cienciorama.unam.mx/ (sin especificar).

[23] A. Beiser, *Concepts of modern physics* (McGraw-Hill Companies, Inc, 2003).

[24] P. A. Tipler y R. Llewellyn, *Modern Physics*, 5.ª ed. (W.H. Freeman, New York, NY, dic. de 2007).

[25] S. R. Cherry, J. A. Sorenson y M. E. Phelps, *Physics in nuclear medicine* (Soc Nuclear Med, 2013).

[26] R. M. Eisberg y R. Resnick, *Quantum physics of atoms, molecules, solids, nuclei, and particles*, en, 2.ª ed. (John Wiley & Sons, Nashville, TN, ene. de 1985).

[27] J. Lilley, *Nuclear physics*, en, Manchester Physics Series (John Wiley & Sons, Chichester, England, abr. de 2001).

[28] G. F. Knoll, *Radiation Detection and Measurement*, en, 4.ª ed. (John Wiley & Sons, Chichester, England, ago. de 2010).

[29] E. B. Podgorsak, *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students* (International Atomic Energy Agency, Vienna, 2005).

[30] I. T. Espallardo, «PET/TAC: bases físicas, instrumentación y avances», Radiología **59**, 431-445 (2017).

[31] L. De La Peña, *Introduccion a la Mecanica Cuantica*, es, Ediciones Cientficas Universitarias (Fondo de Cultura Economica, nov. de 2007).

[32] R. D. Evans y R. Evans, *The atomic nucleus*, vol. 582 (McGraw-Hill New York, 1955).

[33] N. Bayo, «Reacción celular ante la radiación», Radiobiología **1**, 9-11 (2001).

[34] S. C. Bushong, *Manual de radiología para técnicos*, es (Elsevier España).

[35] D. P. Gisone y D. M. del Rosario Pérez, «Efectos biológicos de la radiación», Documento técnico sobre nociones de radiobiología básica (Fecha no especificada).

[36] J. C. Platero et al., *Libro de Radiobiología Español* (Sociedad Española de Física Médica, Madrid, España, 2003).

[37] E. J. Hall, *Radiobiology for the Radiologist*, 8.ª ed. (Lippincott Williams y Wilkins, Philadelphia, PA, jun. de 2018).

[38] M. Núñez, «Efectos biológicos de las radiaciones», Dosimetría. Montevideo: Escuela Universitaria de Tecnología Médica (2008).

[39] S. Baatout, *Radiobiology textbook* (Springer, 2023).

[40] K. S. Krane, *Introductory nuclear physics* (John Wiley & Sons, 1991).

[41] *Activímetro CRC-55tR*, Manual de usuario del Activímetro CRC-55tR, disponible en español, Capintec, Inc. (c/ Miguel Yuste 16, 1º D (28037) Madrid, España, 2023).

[42] F. A. Cotton y G. Wilkinson, *Química inorgánica avanzada* (México: Limusa, 1969).

[43] F. A. L. Durán y R. D. Colín, «La radioquímica de la [18-F]-FDG: la primera experiencia en México», Tip Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas **7**, 76-82 (2004).

[44] R. Banks y J. Tatlow, «A guide to modern organofluorine chemistry», Journal of Fluorine chemistry **33**, 227-346 (1986).

[45] R. Filler, «Biologically-active flourochemicals», Journal of fluorine chemistry **33**, 361-375 (1986).

[46] R. K. Murray, D. Granner y V. Rodwell, *Bioquímica ilustrada* (2007).

[47] I. A. Simpson et al., «The facilitative glucose transporter GLUT3: 20 years of distinction», American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism **295**, E242-E253 (2008).

[48] A. M. Navale y A. N. Paranjape, «Glucose transporters: physiological and pathological roles», Biophys. Rev. **8**, 5-9 (2016).

[49] V. Bermúdez et al., «Biología molecular de los transportadores de glucosa: Clasificación, estructura y distribución», Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica **26**, 76-86 (2007).

[50] W. T. Rahman et al., «The Impact of Infection and Inflammation in Oncologic 18F-FDG PET/CT Imaging», Biomedicine Pharmacotherapy **117**, 109168 (2019).

[51] C. Y. Chain y L. Illanes, *Radiofármacos en medicina nuclear: Fundamentos y aplicación clínica* (Editorial de la Universidad Nacional de La Plata (EDULP), 2015).

[52] A. L. Díaz y L. Mejías, «Estudio PET/CT con F18-Fluorodesoxiglucosa en oncología: una herramienta eficaz para una indicación responsable», Acta Médica de Cuba **18** (2017).

[53] M. J. Jofré et al., «Uso de la tomografía de emisión de positrones PET con F18-FDG en la evaluación de lesiones pulmonares sospechosas de neoplasia», Revista médica de Chile **133**, 583-592 (2005).

[54] H. N. Wagner, «A brief history of positron emission tomography (PET)», Seminars in Nuclear Medicine **28**, 213-220 (1998).

[55] V. C. Spanoudaki y C. S. Levin, «Photo-Detectors for Time of Flight Positron Emission Tomography (ToF-PET)», Sensors **10**, 10484-10505 (2010).

[56] R. Jeganathan, J. McGuigan y T. Lynch, «The Role of PET-CT in the Clinical Management of Oesophageal Cancer», en *Topics in Thoracic Surgery* (InTech, feb. de 2012).

[57] K. Lameka, M. D. Farwell y M. Ichise, «Positron Emission Tomography», en *Neuroimaging Part I* (Elsevier, 2016), págs. 209-227.

[58] B. A. Gordon, F. L. Flanagan y F. Dehdashti, «Whole-body positron emission tomography: normal variations, pitfalls, and technical considerations.», AJR. American journal of roentgenology **169**, 1675-1680 (1997).

[59] M. M. Romero, «Análisis de la actividad metabólica multiorgánica con 18F-FDG en ratones suplementados con glutamato monosódico y una dieta alta en grasa», Tesis de Maestría (Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, 2019).

[60] A. Marín-Hernández, «El factor inducido por la hipoxia-1 (HIF-1) y la glucólisis en las células tumorales», Revista de Educación Bioquímica **28**, 42-51 (2009).

[61] A. López Díaz y L. Mejías, «Study of the PET-CT with fludeoxyglucose F 18 in oncology: an effective tool for a responsible indication», Hospital CQ "Hermanos Ameijeiras" (2017).

[62] G. del Rocío Estrada-Sánchez, J. Altamirano-Ley y F. J. Ochoa-Carrillo, «Captaciones fisiológicas y variantes normales en el estudio PET/CT con 18FDG», Cirugía y Cirujanos **75**, 491-497 (2007).

[63] E. Roldán-Valadez et al., «Conceptos básicos del 18F-FDG PET/CT. Definición y variantes normales», Gaceta Médica de México **144**, 137-146 (2008).

[64] O. B. Paulson, S. G. Hasselbalch y M. B. Rølling, «Cerebral blood flow and metabolism in the regulation of brain function», Nature Reviews Neuroscience **9**, 291-296 (2008).