

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
LICENCIATURA EN BIOINGENIERÍA MÉDICA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



“Caracterización del comportamiento del espectro de radiación Cerenkov de 200 a 1050 nm emitido por el radioisótopo ^{18}F : Estudio Restrospectivo”

TESIS

Que para obtener el título de Licenciada en Bioingeniería Médica

PRESENTA:

P.L.B.M. SAHYLÍ ALVAREZ PORCAYO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. EUGENIO TORRES GARCÍA

ÍNDICE

Resumen	4
Abstract.....	5
Marco teórico	6
1. Efecto Cerenkov.....	6
2. Tomografía.....	6
2.1 Tomografía por emisión de positrones (PET)	6
2.2 Tomografía óptica.....	7
3. La importancia de la radiación Cerenkov en alternativas terapéuticas	7
4. Emisión Cerenkov	8
4.1 Radiación ionizante	8
4.2 Radionúclidos.....	9
4.3 Fluor-18	10
4.4 Decaimiento beta	11
5. Radiación Cerenkov	12
6. Luz visible e infrarroja	14
7. Espectrofotometría.....	14
8. Valores centrales de un espectro.....	16
9. Señales	17
Señales estocásticas	17
Filtros.....	19
Teorema central del límite	19
Medidas de tendencia central.....	20
Justificación	21
Planteamiento del problema	21
Hipótesis	23
Objetivo general	23
Objetivos específicos	23
Metodología	24
Espectrofotometría y Obtención de los Espectros Cerenkov.....	24
Tratamiento de las señales	25
Resultados y discusiones.....	28
Conclusiones	35

Referencias..... 36

Resumen

La luminiscencia resultante de la radiación Cerenkov en la actualidad tiene aplicación en lo que se conoce como *Imagenología de Luminiscencia Cerenkov* (CLI) que es producto de la emisión del medio donde se propaga una partícula cargada rápida que pudo ser emitida de algún núcleo radiactivo. En la actualidad la CLI es un procedimiento principalmente preclínico. En la radioterapia de blancos moleculares, CLI es particularmente útil ya que puede obtener imágenes de los radiotrazadores emisores betas positiva o negativa, o incluso partículas alfa, que no se pueden obtener razonablemente de otra manera. Por lo anterior, el objetivo de este proyecto es caracterizar el espectro de emisión Cerenkov producido por el Fluor-18 inmerso en agua o tejido biológico. En el presente estudio se realizaron mediciones de la radiación Cerenkov mediante espectrofotometría utilizando un espectrofotómetro capaz de registrar longitudes de onda de 200 a 1050 nm con una resolución de 0.5 nm. La radiación Cerenkov fue producida por la emisión beta del Fluor-18, éste diluido en 2 ml de agua, con actividades de 5mCi y 40 mCi para obtener una curva promedio representativa del espectro Cerenkov. Considerando que la emisión Cerenkov es un proceso estocástico, es decir, es diferente cada vez que se registra, se aplicaron criterios de discriminación visual y de valor central. Obteniendo como resultado espectros que se comportan de forma similar a lo determinado por Robertson y Kavadiya. Se observan dos curvas, la primera correspondiente al intervalo del espectro de luz visible de 200 a 650 nm, mientras que la segunda curva corresponde al intervalo de 700 a 1050 nm que es el infrarrojo e infrarrojo cercano, que no es perceptible al ojo humano. Lo anterior concuerda con la caracterización del espectro Cerenkov del ^{177}Lu . Se concluye que, es posible realizar el análisis cuantitativo de la emisión Cerenkov con actividades tan bajas como 5 mCi de Fluor-18 diluido en agua. De la caracterización experimental se obtuvieron dos picos Cerenkov, el primero que corresponde a lo descrito en la literatura y el segundo encontrado en este análisis que difiere de los hallazgos anteriores.

Abstract

The luminescence resulting from Cerenkov radiation currently has an application in what is known as Cerenkov Luminescence Imaging (CLI) which is the product of the emission of the medium where a fast charged particle propagates, this particle could be emitted from a radioactive nucleus. CLI is currently a primarily preclinical procedure. In molecular target radiotherapy, CLI is particularly useful as it can to obtain images which cannot reasonably be obtained otherwise of positive or negative beta emitters, or even alpha particles emitters. Therefore, the aim of this project is to characterize the Cerenkov emission spectrum produced by Fluor-18 immersed in water or biological tissue. In the present study, Cerenkov radiation measurements were made by spectrophotometry using a spectrophotometer capable of recording wavelengths from 200 to 1050 nm with a resolution of 0.5 nm. The Cerenkov radiation was produced by the beta emission of Fluor-18, which was diluted in 2 ml of water, with activities of 5mCi and 40mCi to obtain a representative average curve of the Cerenkov spectrum. Considering that the Cerenkov emission is a stochastic process, that is, it is different each time it is recorded, visual discrimination and central value criteria were applied. Obtaining as a result spectra that behave in a similar way to that determined by Robertson and Kavadiya. Two curves are observed, the first corresponding to the range of the visible light spectrum from 200 to 650 nm, while the second curve corresponds to the range from 700 to 1050 nm, which is the infrared and near infrared, that is not perceptible to the human eye. This agrees with the characterization of the Cerenkov spectrum of lutetium-177 (^{177}Lu). It is concluded that, it is possible to carry out the quantitative analysis of the Cerenkov emission with activities as low as 5 mCi of Fluor-18 diluted in water. Two Cerenkov peaks were obtained from the experimental characterization, the first corresponding to what is described in the literature and the second found in this analysis that differs from the previous findings.

Marco teórico

1. Efecto Cerenkov

El efecto Cerenkov sucede cuando una partícula cargada se mueve a través de un medio y ésta emite lo que se conoce como radiación Cerenkov (CR) cuando la velocidad de dicha partícula excede la velocidad de fase de la luz en el medio que atraviesa. El primer trabajo teórico para explicar los resultados de la radiación Cerenkov se presentó por Frank y Tamm. Este efecto se produce porque en un medio con índice de refracción n , la velocidad de fase de la luz se reduce, $v_p = c/n$, por lo que una partícula que viaja a través del medio con la velocidad $V > v_p$ superará cualquier onda electromagnética que emita. Esto puede conducir a la emisión de radiación debido a la acumulación de frentes de onda que se propagan desde la partícula, produciendo el conocido “cono de Cerenkov” detrás de la partícula (1).

La luminiscencia Cerenkov (CL) es originalmente conocida como emisión azul que puede ser observada cerca de las barras de combustible nuclear en los depósitos de agua de refrigeración de las centrales nucleares. A diferencia de la fluorescencia, el efecto Cerenkov no se basa en la relajación de una entidad molecular fotoexcitada, lo que significa que no se requiere activación óptica, más bien la luminiscencia es inducida por una partícula β cargada viajando a través de un medio (2). En el efecto Cerenkov se producen fotones ópticos durante el proceso inicial de decaimiento de algunos radioisótopos, éstos pueden ser detectados con un dispositivo de carga acoplada de bajo ruido y convertirse en imágenes ópticas, un proceso conocido como imágenes de luminiscencia de Cerenkov (CLI) (3).

Como una alternativa en imagenología médica, la detección de la luminiscencia Cerenkov emitida por emisores β (tanto electrones como positrones) puede utilizarse potencialmente para la detección óptica. Este concepto se demostró por primera vez en un estudio preclínico por Robertson en 2009 (2) lo que nos indica que puede ser implementada en estudios de imagenología mediante tomografías.

2. Tomografía

2.1 Tomografía por emisión de positrones (PET)

La tomografía por emisión de positrones (PET) se basa en la obtención de imágenes tomográficas de la distribución tridimensional de radiofármacos de vida media ultracorta, que tras su administración a los pacientes se incorporan a las células tumorales, lo que posibilita su detección externa mediante imágenes (4). Es una técnica de imagen tomográfica de que obtiene imágenes de la distribución de un trazador en los tejidos; entre ellos se encuentra el radiofármaco ^{18}F (fluor 18), que produce imágenes de excelente calidad, cuya importancia puede ser apreciada por los médicos de medicina no nuclear y/o nuclear y tiene impacto clínico (5). La imagen es generada por la detección de fotones de aniquilación tras la introducción corporal de un radionúclido que decae y emite positrones (6).

El impacto de la implementación de PET con ^{18}F , el PET detecta la retención tumoral de FDG (fluorodesoxiglucosa), debido al mayor índice glucolítico de las células cancerosas.

Mediante PET-FDG es posible diagnosticar, estadificar y reestadificar la mayoría de los cánceres, con exactitudes diagnósticas cercanas a 90%, superior a los valores aportados por las técnicas imagenológicas convencionales. Además, es posible conocer precozmente la respuesta a los tratamientos oncológicos y obtener información pronóstica relevante (7).

2.2 Tomografía óptica

La tomografía óptica significa el uso de luz visible o infrarroja cercana de baja energía para determinar el comportamiento de medios altamente dispersivos para obtener imágenes cualitativas o cuantitativas de las propiedades ópticas de ciertos medios. Los métodos de obtención de imágenes ópticas se basan en la adquisición de fotones que viajan o interactúan con los tejidos y componentes celulares (8). En la imagenología médica la tomografía óptica es una alternativa de bajo costo o complemento de la tecnología de imagen médica ya existente, con la ventaja particular de proporcionar de manera funcional información anatómica (9).

La tomografía óptica es una técnica de diagnóstico no invasiva que emplea la luz Cerenkov que emite una partícula beta al frenarse en un medio por ejemplo tejido biológico, esta beta es emitida por radionúclidos emisores de partículas beta como Fluor-18 (^{18}F), Ytrio-90 (^{90}Y), carbono-11 (^{11}C), etc., donde la beta puede ser positiva o negativa. En la imagenología médica la tomografía óptica con ^{18}F es una alternativa de bajo costo en comparación con la tomografía por emisión de positrones (PET), aunque ambas técnicas diagnósticas proporcionan información funcional de un organismo con baja resolución espacial (9).

Recientemente, la radiación Cerenkov también se utilizó como fuente de luz para productos químicos y aplicaciones terapéuticas. En 2015, Kotagiri demostró el uso de CR generado por el radionúclido $^{18}\text{F} - \text{FDG}$ para activar nanopartículas de TiO_2 in vivo para producir oxígeno reactivo especies (ROS) y suprimen el crecimiento de células cancerosas. Desde entonces, ha habido un interés creciente en la terapia fotodinámica asistida por CR (PDT). El TiO_2 es un fotocatalizador conocido de energía y aplicaciones ambientales (10).

3. La importancia de la radiación Cerenkov en alternativas terapéuticas

Estudios recientes han propuesto que la luz emitida por el efecto Cerenkov puede usarse para varias aplicaciones de dosimetría de radioterapia. Existe una correlación entre la dosis con la emisión de Cerenkov para los fotones de rayos X la emisión de luz sería óptima para la radioterapia estereotáctica de haz estrecho y los estudios de validación de cirugía para la verificación de la intensidad dinámica modulada y la terapia de arco volumétrico modulado (11).

La terapia de protones es una de las varias terapias de radiación para tratar el cáncer. La ventaja más importante del uso de protones es la profundidad de la distribución de la dosis, ya que los protones depositan la dosis más alta cerca del final de sus trayectorias. Debido a estas características, la dosis puede ser concentrada en un tumor mientras se minimiza el daño

a los tejidos normales. La estimación exacta de las distribuciones de dosis en el cuerpo humano es difícil debido a las incertidumbres en el rango de los protones en el cuerpo humano. La radiación Cerenkov ha estado recibiendo atención como un nuevo instrumento para la obtención de imágenes de luminiscencia. Por consiguiente, la luz observada después de la irradiación de protones traza la distribución de los emisores de positrones generadores y la evolución temporal de la radiación Cerenkov refleja el tiempo de decaimiento (12).

Ya que el efecto Cerenkov se produce cuando una molécula α o β con (β^+ o β^-) viaja a través de un medio, es importante saber cómo es que se producen este tipo de moléculas y el tipo de comportamiento que tienen.

4. Emisión Cerenkov

4.1 Radiación ionizante

La radiación es energía emitida por la materia en forma de rayos o partículas de alta velocidad. Toda la materia está compuesta de átomos. Los átomos están formados por varias partes; el núcleo contiene partículas diminutas llamadas protones y neutrones, y la capa exterior del átomo contiene otras partículas llamadas electrones. El núcleo lleva una carga eléctrica positiva, mientras que los electrones llevan una carga eléctrica negativa. Estas fuerzas dentro del átomo trabajan hacia un equilibrio fuerte y estable al eliminar el exceso de energía atómica (radiactividad). En ese proceso, los núcleos inestables pueden emitir una cantidad de energía, y esta emisión espontánea es lo que llamamos radiación (13).

La radiación ionizante consiste en ondas electromagnéticas, incluidos rayos X y rayos gamma o partículas α o β (alfa o beta) que pueden adherir electrones a los átomos. La radiación ionizante se puede encontrar de forma natural, por ejemplo, radiación de rayos gamma de bajo nivel, y fuentes terrestres externas como materiales radioactivos de origen natural (uranio, torio, radón) o de fuentes artificiales. La exposición a la radiación ionizante se produce para la mayoría de las personas a través de fuentes naturales y mediante pruebas médicas o radioterapia (14).

La radiación ionizante es cualquier tipo de radiación con energía suficiente para expulsar uno o más de los electrones que se encuentran en el último orbital (recordando el modelo atómico de Bohr, donde el núcleo se rodea de órbitas en el cual se acomodan cada una de las partículas formando el octeto) del átomo o una molécula, este proceso se llama ionización (15).

La radiación ionizante consiste en fotones o partículas cargadas que interactúan con las moléculas para romper los enlaces covalentes. El objetivo de su uso en radioterapia es curar cánceres matando las células tumorales (15).

Ejemplos de radiación ionizante utilizada en radioterapia son protones, electrones rayos X y γ . El protón es el núcleo del átomo de hidrógeno. El átomo de hidrógenos consta de un protón con carga positiva y un electrón externo con carga negativa. El protón es aproximadamente 1.800 veces más pesado que el electrón. Los protones pueden acelerarse a una alta energía en un ciclotrón (acelerador de partículas de trayectoria circular). Un electrón cargado positivamente se llama positrón. Los isótopos que emiten positrones se utilizan en tomografía por emisión de positrones (PET) (15).

En cualquiera de los dos procesos, tomografía óptica o tomografía por emisión por positrones se hace uso de radionúclidos o radiofármacos, como los mencionados anteriormente, a continuación, se explica las características de estos.

4.2 Radionúclidos

Los radionúclidos han sido utilizados para distintas aplicaciones médicas, para imágenes para el diagnóstico de la enfermedad a la terapia. Los usos terapéuticos incluyen crecimiento de tumor para cáncer, en los cuales la alta intensidad de radiación del nucleido mata a las células cancerosas. Otra propiedad de los radionúclidos (la producción de radiación Cerenkov) ha sido utilizado para imágenes médicas (10).

Los radiofármacos son medicamentos a los cuales se les ha pegado un radioisótopo dentro de su estructura y que, por su forma farmacéutica, cantidad y calidad de radiación puede ser administrado en pacientes con fines de diagnóstico y/o terapéuticos. Constan de una molécula específica unida a un átomo radioactivo, la molécula específica determina la ruta metabólica y el elemento radioactivo permite la detección externa de la biodistribución del radiofármaco dentro del organismo (16).

Cuando son utilizados con un propósito diagnóstico, se aprovecha la propiedad emisora de los radioisótopos para detectarlos a distancia; cuando la intención es terapéutica, se aprovecha el efecto deletéreo que la radiación puede tener sobre un tejido (17).

Los radiofármacos pueden clasificarse según su estructura química en radionúclidos primarios y compuestos marcados. Los radionucleidos primarios son soluciones de compuestos inorgánicos del radioisótopo. Los compuestos marcados son esencialmente una asociación entre dos componentes: un radionucleido y una molécula que funciona como “vehículo”. Esta última dirige al radiofármaco selectivamente a un tejido específico en respuesta a condiciones fisiológicas o patrones de expresión genética específicos (17).

CLI ha surgido rápidamente como una modalidad cada vez más valiosa en imagenología preclínica molecular. Surgieron muchas aplicaciones de CLI en la investigación preclínica, utilizando CLI de una variedad de radiotrazadores clínicos. Una amplia variedad de radioisótopos relevantes, incluidos ^{15}O (oxígeno-15), ^{13}N (nitrógeno-13), ^{68}Ga (galio-68), ^{64}Cu (cobre-64), ^{225}Ac (actinio-225), ^{90}Y (Itrio-90), y ^{224}I (yodo-224), se han estudiado posteriormente para CLI, lo que demuestra que la radiactividad se correlacionó bien con la salida de luz (resplandor) tanto in vitro como in vivo. Se ha utilizado para controlar la quimioterapia contra el cáncer y radioterapia con péptidos marcados, así como para obtener imágenes, la expresión de genes. En radioterapia, CLI es particularmente útil ya que puede obtener imágenes de los radiotrazadores con emisión de electrones o incluso de partículas α , que no se pueden obtener razonablemente de otra manera. Adicionalmente, estos isótopos terapéuticos son particularmente adecuados para CLI debido a la alta energía cinética de las partículas. Cerenkov también encontró aplicaciones en el control de calidad de la radioquímica, utilizando CL para cuantificar la cantidad de radiactividad ^{18}F en un chip de microfluidos in situ (18).

En las condiciones prácticas de laboratorio el radionúclido por excelencia para procesos médicos es el Flúor 18 (^{18}F) principalmente en tomografías por emisión de positrones (PET) dando como resultado una imagen con tonalidades azul, rojo, amarillo y verde.

4.3 Fluor-18

El radiotrazador emisor de positrones ^{18}F Fluorodesoxiglucosa es un análogo de la glucosa y contiene el ingrediente activo 2-desoxy-2[^{18}F]fluoro-D-glucosa, el cual permite identificar tejidos malignos y benignos en el área evaluada, ya que una glicólisis acelerada o menor capacidad de producir energía aeróbicamente son características de células malignas (cancerígenas). La acumulación de FDG (fluorodesoxiglucosa), es proporcional al consumo de glucosa en la célula, lo cual es un indicador del funcionamiento adecuado o inadecuado de la misma (19).

Decae por emisión de positrones y tiene una vida media de 109.6 minutos(19).

El mecanismo bioquímico funciona de manera que ^{18}F FDG es absorbido por las células dentro de las cuales es fosforilado por hexoquinasa (encima de la ruta glucolítica) casi a una velocidad proporcional a la glucosa en el tejido. Permanece en el ambiente intracelular hasta ser desfosforiladas lentamente por la glucosa-6-fosfatasa (encima de la ruta glucolítica). Por ende, la concentración intracelular de ^{18}F es representativa de la eficiencia de la glicólisis dentro y fuera de la célula (19).

Esta actividad permite identificar tejidos malignos y benignos en el área evaluada, ya que una glicólisis acelerada o menor capacidad de producir energía anaeróbicamente son características de células malignas. Así, el consumo incrementado de glucosa es característico de la mayoría de cánceres y está relacionado en parte con la sobre-expresión del transportador de glucosa GLUT-1 así como la sobre-expresión de la actividad hexoquinasa (19).

Es administrado vía inyección intravenosa en presentación isotónica estéril (solución cuya concentración de soluto es igual fuera y dentro de la célula) libre de pirógenos, es incolora e inolora (19).

Los radionúclidos producidos en los ciclotrones no tienen la forma química y farmacéutica adecuada para ser utilizados como trazadores biológicos por lo que deben ser incorporadas a moléculas más complejas, lo cual se lleva a cabo en un laboratorio de radiofarmacia. El radiofármaco obtenido debe ser sometido a estrictos ensayos de control antes de ser administrado al paciente (16).

En el caso de la producción de ^{18}F , las partículas que se aceleran son iones hidrógeno. La ecuación que define dicha aceleración es la siguiente:



En donde:
 O: oxígeno
 p: protón
 F: fluor
 n: neutrón

Ya se ha mencionado antes la importancia de la carga de las moléculas α o β para el efecto Cerenkov, así como también la mención de (β^+ o β^-) y a continuación se explica la diferencia entre β positiva y β negativa.

4.4 Decaimiento beta

Los átomos grandes inestables se vuelven más estables al emitir radiación para eliminar el exceso de energía atómica (radiactividad) (13).

La liberación de radiación por isótopos radioactivos se conoce como decaimiento. El decaimiento beta es un proceso mediante el cual un nucleido inestable emite una partícula beta (un electrón o positrón) para compensar la relación de neutrones y protones del núcleo atómica (20).

La partícula beta puede ser un electrón en una emisión beta menos (β^-) o un positrón en una emisión beta más (β^+). La diferencia fundamental entre los electrones (e^-) o los positrones (p^+) corrientes y sus correspondientes partículas beta (β^-) o (β^+) (21).

La desintegración beta se debe a la interacción nuclear débil que convierte un neutrón en un protón (decaimiento β^-) o viceversa (β^+) como se muestra de forma gráfica en la figura 1.

Decaimiento Beta Negativo

Cuando un núcleo tiene exceso de neutrones puede lograr la estabilidad mediante un proceso en el cual un neutrón se convierte en un protón y una partícula beta. El protón se queda en el núcleo, pero la partícula beta se emite del núcleo. A este proceso se le conoce como decaimiento beta negativo. La partícula beta que se genera se convierte en un electrón libre que viaja en el medio hasta interactuar con átomos (22). La reacción nuclear que describe la descomposición beta negativa se puede describir de la siguiente manera:



En donde V corresponde a la velocidad del electrón, a ecuación (1) describe la desintegración de un neutrón libre en un protón libre. Esta desintegración está permitida por la diferencia de masa entre el neutrón (n) y el protón (p) (23). La energía de descomposición asociada, es decir, la energía liberada como energía cinética de las partículas en estado final es:

$$Q_{\beta^-} = m_n c^2 - m_p c^2 - m_e c^2 > 0 \quad (2.1)$$

La energía de decaimiento Q también es llamada valor Q de decaimiento (23). De la fórmula anterior m_n : masa del neutrón, m_p : masa del protón, m_e : masa del electrón.

Decaimiento Beta Positivo:

Implica que un protón se descompone en un neutrón y un positrón mientras que también libera un neutrino para conservar el momento. Se genera de la desintegración beta positiva, sobrevive brevemente ya que se encuentra rápidamente con un electrón y ambos se aniquilan (22).



La ecuación 3 describe la desintegración de un protón en un neutrón. Este modo de desintegración no está permitido para un protón libre. Sin embargo, se permite en un núcleo donde la energía adicional necesaria para crear la diferencia de masa de neutrones y protones y el positrón m_e debe estar disponible. La cantidad Q es en este caso negativa (23).

$$Q_{\beta^+} = m_p c^2 - m_n c^2 - m_e c^2 < 0 \quad (3.1)$$

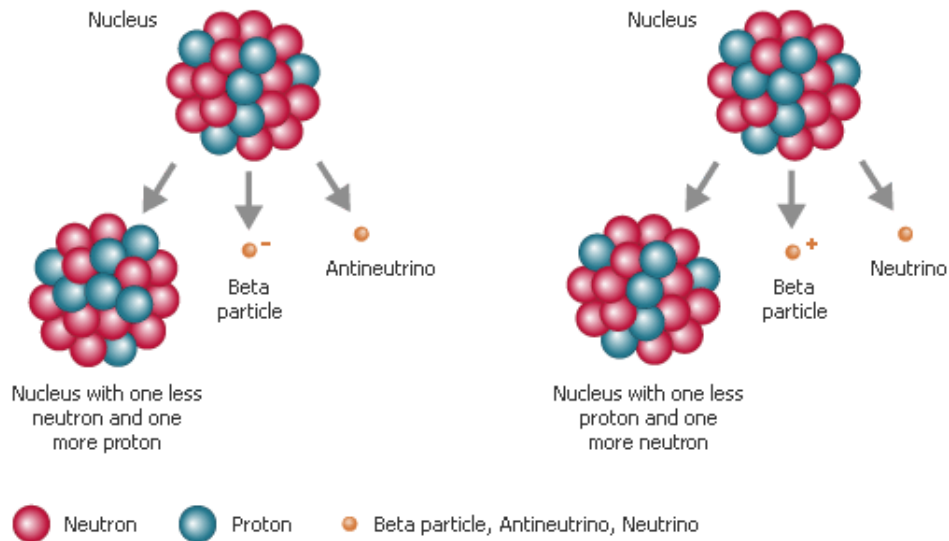


Figura 1 Decaimiento Beta: del lado izquierdo se encuentra un núcleo con un neutrón menos y un protón más, dando como resultado una partícula β negativa y un antineutrino. Del lado derecho un núcleo con un protón menos y un neutrón más, dando como resultado una partícula β positiva y un neutrino. Figura tomada de (22).

5. Radiación Cerenkov

La primera vez que fue observado el comportamiento de la radiación Cerenkov (CR) fue en 1926, fue caracterizado en 1934 por Pavel A. Cerenkov. La radiación Cerenkov sucede cuando hay partículas cargadas como β (β^+ o β^-) o una partícula α viaja a través de una óptica transparente en un material aislante con una velocidad que excede la velocidad de la luz c , en un medio dado. El efecto Cerenkov es análogo al sonido que ocurre cuando un objeto macroscópico como un aeroplano o un látigo excede la velocidad del sonido del aire. Como las partículas cargadas viajan a través del medio, pierden energía cinética por la polarización de electrones del aislante (comúnmente agua). Estas moléculas polarizadas entonces se relajan y vuelven al equilibrio a través de la emisión de luz ultravioleta visible,

entonces la velocidad de las partículas cargadas excede c , ocurre un evento de interferencia constructiva dando la observada radiación Cerenkov (24).

Supóngase un electrón en movimiento rectilíneo uniforme a través de un medio transparente, tal que, en la vecindad de su recorrido, los átomos del medio adoptarán una disposición en torno a este debido a su trayectoria como se muestra en la sección a de la figura 2. Ahora bien, en la región próxima al electrón en movimiento, el campo eléctrico creado por la partícula deformará los átomos. Las cargas negativas de los electrones serán desplazadas hacia las cargas con mayor carga positiva del núcleo de estos átomos. El medio habrá sido, por tanto, polarizado. Cuando el electrón se desplace hacia otro punto, los átomos recuperarán su forma original. Mientras los átomos son deformados se comportarán como dipolos elementales, con los polos de carga opuesta a la partícula en movimiento orientados radialmente y con sentido hacia afuera a la trayectoria realizada por esta. Así cada región del medio a lo largo de la trayectoria recibe un breve pulso electromagnético. Debido a la completa simetría del campo de polarización circundante al electrón, no tendremos un campo resultante para largas distancias y, por ende, no tendremos radiación. Hay, sin embargo, simetría tanto azimutal como a lo largo del eje (4).

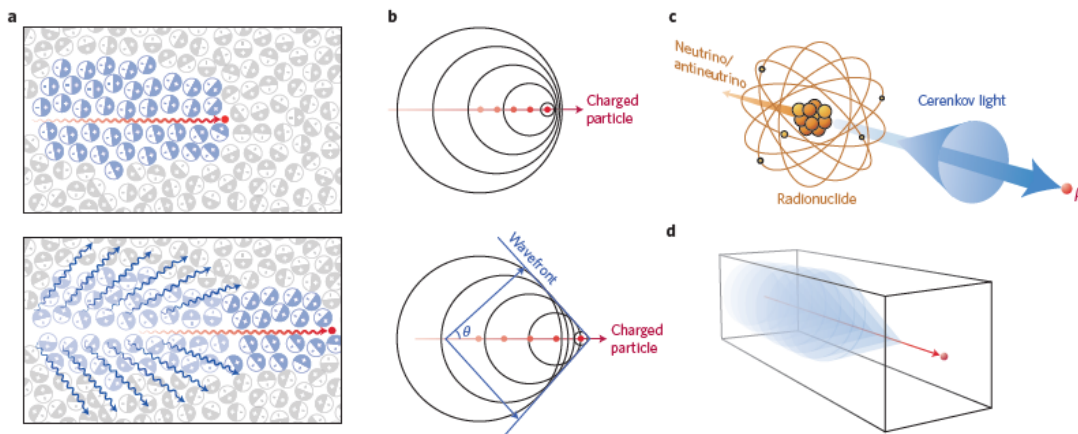


Figura 2 La primera columna de imágenes corresponde a la comparación del comportamiento de las ondas cuando una partícula viaja a una velocidad normal y una partícula a una velocidad superior a la de la luz. La segunda columna de imágenes realiza una analogía del sonido sónico, a medida que la partícula viaja hacia adelante el frente de onda fotónico se propaga en un ángulo hacia adelante con la emisión de luz en dirección del desplazamiento. La última columna representa el cono de la luz Cerenkov emitida. Figura tomada y modificada de (25).

La luminiscencia Cerenkov es un fenómeno que fué descrito por el científico ruso Pavel Alekseyvich Cherenkov en 1934, en colaboración con Sergei Ivanovich Vavilov. Sus observaciones consistieron en verse así mismo con la luz azul de una botella de agua cuando se somete a decaer. Investigaciones posteriores detalladas revelaron que las partículas cargadas emitidos por radionucleidos a una velocidad mayor de la luz en ese medio en particular fueron la causa de esta luminiscencia. (18)

La radiación Cerenkov emite fotones ópticos cuando partículas cargadas se mueven más rápido que la luz en un medio. Estos fotones ópticos CR son producidos durante el proceso de descomposición inicial de algunos radioisótopos; pueden ser detectados por un dispositivo

de bajo ruido y carga acoplada y convertirlas a imágenes ópticas, esto es un proceso conocido como imagen de luminiscencia Cerenkov (CLI por sus siglas en inglés) (3). El uso de fotones de CR de radionucleidos para imágenes ópticas *in vivo* es un campo emergente. La radiación Cerenkov ha sido utilizado efectivamente en laboratorios que muestran que CLI puede ser utilizado para representar y medir cuantitativamente la distribución de varios trazadores de radionucleidos como Zr^{89} , Cu^{64} , F^{18} y I^{131} en animales vivos (3).

Sin embargo, la luz emitida por la radiación de Cerenkov de los radionucleidos es muy débil y generalmente está contaminada por los ruidos de pulso introducidos por partículas beta de alta energía o rayos gamma. Para obtener señales de luminiscencia de Cerenkov (CL) lo suficientemente fuertes, el sistema CLI recopila una imagen con un tiempo de exposición de unos minutos.

6. Luz visible e infrarroja

El término de luz se le adjunta a la parte de la radiación electromagnética que puede ser percibida por el ojo humano. Es una energía radiante capaz de excitar la retina humana y crear una sensación visual.

La luz tiene muchos significados diferentes según la aplicación. Cuando se usa para describir ampliamente la radiación óptica, se define como radiación electromagnética con longitudes de onda entre aproximadamente 10 nm y 1 mm, término que se usa para describir las regiones ultravioleta, visible e infrarroja del espectro electromagnético (26).

Las radiaciones electromagnéticas son una "forma de energía eléctrica y magnética oscilante capaz de atravesar el espacio sin beneficiar las interconexiones físicas. El calor y la luz radiantes son formas de radiación electromagnética, al igual que las señales de radio"(27).

En 1800, el astrónomo británico William Herschel midió el efecto de varios colores de luz en un termómetro, usando un prisma para dispersar la luz del sol. Al pasar el termómetro más allá de la luz roja, notó un aumento de temperatura aún mayor que cuando el termómetro estaba bañado en luz visible. Era obvio que había "luz" más allá del color rojo; esta luz se denominó finalmente luz "infrarroja", literalmente, luz "debajo de la roja" (28).

La porción infrarroja del espectro comúnmente se divide en secciones, aunque varía el número de secciones y sus límites. Un conjunto común de divisiones enumera el infrarrojo lejano (rango de longitud de onda de 0,75 a 5 μm), el infrarrojo medio (5 a 30 μm) y el infrarrojo cercano (30 a 1000 μm). La región del infrarrojo cercano es adyacente a la parte visible del espectro (28).

7. Espectrofotometría

El proceso de la espectrofotometría consiste en utilizar un haz de luz (de diversas longitudes de onda según el análisis que se pretenda realizar), dirigirlo hacia la muestra y analizar la luz transmitida o reflejada por dicha muestra (29). La figura 3 muestra la espectrofotometría registrada de la emisión Cerenkov del ^{177}Lu .

Existen diversos tipos de espectrofotómetros para el análisis de muestras de laboratorio que permiten, entre otros, realizar un análisis espectral de una muestra respecto a una referencia.

El proceso de espectrofotometría consiste en utilizar un haz de luz (de diversas longitudes de onda según el análisis que se pretenda realizar), dirigirlo hacia la muestra y analizar la luz transmitida o reflejada por dicha muestra (29).

La medición de absorbancia de la luz por las moléculas se realiza en un espectrofotómetro. Aunque los espectrofotómetros pueden variar en diseño, en especial la incorporación de ordenadores para el análisis de datos, todos los espectrofotómetros constan de lo siguiente (30):

1. Una fuente de energía radiante: lámpara de deuterio y tungsteno
2. Un monocromador para la selección de radiaciones de una determinada longitud de onda: filtros, prismas y redes de difracción.
3. Un compartimento donde se aloja un recipiente transparente que contenga la muestra. Pueden ser de vidrio, cuarzo o plástico transparente. Para medir en UV se deben usar las de cuarzo o sílice fundido, porque el vidrio no transmite la radiación UV.
4. Un detector de luz y un amplificador convertidor de las señales luminosas en eléctricas.
5. Un registrador o sistema de lectura de datos.

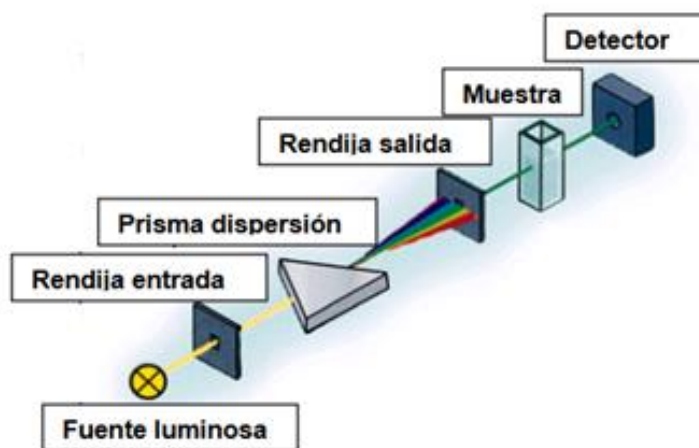


Figura 3 Representación esquemática de los elementos básicos que conforman un espectrofotómetro. Figura tomada de (29).

El fundamento de la espectrofotometría se debe a la capacidad de las moléculas para absorber radiaciones, entre ellas las radiaciones dentro del espectro UV-visible. Las longitudes de onda de las radiaciones que una molécula puede absorber y la eficiencia con la que se absorben dependen de la estructura atómica y de las condiciones del medio, por lo que dicho instrumento constituye un valioso instrumento para la determinación y caracterización de biomoléculas (31).

El espectro de absorción es una representación gráfica que indica la cantidad de luz absorbida (ϵ) a diferentes valores de λ (longitud de onda). A partir de una solución diluida de un compuesto, cuya absorbancia máxima entra dentro del rango de medida del espectrofotómetro, se verá el mayor de la absorbancia a diferentes longitudes de onda frente

a un blanco que contenga el disolvente de la solución de la muestra a caracterizar. A partir del espectro de absorción se obtendrá el valor de λ al que el compuesto presenta la mayor absorbancia (λ_{max}). Dicho λ se utilizará a la hora de hacer determinaciones cualitativas y cuantitativas del compuesto (30).

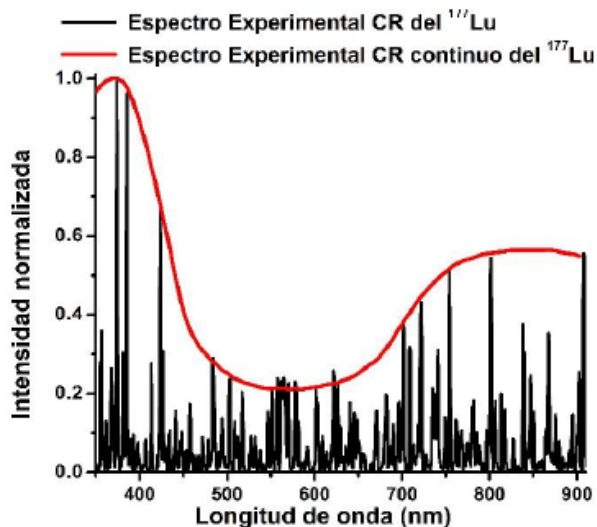


Figura 4 Muestra es espectro de radiación Cerenkov del Lu 177 experimental normalizado (línea en negro) y espectro de radiación Cerenkov experimental normalizado considerado como continuo (línea en rojo). Figura tomada de (32).

Aunque actualmente el término "luz" se refiere a mucho más que solo luz visible, es más común usar la frase "radiación electromagnética" cuando se hace referencia a cualquier forma de luz. El rango colectivo de posibles luces se llama espectro electromagnético (28).

8. Valores centrales de un espectro

Como ya se mencionó anteriormente, la distribución de la luz durante el efecto Cerenkov se hace en forma cónica como se muestra en el conjunto b de imágenes de la figura 2. La radiación Cerenkov se genera en un ángulo con la dirección de la partícula cargada que viaja definida como Θ , se puede calcular. Es importante destacar que el ángulo de la luz de Cerenkov está relacionado con la energía de la partícula liberada (18).

$$\frac{dN}{dt} = 2\pi\alpha z^2 \left(\frac{1}{\lambda_2} - \frac{1}{\lambda_1} \right) \sin^2 \theta \quad (4)$$

El número de fotones emitidos por la longitud del camino de la partícula cargada en un intervalo espectral entre λ_1 y λ_2 se calcula con la ecuación que se muestra arriba, donde λ_1 y λ_2 son los límites superior e inferior de la longitud de onda seleccionada región, y z es la carga de la partícula y α es la partícula cargada. En 1969, Ross utilizó la ecuación de Frank-Tamm para el agua como medio (índice de refracción $n=1,332$) para calcular el número total de fotones generados por las partículas para un rango de longitudes de onda entre 250 y 600 nm. Cabe señalar que la absorción de luz, la dispersión o la dispersión cromática no se consideran en estos cálculos (18).

Se genera un espectro continuo a partir de un emisor de positrones, que gradualmente aumenta a longitudes de onda más bajas. El pico de CL está en el Rango UV / azul del espectro, pero tiene una cola en la parte visible del espectro. Esto es importante para aplicaciones in vivo. La variación de los radionúclidos no cambia el espectro de CL, pero dependiendo de la energía de las partículas, el número de fotones y, por tanto, la intensidad de CL cambiará. La naturaleza azul de CL se puede ver en reactores nucleares y sus cuencas de enfriamiento en forma de un resplandor azul donde las partículas altamente energéticas procedente de las barras de combustible que generan CL. En este caso, las partículas son tan enérgicas que CL se hace visible a simple vista (18).

Al flujo saliente de energía de una fuente en forma de ondas electromagnéticas se le denomina radiación electromagnética. El espectro electromagnético es el conjunto de todas las frecuencias (número de ciclos de la onda por unidad de tiempo) posibles a las que se produce radiación electromagnética, es el rango de todas las radiaciones electromagnéticas posibles. El espectro de un objeto es la distribución característica de la radiación electromagnética de ese objeto (33).

Así, el límite inferior del espectro electromagnético es 0 (ya que no existen frecuencias negativas) y el teórico superior es ∞ . Con los medios técnicos actuales, se han detectado frecuencias electromagnéticas inferiores a 30Hz y superiores a 2.9×10^{27} Hz. Aunque formalmente un espectro es infinito y continuo, se cree que la longitud de onda electromagnética (distancia entre dos valores de amplitud máxima de onda) más pequeña posible es la longitud de Planck (33).

La *longitud de onda* es la distancia entre crestas sucesivas (o la distancia entre máximo y máximo de onda, o entre mínima y mínima) mientras el *ciclo* corresponde a la parte de la onda que hay entre dos crestas sucesivas (34).

La *frecuencia de onda* es el número de ciclos que pasan por un punto dado en la unidad de tiempo, se da en unidades de 1/seg que corresponde a 1Hz (Herzio). Para las ondas de baja frecuencia se utilizan valores de λ en metros (m) ó en centímetros (cm). Para ondas de alta frecuencia (infrarrojo, visible, ultravioleta, rayos-X, rayos gamma, frecuencia: 1012 – 1022 Hz) se utilizan valores de λ en micrómetros, $1\mu\text{m} = 10^{-6}$ m; nanómetros, $1\text{ nm} = 10^{-9}$ m = 10 \AA y en angstrom, $1 \text{ \AA} = 10^{-8}$ cm = 10^{-10} m (34).

9. Señales

Señales estocásticas

En contexto la palabra señal es utilizada para describir un signo, manifestación o marca que provee la información necesaria para identificar un objeto, lugar, persona o situación y su estado.

A diferencia de los espectros de fluorescencia o emisión que tienen picos espectrales característicos, los espectros de radiación Cerenkov son continuos. La intensidad relativa es proporcional a la frecuencia, por lo tanto, para la radiación de Cerenkov, frecuencias más altas (ultravioleta/azul) son más intensos. (35)

Desde el punto de vista de la cinemática, las señales en general se dividen en dos grandes grupos:

- **Determinísticas:** representan fenómenos que pueden ser descritos analíticamente de manera exacta mediante una expresión matemática (36). Si no existe incertidumbre con respecto a su valor en cualquier instante de tiempo (37).
- **Aleatorias o Estocásticas:** no es posible describirlas analíticamente con una expresión explícita simple. Sin embargo, cuando una señal estocástica se observa durante un largo periodo de tiempo puede verse cierta regularidad y puede ser descrita en términos de probabilidades y promedios estadísticos (36). Existe un grado de incertidumbre antes de que la señal realmente ocurra (37).

Una señal periódica es la que se repite exactamente después de un intervalo de tiempo fijo. Una señal para la que no existe un valor que satisfaga la relación anterior se dice que es una señal no periódica (37). La figura 5 muestra un ejemplo de cada una de las señales mencionadas.

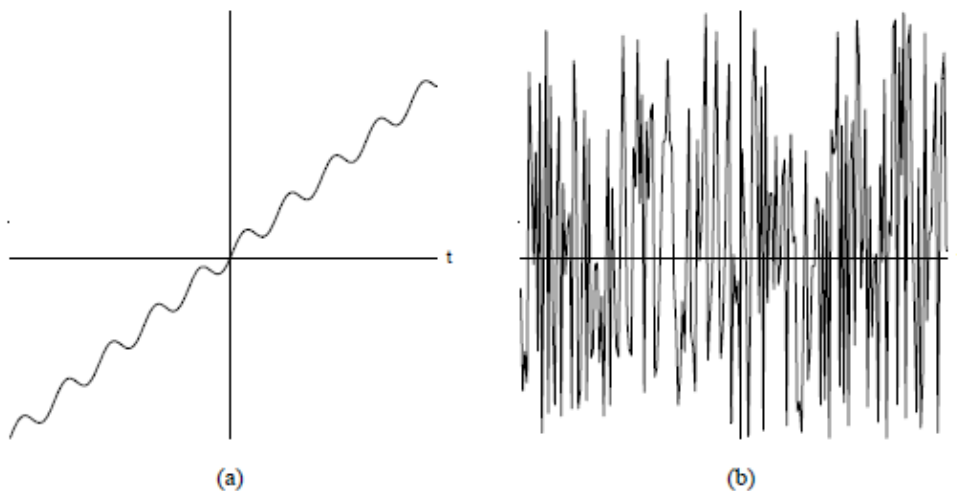


Figura 5 a) representación de una señal determinista b) representación de una señal no determinista o estocástica. (37)

Un proceso estocástico es una colección o familia de variables aleatorias (X_t con $t \in T$), ordenadas según el subíndice t que en general se suele identificar con el tiempo. Por tanto, para cada instante t tendremos una variable aleatoria distinta representada por X_t , con lo que un proceso estocástico puede interpretarse como una sucesión de variables aleatorias cuyas características pueden variar a lo largo del tiempo (37).

El proceso de la emisión de fotones durante el decaimiento de las betas (β) es un proceso estocástico ya que no se puede determinar la dirección o frecuencia con la que dará lugar el efecto Cerenkov, por lo tanto, las señales con las que fue elaborada esta investigación fueron señales no determinísticas.

Filtros

Un filtro es un sistema continuo o discreto para procesar señales. El filtrado modifica el espectro de la señal de entrada de acuerdo con ciertas especificaciones. Los filtros se dividen en analógicos y digitales. Los filtros analógicos pueden ser pasivos o activos. Un filtro digital consiste en un proceso computacional implementado con circuitos y/o programación, en el cual una secuencia numérica de entrada se transforma en otra secuencia numérica de salida con características predeterminadas. Matemáticamente un filtro digital se representa por una ecuación diferencial, se implementa usando sumadores binarios, multiplicadores binarios y bloques de atraso (38).

Algunas de las ventajas de un filtro digital sobre su equivalente analógico son: respuesta a la frecuencia más cercana a la ideal, no requieren sintonización, sus componentes (atrasos, sumadores y multiplicadores binarios) son independientes de la frecuencia de operación del filtro (38).

Filtro Savitzky-Golay

Un filtro Savitzky-Golay (SG) encuentra un amplio uso en el filtrado de ruido, especialmente en el campo del procesamiento de señales biomédicas. El principio detrás del filtro SG es obtener $2n + 1$ puntos equidistantes (centrados en $n = 0$) para representar un polinomio de grado p . El filtro SG calcula el valor del polinomio de mínimos cuadrados (o su derivada) en el punto $i = 0$, en todo el espacio muestral. Normalmente, este filtro digital utiliza la **técnica de mínimos cuadrados lineales** para suavizar los datos, lo que ayuda a obtener una alta relación señal / ruido y conserva la forma original de la señal. Con sus múltiples ventajas sobre las técnicas de filtrado estándar, se prefiere el filtro Savitzky-Golay para recuperar la estructura de la señal original mientras se elimina el ruido (39).

Ventana móvil

El método de la ventana móvil es una forma de procesar datos en lotes pequeños de una sola vez, normalmente para representar estadísticamente un conjunto de puntos agrupados en los datos. Es una técnica de suavizado de datos común que desliza una ventana a lo largo de los datos, calculando la media de los puntos dentro de cada ventana. Esto puede ayudar a eliminar variaciones insignificantes de un punto de datos al siguiente (40).

Teorema central del límite

La distribución de frecuencias es uno de los primeros pasos que debemos realizar al inicio del análisis estadístico, conjuntamente con la aplicación de las medidas descriptivas, y refleja cómo se reparten los individuos de una muestra según los valores de una variable. Cuando se trata de una población, la probabilidad de observar los diferentes valores de una variable aleatoria puede expresarse como una función de probabilidad. Las distribuciones de probabilidad más utilizadas en variables discretas son la distribución polinomial y la distribución de Poisson. La distribución más frecuente en el caso de las variables continuas es la distribución normal (41).

El teorema central del límite (TCL) indica que, en condiciones muy generales, la distribución de la suma de variables aleatorias tiende a una distribución normal cuando la cantidad de

variables es muy grande. Es decir, garantiza una distribución normal cuando n es suficientemente grande (41).

El TLC tiene una serie de propiedades de gran utilidad en el ámbito estadístico y probabilístico, las principales son:

- Si el tamaño de la muestra es suficientemente grande, la distribución de las medias muestrales seguirá aproximadamente una distribución normal. El TCL considera una muestra como grande cuando el tamaño de la misma es superior a 30. Por tanto, si la muestra es superior a 30, la media muestral tendrá una función de distribución próxima a una normal. Y esto se cumple independientemente de la forma de la distribución con la que se trabaje (42).
- La media poblacional y la media muestral serán iguales. Es decir, la media de la distribución de todas las medias muestrales será igual a la media del total de la población (42).
- La varianza de la distribución de las medias muestrales será:

$$\frac{\sigma^2}{n} = \frac{\text{Varianza de la población}}{\text{Tamaño de la población}} \quad (5)$$

Medidas de tendencia central

Las medidas de tendencia central son medidas estadísticas que pretenden resumir en un solo valor a un conjunto de valores. Representan un centro en torno al cual se encuentra ubicado el conjunto de los datos. Las medidas de tendencia central más utilizadas son: media, mediana y moda. Los procedimientos para obtener las medidas estadísticas difieren levemente dependiendo de la forma en que se encuentren los datos. Si los datos se encuentran ordenados en una tabla estadística diremos que se encuentran “agrupados” y si los datos no están en una tabla hablaremos de datos “no agrupados” (43).

μ (promedio o media): es el promedio del universo o población, cantidad fija.

\bar{Y} (promedio o media): es el promedio de la muestra, cantidad variable.

$$\bar{y} = \frac{\sum_{i=1}^n Y_i}{n} \quad (6)$$

En donde:

Y_i = representa el valor de la i -ésima observación.

n = número de observaciones o muestras.

Desviaciones: se define como la desviación de un dato a la diferencia entre el valor del dato y la media.

$$\text{Desviación} = (Y_i - \bar{Y}) \quad (7)$$

Moda: se define como el valor de la variable que más se repite.

Mediana: es el valor de la variable que ocupa la posición central, cuando los datos se disponen en orden de magnitud.

Varianza: representa la variabilidad de una serie de datos respecto a su media.

$$\sigma = \frac{\sum_1^n (Y_I - \bar{y})^2}{n} \quad (8)$$

Justificación

El comportamiento de la radiación Cerenkov y los factores que lo generan son conocidos (44), sin embargo, al tratarse de un comportamiento estocástico, es decir, un comportamiento aleatorio, no existe ningún estudio que pueda determinar un aproximado de la respuesta del espectro que el fenómeno genera en el intervalo de 200 a 1050nm.

El ^{18}F es el radiofármaco por excelencia utilizado en el diagnóstico *in vivo* por su interacción con el metabolismo en el cuerpo humano (19), dicho diagnóstico es realizado mediante la tomografía por emisión de positrones (PET).

Debido a que el fenómeno de radiación Cerenkov está presente durante la implementación del ^{18}F , la caracterización de la curva con una ventana más amplia puede recabar información relevante para una futura implementación y mejora en imagen de luminiscencia Cerenkov mediante tomografía óptica.

En 2018 se caracterizó el espectro de emisión de radiación Cerenkov del ^{177}Lu , con espectrofotometría de un rango de 350 a 900 nm (32) concluyendo que el comportamiento de la curva coincide con la curva de comportamiento de radiación Cerenkov del ^{68}Ga (8), en ambas curvas se observa un decaimiento de la actividad después de los 450 nm y continua así hasta los 600 nm sin algún dato relevante después de ese rango, en dichos estudios se desconoce cuál es comportamiento de la actividad en un rango mayor lo que implica que puede existir información relevante después de los 600nm.

Planteamiento del problema

Actualmente los estudios de caracterización del comportamiento de la radiación Cerenkov son escasos (8)(32), y aquellos que han realizado una curva de comportamiento consideran únicamente una medición, es decir el análisis se realiza sobre una señal exclusiva por lo que no podemos considerar que sea una curva representativa del comportamiento general.

Los estudios existentes que analizan el comportamiento de la radiación Cerenkov reportan la parte visible del espectro del comportamiento que generan los radionúclidos dada una señal única, lo que deja fuera de análisis información relevante, y muchos de éstos solo son implementados en tratamiento terapéutico y tomografía por emisión de positrones, por lo tanto, la presente investigación se enfoca en analizar la parte visible del espectro y el infrarrojo que genera la beta positiva emitida por del radionúclido ^{18}F analizando más de una muestra mediante espectrofotometría y determinando una curva de comportamiento promedio con el fin de una aplicación futura de tomografía óptica como una alternativa a la

imagenología de seguimiento de tratamiento de cáncer o su aplicación en el tratamiento de la misma enfermedad. Dado lo anterior la pregunta de investigación que le compete a este trabajo será: ¿Es posible determinar la curva de comportamiento del espectro de radiación Cerenkov para el Fluor-18 en un rango de 200 a 1050nm?

Hipótesis

Se puede determinar un espectro promedio de la emisión Cerenkov del ^{18}F en un rango de análisis de 200 a 1050 nm encontrando actividad relevante para una posible implementación de imagenología pre-clínica y/o tratamiento terapéutico.

Objetivo general

Determinar la curva de comportamiento del espectro promedio de la radiación Cerenkov generada por el radioisótopo ^{18}F , utilizando espectrofotometría de 200 a 1050 nm.

Objetivos específicos

- A. Determinar valores estadísticos centrales de 100 espectros. Elegir aquellos que no difieran más del 5% de los parámetros establecidos.
- B. Obtener un espectro promedio de los espectros seleccionados. Suavizar y establecer una curva representativa de la envolvente del espectro.

Metodología

El procedimiento completo consta de dos partes, la espectrofotometría de la luz Cerenkov que produce la beta del radionúclido ^{18}F , dichas señales fueron proporcionadas por el grupo de investigación del *laboratorio de simulación Montecarlo y dosimetría de radiaciones ionizantes* de la facultad de medicina de la UAEMex, y el tratamiento de las señales para obtener una curva promedio haciendo uso del software MATLAB MathWorks. El diagrama de flujo metodológico se resume en la figura 6.

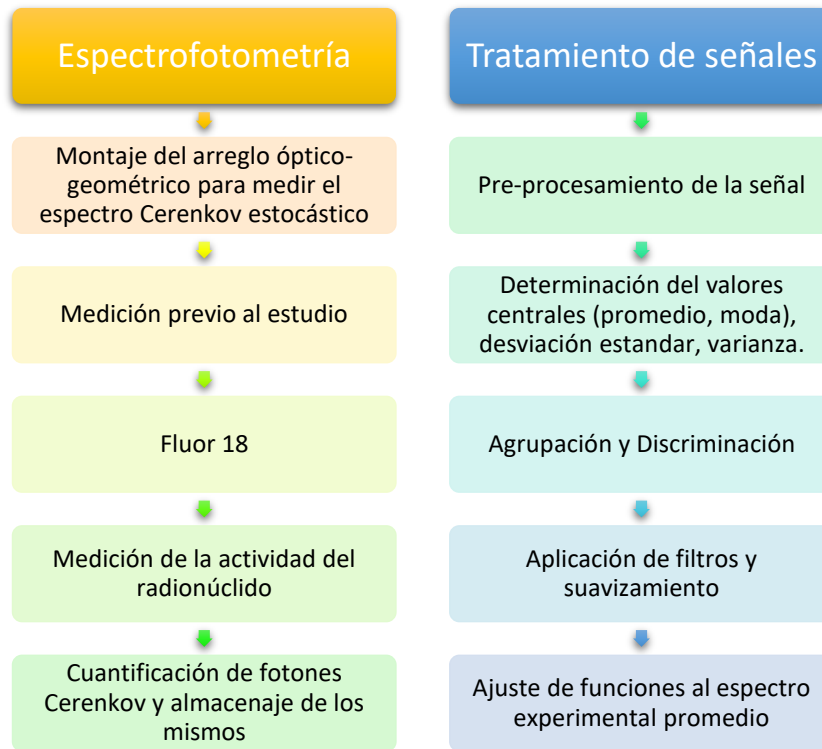
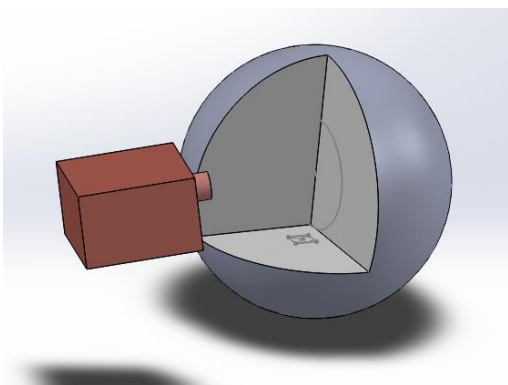
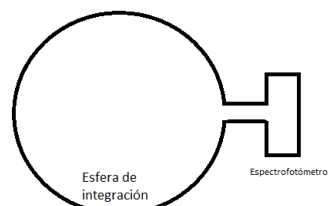


Figura 6 Diagrama de desarrollo de los dos procedimientos que conformaron la caracterización de la curva generada por la radiación Cerenkov.

Espectrofotometría y Obtención de los Espectros Cerenkov

Se usó una fuente de ^{18}F -FDG para medir la emisión Cerenkov del ^{18}F , con actividades de 5 y 45 mCi diluidas en 2 ml de agua dentro de una cubeta óptica de cuarzo. La cubeta con el material radiactivo se colocó dentro de una esfera integradora óptica de 6" de diámetro (*StellarSphere IS6, StellarNet*). Un espectrofotómetro (*BlueWave, StellarNet*) se colocó en la salida de la esfera como se muestra en la figura 7.

A)



B)

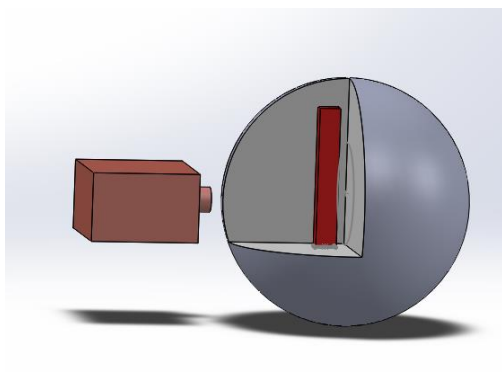
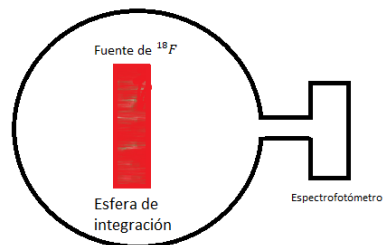


Figura 7 Representación gráfica en 2D y 3D del arreglo geométrico de disposición de la esfera de integración y el espectrofotómetro usado para la adquisición de los espectros de la emisión Cerenkov. a) Arreglo sin fuente radioactiva. b) Arreglo con muestra

Previo al estudio se realizó la medida del fondo, es decir, medidas bajo las mismas condiciones ambientales sin fuente radioactiva dentro del espectrofotómetro, para descartar que la señal del espectrofotómetro no fuese ruido electrónico producido por las gammas emitidas por el ^{18}F , se realizaron medidas con el arreglo descrito anteriormente, pero con la entrada del espectrofotómetro bloqueada para evitar el paso de la luz de la esfera hacia el detector, obteniendo una señal nula, lo que significa que la radiación beta positiva y gamma no es detectada por el espectrofotómetro.

Posteriormente, ya con la muestra del radionúclido, se obtuvieron 100 espectros con tiempos de integración de 10000 ms para cada actividad mediante el software *SpectraWiz* y la resolución del espectrofotómetro fue de 0.5 nm.

Antes y después de la medición del espectro, la actividad del radionúclido fue medida con un contador de pozo (*Capintec, CRC-55tR*) con la finalidad de que la actividad en la fuente no variara en más del 20%, y evaluar si la actividad del radionúclido es relevante o no en la emisión el espectro.

Tratamiento de las señales

Dado el tipo de archivo en donde se guardaron los datos, primero fueron importados a Excel y posteriormente exportados a Matlab en donde se realizó el resto del procesamiento de las señales.

Se trabajó con dos grupos de señales con un tamaño de población de cien señales cada uno, el primero correspondiente a una muestra con carga de 5mCi y el segundo grupo con una carga de 40 mCi, los dos grupos de señales siguieron el procedimiento descrito a continuación.

Como parte del pre-procesamiento de las señales, se realizó un promedio de las señales de fondo, dicho promedio fue restado a cada una de las cincuenta señales con la finalidad eliminar el ruido electrónico y la contribución del ambiente en el espectrofotómetro. La figura 8 muestra el fondo de luz que se midió y sustrajo de cada uno de los espectros.

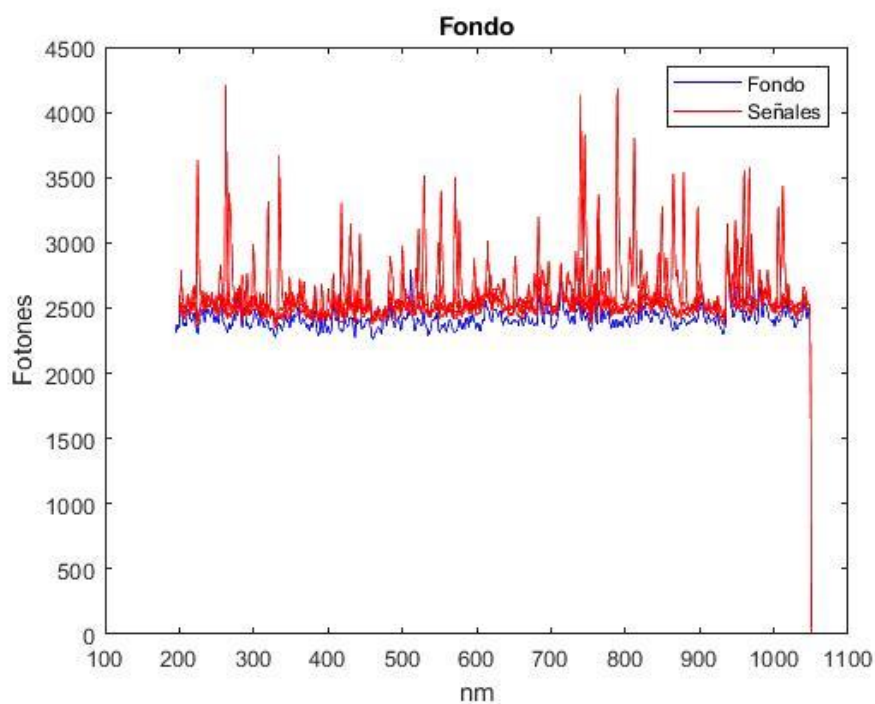


Figura 8 Espectro Cerenkov emitido por el Fluor-18. Gráfica azul representación del fondo de la esfera de integración.

Como se mencionó anteriormente la emisión Cerenkov de la beta positiva que emite el ^{18}F es estocástica, es decir, el espectro Cerenkov es diferente cada vez que se registra. Por lo que se determinó la existencia de una tendencia de los espectros y se seleccionaron aquellos que parecían ser los más frecuentes en forma visiblemente, es decir, basándonos en el comportamiento descrito previamente por Pavel Cerenkov, donde explica que hay emisión de fotones cuantificables en el rango de 200 a 500 nm, así como también en el comportamiento reportado del ^{177}Lu donde después del decaimiento de emisión de fotones posterior a los 400 nm, existe un incremento de actividad a partir de los 650 nm y hasta los 900 nm. Por lo que consideramos que los picos registrados de cada señal visiblemente serían mayormente apreciados en el rango de 200 a 500 nm y de 600 a 1050nm, aquellos que no cumplieran con el planteamiento anterior fueron descartados. Es decir, del grupo de 5 mCi 65 señales continuaron en el estudio y del grupo de 40 mCi, 78 señales continuaron en el estudio.

Cada espectro fue normalizado con respecto al valor mayor de cada uno para que fueran comparables como se muestra en la ecuación 9, en donde i corresponde a la señal, $\max(i)$ al valor máximo de la misma.

$$N = \frac{i}{\max(i)} \quad (9)$$

Esto debido a que el número de fotones es proporcional a la cantidad de actividad del radionúclido, es decir, existe un decaimiento de la actividad conforme transcurre el tiempo, de estos espectros normalizados se obtuvo una señal promedio.

Considerando lo reportado en la investigación de la caracterización del espectro Cerenkov en el ^{177}Lu y las curvas observadas; se determinaron dos rangos de estudio, de 200 a 650 nm y de 650 a 1050 nm aproximadamente.

Del grupo anterior de espectros, se analizó el momento central correspondiente al promedio de las frecuencias, respecto al rango de 200 a 650 nm, de nuevo se volvieron a agrupar todos aquellos que presentaban diferencias menores o iguales al 5% respecto a la señal promedio obtenida previamente. De las señales aceptadas según el criterio del 5%, se obtuvo de nuevo una nueva señal promedio; siendo ahora el promedio de 59 señales del grupo de 5mCi y el promedio de 70 señales del grupo de 40 mCi.

Para demostración de la presencia de la actividad existente posterior al primer decaimiento, es decir, en el rango correspondiente a la zona del infrarojo, del grupo comprendido por las señales que fueron discriminadas según el criterio anterior, se analizó de nuevo el momento central de cada una en el rango de 650 a 1050 nm, aplicando el mismo criterio de discriminación del 5%. Quedando definitivamente integradas al estudio 50 señales del grupo de 5 mCi y 65 señales del grupo de 40 mCi.

Finalmente, del grupo resultante del paso anterior se generó el espectro Cerenkov siguiendo el procedimiento descrito a continuación: se obtuvo una señal promedio con las señales que pasaron el segundo criterio de discriminación en cuya señal se observan picos correspondientes a la emisión de fotones mayormente en los rangos de 450 a 650 nm y de 850 a 1000 nm. Los espectros resultantes fueron suavizados con el filtro de Savitzky – Golay, utilizando 11 puntos para la ventana y un polinomio de orden 4 para la señal con actividad de 5 mCi y polinomio de orden 1 para la señal con actividad de 40 mCi la diferencia del orden de los polinomios en el filtro se debe al número de fotones emitidos en cada grupo. Las curvas representadas de color rojo en las figuras 13 y 14 describen el espectro de emisión Cerenkov de la beta positiva del ^{18}F desde 200 a 1050 nm cuando la fuente se encuentra distribuida homogéneamente en agua.

Por último, para obtener los polinomios que describieran las señales de los promedios finales, de las envolventes de cada señal se obtuvo el área bajo la curva total, considerando que son dos curvas significativas que describen la señal, se obtuvo el área bajo la curva de cada una y se normalizó con respecto a la primera área obtenida. Una vez teniendo las dos áreas normalizadas se realizó una integración de la sumatoria. De esta última integral se obtuvo el polinomio grado tres de la señal correspondiente a 5 mCi y de 40 mCi.

Resultados y discusiones

Caracterización del espectro

La figura 9 se muestra la representación de una parte de la población de las 100 señales obtenidas, observamos una disminución de la emisión Cerenkov entre 600 y 700 nm en general.

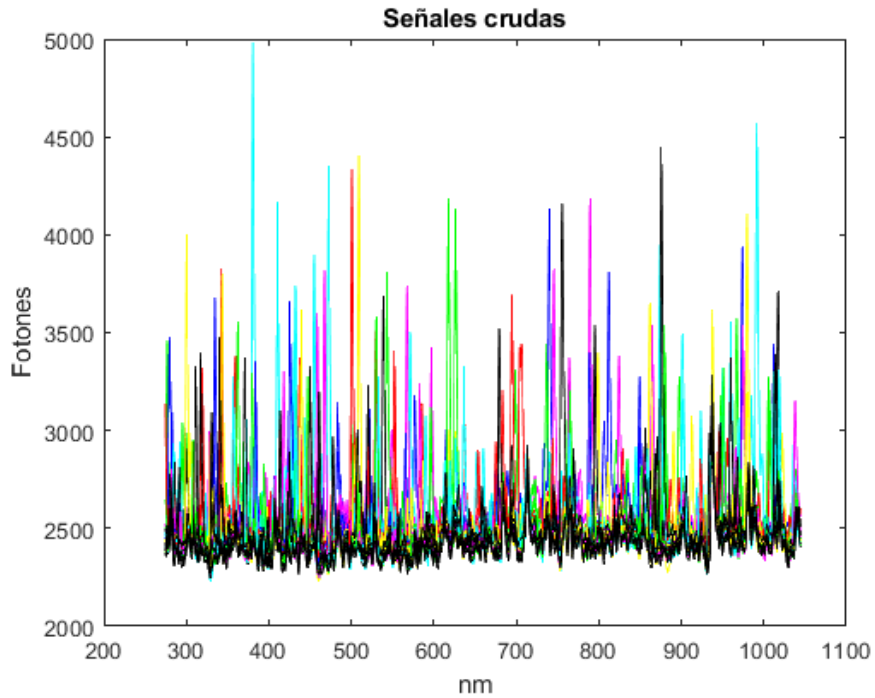


Figura 9 Señales crudas sin fondo, después de la primera discriminación visual.

El corrimiento en el eje de la y de las señales que se observa en la figura 10 se debe a un cambio de luz abrupto en el laboratorio en donde se encuentra el espectrofotómetro debido a las condiciones ambientales, dicha contribución fue discriminada para el estudio.

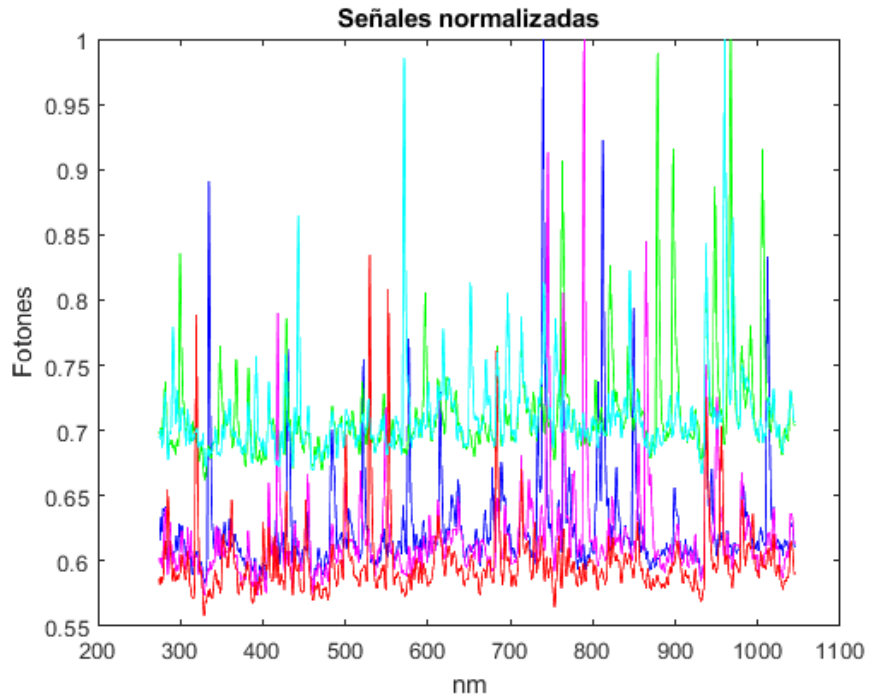


Figura 10 Normalización de las señales seleccionadas

En la figura 11 se muestra la señal promedio de la primera discriminación visual en donde podemos observar que hay un decaimiento de emisión Cerenkov posterior a los 700 nm y una emisión de fotones significativa entre 900 y 1000 nm.

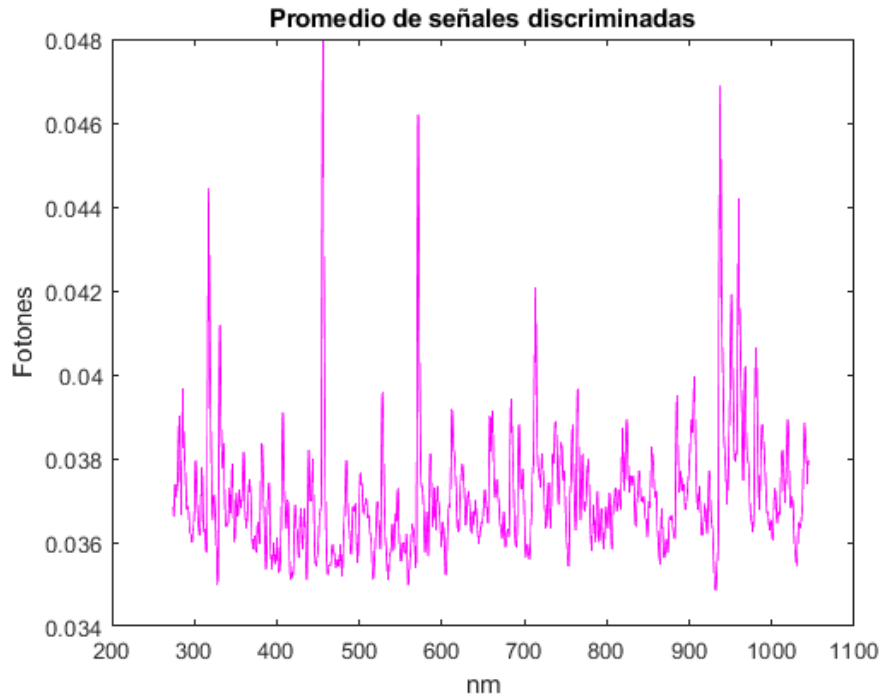


Figura 11 Representación gráfica del promedio de las señales discriminadas visualmente implementado para el criterio de discriminación matemático

La figura 12 muestra el promedio de las señales que fueron seleccionadas después de la aplicación del criterio de discriminación del 5%. El 89.2% de las señales discriminadas de forma visual fueron integradas al estudio.

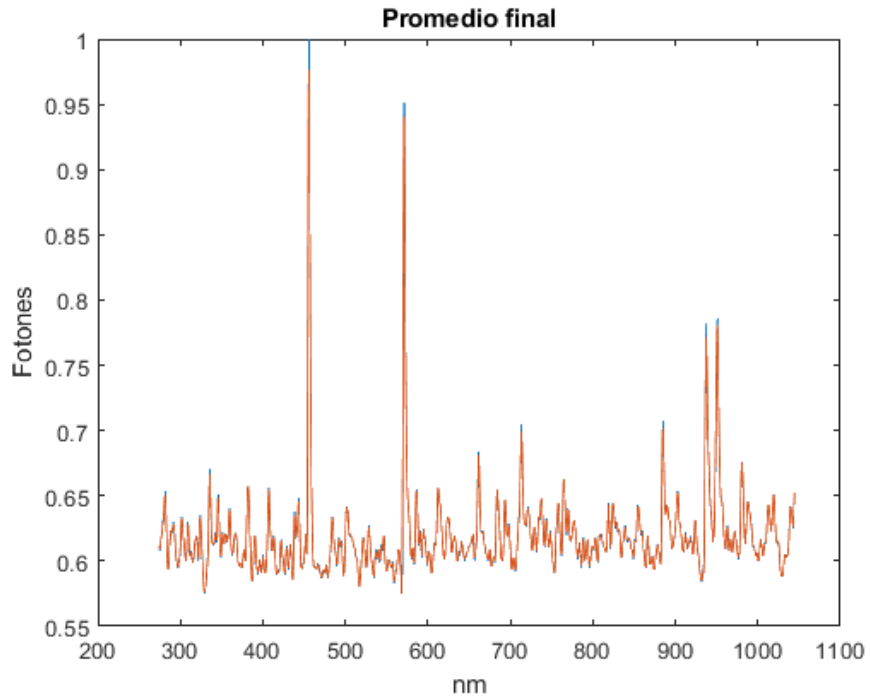


Figura 12 Promedio de las señales discriminadas con criterio matemático

La figura 13 muestra la envolvente del promedio de las señales después de la aplicación del filtro Savitzky-Golay. Se observan dos curvas significativas debido a la emisión de fotones.

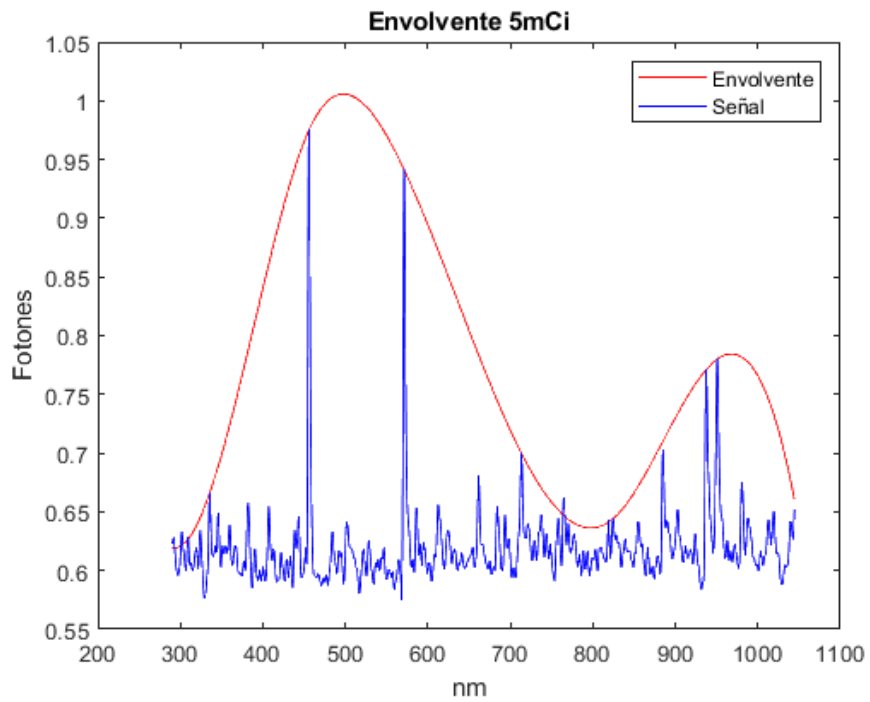


Figura 13 Envlovente del promedio para las señales con actividad de 5 mCi

Polinomios correspondientes

Las expresiones matemáticas de cada polinomio ajustado están expresadas por las ecuaciones de 10 a la 14 para la actividad de 5 mCi.

El polinomio para la primera parte de 300 a 800 nm con área bajo la curva de 409.07 es,

$$1.6487x10^{-8}\lambda^3 - 3.3530x10^{-5}\lambda^2 + 0.021\lambda - 3.24 \quad (10)$$

El polinomio para la segunda parte de 800 a 1050 nm con área bajo la curva de 179.81 es,

$$-6.5429x10^{-8}\lambda^3 + 1.7377x10^{-4}\lambda^2 - 0.01525\lambda - 44.922 \quad (11)$$

El espectro total normalizado por área compuesto por los 2 espectros mencionados anteriormente se denota con la ecuación 11,

$$\int_{300}^{800} \frac{f_{A_1}}{A_1} f_1(\lambda) d\lambda + \int_{800}^{1050} \frac{f_{A_2}}{A_2} f_2(\lambda) d\lambda = 0.9993 \quad (12)$$

Donde f_{A_i} es la fracción de área total correspondiente a cada polinomio, A_i es el área debajo de la curva de cada polinomio y $f_i(\lambda)$ es el polinomio ajustado a cada sección del espectro.

Las funciones $\frac{f_{A_1}}{A_1} f_1(\lambda)$ y $\frac{f_{A_2}}{A_2} f_2(\lambda)$ están expresadas por las ecuaciones 12 y 13.

$$2.7971x10^{-11}\lambda^3 - 5.6885x10^{-8}\lambda^2 + 3.5627x10^{-5}\lambda - 0.0055 \quad (13)$$

$$-1.3321x10^{-10}\lambda^3 + 3.5378x10^{-7}\lambda^2 - 3.1048x10^{-4}\lambda - 0.0915 \quad (14)$$

La figura 14 muestra los resultados de la caracterización del espectro Cerenkov de una fuente con 40 mCi, siguiendo el mismo procedimiento que se realizó para el espectro emitido por una muestra con carga de 5 mCi.

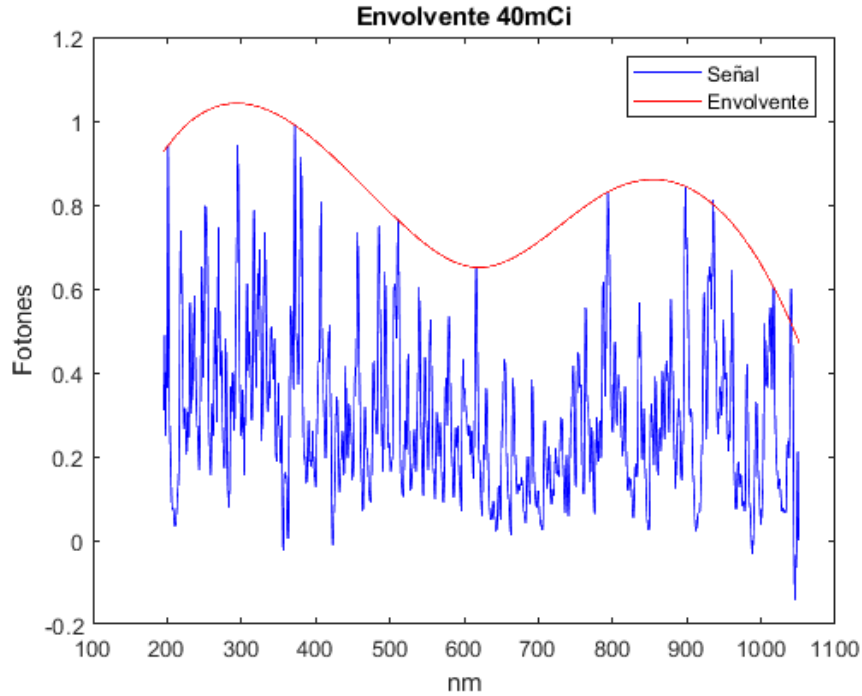


Figura 14 Envoltura del promedio para las señales con actividad de 40 mCi

Debido a la diferencia de actividad en las fuentes, en la figura 13 se observan picos cortos y definidos, mientras que los picos de la figura 14 son más amplios y frecuentes. Sin embargo, siguen el mismo patrón de comportamiento. A esta diferencia se le adjunta también la diferencia de los intervalos de integración.

Los polinomios correspondientes al análisis de las señales de la fuente de 40 mCi son los mostrados en las ecuaciones 14 a 18, para la primera parte de 200 a 717.83 nm con área debajo de la curva de 298.34 es,

$$8.1704 \times 10^{-9} \lambda^3 - 1.5288 \times 10^{-5} \lambda^2 + 0.00769 \lambda - 0.4379 \quad (15)$$

El polinomio para la segunda parte de 717.83 a 1050 nm con área debajo de la curva de 183.96 es,

$$2.4636 \times 10^{-8} \lambda^3 - 7.6363 \times 10^{-5} \lambda^2 + 0.07732 \lambda - 25.04 \quad (16)$$

El espectro total normalizado por área compuesto por los 2 espectros mencionados anteriormente se denota con la ecuación 16,

$$\int_{195}^{717.83} \frac{f_{A1}}{A_1} f_1(\lambda) d\lambda + \int_{717.83}^{1050} \frac{f_{A2}}{A_2} f_2(\lambda) d\lambda = 1 \quad (17)$$

Donde f_{A_i} es la fracción de área total correspondiente a cada polinomio, A_i es el área debajo de la curva de cada polinomio y $f_i(\lambda)$ es el polinomio ajustado a cada sección del espectro. Las funciones $\frac{f_{A_1}}{A_1} f_1(\lambda)$ y $\frac{f_{A_2}}{A_2} f_2(\lambda)$ están expresadas por las ecuaciones 13 y 14.

$$1.6938x10^{-11}\lambda^3 - 3.1694x10^{-8}\lambda^2 + 1.5942x10^{-5}\lambda - 9.0783x10^{-4} \quad (18)$$

$$5.1077x10^{-11}\lambda^3 - 1.5832x10^{-7}\lambda^2 + 1.6031x10^{-4}\lambda - 5.1915x10^{-2} \quad (19)$$

Se encontró que alrededor del 80% de todos los espectros Cerenkov obtenidos para cada actividad presentaron una forma similar, de los cuales, el 78% mostraron una diferencia menor o igual al 5% con respecto al valor promedio en las frecuencias.

Experimentalmente Robertson describió el comportamiento visible del espectro Cerenkov (1,45), mientras que Kavadiya y Biswas (10) lo refieren de forma analítica, ambos análisis muestran altas frecuencias que predominan en el rango ultravioleta y azul, concordando con lo descrito por Pavel Alekseyevich Cerenkov en sus experimentos, los cuales consistían en bombardear una botella llena de agua con radiación alfa o beta, resultando que la botella brillaba con una luz azulada (2)(46) coincidente con lo demostrado por Robertson (45). Los espectros determinados en este estudio, se comportan de forma similar a lo determinado por Robertson y Kavadiya, lo que se observa en la primer curva correspondiente de los 200 a los 700 nm aproximadamente, sumando lo anterior, también se muestra una existencia de fotones frecuentes en la parte de los 700 a 1050 nm correspondientes al infrarrojo como fue demostrado en la caracterización de la emisión Cerenkov del ^{177}Lu (32), esto último que pertenece a la parte que no es perceptible al ojo humano a diferencia de la primera curva representativa.

El presente trabajo muestra como resultado nuevo que a partir de los 600 nm existe un incremento en la emisión Cerenkov producida por la beta del fluor-18 lo que se opone a lo descrito por Pavel Cerenkov (46), Frank y Tamn (1), ya que Frank y Tamn describen que posterior a los 400 nm, existe una disminución de la emisión de fotones inversamente proporcional a λ^2 . Sin embargo, lo presentado en nuestros experimentos a partir de los 700 nm comienza a observarse un incremento de la emisión de fotones hasta 900 nm aproximadamente, lo anterior muestra que entonces la emisión de fotones no disminuye con el inverso de λ^2 como lo predijeron Frank y Tamm.

Independientemente de la carga de la actividad radioactiva en el arreglo experimental que se utilizó en este trabajo se observa que el efecto Cerenkov está presente y es cuantificable, por lo menos entre 5 y 40 mCi de ^{18}F -FDG esto es debido a que la envoltura mostrada en la figura 13 coincide con las curvas representadas de la figura 14, en donde la única diferencia de estudio fue la carga de la actividad de cada muestra, así como también las curvas coinciden entre los rangos de nanómetros, es decir la primer curva correspondiente entre los 200 y 650 nm, y la segunda curva a partir de los 700 nm y hasta los 1050. Así como también coincide con el análisis del ^{177}Lu en donde se observa la existencia de dos curvas.

Conclusiones

Se puede caracterizar el comportamiento de la radiación Cerenkov resultante de la emisión de betas positivas por el ^{18}F mediante la espectrofotometría ampliando el campo de estudio de 200 a 1050 nm considerando que se puede realizar implementando el equipo adecuado, siempre y cuando la determinación del espectro se realice en agua.

Se puede realizar el análisis cuantitativo de la emisión Cerenkov con actividades tan bajas como 5 mCi de Fluor-18.

La emisión Cerenkov presenta un patrón que pareciera ser independiente del emisor beta al menos en el pico correspondiente de 200 a 600 nm e independiente de la carga de las betas.

De la caracterización experimental se obtuvieron dos picos Cerenkov, el primero que corresponde a lo descrito en la literatura y el encontrado en este análisis que difiere de los hallazgos anteriores, reforzando la existencia del mismo considerando que la población estudiada es amplia comparado con estudios previos.

Respecto al NIR, si se emplea una cámara CCD adecuada se podrá obtener una tomografía óptica de buena calidad debido a que esa luz tiene menor probabilidad de ser absorbida por el tejido biológico.

La dosimetría interna calculada con el nuevo espectro Cerenkov ayudará a predecir con mayor certeza si la energía depositada en un volumen de interés será capaz de inducir efectos terapéuticos.

Referencias

1. Macleod AJ, Noble A, Jaroszynski DA. Cherenkov Radiation from the Quantum Vacuum. *Phys Rev Lett* [Internet]. 2019;122(16):161601. Available from: <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.122.161601>
2. Chin PTK, Welling MM, Meskers SCJ, Valdes Olmos RA, Tanke H, Van Leeuwen FWB. Optical imaging as an expansion of nuclear medicine: Cerenkov-based luminescence vs fluorescence-based luminescence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(8):1283–91.
3. Natarajan A, Habte F, Liu H, Sathirachinda A, Hu X, Cheng Z, et al. Evaluation of ⁸⁹Zr-rituximab tracer by cerenkov luminescence imaging and correlation with pet in a humanized transgenic mouse model to image NHL. *Mol Imaging Biol*. 2013;15(4):468–75.
4. Gámez Cenzano C, Cabrera Villegas A, Sopena Monforte R, García Velloso MJ. Positron emission tomography (PET) in oncology (Part I). *Rev Esp Med Nucl*. 2002;21(1):41–60.
5. Sephton SM, Ametamey SM. Positron emission tomography agents. *Molecular Imaging Techniques: New Frontiers*. 2013. 7–20 p.
6. García Garzón JR, Rodríguez A, Cabrera A. Tomografía por emisión de positrones de cuerpo completo (PET/TAC) con 18F-fluorodesoxiglucosa. *Rev Esp Med Nucl*. 2009;28(2):85–9.
7. Alonso O. Impacto clínico de la tomografía de emisión por positrones (PET) en pacientes oncológicos y su potencial aplicación en el contexto sanitario y académico nacional. *Rev Médica del Uruguay* [Internet]. 2006;22:169–78. Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902006000300002&nrm=iso
8. Thorek DL, Robertson R, Bacchus WA, Hahn J, Rothberg J, Beattie BJ, et al. Cerenkov imaging - a new modality for molecular imaging. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;2(2):163–73.
9. Arridge SR. Optical tomography in medical imaging. *Inverse Probl*. 1999;15(2).
10. Kavadiya S, Biswas P. Design of Cerenkov radiation–assisted photoactivation of TiO₂ nanoparticles and reactive oxygen species generation for cancer treatment. *J Nucl Med*. 2019;60(5):702–9.
11. Glaser AK, Zhang R, Gladstone DJ, Pogue BW. Optical dosimetry of radiotherapy beams using Cherenkov radiation: the relationship between light emission and dose. *Phys Med Biol* [Internet]. 2014;59(14):3789–811. Available from: <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/59/14/3789>
12. Masuda T, Kataoka J, Arimoto M, Takabe M, Nishio T, Matsushita K, et al. Measurement of nuclear reaction cross sections by using Cherenkov radiation toward high-precision proton therapy. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-20906-z>
13. U.S.NRC United States Nuclear Regulatory Commission [Internet]. Radiation and its health effects. 2020. Available from: <https://www.nrc.gov/about-nrc/radiation/health-effects/radiation-basics.html>
14. Garg S, Gawkrödger DJ. Kanerva’s Occupational Dermatology. In: John SM, Johansen JD,

- Rustemeyer T, Elsner P, Maibach HI, editors. *Kanerva's Occupational Dermatology* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 1179–87. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-68617-2_77
15. M S. *Encyclopedia of Cancer*. In: Schwab M, editor. *Encyclopedia of Cancer* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 1907. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-642-16483-5_3139
 16. Obaya Valdivia A, López López J, Vargas-Rodríguez YM, Camacho González O. Producción de radiofármacos para tomografía por emisión de positrones (PET) y su aplicación en el diagnóstico de diversas enfermedades. *Educ Quim* [Internet]. 2016;27(4):292–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eq.2016.04.005>
 17. Chain Y, Illanes L. *Radiofármacos en medicina nuclear Fundamentos y aplicación clínica* Yamil Chain Luis Illanes Libros de Cátedra. 2015;189. Available from: http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/46740/Documento_completo.pdf?sequence=1
 18. Das S, Grimm J, Thorek DLJ. *Cerenkov imaging* [Internet]. 1st ed. Vol. 124, *Advances in Cancer Research*. Elsevier Inc.; 2014. 213–234 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-411638-2.00006-9>
 19. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI. *Uso de Radiotrazador de Medicina Nuclear Flour 8 Fluorodexosiglucosa (F18-FDG), en Tomografías de Emisión de Positrones (PET) en Oncología - Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 005-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2015*. 2015; Available from: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/dictamen_preliminar_005_baja_resolucion.pdf
 20. Wiley J. *Introduction and Basics Concepts*. In: *Nuclear Physics Principles and Applications*. 2001. p. 28–9.
 21. Ortega Aramburu, Xavier; Jorba Bisbal J. *Radiaciones ionizantes. Utilizaciones y riesgos*. UPC. Barcelona; 1996.
 22. García Álvarez PJ, García Albero ÁP, Santana Álvarez J, Vélez J-L, Vélez P, Bucheli R, et al. DETERMINACIÓN DEL DAÑO AL ADN CAUSADO POR EL IODO-131 EN CÉLULAS DE GLIOBLASTOMA HUMANO EN CONDICIONES DE NORMOXIA VS HIPOXIA. *Rev Médica Camaguey* [Internet]. 2016;22(2):36–40. Available from: http://www.fciencias.uaslp.mx/%0Ahttps://www.researchgate.net/profile/Jorge_Luis_Velez_Paez/publication/322518504_Evaluacion_del_indice_leucoglicemico_como_predictor_de_mortalidad_en_pacientes_septicos_clinico-quirurgicosy_criticos/links/5a5d817ea6fdcc68
 23. Cruz APS, Suhonen, J. (2007). From Nucleons to Nucleus. *Theoretical and Mathematical Physics*. Vol. 53, *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2013. 1689–1699 p.
 24. Ruggiero A, Holland JP, Lewis JS, Grimm J. Cerenkov luminescence imaging of medical isotopes. *J Nucl Med*. 2010;51(7):1123–30.
 25. Shaffer TM, Pratt EC, Grimm J. Utilizing the power of Cerenkov light with nanotechnology. *Nat Nanotechnol*. 2017;12(2):106–17.

26. Zwinkels J. Encyclopedia of Color Science and Technology. *Encycl Color Sci Technol*. 2020;1–8.
27. Milton K. The scattering of light and other electromagnetic radiation: physical chemistry: a series of monographs. Academic Press; 2013.
28. Ball DW. The Electromagnetic Spectrum: A History. *EngagedScholarship*. 2007;22(3):133.
29. Pini Valerio, Priscila Montereiro, Javier Tamayo MC. *Espectrofotometro*. 2015. p. 24.
30. Clingingsmith TW. Series flow tandem fan: A high-speed V/STOL propulsion concept. *SAE Tech Pap*. 1984;1–8.
31. Nieves Abril Díaz¹ JABR, Emilio Fernández Reyes AGC, Jesús Jorrín Novo JPP, Fermín Toribio Meléndez-Valdés ITF. Espectrofotometría: espectros de absorción y cuantificación colorimétrica de biomoléculas. In: *Bioquímica y biología molecular*. p. 8.
32. N.P. Jiménez-Mancilla, G. Ferro-Flores, C.L. Santos-Cuevas, B.E. Ocaí Gutiérrez MAC-L. Caracterización del Espectro de Emisión de la Radiación Cherenkov de ¹⁷⁷Lu. 2018;2018.
33. Ordóñez JL. Espectro electromagnético y espectro radioeléctrico. :17–31.
34. Fontal B, Fontal B, Suárez T, Reyes M, Bellandi F. Espectro electromagnético y sus aplicaciones. *Química escuela V para la E de la*, editor. Venezuela; 2005. 1–151 p.
35. Dothager RS, Goiffon RJ, Jackson E, Harpstrite S, Piwnica-Worms D. Cerenkov radiation energy transfer (CRET) imaging: A novel method for optical imaging of PET isotopes in biological systems. *PLoS One*. 2010;5(10):1–7.
36. Científica SDI, Vassileva P, Sociedad C, Xxxiii V. *Redalyc CienCia y SoCiedad Volumen XXXiii , número 1 ANÁLISIS DE SEÑALES VIBRATORIAS* María Penkova Vassileva *. 2008;
37. León R. Señales y espectros. In: *Introducción al procesamiento digital de señales estocásticas*. ESPE; 2010. p. 1–33.
38. Ortega M de JG. *Introducción a filtros digitales*. Instituto Politécnico Nacional; 2003.
39. Acharya D, Rani A, Agarwal S, Singh V. Application of adaptive Savitzky–Golay filter for EEG signal processing. *Perspect Sci [Internet]*. 2016;8:677–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pisc.2016.06.056>
40. Inc TM. MathWorks [Internet]. Suavizado de datos y detección de valores atípicos. 2021. p. 6. Available from: [https://la.mathworks.com/help/matlab/data_analysis/data-smoothing-and-outlier-detection.html?searchHighlight=ventana móvil&s_tid=srchtitle](https://la.mathworks.com/help/matlab/data_analysis/data-smoothing-and-outlier-detection.html?searchHighlight=ventana+móvil&s_tid=srchtitle)
41. Mónica Martínez MM. Utilización Práctica del Teorema Central del Límite [Internet]. *Estadística, Investigación Operativa Aplicadas y Calidad*. 2018. Available from: [https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/7940/El teorema central del limite.pdf](https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/7940/El%20teorema%20central%20del%20limite.pdf)
42. Abellán JL. Teorema Central del límite [Internet]. *Economipedia*. 2018 [cited 2021 May 17]. Available from: <https://economipedia.com/definiciones/teorema-central-del-limite.html>
43. Quevedo F. Medidas de tendencia central y dispersión. *Medwave*. 2011;11(03):1–6.
44. Ganfornina A. *Aplicaciones De La Radiación Cherenkov* [Internet]. 2016. Available from:

[https://idus.us.es/xmlui/bitstream/handle/11441/63591/TFG Aplicaciones de la radiaci3n cherenkov.pdf?sequence=1](https://idus.us.es/xmlui/bitstream/handle/11441/63591/TFG_Aplicaciones_de_la_radiaci3n_cherenkov.pdf?sequence=1)

45. Robertson, Robbie, Germanos M. Optical imaging of Cerenkov light generation from positron-emitting radiotracers. *Phys Med Biol* [Internet]. 2009;16:N355-65. Available from: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/54/16/N01>
46. Cerenkov PA. Visible emission of clean liquids by action of γ radiation. *Sel Pap Sov Phys*. 1934;385:149–53.
47. Rodríguez PM. La radiaci3n en la vida cotidiana. 1999;41(2):16–23.
48. Director General de Salud Ambiental GOF. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-157-SSA1-1996, SALUD AMBIENTAL. PROTECCION Y SEGURIDAD RADIOLOGICA EN EL DIAGNOSTICO MEDICO CON RAYOS X [Internet]. Secretaria de Salud . Normas. M3xico D.F.; 1997 [cited 2020 May 20]. Available from: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/157ssa16.html>