



Revisión de Artículos

Mª Carmen Pujades*

Comité de Redacción.

Estimados compañeros,

En esta ocasión contamos con una muestra de siete reseñas de artículos variados publicados en revistas de prestigio internacional en el ámbito de la física médica.

Las dos primeras nos acercan a un campo de creciente interés en física médica: la Inteligencia Artificial (IA), y tratan sobre la aplicación de la IA a la imagen médica. La primera reseña corre a cargo de Oliver Díaz, uno de los directores del curso de IA que este año ha organizado la SEFM. Oliver nos presenta un trabajo sobre cómo preparar las imágenes médicas antes de utilizarlas en un modelo de IA, trabajo que además ha sido premiado como mejor artículo de la *Physica Medica* del año 2021. De la aplicación de la IA para la predicción de enfermedades neurodegenerativas a partir de imágenes de PET FDG nos habla María Teresa Gandía en la segunda reseña.

Como aportación en el campo del cálculo de blindajes para rayos-X, destaca el trabajo que nos presenta Antonio González, en el que se ha obtenido un modelo simplificado para caracterizar la radiación dispersa dentro de una sala de rayos X.

Dando un giro al área de la terapia, a continuación Consuelo Guardiola nos presenta un trabajo sobre microdosimetría para protonterapia que tiene gran relevancia en la optimización del RBE en los tratamientos con protones.

De interés en radioterapia externa, especialmente para usuarios de aceleradores lineales montados en anillo, es el trabajo de Jose Fernando Pérez en el que nos describe su experiencia con la limitación en el modelado del sistema multiláminas.

Resaltar también el artículo de revisión de nuestro amigo Víctor Gonzalez sobre braquiterapia de contacto en la piel que servirá de base para las futuras guías sobre esta modalidad de terapia.

Para finalizar, dada la gran preocupación por la acción militar alrededor de las centrales nucleares en Ucrania, he querido invitar a Elena Obrador a que nos presente uno de sus recientes trabajos relacionado con las emergencias nucleares y radiactivas, y en el que nos introduce los avances en radioprotectores.

Desde el Comité de Redacción, esperamos que esta sección os acerque el trabajo de los compañeros que desarrollan tan importante labor investigadora. Mi enhorabuena a los autores por su trabajo y muchas gracias por su contribución a esta sección.

Un fuerte abrazo.

* Correspondencia
Email: mpuclau@gmail.com



Data preparation for artificial intelligence in medical imaging: A comprehensive guide to open-access platforms and tools

Díaz O, Kushibar K, Osuala R, Linardos A, Garrucho L, Igual L, Radeva P, Prior F, Gkontra P, Lekadir K

Physica medica – the European Journal of Medical Physics 2021;83:25-37.

Oliver Díaz

Artificial Intelligence in Medicine Lab (BCN-AIM). Facultat de Matemàtiques i Informàtica. Universitat de Barcelona, Spain.

oliver.diaz@ub.edu

doi: 10.1016/j.ejmp.2021.02.007

¿Cuál ha sido la motivación para empezar este estudio?

Antes de comenzar a escribir este artículo, había escrito otro unos meses antes donde tuve la ocasión de hacer una encuesta a la comunidad de física médica internacional sobre la percepción, uso y necesidades curriculares de la inteligencia artificial (IA) en la profesión (Physica Medica 2021;81:141-146 <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2020.11.037>). A partir de esta encuesta pudimos comprobar de primera mano el gran interés de los físicos médicos en formar parte en el desarrollo e implementación de tecnologías de IA en la práctica clínica, así como la necesidad de incluir este tipo de conocimiento en su formación curricular.

Existe una gran cantidad de contenido disponible en internet sobre el desarrollo de algoritmos de IA en general, y algunos cursos más específicos para el sector salud. Sin embargo, detectamos que no existía información específica de cómo preparar las imágenes médicas antes de utilizarlas en un modelo de IA.

¿Cuáles fueron los principales retos y dificultades para realizar el trabajo?

Uno de los retos principales fue la de recopilar información sobre repositorios y herramientas de acceso abierto para la de-identificación, curación, almacenamiento y anotación en las imágenes médicas. Estos 4 procesos son claves para preparar el entorno adecuado antes de desarrollar cualquier algoritmo de IA sobre imágenes médicas. Era importante centrarnos en proveer de estas herramientas gratuitas para facilitar estos procesos a la comunidad y animarlos a comenzar a explorar el mundo de la IA.

¿Cuál ha sido el hallazgo y los resultados más importantes del estudio?

En general no solo damos indicaciones sobre el uso de metodologías, herramientas o repositorio de imágenes, pero también indagamos en los retos actuales que existen, dando la oportunidad al lector de reflexionar sobre los mismos. Un ejemplo claro es la posible identificación de personas a través de parámetros biométricos de la cara en resonancias magnéticas reconstruidas, a pesar de estar anonimizadas.

¿Cuáles son las repercusiones del estudio?

El estudio ha tenido una gran acogida por la comunidad de física médica internacional. De hecho, ha sido premiado con el *Galileo Galilei Award in Medical Physics 2021*, que representa el mejor artículo de la Physica Medica del año 2021. Su gran número de descargas (el artículo es de acceso abierto) demuestra la necesidad de guías y procedimientos claros para orientar a los físicos médicos a introducirse (o consolidarse) en el mundo de la IA. En esta línea, a partir de las necesidades curriculares detectadas, hemos colaborado con la SEFM en la preparación del curso de IA con contenido adaptado a las necesidades del físico médico que tendrá lugar del 21 de noviembre al 15 de diciembre de 2022.



Artificial Intelligence on FDG PET Images Identifies Mild Cognitive Impairment Patients with Neurodegenerative Disease

Prats-Climent J, Gandia-Ferrero MT, Torres-Espallardo I, Álvarez-Sanchez L, Martínez-Sanchis B, Cháfer-Pericás C, Gómez-Rico I, Cerdá-Alberich L, Aparici-Robles F, Baquero-Toledo M, Rodríguez-Álvarez MJ, Martí-Bonmatí L

Maria Teresa Gandia Ferrero

Grupo de Investigación Biomédica en Imagen (GIBI230), Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España.

mteresa_gandia@iislafe.es

doi: 10.1007/s10916-022-01836-w

¿Cuál ha sido la motivación para empezar este estudio?

La demencia consiste en el deterioro persistente de las funciones cerebrales como memoria, orientación, cálculo, lenguaje y percepción espacial. Este deterioro produce la pérdida de la autonomía del paciente y un detrimento en sus actividades diarias. Actualmente, se estima que alrededor de 50 millones de personas sufren demencia en todo el mundo, y el 75% de estos casos corresponde a la enfermedad de Alzheimer (EA). Por tanto, el diagnóstico precoz es importante para el tratamiento óptimo de los pacientes. El deterioro cognitivo leve (DCL) se conceptualiza como un estado de transición entre el envejecimiento y la demencia. Los biomarcadores de líquido cefalorraquídeo permiten distinguir la EA en pacientes con DCL. No obstante, el líquido cefalorraquídeo se obtiene a partir de una punción lumbar, una técnica invasiva. Por otra parte, la información cuantitativa extraída de imágenes de tomografía por emisión de positrones con Fluorodesoxiglucosa (PET FDG) es muy útil en el diagnóstico y evaluación de la demencia. Por tanto, este estudio nace con la motivación de intentar reducir la punción lumbar en pacientes que tengan una probabilidad pequeña de presentar una enfermedad neurodegenerativa.

¿Cuáles fueron los principales retos y dificultades para realizar el trabajo?

Para comprobar la reproducibilidad de estos algoritmos, es necesario realizar una validación con imágenes externas. Uno de los principales retos en la creación de la base de datos para la validación externa del algoritmo de inteligencia artificial fue la selección de pacientes que cumpliera con los criterios de inclusión (de 558 pacientes iniciales solamente 90 los cumplieran). Esta selección de pacientes supuso un reto para la validación ya que no todos los pacientes de la base de datos Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) utilizados para entrenar la red presentaban DCL. Además, en el ADNI no había pacientes con degeneración frontotemporal o demencia con cuerpos de Lewy, mientras que en la base de datos externa sí.

¿Cuál ha sido el hallazgo y los resultados más importantes del estudio?

En este estudio se ha desarrollado un algoritmo de inteligencia artificial a partir de imágenes de PET FDG extraídas de la base de datos ADNI. Para comprobar su reproducibilidad, algoritmo se ha validado en una base de datos externa de 90 pacientes del Hospital Universitari i Politècnic La Fe que presentaban DCL. Este algoritmo que extrae y utiliza información de imágenes de PET FDG ha permitido la predicción en una etapa temprana de enfermedades neurodegenerativas en pacientes con DCL con una exactitud del 80%.

¿Cuáles son las repercusiones del estudio?

En este trabajo presentamos una herramienta que pone de manifiesto que, mediante el análisis de imágenes de PET FDG, la inteligencia artificial puede ayudar al diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas en pacientes con DCL. Además, nos gustaría hacer énfasis en la enriquecedora colaboración que ha tenido lugar entre distintos profesionales multidisciplinares que demuestra de nuevo que la aportación diferentes puntos de vista es necesaria y de gran utilidad para la óptima ejecución de cualquier proyecto.



Technical note: Characteristics of the energy spread kernels of scattered radiation in an x-ray room

González-López A
Med Phys. 2022.

Antonio González-López

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.
antonio.gonzalez7@carm.es
doi: 10.1002/mp.15891

¿Cuál ha sido la motivación para empezar este estudio?

Conocer las características de la radiación dispersa dentro de una sala de rayos X es necesario para diseñar apropiadamente los blindajes en sus paredes y las protecciones de los trabajadores que permanecen en ella durante las exploraciones (como es el caso en radiología intervencionista). Estas características dependen de un gran número de factores: el espectro de energías de la radiación primaria, el tamaño del campo de radiación, el tamaño del principal elemento dispersor (el paciente) y los objetos que la radiación encuentra en su camino.

La motivación para este estudio fue crear un modelo simplificado de los factores que modifican las características de la radiación dispersa dentro de la sala y establecer las relaciones entre esos factores y los espectros de radiación dispersa generados.

¿Cuáles fueron los principales retos y dificultades para realizar el trabajo?

Dado el gran número de estudios sobre la radiación dispersa en salas de rayos X, encontrar un enfoque novedoso y que aportara información práctica fue el principal reto en este trabajo. En ese sentido, la descripción de los espacios a estudiar en términos de zonas esféricas definidas por su coordenada polar y la descripción de la radiación dispersa generada por haces de espectros polienergéticos mediante la generada por haces de espectros monoenergéticos pretendió aportar una descripción del problema sencilla y práctica.

¿Cuál ha sido el hallazgo y los resultados más importantes del estudio?

Describir los espectros de radiación dispersa para haces monoenergéticos como núcleos de dispersión de energía permite, a partir de un conjunto relativamente pequeño de simulaciones Montecarlo, describir la radiación dispersa para la gran variedad de espectros polienergéticos que encontramos en diferentes modalidades de radiodiagnóstico. La caracterización llevada a cabo incluye diferentes configuraciones con distintos tamaños de campo y de elemento dispersor, lo que amplía el número de casos que se pueden describir.

¿Cuáles son las repercusiones del estudio?

Los núcleos de dispersión de energía orientados se definen como cocientes de fluencia entre radiación dispersa y radiación primaria en una orientación dada. De esta manera, conocidos la carga de trabajo y el espectro de la radiación primaria que se utiliza es posible obtener el correspondiente espectro de radiación dispersa en cualquiera de las orientaciones espaciales. Esta información permitirá hacer cálculos de barreras de protección más exactos en cada una de las orientaciones descritas en el trabajo y que incluyen paredes, techo y suelo de la sala. Además, los más de 3000 núcleos obtenidos de las simulaciones (e incluidos como material suplementario en la publicación) pueden ser utilizados para el diseño de las protecciones utilizadas por el personal de radiología intervencionista.



First experimental measurements of 2D microdosimetry maps in proton therapy

Guardiola C, Bachiller-Perea D, Mate Kole EM, Fleta C, Quirion D, De Marzi L, Gómez F

Med Phys. 2022;10.1002/mp.15945.

Consuelo Guardiola

Radiation Detector Group, Instituto de Microelectrónica de Barcelona, Centro Nacional de Microelectrónica (IMB-CNM, CSIC), Campus UAB, Carrer dels Til·lers, 08193-Cerdanyola del Vallès, Barcelona, Spain.

consuelo.guardiola@imb-cnm.csic.es

doi: 10.1002/mp.15945

¿Cuál ha sido la motivación para empezar este estudio?

Este artículo es el resultado de una serie de estudios que empezamos hace ya algunos años y que pretenden solventar uno de los problemas actuales en protonterapia: la falta de medidas experimentales microdosimétricas para optimizar el RBE en los tratamientos clínicos. Para ello creamos una innovadora arquitectura de microdetectores de radiación del tamaño del núcleo celular, i.e. de unas pocas micras. El hecho de que estos dispositivos tengan el potencial de poder mejorar los tratamientos actuales de pacientes en protonterapia ha sido la principal motivación.

¿Cuáles fueron los principales retos y dificultades para realizar el trabajo?

Han habido varios retos: primero, buscar financiación para empezar esta nueva línea de investigación en el CNM, lo cual fue posible gracias al apoyo de mi antiguo director de tesis, el Prof. Manuel Lozano, que buscó recursos para arrancar el proceso de fabricación de los detectores, que es costoso, y facilitarme la primera electrónica de lectura asociada. El segundo reto tuvo que ver con una serie de mejoras técnicas que debimos hacer con el primer prototipo, que no funcionaba bien. Aquí fue crucial el trabajo Dr. David Quirion, que logró re-direccionar varios problemas de fabricación y mejorar considerablemente su funcionalidad. El tercer reto fue conseguir tiempo de haz en instalaciones clínicas, de difícil acceso, para hacer tests y seguir mejorando los dispositivos. En último lugar, uno de los mayores retos ha sido mantener la ilusión a lo largo de los años para intentar crear un dispositivo que pueda ser usado un día en la clínica y, para lograrlo, perseverar en encontrar financiación, becas, colaboraciones, etc. Superar estos retos no habría sido posible sin el apoyo y la colaboración de mis colegas del CNM, en particular de la Dra. Celeste Fleta, y del Prof. Faustino Gómez.

¿Cuál ha sido el hallazgo y los resultados más importantes del estudio?

Hemos creado la primera matriz de 121 microdosímetros de 25 μm de diámetro y 20 μm de espesor, cubriendo un área sensible de 2 mm \times 2 mm, con una nueva arquitectura (3D-cilíndricos) de detectores de silicio. Con este sistema hemos sido capaces de cuantificar por primera vez mapas de LET *in situ* a tasas de fluencia clínica en protonterapia, no solo en el eje longitudinal del haz, sino también en el plano transversal con una resolución espacial de 200 μm , la más alta lograda hasta ahora. Esto nos permite medir directamente distribuciones de LET heterogéneas con alta resolución, lo cual es particularmente útil para optimizar IMPT o Proton Arc Therapy donde la evaluación del LETd permitiría verificar las simulaciones consideradas en esos campos.

¿Cuáles son las repercusiones del estudio?

Como una prolongación de este estudio, ya hemos extendido estas matrices hasta cubrir varios centímetros de área sensible, abriendo así la posibilidad de caracterizar experimentalmente las distribuciones micrométricas de mapas de LET en áreas de relevancia clínica. Esto es imprescindible para validar experimentalmente los modelos de RBE de protones y optimizar planes de tratamiento.



Investigation on the impact of the leaf trailing effect using the Halcyon integrated platform system

Pérez-Azorín JF, Sáez J, Ramos-García LI, Hernández V
Med Phys 2022;49:6161-70.

José Fernando Pérez-Azorín

Hospital Universitario de Cruces.
jfpazorin@gmail.com
doi: 10.1002/mp.15833

¿Cuál ha sido la motivación para empezar este estudio?

Varian (Varian Medical System, Inc.) presentó en 2017 una nueva plataforma para la administración de tratamientos de IMRT y VMAT, el sistema Halcyon™. Este sistema presenta un diseño único con un acelerador lineal montado en un anillo que proporciona una administración eficiente de tratamientos de este tipo de técnicas debido a su alta velocidad de lámina y gantry (5 cm/s y 12 grados/s, respectivamente). Para la formación del haz y la modulación de la fluencia, el Halcyon incorpora un innovador colimador multilámina (MLC) de doble capa con láminas redondeadas apiladas y escalonadas con un ancho de 10 mm en el plano isocéntrico. Este diseño proporciona una resolución efectiva de 5 mm en el isocentro y, al mismo tiempo, minimiza fuga entre hojas. Este innovador diseño del MLC presenta nuevos desafíos para los sistemas de planificación de tratamiento (TPS). En el caso de la plataforma integrada de Halcyon, Eclipse y Aria v15.6, el modelo de haz en Eclipse está ya preconfigurado e incluye valores fijos para la transmisión del MLC (0,47% por capa) y DLG (0,1 mm), así como el machihembrado (0,40 mm para la capa distal y 0,56 mm para la capa proximal). Ninguno de estos valores puede ser modificado por el usuario. El efecto de seguimiento de la lámina (“leaf trailing effect”) se ha descrito recientemente como el resultado de la interacción entre la fluencia transmitida a través de los extremos de la punta de la lámina de cada capa del MLC. Este efecto hace que el DLG dependa de la distancia entre las láminas de diferentes capas (“trailing distance”) y el planificador Eclipse no lo modela adecuadamente con estos valores prefijados.

El propósito de nuestro estudio fue investigar y reportar las discrepancias de dosis producidas por estas limitaciones en los planes clínicos y explorar cómo se pueden mitigar y evitar estas discrepancias.

¿Cuáles fueron los principales retos y dificultades para realizar el trabajo?

El principal reto fue dar con las razones del problema, que por otro lado llevábamos tiempo observando.

El siguiente reto fue aislar de forma clara el problema y confirmar que, al modificar los planes cambiando la distancia entre las láminas de distintas capas, las desviaciones dosimétricas se reducían.

¿Cuál ha sido el hallazgo y los resultados más importantes del estudio?

Durante la verificación del modelo de Halcyon preconfigurado, se utilizó el test AIDA, que se utiliza habitualmente para la puesta en marcha del paquete de dosimetría portal (PDIP). También se seleccionaron varios haces de dIMRT utilizados en la clínica.

Se encontraron discrepancias de dosis superiores al 10% y regiones de fallo gamma tanto en la prueba AIDA como en los haces clínicos. El análisis de fluencia resaltó que las discrepancias se debían a limitaciones en el modelo MLC implementado en el TPS. El análisis de las secuencias de las posiciones de las láminas indicó que las regiones de fallo estaban asociadas con velocidades de lámina muy bajas y prácticamente inmóviles dentro de la apertura del haz.

Algunas de estas discrepancias se mitigaron aumentando la distancia de seguimiento de las láminas no colimadas sin afectar la apertura del haz, pero esta estrategia no fue posible en regiones donde las láminas de ambas capas definían activamente la apertura del haz.

¿Cuáles son las repercusiones del estudio?

Las limitaciones actuales del modelo MLC en Eclipse producen discrepancias entre las dosis calculadas y administradas en haces clínicos que causan fallos en el control de calidad específico del tratamiento e interrupciones en el flujo de trabajo clínico. Se recomienda una evaluación cuidadosa de los planes clínicos producidos

por Eclipse para Halcyon, especialmente para tratamientos de dIMRT. Algunas características de las secuencias de láminas son problemáticas y deben evitarse en los planes clínicos y, en general, se necesita un mejor modelo de la parte final de la lámina. Esto es particularmente importante en los tratamientos de radioterapia adaptativa, donde la precisión y la fiabilidad de los cálculos de dosis de TPS son de suma importancia.

Recientemente se ha aceptado un artículo en la revista *Medical Physics* donde Varian parece que ha desarrollado un nuevo modelo de MLC para la plataforma Halcyon+Eclipse.



H&N and Skin (HNS) GEC-ESTRO Working Group critical review of recommendations regarding prescription depth, bolus thickness and maximum dose in skin superficial brachytherapy with flaps and customized moulds

Gonzalez-Perez V, Rembielak A, Guinot JL, Jaberi R, Lancellotta V, Walter R et al.

Radiat and Oncol. 2022;175:122-32.

Victor Gonzalez-Perez

Fundación Instituto Valenciano de Oncología (F.I.V.O). Valencia.
Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain.
vgonzalez@fivo.org
doi: 10.1016/j.radonc.2022.08.022

¿Cuál ha sido la motivación para empezar este estudio?

Este trabajo se realizó en el seno del grupo de trabajo de la GEC-ESTRO de cabeza y cuello y piel para analizar el nivel de evidencia de la práctica clínica habitual seguida en braquiterapia de piel. Ante la necesidad de actualizar las guías actuales, se decidió realizar una búsqueda bibliográfica exhaustiva sobre la braquiterapia de contacto en la piel para localizar aquellos puntos en los que fuera necesario incidir en las próximas guías.

¿Cuáles fueron los principales retos y dificultades para realizar el trabajo?

Personalmente, nunca había realizado una búsqueda bibliográfica tan exhaustiva. Fue necesario leer más de 500 abstracts y hacer un análisis crítico de más de 100 artículos para poder llegar a unas conclusiones sólidas sobre las prácticas realizadas en los distintos centros sobre la braquiterapia de contacto de piel.

Además, la naturaleza de este trabajo hizo que los diferentes borradores fueran pasando sucesivamente por una serie de revisores de la GEC-ESTRO, tanto del propio grupo de trabajo de cabeza y cuello y piel como de otros grupos externos. Así, fueron necesarias muchas iteraciones a lo largo del proceso para que se pudiera llegar a unas conclusiones de consenso dentro de un grupo tan amplio de expertos.

¿Cuál ha sido el hallazgo y los resultados más importantes del estudio?

Se han encontrado una serie de puntos débiles en las recomendaciones de braquiterapia de contacto de piel publicadas por las diferentes sociedades científicas como la ESTRO, la ABS o la AAPM. Así, se ha observado que estas guías no recogen específicamente recomendaciones sobre tumores grandes (que no pueden ser tratados mediante aplicadores de contacto) tratados mediante la BT superficial. Asimismo, no se han encontrado relaciones entre algunos de los valores recomendados como la dosis máxima en la superficie de la piel, la profundidad máxima de prescripción o el espesor del bolus y el resultado del tratamiento en términos del control local, la toxicidad o la cosmésis. En este sentido, se han localizado una serie de estudios que van más allá de dichos límites y que alcanzan excelentes resultados.

También se ha evaluado que existe una gran heterogeneidad en los artículos publicados a la hora de reportar los parámetros dosimétricos, existiendo una gran variedad de métricas que impiden la comparación directa entre distintos estudios.

¿Cuáles son las repercusiones del estudio?

Este estudio resultará útil para actualizar las actuales guías sobre BT de piel de la GEC-ESTRO, proceso que comenzaremos a lo largo de los próximos meses. Así, se ha observado la necesidad de realizar unas recomendaciones sobre el informe dosimétrico basadas en parámetros de histogramas dosis-volumen y de modificar algunas recomendaciones como la de limitar la dosis máxima en la superficie de la piel o la profundidad máxima de pauta a 5mm. Como avance, ya en este propio artículo se considera aceptable tratar pacientes con BT de contacto y moldes personalizados a tumores que se extiendan más allá de 5mm de la superficie de la piel.

En el apartado personal, realizar este estudio en el grupo de trabajo de la GEC-ESTRO ha sido una experiencia muy enriquecedora que me ha permitido pasar mucho tiempo con una serie de compañeros a los que ya puedo calificar como amigos. Como contrapartida, una terrible casualidad dicta que allí donde hay congresos y amigos suelen haber también bares; y esto me está dificultando envejecer con dignidad.



Nuclear and Radiological Emergencies: Biological Effects, Countermeasures and Biodosimetry

Obrador E, Salvador-Palmer R, Villaescusa JI, Gallego E, Pellicer B, Estrela JM, Montoro A
Antioxidants (Basel). 2022 May 31;11(6):1098.

Elena Obrador

Unidad de Fisiopatología Celular-Departamento de Fisiología, Universitat de València-Estudi General.

elena.obrador@uv.es

doi: 10.3390/antiox11061098

¿Cuál ha sido la motivación para empezar este estudio?

A raíz de la detonación de las bombas de Hiroshima y Nagasaki y posteriores accidentes nucleares como los de Chernóbil y Fukushima, los gobiernos de las principales potencias nucleares han venido destinando una gran cantidad de recursos para el desarrollo de medidas (“countermeasures”) con las que proteger a la población frente al daño inducido por las radiaciones ionizantes (RI). En este sentido, además de las barreras físicas, tres son las posibilidades: el uso de radioprotectores, es decir, moléculas capaces de prevenir el daño estando presentes antes o en el momento de la exposición, o recurrir a radiomitigadores que contribuyen a atenuar y/o reparar los daños incluso siendo administrados *a posteriori*. Finalmente, sólo queda la opción de recurrir a tratamientos o agentes terapéuticos para paliar los síntomas clínicos asociados a los daños radioinducidos.

Hoy en día, el riesgo a la exposición a las RI persiste (pensemos en las últimas noticias relativas a la central de Zaporizya o las amenazas de Rusia) y, a pesar de los recursos económicos y de los años transcurridos, son muy pocas las moléculas que han recibido la aprobación por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA) o entidades equivalentes para ser utilizadas en una emergencia nuclear. Más allá de estas amenazas, el desarrollo de estrategias radioprotectoras/radiomitigadoras contribuiría a reducir los efectos secundarios asociados a la radioterapia en pacientes oncológicos y, con ello, se evitaría que se vieran forzados a suspender/abandonar su tratamiento.

Nuestro grupo de investigación trabaja desde hace años en el uso terapéutico de polifenoles naturales como el resveratrol, el pterostilbeno (un análogo estructural del anterior) y otros. El pterostilbeno (presente en frutas como los arándanos) tiene efectos antiinflamatorios y antioxidantes, que nos hicieron pensar en su posible utilidad como agente radioprotector, presentando como único inconveniente su escasa biodispo-

nibilidad. En consecuencia, nos planteamos desarrollar una fórmula radioprotectora en la que se incluyeran también otros principios activos con los que proteger a los tejidos. Para ello, tuvimos que revisar en la bibliografía, todas las estrategias ensayadas previamente y discutir sus pros y sus contras, con el objetivo de seleccionar qué moléculas podíamos incluir en nuestra posible futura fórmula radioprotectora. El conjunto de este trabajo fundamenta la revisión bibliográfica: *Nuclear and Radiological Emergencies: Biological Effects, Countermeasures and Biodosimetry* en la que se discuten todos los avances realizados en este campo.

¿Cuáles fueron los principales retos y dificultades para realizar el trabajo?

Sin duda alguna, recoger y filtrar la información disponible. La publicación incluye 428 citas bibliográficas, correspondientes a trabajos publicados desde los años 70-80 hasta la actualidad. Además, no nos eran de verdadera utilidad los estudios *in vitro*, con lo cual tuvimos que leer todos los *abstracts* para seleccionar sólo aquellos principios activos en los que se hubieran demostrado efectos radioprotectores o radiomitigadores en modelos *in vivo* o en ensayos clínicos.

Otra de las dificultades fue reunir en un trabajo orientado hacia biomédicos, la perspectiva de especialistas en emergencias (triaje, evaluación de dosis y la clasificación de víctimas) y aspectos más físicos o técnicos, como los dispositivos para llevar a cabo las biodosimetrías (resonancia paramagnética de electrones, termoluminiscencia, luminiscencia estimulada ópticamente, etc.). En este sentido, fue de inestimable ayuda la colaboración de la Dra. Alegría Montoro y el resto de colaboradores del Servicio de Protección Radiológica del Hospital Universitario La Fe de Valencia.

¿Cuál ha sido el hallazgo y los resultados más importantes del estudio?

Nos ha resultado curioso que los trabajos realizados sobre este tema se dividan en grupos bien diferenciados. Estrategas (generalmente militares) encargados de los procedimientos de evacuación, Los físicos y/o expertos en medicina nuclear se encargan del diseño de barreras arquitectónicas con las que proteger a la población frente a la exposición y/o de evaluar la dosis recibida. Los médicos y paramédicos se dedican al triaje y a ir tratando, lo mejor que pueden y saben a las personas afectadas, y finalmente los investigadores que como nosotros se dedican al desarrollo de medidas radioprotectoras y/o radiomitigadoras. En muchos países, incluido el nuestro, no existe una formación integrada de equipos que nos englobe a todos, lo cual, desafortunadamente limita mucho la capacidad de respuesta en situaciones de emergencia.

En los años 50, como parte del sistema defensivo ante un posible ataque nuclear, la armada estadounidense inició estudios para identificar posibles agentes radioprotectores, incluyéndose en estos estudios a muchos tioles y tiofosfatos. Entre ellos, la aminofostina o WR-2721 empezó a ser evaluada en ensayos clínicos en 1979. Desde entonces, no hay trabajo sobre radioprotección en el que no se mencione a esta molécula, a pesar de que entre sus efectos secundarios se incluyen náuseas, vómitos y diarreas, que sin duda alguna agravarían o podrían enmascarar los síntomas asociados a la enteritis asociada al síndrome de irradiación aguda. Creo que este patrón de referencia debería dejarse al margen y empezar a considerar otras opciones que, teniendo menores efectos secundarios pueden ser más eficaces. El desarrollo de nuevas formulaciones (nanopartículas, nanovesículas, etc) permitirán incrementar la biodisponibilidad y la eficacia de estos nuevos tratamientos.

¿Cuáles son las repercusiones del estudio?

El trabajo de revisión nos permitió seleccionar los componentes de una nueva fórmula radioprotectora que hemos evaluado *in vivo*. Sus componentes son dos polifenoles naturales (pterostilbeno y silibinina) que actúan como radioprotectores aumentando nuestras defensas antioxidantes; y dos radiomitigadores, el ribósido de nicotinamida (un precursor del NAD+, cofactor imprescindible para la reparación del ADN) y el FSL1 (un lipopéptido estimulante de la hematopoyesis). Con este tratamiento combinado, más del 90% de los roedores expuestos a dosis letales de radiación gamma (LD50 a los 30 días de la exposición) sobrevivieron, sin patología asociada, más de un año tras la irradiación. Ninguna estrategia radioprotectora/mitigadora había conseguido algo semejante antes. Estos estudios representan un avance sustancial en el campo de la radioprotección.

SPINE SPECIFIC SOLUTIONS. FAST, CONSISTENT PLANNING. STEEP DOSE FALLOFF.

LEARN HOW BRAINLAB IS SHIFTING THE PARADIGM IN THE
MANAGEMENT OF SPINAL LESIONS AT [BRAINLAB.COM/SPINESRS](https://www.brainlab.com/spinesrs).

