

Actas

Jornada 15 de diciembre de 2005

Conexiones interdisciplinarias:

Matemáticas y Ciencias de la Salud

Editor:

J.I. Díaz





Instituto de
Matemática
Interdisciplinar

Instituto de Matemática Interdisciplinar
Universidad Complutense de Madrid
Ciudad Universitaria
Plaza de las Ciencias, 3
Despacho 250A
28040 Madrid – España
Tel. /Fax 34 91 394 4385
<http://www.mat.ucm.es/imi/>

Edición y maquetación: Marta Arregi



Actas

Jornada 15 de diciembre de 2005

Conexiones interdisciplinarias:

Matemáticas y Ciencias de la Salud

Editor:

J.I. Díaz

ÍNDICE

Prólogo	
J. I. Díaz	7
Capítulo 1. Simulación numérica en odontología y ortodoncia	11
<i>Simulación numérica en odontología y ortodoncia</i>	13
J.M. Viaño y D. Suárez	
Capítulo 2 . Modelización dinámica de hernias inguinales	25
<i>Modelización dinámica de hernias inguinales</i>	27
M. López Cano y A. Susín Sánchez	
Capítulo 3. Desarrollo de un modelo para el diagnóstico del cáncer de mama	37
3.1. <i>Desarrollo de un modelo de diagnóstico de cáncer de mama. Fundamentos clínicos.</i>	39
V. Pedraza Muriel	
Capítulo 4. Estereología: una ciencia para cuantificar estructuras geométricas en Biomedicina y Ciencias de Materiales	47
<i>Estereología: una ciencia para cuantificar estructuras geométricas en Biomedicina y Ciencias de Materiales</i>	49
X. Gual-Arnau y L. Cruz-Orive	
Capítulo 5. Crecimiento tumoral: Dinámica y terapia anticancerígena basada en la inflamación antitumoral	59
5.1. <i>Crecimiento tumoral: Dinámica y terapia anticancerígena basada en la inflamación antitumoral Problemática.</i>	61
S. Albertos Rubio	
5.2. <i>Crecimiento tumoral: Dinámica y terapia anticancerígena basada en la inflamación antitumoral</i>	65
A. Brú	
Capítulo 6. Otras interfases entre Ciencias de la Salud y Matemáticas	73
6.1. <i>Matemáticas y Biología</i>	75
M. A. Herrero	
6.2. <i>Sobre el modelado en Biomecánica y Mecanobiología</i>	81
M. Doblaré Castellano	
6.3. <i>La Estadística en la industria farmacéutica</i>	89
J. M. Sol	
6.4. <i>Células troncales: modelos de mantenimiento y diferenciación</i>	93
A. G. Zapata	
Apéndices	97
A.1. <i>Programa de la jornada</i>	100
A.2. <i>Un modelo estadístico para el diagnóstico del cáncer de mama.</i>	103
F. J. Girón. <i>Presentación ppt.</i>	
A.3. <i>Hacia el VII Programa Marco de I + D de la Unión Europea (2007-2013): Tema 1. Salud.</i>	121
E. Castañeda. <i>Presentación ppt.</i>	

Prólogo

Los textos que se acompañan responden a las distintas intervenciones mantenidas en la “Jornada Matemáticas / Ciencias de la Salud” celebrada el 15 de diciembre de 2005 en la Facultad de Matemáticas de la Universidad Complutense de Madrid (UCM) organizada por la Fundación Española de Ciencia y Tecnología (FECYT) con la participación del Decanato de la citada facultad.

En un cierto sentido, se puede decir que la reunión obedecía al ánimo de sistematizar y extender algunas reuniones previas inspiradas en fines similares: exponer y debatir experiencias de casos reales de uso de técnicas matemáticas para la solución de problemas de la industria. Entre esas reuniones podemos citar, por ejemplo, la Jornada Matemáticas / Industria (sesión sobre “Matemáticas aplicadas a la metalurgia del silicio”) celebrada en la UCM el 1 de noviembre de 2005, los dos “Foro de interacción Matemática Aplicada / Industria” celebrados en Santiago de Compostela (el 14 de marzo de 2004) y en A Coruña (el 15 de abril de 2005) y otras celebradas en la Universitat Autònoma de Barcelona, por mencionar tan sólo algunas de ellas.

Entre los objetivos de la Jornada (que se pretendía extender a otras jornadas futuras versando sobre distintos aspectos industriales concretos y su interacción con la matemática) podemos mencionar los siguientes: i) fomentar el acercamiento entre la industria y la investigación matemática mostrando algunos de los hitos más notables y actuales conseguidos en nuestro país y algunos de los retos más sobresalientes, ii) ilustrar a los estudiantes de los últimos años de carrera y jóvenes licenciados que tal colaboración puede ser muy fructífera desde el punto de vista del beneficio y progreso de la industria así como de la calidad científica que pueden encerrar esas colaboraciones, iii) difundir entre los responsables de la industria la utilidad de las modernas herramientas matemáticas y iv) establecer puentes entre responsables de la industria, ingenieros y matemáticos.

La celebración de la Jornada fue acordada en la reunión de abril de 2005 de la Comisión de Ciencia y Tecnología de la FECYT (de la que yo mismo formaba parte entonces) para lo cual se nombró un *Equipo de trabajo Matemáticas / Industria*, en el que se recabó la representación de las distintas sociedades matemáticas españolas y de otras entidades que estuvo constituido por las siguientes personas: Mikel Lezaun (UPV: en representación de la Sociedad Española de Matemática Aplicada, SEMA), María Jesús Rios (UCM, en representación de la Sociedad Española de Estadística e Investigación Operativa, SEIO), Joan Solá-Morales (UPC: en representación de la Societat Catalana de Matemàtiques, SCM), José Durany Castrillo (U. de Vigo, en representación del "Foro de Interacción Matemática Aplicada e Industria), José María Goicolea (UPM, en representación de la Sociedad Española de Métodos Numéricos en Ingeniería, SEMNI), Luis Bonilla (UC3M, en representación del *European Consortium for Mathematics in Industry*), Esmeralda Mainar (UC, en

representación de la Real Sociedad Matemática Española, RSME), Serafín de la Concha (en representación del CDTI del Ministerio de Industria y Comercio), actuando yo mismo como Coordinador.

El diseño de la jornada fue articulado en cuatro bloques de pares de intervenciones seguidos de una mesa redonda, lo que motiva la organización interna de esta pequeña monografía. Cada bloque obedecía a un aspecto concreto abordando primeramente un punto de vista médico, en el que se presentaba de manera no muy técnica la problemática que motivó la colaboración con uno o varios matemáticos, seguido de la presentación del tratamiento matemático de tal tipo de problemas. La invitación a especialistas no matemáticos tenía así un marcado carácter de reconocimiento hacia distinguidos profesionales que confían en la potencialidad de las matemáticas como medio de abordar problemas de una gran complejidad y relevancia en su campo.

Las dos presentaciones del primer bloque de aquella jornada, que aquí corresponden al primer capítulo, referían a la simulación numérica en Odontología y Ortodoncia. La exposición de la problemática corrió a cargo de D. Suárez y la del tratamiento matemático a J. M. Viaño. El segundo bloque, presente Capítulo 2, versaba sobre la modelización dinámica de hernias inguinales. Los aspectos médicos fueron presentados por M. López Cano y A. Susín Sánchez se ocupó de su tratamiento matemático. El diagnóstico del cáncer de mama fue el tema abordado en el tercer bloque de la jornada (que aquí se presenta en el Capítulo 3), siendo V. Pedraza Muriel quien se ocupó de los fundamentos clínicos y F. J. Girón de un modelo estadístico propuesto a tal fin. El tercer bloque versó sobre la Estereología como ciencia para cuantificar estructuras geométricas en Biomedicina y Ciencias de Materiales. En esta ocasión la exposición corrió a cargo de dos especialistas matemáticos X. Gual-Arnau y L. Cruz-Orive. El cuarto y último bloque analizó el crecimiento tumoral y en particular los aspectos dinámicos y la terapia anticancerígena basada en la inflamación antitumoral. La exposición de la problemática corrió a cargo de S. Albertos Rubio y la exposición más matemática corrió a cargo de A. Brú.

Las breves intervenciones previas al intercambio de opiniones de la mesa redonda aparecen aquí recogidas en el Capítulo 5. Se trataba de contemplar, aunque necesariamente de manera muy sucinta, otras interfases entre Ciencias de la Salud y las Matemáticas, su contemplación en distintos Programas Europeos, etc.

Las intervenciones corrieron a cargo de M. A. Herrero (Matemáticas y Biología), M. Doblaré Castellano (modelado en Biomecánica y Mecanobiología), J. M. Sol (La Estadística en la industria farmacéutica), A. G. Zapata (Células troncales: modelos de mantenimiento y diferenciación) y E. Castañeda (Tema de Salud en el VII Programa Marco de I + D de la Unión Europea (2007-2013)).

La Jornada tuvo también un carácter académico pues el Rectorado de la UCM lo reconoció con un valor de un crédito para aquellos alumnos que, una vez oficialmente inscritos y tras atender la jornada (así como un minicurso preparatorio de 3 horas impartido por P. Maín, L. Pozo y A. M. Ramos) superaran un examen propuesto al respecto.

La sesión fue emitida, y grabada, por Internet, invitando a que fueran planteadas preguntas cortas a los conferenciantes (por ese medio y en tiempo real). Tal tarea fue realizada por miembros del Taller Multimedia de la UCM, a quienes les agradecemos su eficiente labor. La grabación se acompaña en un CD anexo a esta monografía.

Queremos agradecer desde aquí la colaboración recibida del Decanato de la Facultad de Matemáticas de la UCM y muy especialmente del Decano y Vicedecano, en aquellas fechas, Juan Tejada Cazorla y Javier Yáñez Gestoso.

Quiero aprovechar también esta ocasión para agradecer los distintos servicios de la Fundación Española de Ciencia y Tecnología (FECYT): a la Comisión de Ciencia y Tecnología, a Manuel Gamella y a Cecilia Cabello, por su generosa colaboración en la celebración de la Jornada y al IMI (UCM) y en particular a Marta Arregi por su excelente trabajo de maquetación de unos originales muy heterogéneos por posibilitar la publicación de estas notas.

No podemos finalizar esta presentación sin agradecer a todos los conferenciantes de la Jornada su abierta colaboración en la realización de la reunión y su rápida respuesta al facilitar los textos de sus conferencias.

Jesús Ildfonso Díaz
UCM y Real Academia de Ciencias

Capítulo 1. Simulación numérica en odontología y ortodoncia

Simulación numérica en odontología y ortodoncia

J.M. VIAÑO y D. SUÁREZ

Modelización y simulación numérica en odontología y ortodoncia^(*)

JUAN M. VIAÑO⁽¹⁾ y DAVID SUÁREZ⁽²⁾

(*) En esta conferencia se resume el trabajo conjunto de los autores con los matemáticos MARGARITA BURGUERA, JOSÉ R. FERNÁNDEZ, ÁNGEL D. RODRÍGUEZ-ARÓS y MARCO A. CAMPO y con los odontólogos TERESA ABELEIRA y MERCEDES GALLAS, todos ellos de la Universidad de Santiago de Compostela.

(1) Departamento de Matemática Aplicada, Facultad de Matemáticas. Universidad de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela. maviano@usc.es

(2) Departamento de Estomatología, Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela. david@ortodonciasq.net

Resumen

En este trabajo se resume de manera sucinta la aplicación de la modelización matemática y la simulación numérica al mejor conocimiento de ciertos fenómenos mecánicos en odontología y en ortodoncia. Para ello hacemos un breve compendio de la investigación realizada por los autores desde el año 1997, en colaboración con un grupo de matemáticos y ortodontistas de la Universidad de Santiago de Compostela. El objetivo fundamental de la investigación (financiada durante 3 años por la Xunta de Galicia) es la modelización matemática y la simulación numérica, de diferentes procesos mecánicos en la mandíbula humana y del comportamiento de algunos dispositivos utilizados en su cirugía y ortodoncia (implantes dentales, miniplacas de titanio, “brackets”). Después de la descripción anatómica de la mandíbula, hacemos especial énfasis en las dificultades solventadas para realizar un buen modelo geométrico con elementos finitos tetraédricos tanto de la mandíbula como de las piezas dentales. Construido el modelo, se describe la simulación en ordenador de diferentes problemas de interés para los especialistas médicos: tensiones en una mordida con el primer molar derecho y con un implante dental de titanio, localización de fracturas mandibulares después de un impacto, reducción de fracturas de mandíbula con miniplacas de titanio y comparación del comportamiento de dos modelos de “brackets” ortodóncicos de acero. La formulación matemática de los problemas se basa en las ecuaciones en derivadas parciales que traducen el comportamiento elástico del hueso y de los dispositivos, con distintas condiciones de contacto. Estos problemas se aproximan por el método de los elementos finitos (variable espacial) y el esquema de Newmark (variable temporal) y se resuelven en ordenador con programas de cálculo elaborados por el propio equipo investigador.

1. Introducción

La modelización y simulación numérica del cuerpo humano es un área de investigación relativamente reciente que está experimentando un enorme auge en los últimos años. Su principal objetivo es conseguir un mejor conocimiento del comportamiento mecánico y fisiológico del cuerpo humano y diseñar herramientas para su correcta simulación numérica en ordenador con vistas a poder hacer predicciones y tomar decisiones.

Hoy en día los modelos biomecánicos y fisiológicos del cuerpo humano juegan un papel prominente en la prevención, diagnóstico y terapia de muchas enfermedades. La introducción generalizada de tales modelos en la actividad médica contribuirá decisivamente al desarrollo de una medicina más preventiva y más individualizada.

La investigación en este campo abarca prácticamente todas las partes y funciones del cuerpo humano: simulación numérica del corazón y del sistema circulatorio, del hígado, del ojo, del cerebro,

crecimiento de tumores, formación de huesos, ... Especial relevancia tiene toda la investigación relacionada con la cirugía guiada por imagen a distancia y con las consecuencias de los accidentes por impacto (accidentes de tráfico) en diferentes partes del cuerpo (cabeza, rodillas, mandíbulas,...). El lector interesado puede encontrar un resumen del estado del arte en este tema en [2].

El trabajo que presentamos en estas páginas está relacionado con la simulación de diversos procesos mecánicos que ocurren en la mandíbula humana, considerada como una estructura ósea, y también en las distintas piezas dentales y/o dispositivos utilizados en su cirugía y ortodoncia ("brackets", implantes dentales, miniplacas de titanio,...). Comenzamos haciendo especial énfasis en las dificultades solventadas para realizar un buen modelo geométrico con elementos finitos tetraédricos tanto de la mandíbula como de las piezas dentales.

La simulación numérica en la mecánica de la mandíbula comienza a principios de los años 90 ([17, 18, 23]) y el número de trabajos no ha parado de crecer hasta hoy. Además de las publicaciones médicas especializadas, es interesante observar el número de presentaciones y publicaciones relacionadas con la simulación en ortodoncia y odontología que aparecen en congresos de ingeniería biomédica y biomecánica. Señalamos como ejemplo la referencia [19]. Los métodos y

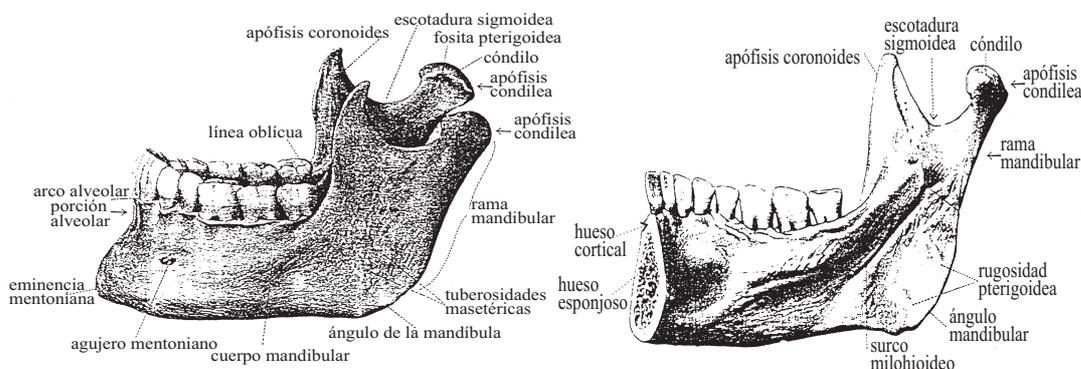


Figura 1: Mandíbula humana: vista lateral y corte de hueso cortical y esponjoso

resultados de nuestra investigación y otras similares son de indudable interés por sí mismas pero también como paso importante hacia modelos más precisos que, en consonancia con las necesidades médicas actuales, permitan la simulación del movimiento dentario y del proceso de formación de hueso. Estos aspectos no han sido tratados en nuestro trabajo, entre otras razones, porque los modelos matemáticos de estos fenómenos están todavía en fase de formulación y validación. En lo que se refiere a los modelos de formación de hueso, varios grupos trabajan en esta dirección (véase [5, 6, 10, 20, 27] y sus referencias) pero son todavía escasos los trabajos sobre modelización del movimiento dentario ([16, 22]).

2. Anatomía de la mandíbula humana

La mandíbula humana es un hueso con forma de U que soporta los dientes inferiores y conforma el esqueleto facial inferior. La mandíbula está suspendida y unida a la boca mediante músculos, ligamentos y otros tejidos blandos que le dan la movilidad necesaria para realizar su función con el maxilar (parte superior de la boca). El cuerpo mandibular se extiende hacia atrás en dirección descendente desde el ángulo mandibular y formando la rama de la mandíbula en dirección ascendente. La rama se divide en dos partes: la parte coronoidea y, una de las partes más importante de la mandíbula, el cóndilo (Figuras 1 y 2).

La estructura histológica de la mandíbula, como sucede en la mayoría de los huesos del cuerpo humano, se compone de dos partes muy distintas: una parte exterior de un espesor muy pequeño (1-2 mm) que es muy fibrosa, compacta y dura, llamada *hueso cortical*, y una parte interna que es muy porosa llamada *hueso esponjoso o trabecular* (Figura 1-derecha). Supondremos siempre

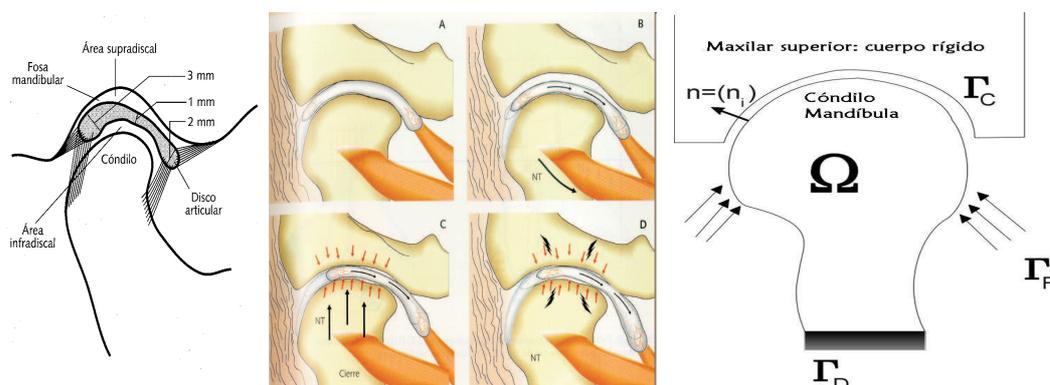


Figura 2: Esquema de la articulación temporo-mandibular (ATM).

que los desplazamientos y deformaciones que se inducen en el hueso son “pequeñas” y que su comportamiento mecánico es elástico: el cuerpo recupera su forma original una vez cesan las fuerzas que provocan la deformación. Además, se supone que ambos tipos de hueso son isotrópicos. En la Tabla 1 reflejamos los valores utilizados para el módulo de Young, el coeficiente de Poisson y la densidad de ambos (véase, por ejemplo, [4]).

	$E(N/mm^2)$	ν	$\rho(Kg/m^3)$
<i>Hueso cortical</i>	$1,37e + 04$	0,3	1.740
<i>Hueso esponjoso</i>	$7,93e + 03$	0,3	700

Tabla 1: Propiedades elásticas del hueso mandibular.

El cóndilo es la parte de la mandíbula que se articula con el cráneo y donde se produce el movimiento de la boca. La zona de unión con el cráneo se llama articulación temporo-mandibular (ATM) y constituye una de las articulaciones más complejas del cuerpo humano (Figura 2). El movimiento del cóndilo dentro de la fosa glenoidea es muy complejo, como complejos son los movimientos que los músculos pueden imprimir a la mandíbula (en la sección 4 se describen detalladamente los más importantes de estos músculos). Pero es importante destacar que dichos movimientos están restringidos por el disco articular que le separa del maxilar y que nunca puede penetrar (salvo por accidente traumático).

3. Modelo geométrico de la mandíbula

Tanto para su representación geométrica como para los cálculos previstos es imprescindible contar con una buena representación de la geometría de la mandíbula. El método más utilizado consiste en descomponer la mandíbula (en general, la pieza o dominio que se quiere representar) en subdominios “pequeños” llamados *elementos finitos*. Los elementos finitos más usados son tetraedros y hexaedros. El conjunto de los elementos finitos se llama una *malla o mallado*.

Debido a la complicada geometría de la mandíbula, la generación de un “buen” mallado de elementos finitos tetraédricos no es una tarea sencilla. Un “buen” mallado no sólo debe representar de forma precisa la geometría de la mandíbula sino que debe tener “buenas” propiedades para que los cálculos numéricos posteriores sean fiables. Para ello es imprescindible que los tetraedros no sean degenerados o sea que sus caras sean triángulos “lo más equiláteros posible”.

En los trabajos pioneros de simulación en mandíbulas (hace 15 años), los mallados se generaban “manualmente” y, en algunos casos, con el apoyo de imágenes de radiografía y/o de escáner. Pocos años más tarde, diferentes técnicas de iluminación con láser han permitido digitalizar la superficie de la mandíbula generando una nube de puntos y sus correspondientes coordenadas. Utilizando algoritmos de geometría computacional se genera una malla de triángulos que representa dicha superficie con enorme precisión. En la etapa inicial de nuestro proyecto, el mallado superficial fue obtenido de una digitalización proporcionada por J. Kappelman y C. Kirk (Departamento de

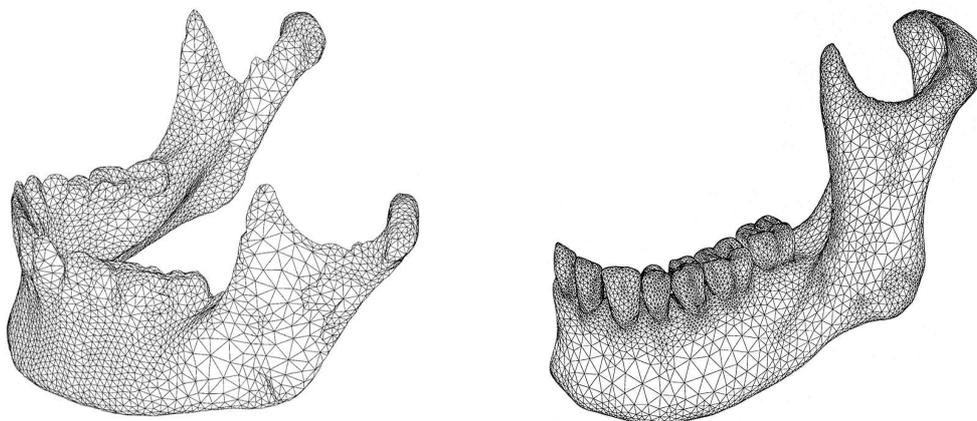


Figura 3: Malla regularizada completa (Viaño *et al.*, 1998) y malla semi-mandíbula (Viaño *et al.*, 2000)

Antropología, Universidad de Austin, Texas, EEUU) y sometida a un proceso de regularización con sofisticadas técnicas de interpolación, utilizando software desarrollado por M. Castro (Universidad de Málaga, España) (véase [1])(Figura 3-izquierda). Está formado por 13.019 triángulos con 6.585 vértices.

En las fases siguientes del trabajo, utilizamos una malla propia obtenida mediante la digitalización láser de una mandíbula humana (edéntula) y todas sus piezas dentales (con raíces y coronas separadamente), reproducidas a gran escala por los odontólogos del equipo. Este trabajo fue realizado por investigadores del Centro de Investigación y Servicios (CIS) (Ferrol, A Coruña, España). La malla regular de mandíbula y dientes, enriquecida en las zonas de mayores curvaturas fue obtenida utilizando software especializado del grupo GAMMA del Institut Nationale de Recherche en Informatique et Automatique, INRIA (París, Francia, <http://www.inria.fr/recherche/equipes/gamma.fr.html>)[13]. Contiene 324.782 tetraedros con 61.391 vértices. (Figura 3-derecha). Por tanto, la mandíbula completa con las 14 piezas dentales tiene 649.564 tetraedros con 122.782 vértices aproximadamente (porque los vértices comunes a ambas mitades sólo se deben contar una vez). En los cálculos habituales hemos utilizado una versión “diezmada” de la malla que se muestra en la Figura 4. Tiene 122.314 tetraedros con 24.395 vértices (lo que en los cálculos supone resolver sistemas lineales con 73.185 incógnitas).

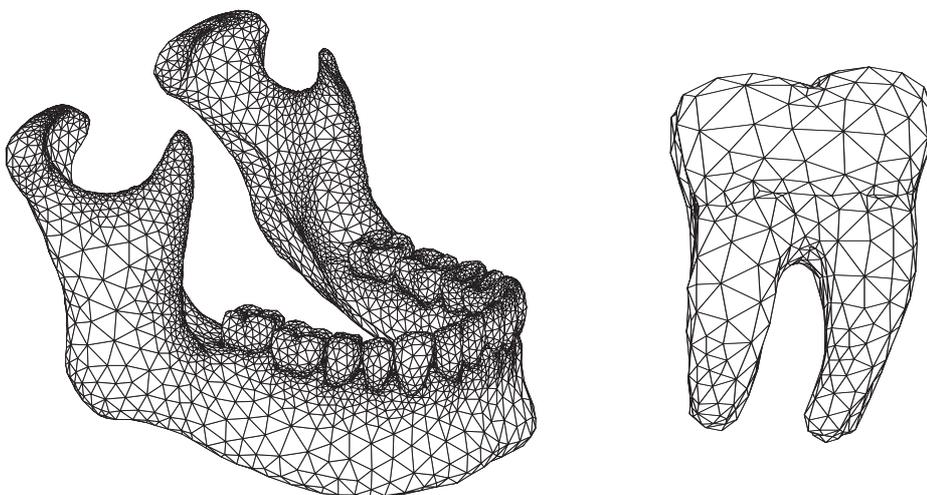


Figura 4: Malla “diezmada” de la mandíbula con dientes y malla del primer molar derecho (Viaño *et al.*, 2000).

4. Simulación de una mordida

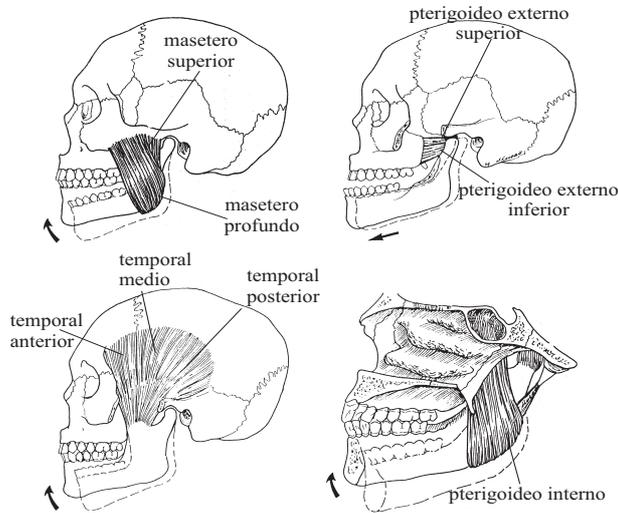


Figura 5: Músculos de la masticación con sus zonas de actuación.

En esta sección, describimos algunos resultados obtenidos en la simulación numérica de una fase de mordida (véase [25] para más detalles). El objetivo del cálculo es aproximar el estado de tensiones y deformaciones que se producen en el hueso mandibular durante la mordida con el primer molar derecho de un objeto rígido (una avellana, por ejemplo). El equipo médico propone este estudio porque se trata de una situación en la que se somete a la mandíbula a un esfuerzo notablemente superior a otras situaciones de mordida o masticación.

La energía necesaria para mover la mandíbula la proporcionan los músculos de la masticación. En la Figura 5 se muestran los principales de estos músculos y se ilustra el movimiento que provocan cuando actúan. En la Tabla 2, se describen el vector de dirección (X, Y, Z) (en un sistema de referencia con origen en el punto medio de la barbilla) y la intensidad de las fuerzas realizadas por los músculos que actúan de forma apreciable en la mordida con el primer molar derecho. Especial importancia para el cálculo tiene la aproximación del área de actuación de dicha fuerza, es decir, el área de inserción del músculo, cuya información es facilitada por el equipo médico.

Músculo	Intensidad(N)	X	Y	Z
Masetero profundo	81,60	-0,546	0,358	0,758
Masetero superior	190,40	-0,207	-0,419	0,885
Pterigoideo interno	174,80	0,486	-0,372	0,791
Pterigoideo externo	66,90	0,630	-0,757	-0,174
Temporal anterior	158,00	-0,149	-0,044	0,988
Temporal medio	95,60	-0,221	0,500	0,837
Temporal posterior	75,60	-0,208	0,855	0,474

Tabla 2: Fuerzas de los músculos en una mordida con el primer molar derecho.

Denotamos por $\Omega \subset \mathbb{R}^3$ el dominio ocupado por la mandíbula y por $\Gamma = \partial\Omega$ su superficie exterior. Sea $\Gamma_F \subset \Gamma$ la unión de las partes de la superficie donde actúan los diferentes músculos y $\mathbf{g} = (g_i) = (g_1, g_2, g_3)$ la densidad de las fuerzas ejercidas por dichos músculos en Γ_F (Tabla 2).

Debido a las características de la ATM y a la rigidez del hueso temporal, hemos utilizado una condición de contacto unilateral sin rozamiento en la parte superior del cóndilo izquierdo (denotada por Γ_C^{cond}). Esto significa que el contacto se puede producir pero no hay penetración (el desplazamiento está restringido por la fosa glenoidea), y que los desplazamientos en las direcciones tangenciales se producen libremente (sin tensiones de rozamiento)(Figura 2). Esta es la

clásica condición de contacto sin rozamiento en elasticidad conocida como *condición de Signorini*. Suponemos la misma condición de contacto del molar con el objeto mordido y denotamos por Γ_C^{dent} la parte superior de dicho molar que entra o puede entrar en contacto con el objeto. Así pues, $\Gamma_C := \Gamma_C^{cond} \cup \Gamma_C^{dent}$ representa la zona superficial donde el contacto se puede producir, es decir, donde la mandíbula puede presionar o se puede separar del cuerpo rígido (el objeto mordido o la fosa glenoidea)(Figura 2). Por otra parte, denotamos por $\Gamma_D = \Gamma_D^{cond}$ la parte de la frontera de Ω en la que suponemos que no hay desplazamiento: en nuestro caso, Γ_D es la superficie superior del cóndilo derecho, dado que es conocido que, durante la mordida, este permanece en contacto permanente con el maxilar.

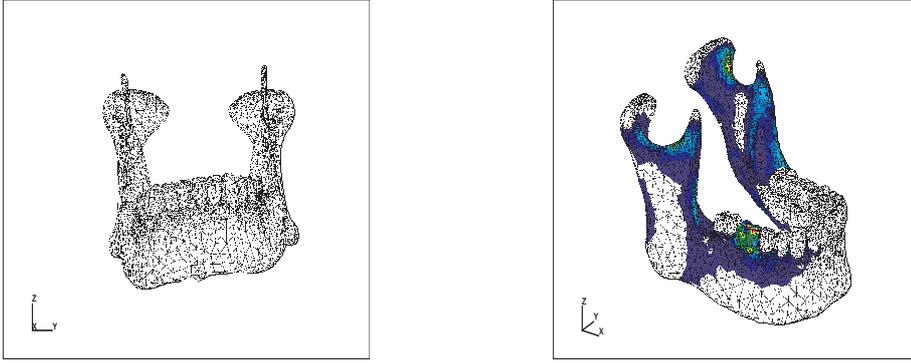


Figura 6: Mordida: deformación y zonas de mayor tensión.

En cuanto al modelo, admitimos el echo evidente de que la deformación producida en la mandíbula por efecto de su propio peso es despreciable frente a las deformaciones provocadas por las fuerzas de mordida. Esto es equivalente a decir que el peso de la mandíbula no tiene influencia en la deformación (si así fuese, la fuerza del peso habría que “sumarla” a la de los músculos). Finalmente, ponemos de manifiesto que la mordida se produce tan lentamente que no existen efectos de inercia (relacionados con la aceleración) y el proceso es estacionario: no hay variaciones importantes de las fuerzas en el intervalo de tiempo considerado y se trata de calcular el estado de equilibrio final.

Para cada punto $\mathbf{x} = (x_1, x_2, x_3) \in \bar{\Omega} = \Omega \cup \partial\Omega$, denotamos por $u_i(\mathbf{x})$ el desplazamiento de este punto en la dirección Ox_i , de modo que $\mathbf{u}(\mathbf{x}) = (u_i(\mathbf{x})) \in \mathbb{R}^3$ es el vector desplazamiento de este punto. Esto significa que el punto \mathbf{x} antes de la deformación ocupará la posición $\mathbf{x} + \mathbf{u}(\mathbf{x})$. Asimismo, denotamos por $\sigma_{ij}(\mathbf{x})$, $1 \leq i, j \leq 3$, la (i, j) -ésima componente del tensor de tensiones de Cauchy en el punto \mathbf{x} del sólido $\bar{\Omega}$.

En estas condiciones, el problema anterior se puede formular en términos del clásico problema de contacto de Signorini en elasticidad, que ha sido estudiado, desde diferentes puntos de vista, en muchos trabajos de mecánica o matemática aplicada (véase por ejemplo [7, 24]). Sea $\mathbf{n} = (n_i) = (n_1, n_2, n_3)$ el vector unitario exterior y normal a Γ . A partir de las leyes de conservación de la cantidad de movimiento y de equilibrio mecánico, el problema descrito se escribe matemáticamente bajo la forma del siguiente sistema de ecuaciones en derivadas parciales y condiciones de frontera (utilizamos el convenio de la suma de índices repetidos):

$$-\partial_j \sigma_{ij}(\mathbf{u}) = 0 \text{ en } \Omega, \quad 1 \leq i \leq 3, \quad (1)$$

$$\mathbf{u} = \mathbf{0} \text{ en } \Gamma_D, \quad (2)$$

$$\sigma_{ij}(\mathbf{u})n_j = g_i \text{ en } \Gamma_F, \quad 1 \leq i \leq 3, \quad (3)$$

$$\left. \begin{aligned} u_n = u_i n_i \leq 0, \quad \sigma_n = \sigma_{ij} n_i n_j \leq 0, \quad u_n \sigma_n = 0, \\ \sigma_{\tau i} = \sigma_{ij} n_j - \sigma_n n_i = 0, \quad 1 \leq i \leq 3, \end{aligned} \right\} \text{ en } \Gamma_C. \quad (4)$$

Utilizando la teoría variacional para ecuaciones en derivadas parciales el problema anterior se puede formular como una inecuación variacional del tipo siguiente (véase [7] para más detalles):

$$\mathbf{u} \in K, \quad a(\mathbf{u}, \mathbf{v} - \mathbf{u}) \geq L(\mathbf{v} - \mathbf{u}), \quad \text{para todo } \mathbf{v} \in K, \quad (5)$$

donde $K \subset V$ es el conjunto de desplazamientos admisibles, $a(\cdot, \cdot)$ es una forma bilineal V -elíptica y continua y $L(\cdot)$ es una formula lineal V -continua. La resolución numérica aproximada del problema (5) se realiza utilizando el método de elementos finitos y un algoritmo de minimización, siguiendo las ideas de [14, 15, 24]. En la Figura 6 se representa la mandíbula deformada y las zonas de mayor tensión en el momento de la mordida.

Podemos ver que las principales áreas de acumulación de tensiones están localizadas en el cóndilo izquierdo, debido al movimiento rotacional generado por el contacto con el objeto mordido. Las áreas de tensión restantes se producen debido a la acción directa de la fuerza de los músculos.

Para no sobrepasarnos en la extensión en el resto del trabajo nos limitaremos tan sólo a mencionar otros trabajos de modelización y simulación numérica realizados por el equipo para la mandíbula o en dispositivos utilizados en odontología y ortodoncia. La metodología es la misma que la que hemos descrito para la mordida: formulación matemática del problema en términos de un problema de contorno en ecuaciones diferenciales en derivadas parciales, formulación variacional, discretización por el método de elementos finitos y resolución en ordenador del problema discreto.

5. Simulación de un implante dental

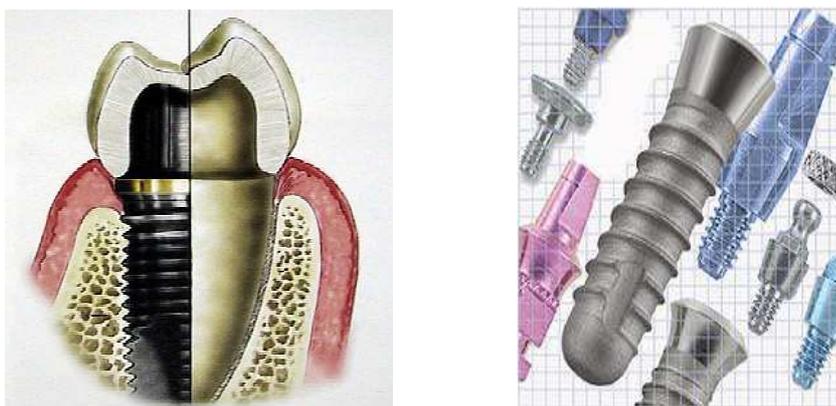


Figura 7: Esquema de un implante dental y tornillo endoóseo con distintas roscas para la corona

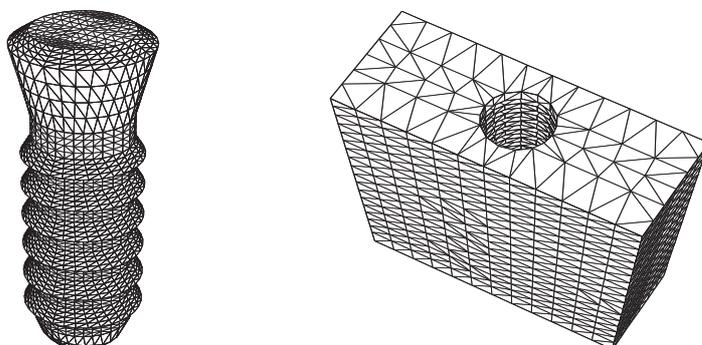


Figura 8: Mallas del tornillo de un implante y la parte del hueso mandibular en el que se inserta.

Los implantes endoóseos constituyen, hoy en día, un método de eficacia probada para corregir deficiencias dentarias. El implante, que debe estar compuesto de un material biomédicamente aceptable (esto es, que no provoque problemas de oxidación, infección, ...), se inserta mediante una rosca en el hueso de la mandíbula y se recubre con una corona de material cerámico que

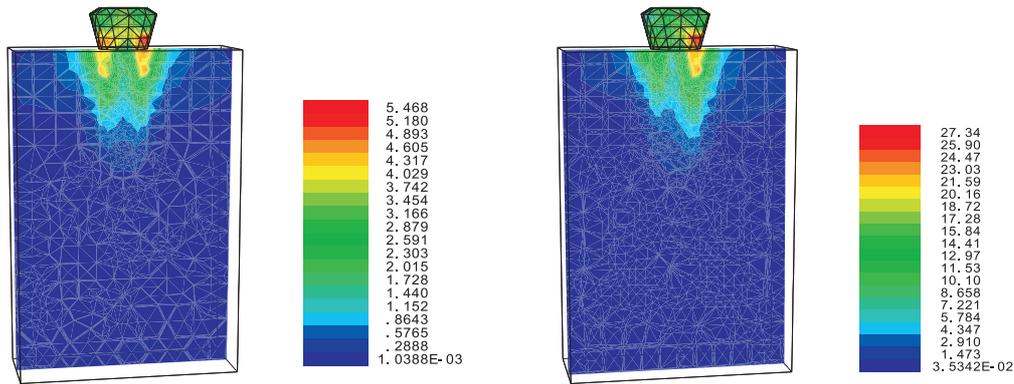


Figura 9: Tensiones en el entorno de un implante.

hace las funciones de diente (Figura 7). En este caso, nuestro objetivo es determinar los efectos de la transmisión de tensiones al resto de la mandíbula al ejercer diversas fuerzas sobre el implante (simulando, por ejemplo, tareas de mordida). El modelo matemático es un problema de contacto entre 2 cuerpos elásticos (el tornillo y la mandíbula). Las mallas de elementos finitos y resultados para una mordida en vertical y en oblicuo se muestran en las Figuras 8 y 9, respectivamente.

6. Localización de las fracturas mandibulares

Las fracturas mandibulares son muy usuales, representando un 25 % de las fracturas faciales. El objetivo de esta sección es localizar las zonas de máxima tensión (por tanto, susceptibles de fracturarse), asociadas a la deformación producida en la mandíbula al ser impactada en una región Γ_F por un objeto a gran velocidad. En este caso, la variación de las cargas es muy rápida en el tiempo y los efectos de inercia asociados a la aceleración deben ser considerados. Por ello, es preciso utilizar un modelo elastodinámico (desplazamientos y tensiones dependen del tiempo t) que, teniendo en cuenta las condiciones de frontera (cóndilos) se escribe como un problema de Signorini dinámico ([7, 21]). Se utiliza el método de elementos finitos y un esquema de Newmark para su discretización. En la Figura 10-derecha se muestran las zonas de mayor tensión. Como podemos

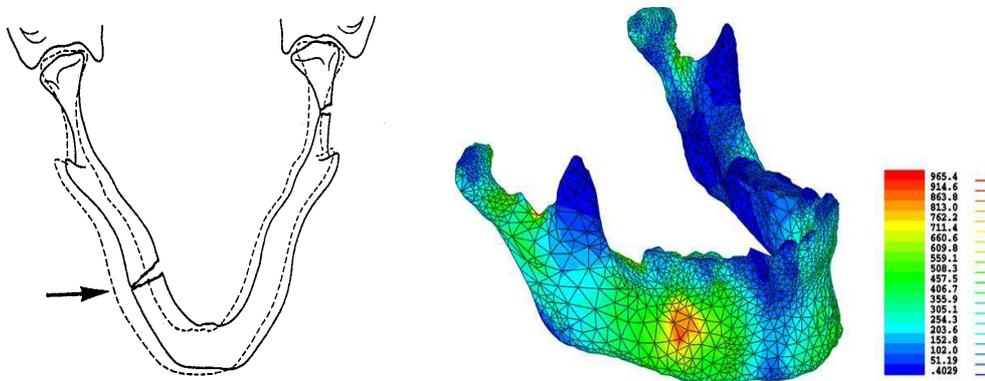


Figura 10: Impacto en el cuerpo mandibular: norma von Mises de las tensiones después de 1 seg.

observar, estas se ajustan a las observaciones experimentales (Figura 10-izquierdo) tanto en la zona condilar (fractura indirecta) como en la zona impactada (fractura directa).

7. Reducción de fracturas de mandíbula con miniplacas

La idea del método de reducción con miniplacas es asegurar la estabilidad de la mandíbula fracturada mediante la aplicación de las llamadas miniplacas de osteosíntesis (miniplacas de titanio muy delgadas que se fijan con tornillos monocorticales, es decir, que se atornillan al hueso cortical y, por tanto, son de muy poca longitud). En la Figura 11 se muestra el proceso de estabilización. En nuestro estudio, suponemos que la fijación de los tornillos a las miniplacas, y de estas a la mandíbula, es perfecta (lo que permite identificar los puntos de engarce respectivos).

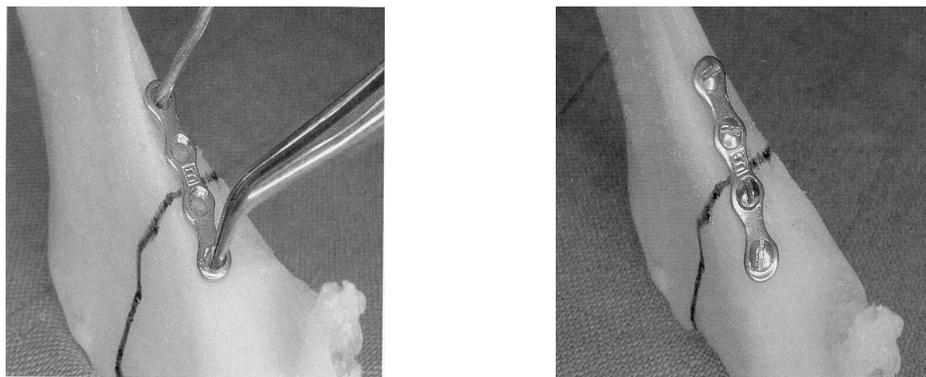


Figura 11: Fijación de una miniplaca con tornillos monocorticales.

Nuestro objetivo principal, sugerido por el equipo médico, es comparar las tensiones máximas obtenidas con una y dos miniplacas. El problema matemático es un problema de contacto entre 3 cuerpos (las dos partes de la mandíbula y la(s) miniplaca(s)). En la Figura 12 pueden verse los resultados para 2 miniplacas para una fuerza de presión a ambos lados del cuerpo mandibular.

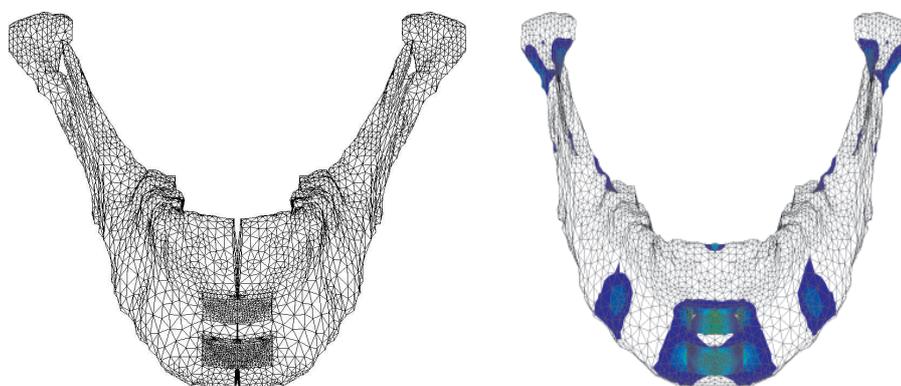


Figura 12: Reducción con 2 miniplacas: deformaciones y zonas de tensión intermedia.

8. Un estudio comparativo de “brackets”

Los brackets ortodóncicos y los alambres se usan para obtener una correcta distribución de los dientes en el arco mandibular mediante deslizamiento de los mismos. Como ya hemos mencionado, en nuestro trabajo no hemos contemplado la simulación del movimiento dentario, para el que no existen todavía modelos fiables ([16, 22]). El deslizamiento o recolocación de los dientes se consigue mediante la imposición de movimientos adecuados en el alambre que se transmiten por contacto al cuerpo del bracket que a su vez mueve el diente al que está pegado. Los movimientos más usuales que el ortodoncista practica en el alambre son la tracción (para conseguir traslación de los dientes), alabeo y torsión (ambos para conseguir rotación del diente). En la Figura 13 se puede ver un



Figura 13: Dentadura con un aparato de ortodoncia de brackets-alambres. Detalle de un bracket con alambre actuando en alabeo (vista frontal).

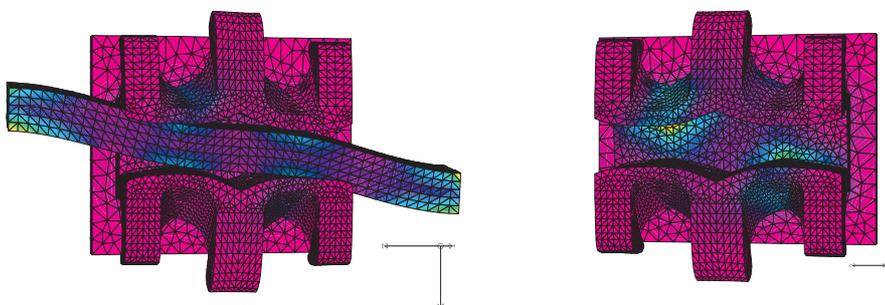


Figura 14: Deformaciones y tensiones en un bracket de baja fricción.

esquema simplificado de su funcionamiento. Nuestro interés se ha centrado en el comportamiento mecánico del conjunto bracket-alambre. Su funcionamiento se basa en la presión de contacto que el alambre ejerce sobre el cuerpo del bracket. En un funcionamiento correcto, el bracket debe deslizarse por el alambre sin rozamiento (o con un rozamiento despreciable). La formulación matemática es un problema de contacto entre dos cuerpos elásticos (el alambre y el cuerpo del bracket). En la Figura 14 pueden verse las deformaciones y tensiones en un bracket de baja fricción provocadas por una fuerza de alabeo actuando sobre el alambre.

Referencias

- [1] M. Castro. *Generación y adaptación anisótropa de mallados de elementos finitos para la resolución numérica de ecuaciones en derivadas parciales. Aplicaciones*. Tesis Doctoral, Universidad de Málaga, 1996.
- [2] P.G. Ciarlet y J.L. Lions, Edts: Handbook of Numerical Analysis, Vol. XII: *Computational Models for the Human Body*, North Holland, 2004.
- [3] J. Cobo, A. Sicilia, J. Argüelles, D. Suárez y M. Vijande. Initial stress induced in periodontal tissue with diverse degree of bone loss by an orthodontic force. Three-dimensional analysis by means of the finite element method. *American Journal Orthodontics Dentofacial Orthopedics*, 104:448-454, 1993.
- [4] S.D. Cook, A.M. Weinstein y J.J. Klaswiter. Parameter affecting the stress distribution around LTI carbon and aluminium oxide dental implants. *Journal of Biomedical and Material Research*, 16:875-885, 1982.
- [5] S.C. Cowin. Structural adaptation of bones. *Applied Mechanics Reviews*, 43(5): 126-133, 1990.
- [6] M. Doblare, J.M. García y L. Gracia. Un modelo de remodelación ósea interna basado en los principios de la mecánica del daño. *Revista Internacional de Métodos Numéricos para Cálculo y Diseño en Ingeniería*, 16:513-551, 2000.

- [7] G. Duvaut y J.L. Lions. *Les inéquations en mécanique et en physique*. Dunod, Paris, 1972.
- [8] J.R. Fdez-García, M. Burguera y J.M. Viaño: FEM simulation of location and reduction of mandibular fractures. En *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering-3*, J. Middleton, M.L. Jones, N.G. Shrive y G.N Pande Edts. Gordon and Breach Science Publishers, pp. 649-654, 2001.
- [9] J.R. Fernández, M. Gallas, M. Burguera y J. M. Viaño. A three-dimensional numerical simulation of mandible fracture reduction with screwed miniplates. *Journal of Biomechanics*, 36:329–337, 2003.
- [10] M.A. Fernández. *Resolución numérica de modelos de elasticidad adaptativa en formación de huesos*. Tesina de Licenciatura. Departamento de Matemática Aplicada. Universidad de Santiago de Compostela. 1999.
- [11] M. Gallas y J.R. Fernández, A 3d numerical simulation of the human mandible in standard trauma situations, *Journal of Craneo Maxillofacial Surgery*, 32(5):303-307, 2004.
- [12] M. Gallas, M.T. Abeleira, J.R. Fernández y M. Burguera. A three-dimensional numerical simulation of dental implants as orthodontic anchorage. *European Journal of Orthodontics*, 27:12-16, 2005.
- [13] P.-L. Georges. *Automatic mesh generation: applications to finite element methods*. John Wiley, 1991.
- [14] R. Glowinski. *Numerical methods for nonlinear variational problems*. Springer-Verlag, Berlin, 1984.
- [15] J. Haslinger, I. Hlavacek y J. Necas. Numerical methods for unilateral problems in solid mechanics. En *Handbook of Numerical Analysis*. IV:313-477, North Holland, Elsevier Science, 1996.
- [16] M.L. Jones, J. Hickman, J. Middleton, J. Knox y C. Volp. A validated finite element method study of orthodontic tooth movement in the human subject. *Journal of Orthodontics*. Vol.28, 29-38, 2001.
- [17] T.W.P. Koriath, D.P. Romilly y A.G. Hanna. Three dimensional finite element stress analysis of the dentate human mandible. *American Journal Physics Anthropology*, 80:429-445, 1992.
- [18] N.J.P. MacGuinnes, A.W. Wilson, M.L. Jones y J. Middleton. A stress analysis of the periodontal ligament under various orthodontic loadings. *European Journal of Orthodontics*, 13:231-242, 1991.
- [19] J. Middleton, M.L. Jones, N.G. Shrive y G.N Pande Edts: *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering-3*. Gordon and Breach Science Publishers, 2001.
- [20] J. Monnier y L. Trabucho. An existence and uniqueness result in bone remodeling theory. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 151:539–544, 1998.
- [21] P.D. Panagiotopoulos. *Inequality problems in mechanics and applications*. Birkhäuser. London, 1985.
- [22] C.G. Provatidis. A comparative FEM-study of tooth mobility using isotropic and anisotropic models of the periodontal ligament. *Medical Engineering and Physics*, 22:359-370, 2000.
- [23] K. Tanne, T. Nagataki, Y. Inoue, M. Sakuda y C. Burstone. Patterns of the initial tooth displacements associated with various root lengths and alveolar bone heights. *Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 100:66-71, 1991.
- [24] J. M. Viaño. Análisis de un método numérico con elementos finitos para problemas de contacto unilateral sin rozamiento en elasticidad: 1. Formulación física y matemática de los problemas. *Revista Internacional de Métodos Numéricos para Cálculo y Diseño en Ingeniería*, 1:79-93, 1986. 2. Aproximación y resolución de los problemas discretos. *Revista Internacional de Métodos Numéricos para Cálculo y Diseño en Ingeniería*, 2:63-86, 1986.
- [25] J. M. Viaño, M. Burguera y J.R. Fernández. Three-dimensional finite element simulation of some mechanical processes in the human mandible. *Publicaciones del Centro Internacional de Matemática*, 6, Coimbra, 1999.
- [26] J. M. Viaño, M. Burguera y J.R. Fernández. A 3d-fem simulation of highest stress lines in mandible fractures by elastic impact. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 3:273–285, 1999.
- [27] H. Weinans, R. Huiskes y H.J. Grootenboer. The behavior of adaptive bone-remodeling simulation models. *Journal of Biomechanics*, 25: 1425-1441, 1992.

Capítulo 2. Modelización dinámica de hernias inguinales

Modelización dinámica de hernias inguinales

M. LÓPEZ CANO y A. SUSÍN SÁNCHEZ

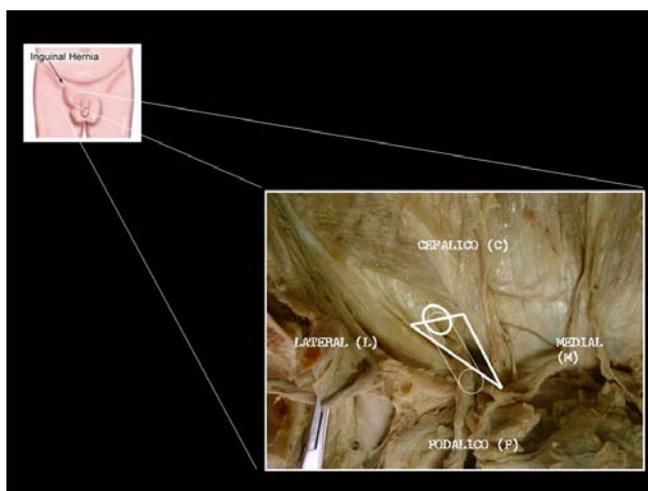
Modelización Dinámica de Hernias Inguinales

Dr. Manuel López Cano
Servicio de Cirugía General y Digestiva
Hospital de la Vall d'Hebron

Dr. Antonio Susín Sánchez – Javier Rodríguez Navarro
Dep. Matemática Aplicada I
Universitat Politècnica de Catalunya

1. Identificación del problema

Básicamente son dos las alteraciones que se pueden combinar para dar lugar a una hernia inguinal: cambios ultraestructurales en el metabolismo del colágeno y cambios en la estructura anatómica que distorsionan la mecánica fisiológica de la ingle (Abrahamson 2001). Además, la elección del método de reparación de una hernia inguinal y la manera de ejecutarlo por parte del cirujano, parecen ser una parte determinante en la probabilidad de recurrencia de la misma después de su reparación (Abrahamson 2001). Por otra parte, la enseñanza actual de las técnicas quirúrgicas en el mismo quirófano parece demostrarse poco eficiente y generadora de elevados costes a corto, medio y largo plazo, siendo los "modelos de banco" un enfoque más prometedor (Peracchia 2001). Si unimos a todo lo anterior que la reparación de una hernia inguinal es uno de los procedimientos quirúrgicos más frecuentes en el mundo occidental (Rutkow 1998). Una aproximación informática con un modelo 3D de la región inguinal permitiría: conocer el funcionamiento patológico de la mecánica fisiológica de la ingle, enseñar los fundamentos de la técnica quirúrgica de la hernia fuera del quirófano y así planificar las mejores estrategias quirúrgicas.



1.1 Patogenia de la hernia inguinal u enseñanza de la cirugía herniaria – estado actual

La reparación de una hernia inguinal se fundamenta en el conocimiento de los mecanismos que la generan, para así aplicar las técnicas más adecuadas en función de esos mecanismos. Hoy en día se sabe que los pacientes afectados de hernias inguinales muestran trastornos en el metabolismo del tejido conectivo (Uden 1998), en el patrón de expresión del colágeno (Friedman 1993) y disfunciones enzimáticas (Bellón 2001). Sin embargo, los mecanismos anatómicos fisiológicos de la ingle (mecanismo de persiana y de esfínter del orificio inguinal interno) y su intervención en la patogenia de las hernias inguinales, se conocen de forma vaga y genérica, incluyéndolos en lo que se ha dado en denominar "variaciones anatómicas individuales" (Stoppa 1987, Pans 2001). Además, actualmente las técnicas de reparación de las hernias inguinales se aprenden mediante una transmisión vertical de maestro a aprendiz en el mismo quirófano (Peracchia 2001, Lerut 2000). El conocimiento genérico de los mecanismos anatómicos fisiológicos de la ingle, así como, un aprendizaje de las técnicas quirúrgicas en el mismo quirófano sin un "bagaje técnico" previo, pueden llevar al diseño de estrategias quirúrgicas incorrectas que generen complicaciones precoces o recurrencias de la hernia, que a su vez determinen costes económicos elevados.

1.2 Modelos 3D y dianas de intervención en la hernia inguinal

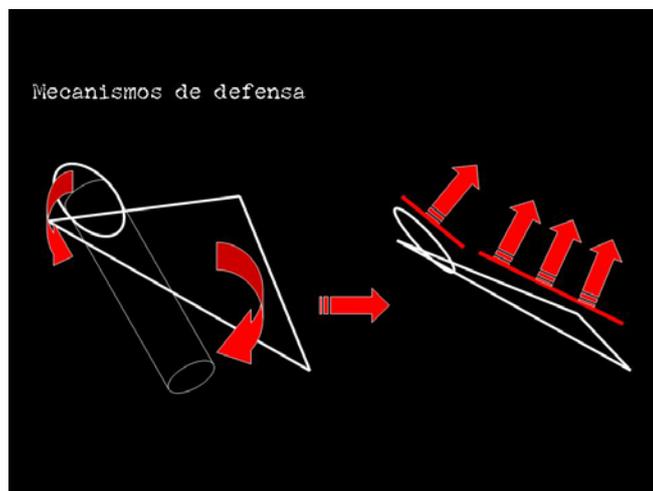
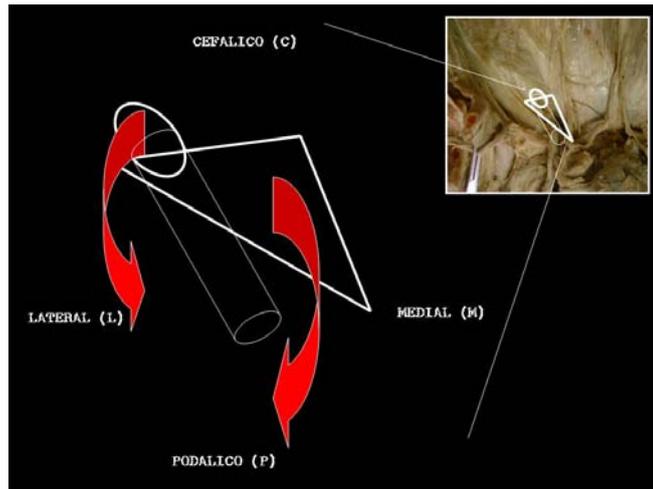
El enorme progreso de las "imágenes" médicas y de los "instrumentos" mínimamente invasivos ha revolucionado la práctica diaria de los cirujanos (Meier 2001). Los cirujanos encuentran las primeras imágenes generadas por una computadora con el desarrollo de la tomografía computadorizada (TC), los ultrasonidos (US) y la resonancia nuclear magnética (RNM) al final de la década de los setenta. Estos aparatos han cambiado de forma espectacular la práctica de la cirugía en las últimas décadas. Durante la década de los noventa, las reconstrucciones en tres dimensiones (3D) de estas imágenes han hecho posible la integración de las mismas con la realidad de una intervención quirúrgica y así mejorar la estrategia de la misma (Tang 1998). El aumento de la capacidad de los computadores en la década de los ochenta ha hecho posible "modelar" el movimiento humano (Zeltzer 1984). Actualmente las simulaciones informáticas en la medicina incluyen modelos anatómicos (Sellberg 1994, Spitzer 1998, Susín 2000, Lemos 2001), simuladores para el desarrollo de habilidades quirúrgicas (Meglan 1996, Bro-Nielsen 1999), e incluso simuladores de procedimientos quirúrgicos sencillos (Piper 1996).

No existe en la actualidad ningún modelo 3D de la región inguinal. La aplicabilidad de un modelo de estas características en el conocimiento de la hernia inguinal puede realizarse desde diferentes perspectivas:

I.: Patogenia de la hernia inguinal

La mayor parte de las hernias de la región inguinal emergen por el denominado orificio miopectíneo (Fruchaud 1953). Este orificio está subdividido por el ligamento inguinal en un nivel superior o suprainguinal y un nivel inferior o infrainguinal. Por el nivel suprainguinal se produce el paso (a través del anillo inguinal profundo) del cordón espermático en el hombre o de ligamento redondo en las mujeres. Por el nivel infrainguinal se produce el paso de los vasos femorales. El orificio miopectíneo está completamente cerrado por detrás por la fascia transversalis. Si no consideramos la región infrainguinal y las hernias que por ella emergen (crurales), el espacio suprainguinal tiene dos áreas de debilidad anatómica por donde potencialmente pueden emerger hernias inguinales: el anillo inguinal profundo y la propia fascia transversalis. Sin embargo, a pesar de las altas presiones intraabdominales que se generan en el ser humano con las actividades diarias, no se desarrollan hernias en la inmensa mayoría de los individuos. Esto es debido a los mecanismos fisiológicos de protección de las áreas de debilidad. Los mecanismos fisiológicos de protección son básicamente dos: el primero, denominado "mecanismo de persiana" (Keith 1923), se activa de forma automática por la

propia contracción de los músculos abdominales. La contracción de las fibras inferiores de los músculos oblicuo menor y transversos hacen que el borde superior del espacio suprainguinal se aproxime al ligamento inguinal, "cerrando" de esta forma dicho espacio. El segundo mecanismo es el llamado "esfínter del orificio inguinal interno" (Lytle 1945) y consiste en la fijación de los pilares del anillo inguinal al músculo transversos del abdomen, lo cual da lugar a dos acciones cuando se contrae dicho músculo. La primera acción es la aproximación de los pilares, reduciéndose así el diámetro del anillo inguinal profundo. La segunda acción es el desplazamiento hacia arriba y hacia afuera del propio orificio. Ambos mecanismos no funcionan de forma independiente sino que lo hacen de manera simultánea. Los estudios de estos mecanismos se basan en análisis estáticos sobre



cadáveres humanos, extrayendo conclusiones sobre la patogénia de la hernia inguinal mediante la extrapolación de sus resultados (de forma teórica) a la situación dinámica de la ingle de un ser humano vivo. Hoy por hoy no existe ningún modelo informático 3D de la región inguinal humana. El diseño de un modelo 3D de la región inguinal humana permitiría establecer una simulación del movimiento y actuación de los mecanismos fisiológicos de protección contra la hernia inguinal. Obteniendo así resultados matemáticos concretos de la actuación de los mecanismos de protección, su interacción con las presiones intraabdominales y las diferentes variaciones del modelo al aplicar situaciones patológicas.

II.: Enseñanza de la cirugía de la hernia inguinal. Planificación de estrategias quirúrgicas de la hernia inguinal.

La educación quirúrgica se ha basado en el modelo de aprendizaje introducido en Estados Unidos de América hace cien años (Halsted 1904). Los residentes de cirugía ganan progresiva experiencia a través de un entrenamiento supervisado sobre el paciente. Sin embargo, esta manera tradicional de aprender la cirugía está siendo cada vez más cuestionada (Peracchia 2001, Lerut 2000, Meier 2001). El aprendizaje "tradicional" de la técnica quirúrgica sobre el paciente se realiza en base a oportunidades aleatorias según el flujo y tipo de pacientes en la consulta, en el quirófano de cirugía electiva, en la sala de urgencias o en el quirófano de urgencias. Esto da lugar a una enorme variabilidad en el contenido educacional que proporcionan los "supervisores" y evita en muchas ocasiones un aprendizaje organizado de la técnica quirúrgica. Así, aprender las "habilidades" quirúrgicas de una manera tradicional puede generar un considerable gasto económico

(Bridges 1999), incluyendo complicaciones, tiempos quirúrgicos largos, estancia hospitalaria prolongada y malos resultados terapéuticos a largo plazo. La introducción de la cirugía laparoscópica ha puesto en evidencia la importancia de una curva de aprendizaje pero también su potencial peligro si este aprendizaje se hace de una forma tradicional (Moore 1995). Se han hecho algunos intentos de desarrollar alternativas de aprendizaje a través del uso de "modelos" en animales o sobre cadáveres, pero se han encontrado muchos inconvenientes para su uso (O'Toole 1999).



Los modelos informáticos para la enseñanza de la cirugía pueden proporcionar ambientes de aprendizaje sin riesgo, lejos de los ambientes de alto riesgo del aprendizaje tradicional. Se pueden reproducir errores sin detrimento para el paciente, para los "maestros" o "aprendices" o para el equipo e instrumental quirúrgico. Los modelos informáticos están disponibles a cualquier hora, proporcionan un aprendizaje que puede ser organizado,

repetido, escalonado y optimizado según las necesidades del aprendiz (Krummel 1998). Además de mejorar el aprendizaje, estos modelos informáticos podrían acortar el periodo de los programas de entrenamiento y quizás disminuir su coste económico (Ota 1995).

El desarrollo de un modelo 3D de la región inguinal humana podría permitir conocer mejor y de forma objetiva el funcionamiento de la mecánica fisiológica de la ingle y sus posibles variantes patológicas, enseñar a los residentes de cirugía los fundamentos de las diferentes técnicas de reparación de la hernia inguinal para poder así planificar las mejores estrategias quirúrgicas. Un aprendizaje estructurado de la cirugía de la hernia inguinal optimizaría la técnica quirúrgica y disminuiría gastos hospitalarios a corto y medio plazo. Además, podría contribuir a la disminución de la recurrencia herniaria al realizarse una reparación inicial más precisa y por tanto también contribuiría a una reducción de gastos hospitalarios a largo plazo.

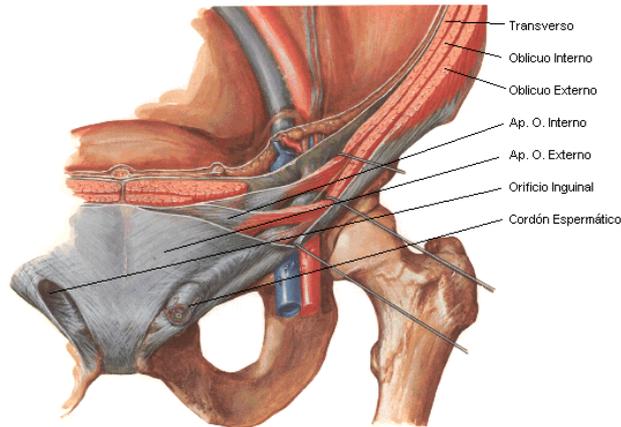
En fases posteriores, un modelo 3D de la región inguinal humana podría ayudar también en la evaluación de la eficacia de las diferentes técnicas de reparación herniaria, tanto anatómicas como con la utilización de biomateriales (mallas).

La disciplina de la cirugía de la hernia inguinal requiere un profundo análisis cognitivo, la integración de datos de la fisiología del paciente y su funcionamiento en situaciones patológicas, así como un exquisito conocimiento de las técnicas quirúrgicas de reparación. Desde el contexto previamente descrito la posibilidad de desarrollar un modelo informático 3D de la región inguinal humana nos parece de máximo interés.

2. Modelo geométrico

En primer lugar se debe disponer de un modelo 3D de la región inguinal que sea anatómicamente correcto y que incluya todas las unidades musculares que intervengan en la dinámica de esta región. Además el modelo geométrico ha de ser parametrizable, de manera que pueda adaptarse a distintos datos anatómicos (63 regiones inguinales medidas en cadáveres (LOPEZ-CANO et al.) de los que se dispone, como las dimensiones de la pelvis, el ángulo de inserción de las fibras de los músculos oblicuo interno y transversal,

etc. Los datos para la construcción del modelo se han obtenido a partir de la segmentación semiautomática de las imágenes del proyecto Visual Human.



Unidades musculares de la región inguinal

2.1 Visual human project

Este proyecto nace en 1986 por parte de la *National Library of Medicine* (NLM) con el objetivo de proporcionar una completa librería de imágenes médicas de alta resolución y unos procedimientos para interactuar con ellas.

Encontrar cuerpos adecuados para la obtención de imágenes llevó sobre 2 años (hombre – *visible male*) y 2.5 años en caso de la mujer (*visible female*). En 1991 tuvo lugar la adquisición de los datos a partir de 2 cadáveres, un hombre de 39 años condenado a muerte por asesinato que donó su cuerpo a la ciencia y una mujer de 59 años. Nos centraremos en el conjunto de datos del Visible Male, ya que es sobre el que se ha trabajado.

El conjunto de datos consta de 3 tipos de imágenes, procedentes de TC (Tomografía computarizada), de MRI (*Magnetic Resonance Imaging*), e imágenes anatómicas, tomadas del cadáver fresco y congelado. Con TC se han tomado un conjunto de imágenes tomográficas axiales a intervalos de 1mm.

Las imágenes anatómicas están tomadas también en intervalos de 1mm. Para que coincidan con las TC. En total hay 1878 secciones transversales. En cambio las imágenes MRI están tomadas en intervalos de 4 mm. Axialmente para la cabeza y el cuello y longitudinalmente para el resto del cuerpo. Esto se hizo así por motivos técnicos. En total el conjunto de imágenes ocupa más de 15GB, lo que hace que sea bastante difícil manejarlo al completo.

Para este trabajo disponíamos sólo de las imágenes anatómicas a todo color ya segmentadas en formato TIFF. Estas imágenes están a una resolución de 1760 x 1024 píxeles. La distancia entre píxeles corresponde con 0.33mm del tamaño del cuerpo original. Es decir, tendríamos (juntando todas las imágenes) un cubo de 1878 x 1760 x 1024 píxeles con 24 bits de profundidad de color espaciados entre ellos 1mm verticalmente y 0.33mm horizontalmente. También es necesario señalar que aparece un conjunto de imágenes ‘vacías’ correspondientes a 3 fragmentos del cuerpo que debido a motivos técnicos no fue posible escanear. La figura anterior es una reconstrucción a partir de los cortes transversales del cuerpo completo.

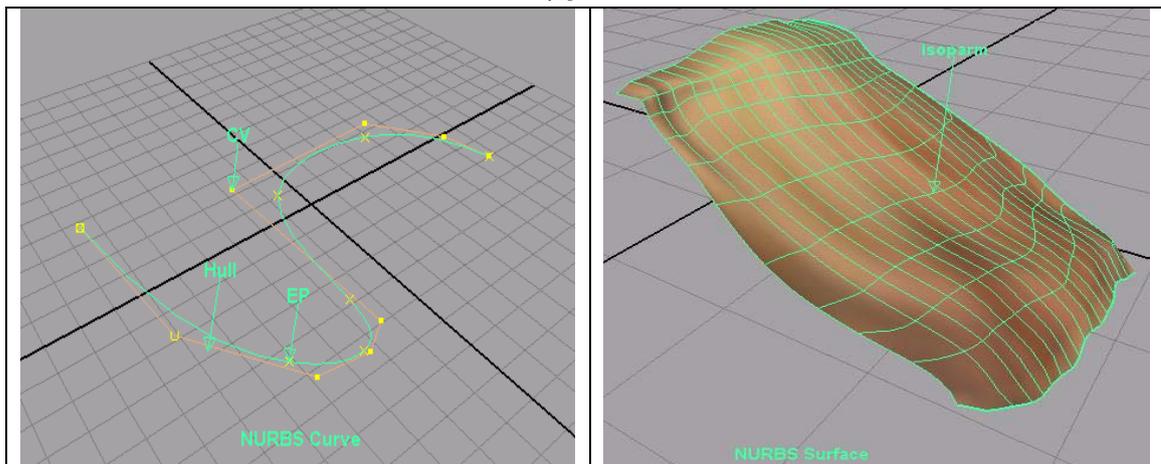


2.2 Obtención del modelo

Como se comentó en la introducción, el papel fundamental del comportamiento en la zona inguinal se debe a la acción de tres músculos: el oblicuo externo, el oblicuo interno y el músculo transverso. En nuestro caso, para poder tener un modelo ‘completo’ también hemos incorporado el músculo recto del abdomen que tiene un papel de pilar en el que se adhieren los otros. La región ósea correspondiente al coxal y el final de la columna vertebral no han sido modeladas más que en las zonas necesarias.

El modelado se ha realizado mediante NURBS (*Non-Uniform Rational B-Splines*) por la facilidad posterior que ofrecían a la hora de agrupar las curvas para obtener la superficie total del músculo. Las curvas NURBS son curvas parametrizadas que se definen a partir de un conjunto de puntos p_i , (denominados puntos de control), unos pesos W_i y unas funciones base polinómicas $N_{i,k}(u)$, que definen las propiedades de continuidad y derivabilidad de la curva. Las NURBS se pueden pensar como curvas polinómicas a trozos, normalmente cada segmento es un polinomio cúbico (de grado 3) que se construye a partir de 4 puntos de control.

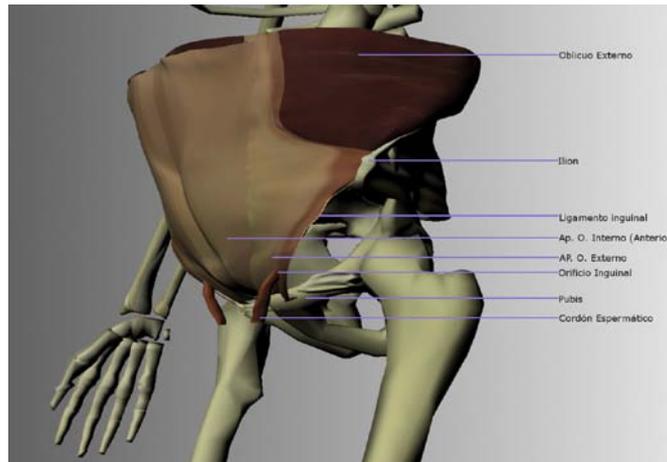
$$p(u) = \frac{\sum_{i=0}^n p_i w_i N_{i,k}(u)}{\sum_{i=0}^n w_i N_{i,k}(u)}$$



Elementos de una curva NURBS y superficie construida a partir de curvas NURBS

El proceso de modelado de las zonas correspondientes a la aponeurosis de los músculos ha sido realizado manualmente puesto que el contraste de estas zonas, a diferencia de las partes correspondientes a la fibra muscular, no permite diferenciarlas en las imágenes CT. Basándonos en textos anatómicos se han podido reconstruir estas zonas así como el ligamento inguinal y el cordón espermático.

Finalmente, de cara al aprendizaje de la anatomía de la región inguinal, el modelo permite visualizar cada una de las unidades anatómicas y ocultarlas según decida el usuario. Además, se ha realizado una aplicación que permite visualizar el modelo a través de la web, de manera que pueda ser consultado de una forma cómoda desde cualquier parte.



Visualización del modelo actual

3. Modelo dinámico

Uno de los objetivos de este proyecto es intentar disponer de un modelo dinámico de la región inguinal. Las observaciones realizadas hasta ahora siempre han sido en un estado estático, bien en cadáveres, bien en pacientes anestesiados. La dinámica se pretende incorporar tanto en la vertiente académica de aprendizaje como a nivel de los resultados de investigación. Esto nos comportará utilizar dos modelos dinámicos según sea el contexto, así para el simulador de aprendizaje se utilizará un modelo de masas-muelles, mientras que para el campo más ligado a la investigación se utilizará el modelo muscular de Hill.

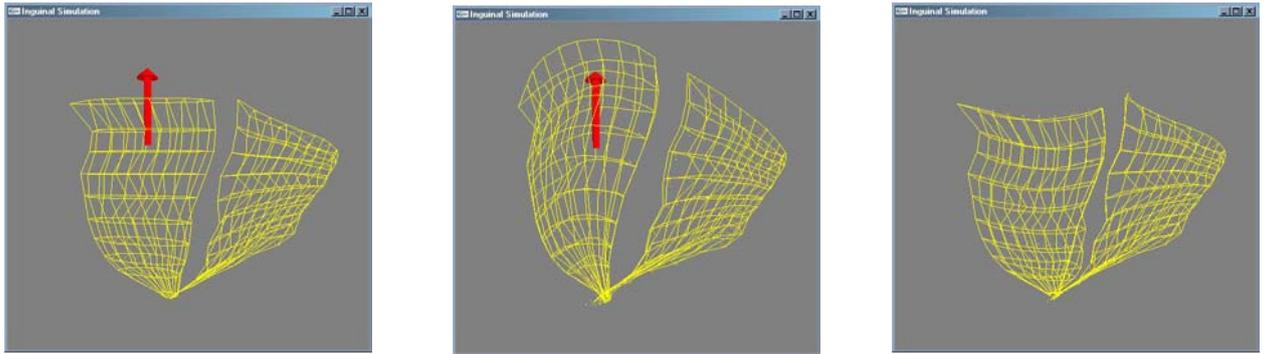
3.1 Modelo de masas-muelles

A partir del modelo geométrico descrito anteriormente, y de cara a la animación dinámica, debemos parametrizar el volumen interior correspondiente a cada uno de los músculos. De esta manera se consigue un modelo voxelizado del músculo que se puede dotar de una dinámica inducida a partir de un modelo de masas y muelles. Se trata de modelar la fuerza interna de las fibras musculares a partir de la expresión

$$f_1 = \left(k_e (P_{x_2 - x_1} P - d_{12}) + k_d \frac{(v_2 - v_1) \cdot (x_2 - x_1)}{P_{x_2 - x_1} P} \right) \cdot \left(\frac{x_2 - x_1}{P_{x_2 - x_1} P} \right)$$

$$f_2 = -f_1 .$$

Donde x y v representan la posición y velocidad respectivamente de los vértices de los vóxeles en la dirección correspondiente a la fibra muscular (dirección de contracción). Las constantes k_e y k_d son las constantes de elasticidad y amortiguación respectivamente.

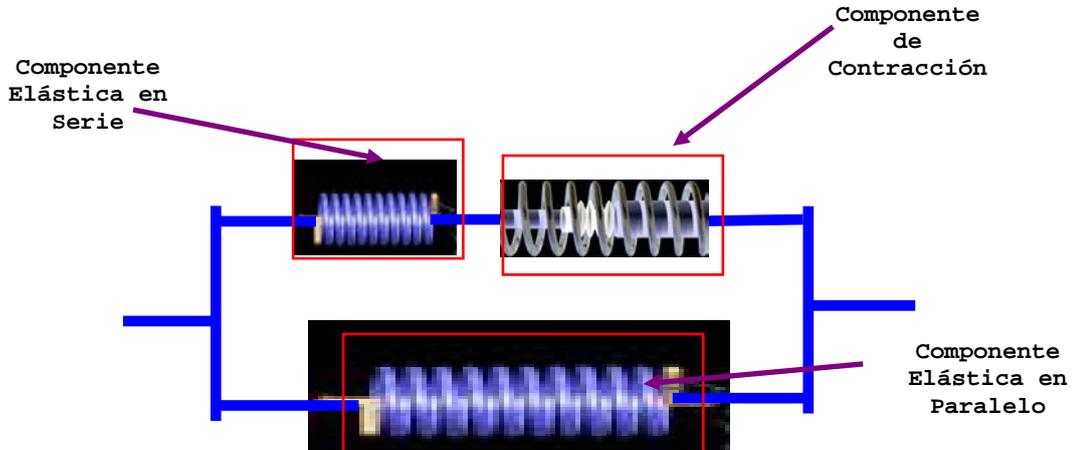


Respuesta del simulador a la acción de una fuerza vertical

La implementación de este modelo se ha realizado mediante la programación del procesador de la tarjeta gráfica del ordenador (GPU) por motivos de eficiencia computacional. Este recurso permite conseguir la respuesta del modelo en tiempo real, cosa imprescindible para poder disponer de un simulador interactivo. En la actualidad se están incorporando todas las unidades anatómicas a este simulador.

3.3 Modelo rehológico de Hill

La estructura interna de las fibras musculares y su comportamiento con respecto a la relación fuerza/contracción inspiró el modelo más aceptado en cuanto a la dinámica muscular. Se trata del denominado modelo de Hill [HILL A], consistente en unidades dinámicas formadas como muestra la figura por un montaje de unidades elásticas en paralelo. La componente de contracción es la que permite simular la activación muscular a partir de una función potencial de activación que depende de agentes químicos, principalmente de las concentraciones de calcio y de Adenosina Trifosfato (ATP).



Esquema del modelo dinámico de Hill

La función potencial de activación $u(t)$ del modelo es [BESTEL et al]:

$$u(t) = |u(t)|_+ - |u(t)|_- \quad \text{donde} \quad \begin{cases} |u(t)|_+ = k_{ATP} \cdot \chi_{\{C_a(t) \geq \bar{C}\}} \\ |u(t)|_- = k_{RS} \cdot \chi_{\{\bar{C} > C_a(t) > 0\}} \end{cases}$$

y las ecuaciones dinámicas propuestas para el caso 1-dimensional son:

$$\begin{aligned}\sigma_c &= k_c (\varepsilon - \varepsilon_c) \\ \rho \frac{\partial}{\partial x} (k_p \varepsilon + \sigma_c) &= 0 \\ \dot{\varepsilon}_c &= -(|\dot{\varepsilon}_c| + |u|) \sigma_c + k_c \dot{\varepsilon}_c + \sigma_0 |u|_+ \\ \dot{k}_c &= -(|\dot{\varepsilon}_c| + |u|) k_c + k_0 |u|_+\end{aligned}$$

Donde σ_c y ε_c son la tensión y deformación del elemento contractivo, σ y ε son la tensión y deformación globales, $y(x,t)$ es la función desplazamiento y σ_0 y k_0 son constantes.

El estudio se puede hacer a partir de la geometría proporcionada por el modelo geométrico aprovechando la orientación de las fibras musculares e imponiendo condiciones de anisotropía en las direcciones transversales.

Conclusiones

En la actualidad, el proyecto de la hernia inguinal está completado en su fase geométrica y por lo tanto el modelo puede ser interrogado para el aprendizaje anatómico. A nivel dinámico el simulador ya permite obtener una respuesta en tiempo real a la interacción del usuario y se está desarrollando el simulador del modelo dinámico de Hill.

Como trabajo futuro podríamos enumerar en el aspecto geométrico completar el modelo a toda la pared abdominal. En el aspecto dinámico, dotar al simulador de la capacidad de intervención quirúrgica, esto es, permitir las posibilidades de realizar cortes en el modelo y también verificar la hipótesis del mecanismo de persiana como responsable de impedir la aparición de hernias inguinales. En este sentido, también se pueden evaluar los efectos que tienen a nivel estructural la colocación quirúrgica de las mallas de refuerzo.

Agradecimientos

Este trabajo está parcialmente soportado por las ayudas FISS – PI030102 y CYCIT – TIN2004-08065-C02-01. Los autores quieren agradecer el apoyo de los respectivos grupos del equipo de cirugía de pared abdominal de los hospitales de la Vall d'Hebron y el grupo de investigación del Laboratorio de Simulación Dinámica (LABSID) de la UPC.

Bibliografía

- [ABRAHAMSON J. Abdominal Wall Hernias: principles and management.. Springer-Verlag New York Inc. 2001; 133-137];
- [ARBOS MA et al. Life Sci 2000; 67: 2493-2512];
- [BELLON et al. Ann Surg 2001; 233(2):287-291];
- [BESTEL et al. Lecture Notes in Computer Science 2001 ; 2208 :1159-1161] ;
- [BRIDGES M et al. Am J Surg 1999; 177: 28-32];
- [BRO-NIELSEN M et al. Stud Health Technol Informatics 1999; 62:76-82];
- [FERRANDO et al. World J Surg 2001; 25: 840-847];
- [FRIEDMAN DW et al. Ann Surg 1993; 218(6):754-760];
- [FRUCHAUD H. Mem Acad Chir 1953; 63:652-661];
- [GARCIA O, SUSIN A. InProc Computers in cardiology 2002];
- [GUYTON A C. Edit. Interamericana 1985; 146-164];

- [HALSTED W. Bullet Jhons Hopkins Hosp 1904; 15:267-276];
[HILL A.V. Nature 1950; 166: 415-419];
[KEITH A. Br J Surg 1923; 11:455-475];
[KIRSCH U. Med.informations-Braun-Melsungen 1973; 47,117: 104];
[KRUMMEL TM. Ann Surg 1998; 228:635-637];
[LEMOS R et al. Proc of SIBGRAPI 2001];
[LERUT T Ann Surg 2000;;232(6);729-732];
[LOPEZ-CANO M et al. Hernia 2005; 9:56-61];
[LYTLE WJ. Br J Surg 1945; 128:441-446];
[MEGLAN DA et al. Stud Health Technol Informatics 1996;29:346-351];
[MEIER A et al. J Am Coll Surg 2001; 192:372-384];
[MOORE MJ et al. Am J Surg 1995; 170:55-59];
[OTA D et al. Computer Biol Med 1995; 25:127-137];
[OTOOLE RV et al. J Am Coll Surg 1999; 189:114-127];
[PANS A. Abdominal Wall hernias:principles and management. Springer-Verlag New York Inc. 2001; 143-149];
[PERACCHIA A Ann Surg 2001; 234(6):709-712];
[PIPER S et al. Proc SPIE: Stereoscopic Display Applications II 1996; 1457:188-196];
[RUTKOW I. Surg Clin North Am 1998; 78:941-951];
[STOPPA R. et al. J Chir 1987; 124:125-131];
[SELLBERG MS et al. Proc 16th Ann Int Conf IEEE 1994:329-330];
[SPITZER VM et al. Anat Rec 1998; 253:49-57];
[SUSIN A et al. IEEE Computer Society 2000; 4:88-93];
[TANG S-L et al. IEEE Eng Med Biol Mag 1998; 17:49-58)];
[UDEN et al. Acta Orthop Scand 1998; 59(6):667-668];
[ZELTZER D. Departament of Computer and Information Sciences; Ohio State University Press, 1984]

Capítulo 3. Desarrollo de un modelo para el diagnóstico del cáncer de mama

3.1. *Desarrollo de un modelo de diagnóstico para el cáncer de mama.*

Fundamentos clínicos.

V. PEDRAZA MURIEL

Desarrollo de un modelo de diagnóstico de cáncer de mama. Fundamentos clínicos.

Vicente Pedraza Muriel
Departamento de Radiología y Medicina Física
Universidad de Granada. Granada (España)

Introducción

El cáncer de mama constituye un importante problema de salud pública en la sociedad actual (primera causa de muerte en la mujer). Sus índices de incidencia son muy elevados (50-60 casos/10⁵/año; 190-200 casos/10⁵/año en pacientes con edad igual o superior a los 65 años). Se admite, hoy, en efecto, que una de cada ocho mujeres (12.5%) puede presentar una u otra forma clínica de cáncer mamario a la largo de su vida (1). Como la mortalidad continúa siendo elevada (40% de los casos, aproximadamente) y la probabilidad de curación se encuentra estrechamente relacionada con el tratamiento del tumor maligno en sus estadios iniciales, es comprensible el esfuerzo realizado en los últimos años en la detección temprana de malignidad (en pacientes con o sin enfermedad clínica) mediante el recurso a métodos de diagnóstico por la imagen (1, 2).

Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo involucrados en el desarrollo de cáncer de mama son los siguientes (1,3):

- **Sexo:** la incidencia de cáncer de mama en el hombre es aproximadamente igual al 1% del que se presenta en la mujer.
- **Antecedentes familiares:** la predisposición genética al desarrollo de cáncer de mama permite distinguir el carcinoma de base familiar del cáncer esporádico. En el primer caso, la mujer, al nacer, tiene mutado uno de los dos alelos de alguno de los genes implicados en la carcinogénesis y para que se produzca la enfermedad debe mutar el otro. En el cáncer esporádico, los dos alelos son normales al nacer y para que se desarrolle el cáncer deben mutar ambos (4,5). Por ello, en mujeres con antecedentes familiares (línea materna) el riesgo de cáncer es elevado. La detección

temprana de los cambios moleculares asociados con la carcinogénesis mamaria, mediante el análisis de la expresión de los genes “Breast Cancer 1/2”, constituye, en la actualidad, un excelente método de prevención secundaria de la enfermedad.

En términos generales, el riesgo de cáncer familiar crece con la edad y decrece conforme aumenta la edad de presentación del cáncer en los miembros de la familia que lo padecieron. En el cáncer esporádico, la probabilidad de la incidencia de cáncer en los 20 años siguientes a una determinada edad crece asimismo con ésta en la forma siguiente (5) : a) 29 años: 1.2%; b) 39 años: 2.8%; c) 49 años: 4.5%; d) 59 años: 5.2%; e) 69 años: 4.5%; f) 79 años: < 1%. Estos datos son muy importantes. Sitúan la máxima incidencia de cáncer mamario entre los 59 y 79 años de edad y determinan la edad (>39 años) en la que deben comenzar los programas de “screening” o diagnóstico precoz del mismo.

- **Exposición estrogénica:** en mujeres premenopáusicas, de modo semejante a lo que ocurre con el carcinoma de endometrio, existe evidencia científica suficiente para admitir que el uso prolongado de anticonceptivos orales se encuentre significativamente asociado con el desarrollo ulterior de cáncer mamario. Lo mismo puede decirse de pacientes postmenopáusicas sometidas a terapéutica hormonal sustitutiva con estrógenos. Factores de riesgo en la inducción tumoral son, por otra parte, todo tipo de situaciones clínicas caracterizadas por una acción estrogénica continuada sobre el tejido mamario, en particular: i) la edad (la incidencia de cáncer crece con la misma); ii) la menarquia precoz; iii) la menopausia tardía; iv) la nuliparidad; v) el primer embarazo tardío.
- **Obesidad:** la relación obesidad-cáncer de mama es compleja. Una de las teorías aducidas para ello (hipótesis de Siiteri) sostiene que la grasa corporal es el sustrato para la síntesis, a partir de los esteroides ováricos y/o suprarrenales, de la estrona (uno de los estrógenos de mayor potencia hormonal conocidos). El riesgo crece en presencia de hipertensión arterial e intolerancia a la glucosa.
- **Otros factores:** otros factores importantes en la carcinogénesis mamaria son: a) cáncer de mama previo; b) exposición a radiaciones ionizantes; c) hiperplasia epitelial atípica; d) enfermedad de Paget del pezón.

Detección y diagnóstico

La anomalía esencial del carcinoma de mama es la presencia de una masa en el espesor del tejido glandular (efecto de masa). Cuatro son los principales tipos de masas intramamarias (1,2): i) fibroadenoma (frecuente en mujeres de 20–30 años de edad); ii) quiste mamario simple (lesión predominante en la cuarta y quinta décadas de la vida); iii) masa funcional/mastopatía fibroquística (común a partir de los 30 años de edad); iv) tumor maligno (infrecuente por debajo de los 45 años de edad). Junto a las tres primeras, la displasia mamaria leve o moderada, la necrosis grasa y procesos cicatriciales distintos constituyen las principales lesiones benignas.

Criterios clínicos sugerentes de malignidad son el carácter asintomático de las masas mamarias, la edad de presentación de las mismas y la relación masa/estroma (movilidad y/o dureza de las lesiones). Las masas móviles de consistencia tisular moderada suelen ser benignas. La dureza y fijación de las mismas indican, por el contrario, malignidad. Criterios adicionales de malignidad son, por otra parte, la presencia de retracción tisular, el edema de piel, la hemorragia ductal y la enfermedad de Paget (displasia epitelial grave) del pezón (2).

Detección precoz

El examen clínico (realizado por un médico), el autoexamen (llevado a cabo por las propias pacientes), el empleo de marcadores tumorales y la mamografía constituyen, hoy día, los principales métodos de detección del carcinoma de mama. Los niveles de sensibilidad (S) y especificidad (E) de los dos primeros son bajos (<50%). Los marcadores tumorales ofrecen tasas indeterminadas o indefinidas de los mismos. A la mamografía, se asignaron, en la década 89-90, por Baines y cols (6) valores para S y E del orden de 60-78% S y 95%, respectivamente. En 1995, Veronesi y cols (7) fijaron estos valores en torno al 80-90% para S y 80% para E.

En términos generales, la mamografía cumple los principios del despistaje de cáncer (detección tumoral en fase preclínica) definidos por la Organización Mundial de la Salud: enfermedad grave para la salud pública (tumor frecuente), tratamiento eficaz, incremento significativo de la supervivencia, fácil realización, riesgo mínimo, rendimiento aceptable (en términos S/E), coste no excesivo, población de estudio perteneciente a un grupo de riesgo. Así, el incremento en la supervivencia de cáncer mamario asociado con la detección temprana del mismo es del orden del 25% en pacientes con edad superior a 50 años y del 30-40% en pacientes con edad comprendida entre 50 y 59 años de edad. Factor importante en la participación de las mujeres en programas de screening de cáncer mamario es la noción “cáncer localizado-tratamiento conservador” y el hecho de que esta forma de tratamiento, que no mutila a las pacientes, se asocia con índices de curación comprendidos entre el 70 y el 90% de los casos, según el estadio evolutivo de la enfermedad en el momento del tratamiento (7).

Riesgo de la mamografía

El riesgo de la mamografía, como elemento de screening, debe analizarse en función del beneficio obtenido con su realización. El beneficio, en pacientes asintomáticas, se traduce por la tasa de cánceres detectados. El riesgo se mide por la frecuencia de cáncer radioinducido como consecuencia de la exposición a la radiación. De acuerdo con los resultados del Edinburg's Trial (8) y del National Health System Breast Screening Program (9), la tasa media de detección de cáncer de mama se sitúa entre 3.8 - 4 casos/ 10^3 [rango: 0.53 (30-34 años) – 4.2 (60-64 años)] y el riesgo medio de cáncer inducido asciende, según la estimación realizada por los Comités BEIR (10) y UNSCEAR (11) a 15.4 casos/ 10^6 /mSv [rango: 9.4 (60-64 años) – 18.2 (30-34 años)].

En estas condiciones, el cociente detección/inducción de cáncer mamario alcanza un valor medio de $4000/15.4 = 259$ [rango: 29 (30-34 años) – 447 (60-64

años)]. El valor del cociente detección/inducción de cáncer indica el número de placas mamográficas que habría que realizar para que las tasas de inducción y detección de cáncer fuesen iguales (hipótesis: 1mGy/placa). Si se asume que en un programa standard de screening mamario que se inicie a los 45 años suelen practicarse no más de 15 placas por persona (5 entre los 45-49 años, 5 entre los 50 y 59 años y 5 entre los 60-75 años), parece claro que el beneficio de la mamografía supera ampliamente el riesgo asociado con su empleo (12).

Otros métodos radiológicos

Aparte la mamografía, disponemos de otros métodos de diagnóstico radiológico en patología mamaria (13): ultrasonidos (US), tomografía axial computerizada (TAC) y resonancia magnética (RM) . Los US constituyen el procedimiento ideal para la detección de lesiones quísticas. Por esta razón, complementan, pero no sustituyen, a la mamografía, en el diagnóstico precoz de cáncer. TAC y RM tienen menor interés en el problema que nos ocupa. El método tomográfico se utiliza, sobre todo, para determinar la extensión tumoral a la pared torácica y/o a los ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna en pacientes con tumores avanzados. La RM, aunque es suficientemente sensible en la detección de lesiones nodulares mínimas, no reconoce la presencia de microcalcificaciones en el tejido mamario. Ello reduce sus utilidad y aplicaciones.

Relevancia de los programas de screening

Sobre la importancia de los programas de screening de cáncer de mama, baste decir que en los sucesivos planes de acción del Programa Europa contra el Cáncer (1990-95/1996-2000), auspiciado y promovido por la Unión Europea (13), la detección precoz y el diagnóstico sistemático de cáncer figuran, junto con otras medidas (formación de personal, investigación, control de calidad de los tratamientos, registros de cáncer, redes de información, cuidados paliativos) entre los principales objetivos. Cabe mencionar, por último, que, junto con la estimación de la tasa de tumores malignos detectados, el diagnóstico temprano de cáncer de mama persigue: a) la anticipación del diagnóstico de tumor en mujeres que padecen la enfermedad; b) la detección de cáncer en mujeres asintomáticas integrantes de la población general; c) la detección del carcinoma in situ (asociado, por lo general, con lesiones benignas de la mama). Objetivos adicionales a los anteriores son (7): i) la determinación de la prevalencia de la enfermedad (primera observación mamográfica); b) el cálculo de su incidencia (observaciones sucesivas).

En términos generales, se considera que la población de pacientes ideal para el screening mamográfico la integran las mujeres con edad > 65 años. Los niveles de participación se sitúan, en la actualidad, en torno al 90% (45-49 años) y 70% (70-74 años). La generalización del tratamiento conservador (excisión local amplia de la neoformación seguida de irradiación postoperatoria de la mama con o sin quimioterapia sistémica) en tumores malignos de pequeño diámetro (estadios T1-T2, N0, M0 de la clasificación AJC (14) y los excelentes resultados del mismo respaldan los programas de screening tumoral mamario.

Semiología radiológica mamaria

Bragg y Rubin (15) han clasificado en cuatro categorías los hallazgos mamográficos esenciales en la presunción de lesión tumoral maligna de la mama. Son los siguientes: 1) masa intramamaria; 2) microcalcificaciones; 3) asimetría mamaria; 4) distorsión arquitectural.

Los elementos descriptivos utilizados para la caracterización de las lesiones nodulares toman en consideración la forma, bordes, tamaño, localización y densidad de las mismas. Así, las lesiones, de pequeño o moderado diámetro, redondeadas u ovoideas, de bordes bien definidos, localización profunda y densidad homogénea son, por lo general, benignas. Por el contrario, las lesiones de cualquier tamaño, forma irregular, bordes imprecisos, espiculados o indefinidos y densidad inhomogénea, superior en todo caso a la del parénquima mamario, sugieren malignidad.

Las microcalcificaciones admiten, asimismo, una cierta tipología y/o clasificación. Las calcificaciones groseras, de mayor diámetro (3-5 mm), con o sin lucencia central, dispersas en el tejido mamario, se asocian con patología benigna (adenosis esclerosante, necrosis grasa, granuloma). Las microcalcificaciones propiamente dichas (1-2 mm diámetro), generalmente agrupadas, de aspecto puntiforme o polimorfo y localización ductal o extraductal constituyen, por el contrario elementos sugestivos de malignidad.

La presencia de asimetría mamaria y distorsión arquitectural derivan del “efecto de masa” asociado con una lesión nodular cualquiera, grande o pequeña, localizada en una determinada región del parénquima glandular. Algunas de estas lesiones son isodensas con el tejido mamario y su detección se produce por el desarrollo de uno u otro de estos dos cuadros radiológicos (nada fáciles de distinguir, en ocasiones, para el mejor observador). De igual modo, la presencia de un tumor maligno induce cambios en el tejido mamario adyacente al mismo que pueden ser utilizados en el diagnóstico de presunción. Destacan, entre ellos, el mayor diámetro de los vasos sanguíneos peritumorales, el edema superficial (que debe alertar sobre la extensión del tumor a la piel) y la infiltración, rechazamiento o retracción del estroma mamario.

Cuadros nosológicos

Gran parte de los criterios radiológicos utilizados por la comunidad científica internacional para la evaluación del riesgo de cáncer de mama se deben a Wolfe (16). Kemp y Jackson (17) propusieron, posteriormente, un sistema de clasificación de datos mamográficos basado en el enunciado de cuatro clases o categorías diagnósticas diferentes (la asociación de variables necesaria para la presunción diagnóstica se opone a la formulación de un diagnóstico simple tumor sí/tumor no): i) hallazgos normales; ii) masa(s) probablemente benigna(s); iii) lesión indeterminada sugestiva de malignidad; iv) lesión probablemente maligna.

Más adelante, Cosgrove y cols (18) modificaron la clasificación anterior ampliando a seis las categorías o cuadros diagnósticos: a) mamografía normal; b) lesión benigna; c) lesión probablemente benigna; d) lesión equívoca; e) lesión probablemente maligna; f) lesión maligna. Finalmente, el American College of

Radiology Birads System (19) ha reducido a cinco las citadas clases o categorías diagnósticas: 1) mamografía negativa; 2) mamografía negativa benigna; 3) mamografía posiblemente benigna; 4) mamografía indeterminada; 5) mamografía probablemente maligna. En el primer y segundo casos se sugiere que se someta a las pacientes a un procedimiento standard de seguimiento (dos años entre exploraciones sucesivas). En el tercero, se considera indicado un proceso de "follow-up" de corto intervalo (un año entre cada dos mamografías). En el cuarto caso se recomienda punción-aspiración o excisión-biopsia del área afecta (riesgo de cáncer <50%). En el quinto caso, es obligatoria la excisión-biopsia del área sospechosa (riesgo de cáncer >50%).

En la mayor parte de los casos, el análisis de los datos de observación en los que se fundamenta la presunción diagnóstica de benignidad o malignidad está presidido por una fuerte dosis de subjetivismo. Explican este hecho la elevada combinación de formas, densidades, tamaños, bordes y calcificaciones asociada con la patología nodular mamaria y la dificultad de reconocer, a veces, cuadros leves de asimetría o distorsión parenquimatosas. Por otra parte, aunque el reconocimiento de formaciones nodulares espiculadas constituye un buen criterio diagnóstico, no siempre las lesiones estrelladas o espiculadas, la presencia de microcalcificaciones intra o extralesionales y la distorsión glandular son necesariamente malignas, ni siquiera probablemente malignas en la terminología de Cosgrove (18) y/o del Birads System (19).

En ocasiones, detrás de un cuadro radiológico abigarrado se esconde una simple displasia mamaria, un fibroadenoma, una necrosis grasa o un proceso fibrótico o cicatricial de etiología diversa. Esta situación es especialmente frecuente en presencia de mamas densas con lesión nodular no palpable. En tales casos, solamente la excisión-biopsia de la lesión o su evolución clínica proporcionan datos fidedignos acerca de la verdadera naturaleza de la enfermedad subyacente. Parece claro, por último, en virtud de la complejidad del problema subyacente, que imágenes de buena calidad y una lectura rigurosa y sistemática de las mismas constituyen premisas indispensables para la correcta utilización del método mamográfico en el screening tumoral mamario.

Modelo de estudio. Metodología

La variabilidad de los signos mamográficos asociados con formas benignas o malignas de patología alcanza especial complejidad, como han demostrado Le Gal y cols (20), en el estudio de las microcalcificaciones, situación en la cuál las imprecisiones o fallos diagnósticos en la presunción benignidad/malignidad oscilan entre el 5 y el 96% de los casos. La incertidumbre diagnóstica inherente a la exploración mamográfica justifica, por ello, los análisis conducentes a la mejora del valor predictivo (positivo y negativo) del método. En 1993, un equipo de trabajo constituido por Girón, Kadane, Moreno y Pedraza (21) inició el desarrollo de un proyecto de investigación orientado a tal fin.

Se eligieron para ello dos poblaciones de estudio: 1) pacientes con lesión nodular mamaria en proceso de diagnóstico ($n_1 = 300$); 2) pacientes con mamas densas y lesión no palpable ($n_2 = 50-100$). El paso siguiente

consistió en la definición de las variables históricas (antecedentes familiares, embarazo, cáncer de mama previo) y semiológicas (masa, calcificaciones, asimetría glandular, cambios arquitecturales) a analizar, la caracterización de las mismas (masa redondeada o irregular, bordes nítidos, imprecisos o espiculados, densidad homogénea o inhomogénea, calcificaciones groseras o puntiformes, aisladas o agrupadas (ductal y extraductalmente) y el análisis de un conjunto de signos indirectos de lesión (vasos aumentados de calibre, presencia o no de edema tisular y cambios estructurales diversos (infiltración, retracción y desplazamiento del parénquima mamario)). Como elementos de certeza diagnóstica se utilizaron: i) la excisión-biopsia de la lesión objeto de estudio en las pacientes con presunción mamográfica de malignidad; ii) la evolución clínica (follow-up de corto intervalo) en las pacientes con sospecha radiológica de lesión benigna. Objetivo esencial del proyecto fue la determinación de los índices de S y E del método mamográfico y la definición de las variables asociadas con el valor predictivo positivo (malignidad) o negativo (benignidad) del mismo.

Resumen

Conclusiones elementales del presente estudio son, entre otras, las siguientes: 1) la mamografía constituye, en la actualidad, un método de despistaje y diagnóstico tumoral sensible y específico, con riesgo mínimo, cuya utilización debe estar regida por criterios de calidad y rigor en la obtención y lectura de las imágenes radiológicas; 2) la variabilidad de los signos mamográficos asociados con el binomio benignidad/malignidad explica que el análisis semiológico de los datos de observación tenga un alto nivel de subjetivismo; 3) la incertidumbre diagnóstica inherente al procedimiento mamográfico y la importancia de la detección temprana del cáncer mamario justifican los análisis conducentes a la mejora del valor predictivo (positivo y negativo) del método.

Referencias

1. Prosnitz LR, Iglehart JD, Winer EP. Breast Cancer. In: Clinical Oncology. 8th edition. Rubin P, editor. Saunders. Philadelphia, 2001, pp 267-301.
2. Perez CA, Taylor ME, Bradley J et al. Breast Stages T1 and T2 Tumors. In: Principles and Practice of Radiation Oncology. 4th edition. Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK, eds. Lippincott Williams Wilkins. Philadelphia, 2004, pp 1331-1501.
3. Buchholz TA, Strom EA, Mc Neese MD. The Breast. In: Radiation Oncology. Rationale, Technique, Results. 8th edition. Cox JD, Ang KK, eds. Mosby. St. Louis, 2002, pp333-386.
4. Pedraza V, Olea N. Mechanisms, models and risks of radiation carcinogenesis. Rev Oncol 2004; 6: 506-514
5. Claus Eb, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. Cancer 1994; 73: 643-651.

6. Baines CJ, Miller AB, Wall A et al. Canadian National Breast Screening Program. A preliminary report from five centers. *Radiology* 1986; 160: 295-298.
7. Veronesi U, Goldhirsch A, Yarnold J. Breast Cancer. Oxford's Textbook of Oncology. Oxford University Press, 1995, pp 1243-1295.
8. Roberts MM, Alexander FE, Anderson TJ et al. Edinburg trial of screening for breast cancer: mortality at seven years. *Lancet* 1990; 335:241-246.
9. NHS BSP. Objectives for the Breast Screening Programme. NHS BSP. Sheffield, 1993
10. Committee on the Biological Effects of Ionising Radiation (BEIR): Health effects of exposure of low levels of ionizing radiation. Washington DC. National Academy of Sciences/National Research Council, 1990.
11. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR): Sources and effects of atomic radiation. 1994 Report to the General Assembly with Scientific Annexes. E 94 IX11. United Nations. New York, 1994.
12. Shaw J. Risk and benefit associated with radiation dose in breast screening programs. An update. *Br J Radiol* 1995; 68; 870-876.
13. Programa Europa contra el Cáncer. Tercer Plan de Acción. Diario Oficial de las Comunidades Europeas. L 95/9. 16 de Abril, 1996.
14. American Joint Committee on Cancer. AJC Cancer Staging Manual, 5th edition. Saunders. Philadelphia, 1997.
15. Bragg DG, Rubin P. Oncologic Imaging. Pergamon Press. Elmsford, New York, 1995.
16. Wolfe JN. Breast patterns as index of risk for developing breast cancer. *Am J Radiol* 1975; 126:1130-1139.
17. Kemp KI, Jackson GL. A simple classification system for mammographic reporting. *Radiology* 1987; 173: 319-322.
18. Cosgrove DO, Bamberg JC, Davey KB et al. Color Doppler signals from breast tumors. *Radiology* 1990; 179: 175-180.
19. Rimer BK. Breast cancer screening. In: Diseases of the Breast. Harris JR, Lippman ME, Morrow M et al, eds. Lippincott-Raven. Philadelphia, 1996, pp 126-166.
20. Le Gal M, Ollivier L, Asselain B. Mamographic features of 455 invasive mammary carcinomas. *Radiology* 1992; 185: 705-708.
21. Girón FJ, Kadane J, Moreno E, Pedraza V. Inferencia bayesiana con datos imprecisos en problemas de screening mamario. DIGICYT. PI 93 – 1154, Madrid, 1993.

Capítulo 4. Estereología: una ciencia para cuantificar estructuras geométricas en Biomedicina y Ciencias de materiales.

Estereología: una ciencia para cuantificar estructuras geométricas en Biomedicina y Ciencias de materiales.

X. GUAL-ARNAU y L. CRUZ-ORIVE

Estereología: una ciencia para cuantificar estructuras geométricas en Biomedicina y Ciencias de Materiales.

X. Gual-Arnau
Departamento de Matemáticas
Universitat Jaume I
12071-Castelló, Spain
email: gual@mat.uji.es

L. M. Cruz-Orive
Departamento de Matemáticas, Estadística y Computación
Universidad de Cantabria
Santander, Spain
email: lcruz@matesco.unican.es

1 Introducción

La Estereología es una ciencia multidisciplinar que persigue la estimación cuantitativa de parámetros (volumen, área, longitud, número, etc) a partir de secciones o proyecciones. El esquema de trabajo es el siguiente: en una determinada disciplina científica surge la necesidad de estimar un parámetro (número de neuronas en una región cerebral, longitud de dendritas neuronales, proporción de volumen de un mineral en una roca ...). Este parámetro se obtiene, a partir de la Geometría Diferencial e Integral y dependiendo de la información, mediante la proyección o intersección del objeto de interés con todos los planos o rectas del espacio. Ahora bien, en la práctica no es posible considerar todos los planos o rectas del espacio; por tanto, a partir de la información contenida en una cantidad finita de ellos, elegidos mediante un muestro adecuado, se estima el parámetro en cuestión. Aunque existe una conexión evidente entre algunos aspectos del Análisis de Imagen y la Estereología, cabe destacar que la Estereología no persigue el estudio de propiedades cualitativas (como la reconstrucción tridimensional) a partir de secciones y proyecciones. Distintos aspectos de la Estereología se pueden consultar en los libros clásicos de Weibel (1979, 1980) y en los más modernos de Baddeley & Jensen (2005), Howard & Reed (2005) y Vedel Jensen (1998), así como en el artículo de revisión Cruz-Orive (2003).

En lo que respecta a los modelos de muestreo, se distingue entre muestreo por diseño (y, por tanto, Estereología por diseño) y muestreo por modelo (Estereología por modelo). En Estereología por diseño el objeto de interés es acotado y es la sonda (plano, recta,...) la que está dotada de un mecanismo aleatorio, mientras que en la Estereología por modelo el objeto de interés se supone que es la realización de un conjunto aleatorio cerrado (Matheron (1975); Stoyan *et al.* (1995)). Es habitual suponer que dicho conjunto es estacionario (es decir, invariante con respecto a traslaciones) en cuyo caso la insesgidez de la estimación se conserva aunque la posición de la sonda sea arbitraria. Si además el conjunto aleatorio es isótropo (es decir, invariante con respecto a rotaciones), entonces también la orientación de la sonda puede ser arbitraria. Es fácil ver que un objeto acotado (por ejemplo un compartimento cualquiera de un ser vivo) no puede ser estacionario; por tanto, el muestreo por diseño es adecuado en Biomedicina, mientras que el muestreo por modelo se adapta mejor a las Ciencias de Materiales. Así pues, en la Estereología por diseño la calidad del muestreo cobra un papel fundamental. De hecho, en este contexto una muestra inadecuada puede no contener valor científico alguno, y la situación no se puede corregir por muy sofisticado que sea el análisis de los datos. Es oportuno mencionar que el tipo de muestreo más cómodo, y casi siempre más eficiente en Estereología por diseño, suele ser el muestreo sistemático, el cual se suele aplicar en varias etapas dentro de un mismo proyecto (véase por ejemplo Cruz-Orive (2003), Fig. 11-14).

Aunque en las jornadas sobre Matemáticas y Ciencias de la Salud presentamos distintos ejemplos de aplicación de la Estereología, así como una idea sobre la fundamentación geométrica del muestreo sistemático y, también, algunos ejemplos de aplicación del Análisis de Imagen en el diseño y estudio de la variabilidad en el tratamiento de tumores, en estas Actas nos centraremos en dos ejemplos concretos, como son la estimación del área de una superficie y la estimación estereológica de la conectividad, con el ánimo de ilustrar la relación existente entre la Biomedicina, la Geometría, la Probabilidad y la Estadística a través del tronco común que supone la Estereología.

2 Estimación del área de una superficie en \mathbb{R}^3

Supongamos que se desea estimar el área de la superficie del parenquima pulmonar (este parámetro juega un papel esencial en la estimación morfométrica de la capacidad de difusión pulmonar, véase Weibel (1979)). La Fig. 1 enseguida sugiere que resulta prácticamente imposible estimar dicho área mediante técnicas de reconstrucción (el pulmón humano contiene alrededor de 470 millones de alveolos, véase por ejemplo Ochs *et al.* (2004), con un área total de unos 120 m²). La primera conclusión es que es necesario implementar un diseño adecuado (con fracciones de muestreo a menudo muy pequeñas). Incluso si se deseara estimar el área de dos o tres alveolos solamente, surge la cuestión de cual sería el procedimiento más adecuado. No está claro que una reconstrucción completa garantice la estimación insesgada de una superficie acotada, pues el

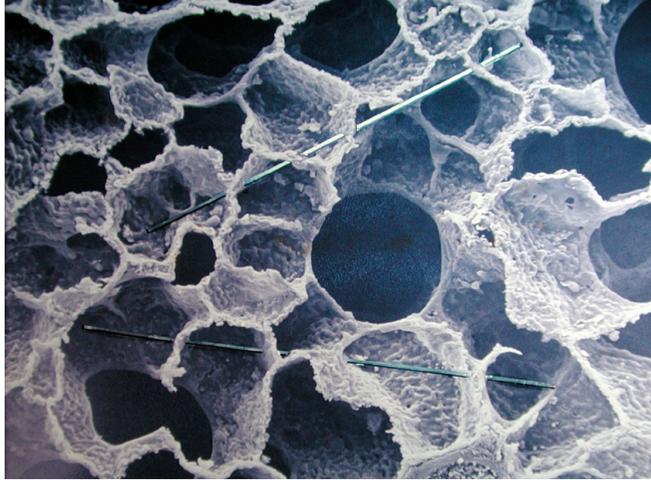


Figura 1. Pequeño bloque de parenquima pulmonar observado mediante microscopía electrónica de rastreo. La base de la ventana rectangular mide alrededor de 500 micras. Se observan conductos aeríferos rodeados de alveolos pulmonares. Las dos agujas constituyen un montaje fotográfico destinado a ilustrar una de las relaciones fundamentales de la Estereología, basada en la Ecuación (1), a saber: Si la aguja es uniforme e isótropa cortando al volumen de referencia, entonces dos veces la media del número de intersecciones entre aguja y superficie por unidad de longitud de la aguja es igual al área de la superficie por unidad de volumen de referencia, (" $S_V = 2I_L$ "). Cortesía de E.R. Weibel (Universidad de Berna, CH).

resultado dependerá en general de la técnica de reconstrucción utilizada. El método estereológico utiliza la representación exacta (1) (véase mas abajo), la cual está basada en el número de intersecciones entre la superficie y una recta de sonda (Fig. 1); dicho método es estadísticamente insesgado y a menudo muy eficiente.

Así pues, a continuación consideramos una fórmula clásica en Estereología, de tipo Crofton, que relaciona el área de una superficie con el número de puntos de intersección de ésta mediante rectas. Sea S una superficie compacta y L_1^3 una recta en \mathbb{R}^3 . La fórmula citada se puede expresar como sigue:

Sea S una superficie compacta en \mathbb{R}^3 , entonces

$$\text{Area}(S) = \frac{1}{\pi} \int N(L_1^3 \cap S) dL_1^3, \quad (1)$$

siendo $N(L_1^3 \cap S)$ el número de puntos de intersección de la superficie con la recta L_1^3 (N es cero si no hay intersección); dL_1^3 es el elemento de volumen (densidad) del conjunto de rectas en el espacio, invariante bajo el grupo de movimientos, y la integral es sobre el conjunto de rectas en el espacio.

Por motivos didácticos damos una demostración de la Ecuación (1), que no es más que un caso particular de la demostración dada en Santaló (1976), p.

244-245, para subespacios que intersectan una variedad diferenciable.

La densidad dL_1^3 se puede expresar como

$$dL_1^3 = dt \wedge dz, \quad (2)$$

siendo

$$dt = \text{sen}\theta d\phi d\theta, \quad \phi \in [0, 2\pi), \quad \theta \in [0, \pi/2), \quad (3)$$

el elemento de área del hemisferio unidad \mathbb{S}_+^2 ; es decir, fijada una dirección $t \in \mathbb{S}_+^2$ queda determinado un plano vectorial $L_{2[0]}^3$ perpendicular a t . Entonces, dz es el elemento de área de $L_{2[0]}^3$. En otras palabras, una recta L_1^3 se puede determinar a partir del plano $L_{2[0]}^3$ perpendicular al vector director de la recta y el punto intersección $z = L_{2[0]}^3 \cap L_1^3$.

Supongamos en primer lugar que la superficie S es la esfera unidad \mathbb{S}^2 ; entonces, en general, si $L_1^3 \cap \mathbb{S}^2 \neq \emptyset$ tenemos que $N(L_1^3 \cap \mathbb{S}^2) = 2$. Por tanto,

$$\int N(L_1^3 \cap \mathbb{S}^2) dL_1^3 = \int_{L_1^3 \cap \mathbb{S}^2 \neq \emptyset} 2 dL_1^3 = \int_{L_1^3 \cap \mathbb{S}^2 \neq \emptyset} 2 dt dz = \pi \text{Area}(\mathbb{S}^2). \quad (4)$$

Volvamos ahora al caso general. Sea S una superficie y x un punto intersección entre L_1^3 y S ; entonces,

$$dL_1^3 = \Delta dt dA, \quad (5)$$

siendo dA el elemento de área de la superficie S y Δ el jacobiano que relaciona las formas volumen $dt dz$ y $dt dA$. Al ser la Ecuación (5) válida en cualquier punto $x \in S$ tenemos que

$$\int N(L_1^3 \cap S) dL_1^3 = \int_S dA \int \Delta dt = \text{Area}(S) \int \Delta dt \quad (6)$$

donde $\int \Delta dt$ es una constante que no depende ni del punto x ni de la superficie S ; por tanto, comparando las Ecuaciones (4) y (6) se obtiene que $\int \Delta dt = \pi$ y por tanto se deduce la Ecuación (1).

A continuación, a partir de las Ecuaciones (1) y (2), diseñaremos un muestreo sistemático que nos proporcionará el estimador deseado.

Si denotamos la recta L_1^3 como $L_{1(t,z)}^3$ tenemos:

$$\begin{aligned} \pi \text{Area}(S) &= \int N(L_1^3 \cap S) dL_1^3 \\ &= \int_{\mathbb{S}_+^2} \left(\int_{L_{2[0]}^3} N(L_{1(t,z)}^3 \cap S) dz \right) dt. \end{aligned} \quad (7)$$

Consideramos ahora una partición (retículo) del plano $L_{2[0]}^3$ (Santaló (1976)), mediante regiones $J_{k,t} = J_{0,t} + \tau_k$ (τ_k , $k \in \mathbb{Z}$, denota un subgrupo discreto de traslaciones). Entonces,

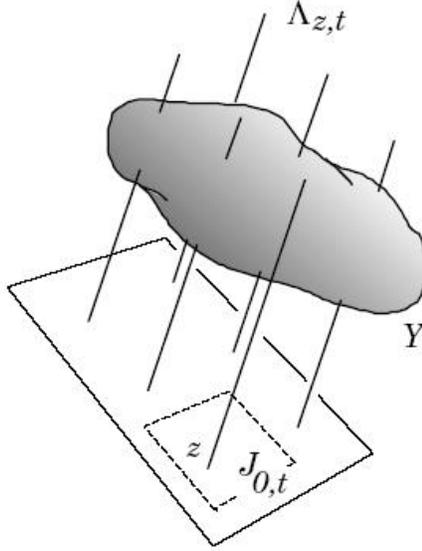


Figura 2. Sonda del 'Fakir' cortando a un objeto. Si la dirección t de las rectas es isótropa y el punto z es uniforme en la loseta fundamental $J_{0,t}$ de una partición del plano normal a las rectas, entonces el resultado de multiplicar dos veces el área de dicha loseta por la media del número de intersecciones entre las agujas y la superficie del objeto, es el área de dicha superficie. Ilustración tomada de Cruz-Orive (2003).

$$\begin{aligned}
\pi \text{Area}(S) &= \int_{\mathbb{S}_+^2} \left(\sum_{k \in \mathbb{Z}} \int_{J_{k,t}} N(L_{1(t,z)}^3 \cap S) dz \right) dt \\
&= \int_{\mathbb{S}_+^2} \left(\sum_{k \in \mathbb{Z}} \int_{J_{0,t}} N(L_{1(t,z+\tau_k)}^3 \cap S) dz \right) dt \quad (8) \\
&= \int_{\mathbb{S}_+^2} \left(\int_{J_{0,t}} (\Lambda_{z,t} \cap S) dz \right) dt.
\end{aligned}$$

$\Lambda_{z,t}$ es la denominada sonda sistemática, formada por rectas paralelas perpendiculares a $L_{2[0]}^3$ en los puntos $z + \tau_k$ ($k \in \mathbb{Z}$), (véase la Fig. 2).

A partir del resultado anterior y considerando el elemento de probabilidad

$$\mathbb{P}(dz, dt) = \frac{dt dz}{2\pi \text{Area}(J_{0,t})}, \quad t \in \mathbb{S}_+^2, \quad z \in J_{0,t}; \quad (9)$$

es decir, eligiendo una orientación t aleatoria y un punto z aleatorio en $J_{0,t}$, se obtiene un estimador insesgado del área de la superficie S , a partir de la intersección de S con la sonda sistemática $\Lambda_{z,t}$.

Una información más detallada sobre el modelo de muestreo anterior, junto con algunas aplicaciones las podemos encontrar en Baddeley & Jensen (2005).

3 Estimación de la conectividad: característica de Euler-Poincaré

Supongamos que se desea estimar el número de trabéculas en un determinado hueso (Fig. 3). En general, la suma de las dimensiones del objeto de interés y de la sonda a utilizar no puede ser inferior a la dimensión del espacio de referencia (3 en este caso). Como el número tiene 'dimensión' 0, para estimarlo es necesario utilizar una sonda tridimensional (que es el 'disector' en alguna de sus variantes - por ejemplo un plano de rastreo entre dos cotas determinadas). Es por lo tanto fútil intentar obtener conectividad, número de células o partículas, etc., mediante secciones planas e independientes.

De nuevo recurriremos a una fórmula geométrica que relacione la conectividad de una estructura (equivalente en este caso al número de trabéculas, o de túneles) con la información observable en un plano de rastreo, o bien en la comparación directa de dos planos de sección paralelos y perfectamente registrados, a una distancia mínima que no permita la pérdida de dicha información (Gundersen *et al.* (1993); Youngs *et al.* (1994); Ohser & Nagel (1996); Hyde *et al.* (2004)).

La fórmula en cuestión se basa en el teorema de Gauss-Bonnet para superficies, uno de los resultados más profundos de la Geometría Diferencial y la Topología Algebraica. Dicho teorema relaciona la característica de Euler-Poincaré de una superficie diferenciable, cerrada y orientable S con la curvatura de Gauss de la superficie del siguiente modo,

$$\int_S K dA = 2\pi\chi(S), \quad (10)$$

siendo dA el elemento de área de S , K la curvatura de Gauss y $\chi(S)$ la característica de Euler-Poincaré.

Por otro lado, una aplicación del teorema clásico de Poincaré-Hopf, establece que si $f : S \rightarrow \mathbb{R}$ es una función de Morse, es decir, una función con puntos críticos no degenerados, se tiene que (véanse Vick (1994); Gual-Arnau & Nuño-Ballesteros (2001)),

$$\chi(S) = \sum_{x \in \Sigma(f)} \text{Ind}_x(f), \quad (11)$$

donde $\Sigma(f)$ denota el conjunto de puntos singulares de f y el índice, $\text{Ind}_x(f)$, viene dado por $+1$ si x es un extremo local (máximo o mínimo) de f o -1 si x es un punto de silla.

Con el ánimo de dar una interpretación estereológica del Teorema de Gauss-Bonnet, consideraremos como caso particular de función de Morse, la función

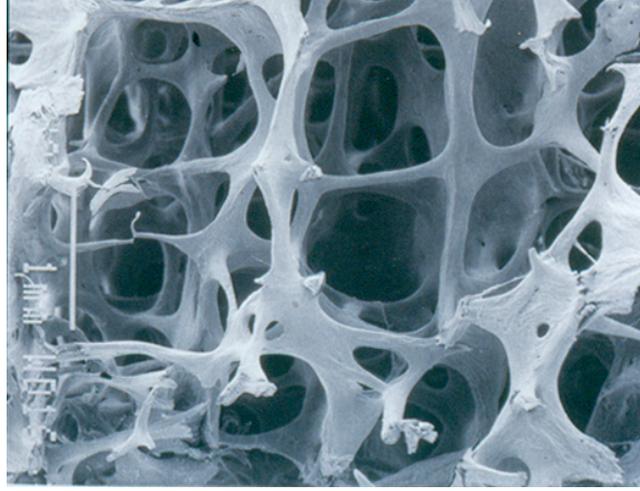


Figura 3. Bloque de hueso trabecular observado bajo el microscopio electrónico de rastreo. Es plausible que la disminución de la resistencia mecánica del hueso (osteoporosis) se deba a la disminución del número de trabéculas, mas que a la reducción de masa ósea (Youngs *et al.* (1994)). El número de trabéculas (o el correspondiente de 'tuneles') es la conectividad, que puede ser estimada fácilmente mediante Estereología (Sección 3). La base de la ventana rectangular mide unos 4.5 mm. Cortesía de H.J.G. Gundersen, (Universidad de Aarhus, DK).

altura; es decir, dado un vector $t \in \mathbb{S}^2$ (esfera unidad), se define la función altura $h_t : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}$ como $h_t(x) = \langle x, t \rangle$, (véase la Fig. 4).

Fijado un vector $t \in \mathbb{S}^2$, denotaremos por $L_{2(t,\lambda)}^3$ el plano formado por los puntos que se encuentran a altura constante λ ; es decir, $L_{2(t,\lambda)}^3 = h_t^{-1}(\lambda)$. De esta forma si denotamos por $h_t|_S$ a la función h_t restringida a los puntos de $S \subset \mathbb{R}^3$, obtenemos como conjuntos de nivel, en general, las curvas planas $L_{2(t,\lambda)}^3 \cap S$.

Un punto $x \in S$ será un punto crítico de la función altura restringida a S , $h_t|_S$, si y sólo si $L_{2(t,\lambda)}^3$ es tangente a S en x (siendo $h_t(x) = \lambda$); lo cual ocurrirá si y sólo si $t = \pm \mathbf{n}(x)$ (vector normal a S en x) (Bruce & Giblin (1984)).

Por otro lado, si $x \in S$ es un punto crítico de $h_t|_S$, x es no degenerado si y sólo si $K(x) \neq 0$. Además, x es un extremo local de $h_t|_S$ cuando $K(x) > 0$ y x es un punto de silla si $K(x) < 0$ (Bruce & Giblin (1984)).

Así pues, dado un vector genérico $t \in \mathbb{S}^2$, como h_t es una función de Morse, la Ecuación (11) se puede expresar como

$$\chi(S) = \sum_{x \in S / \mathbf{n}(x) = \pm t} \text{Signo}(K(x)). \quad (12)$$

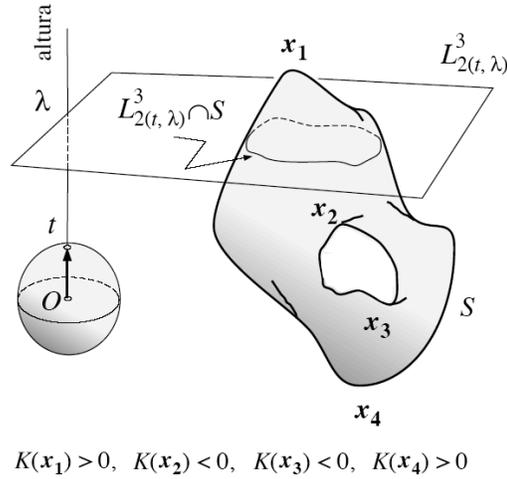


Figura 4. Ilustración de la función altura y conceptos relacionados (Sección 3).

Con lo cual, si λ varía en \mathbb{R} , los diferentes planos $L_{2(t, \lambda)}^3$ se pueden considerar planos de barrido en \mathbb{R}^3 y la Ecuación (12) se puede expresar como

$$\chi(S) = (I - B + H), \quad (13)$$

donde I denota el número de islas, B denota el número de puentes y H denota el número de agujeros, observados en los planos de rastreo $L_{2(t, \lambda)}^3$, (véase la Fig. 5).

Si S es la frontera de un dominio $D \in \mathbb{R}^3$ tenemos (véase Santaló (1976), p. 223),

$$\chi(D) = \frac{1}{2}(I - B + H). \quad (14)$$

A partir de las Ecuaciones (13) y (14), el número de conectividad o género g vendrá dado por

$$g = 1 - \chi(D) = 1 - \frac{\chi(S)}{2}. \quad (15)$$

Por tanto, a partir de las Ecuaciones (13), (14) y (15), observando simplemente en los planos de rastreo las islas, agujeros y puentes que aparecen, como se observa en la Fig. 5, se puede estimar la característica de Euler-Poincaré, y por tanto, el número medio de trabéculas del hueso.

4 Problemas abiertos

Los problemas que atraen actualmente nuestro interés están relacionados con la predicción de la varianza de distintos estimadores obtenidos mediante muestreo

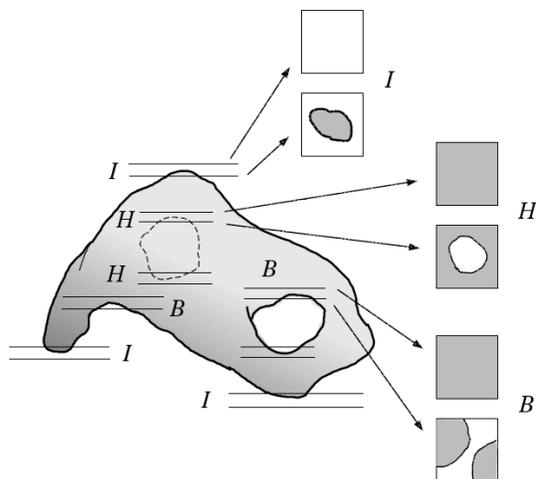


Figura 5. Ilustración de los sucesos "I" (isla), "B" (bridge o puente), y "H" (hole o agujero) observables en disectores de orientación arbitraria, utilizados para estimar la conectividad del objeto mediante las Ecuaciones (13), (14) y (15). En este caso los conteos correspondientes son: $I = 3, B = 3, H = 2$, con lo cual $\chi(S) = (3 - 3 + 2) = 2$ y $g = 0$. En efecto, el objeto tiene un "asa" y una cavidad en su interior, de manera que la característica de E-P del dominio 3-D es 1.

sistemático. Se ha profundizado relativamente en las propiedades del muestreo sistemático en \mathbb{R} mediante puntos (García-Fiñana & Cruz-Orive (2004)) y mediante segmentos (Gual-Arnau & Cruz-Orive (1998); Cruz-Orive (2005)). En \mathbb{R}^n , ($n \geq 2$), (Gual-Arnau & Cruz-Orive (2005)) y en la esfera S^2 , (Gual-Arnau & Cruz-Orive (2002)) queda mucho trabajo por hacer.

5 Agradecimiento

Agradecemos a la Fundación española de ciencia y tecnología (FECyT) y a la Universidad Complutense de Madrid (UCM) su invitación para participar en las jornadas sobre Matemáticas y Ciencias de la Salud, celebradas en el aula Miguel de Guzmán de la Facultad de Matemáticas de la UCM, el día 15 de diciembre de 2005. Trabajo sufragado, en parte, por el proyecto MTM2005-08689-C02.

6 Bibliografía

- [1] Baddeley A. and Vedel Jensen E. B. (2005). *Stereology for Statisticians*. Chapman and Hall/CRC.
- [2] Bruce, J. W. and Giblin, P. J. (1984). *Curves and Singularities*. Cambridge Univ. Press.

- [3] Cruz-Orive, L. M. (2003). Estereología: Punto de encuentro de la Geometría Integral, la Probabilidad y la Estadística. *La Gaceta de la RSME*, **6.2**, 469-513.
- [4] Cruz-Orive, L. M. (2005). A general variance predictor for Cavalieri slices. *J. Microsc.*, in press.
- [5] Garcia-Fiñana, M. and Cruz-Orive, L. M. (2004). Improved variance prediction for systematic sampling on \mathbb{R} . *Statistics*, **38**, 243-272.
- [6] Gual-Arnau, X. and Cruz-Orive, L. M. (1998). Variance prediction under systematic sampling with geometric probes. *Adv. Appl. Probab.*, **30**, 889-903.
- [7] Gual-Arnau, X. and Cruz-Orive, L. M. (2002). Variance prediction for pseudosystematic sampling on the sphere. *Adv. Appl. Probab.*, **34**, 469-483.
- [8] Gual-Arnau, X. and Cruz-Orive, L. M. (2005). New variance expressions for systematic sampling: the filtering approach. *J. Microsc.*, in press.
- [9] Gual-Arnau, X. and Nuño-Ballesteros, J. J. (2001). A stereological version of the Gauss-Bonnet formula. *Geometriae Dedicata*, **84**, 253-260.
- [10] Gundersen, H. J. G., Boyce, R. W., Nyengaard, J. R. and Odgaard, A. (1993). The coneulor: unbiased estimation of connectivity using physical disectors under projection. *Bone*, **14**, 217-222.
- [11] Howard, C. V. and Reed, M. G. (2004). *Unbiased Stereology. Three dimensional Measurement in Microscopy*. 2nd ed. Bios, Oxford.
- [12] Hyde, D. M., Tyler, N. K., Putney, L. F., Singh, P. and Gundersen, H. J. G. (2004). Total number and mean size of alveoli in mammalian lung estimated using fractionator sampling and unbiased estimates of the Euler characteristic of alveolar openings. *Anat. Record*, **274A**, 216-226.
- [13] Matheron, G. (1975). *Random Sets and Integral Geometry*. John Wiley and Sons.
- [14] Ochs, M., Nyengaard, J. R., Jung, A., Knudsen, L., Wahlers, T., Richter, J. and Gundersen, H. J. G. (2004). The number of alveoli in the human lung. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.*, **169**, 120-124.
- [15] Ohser, J. and Nagel, W. (1996). The estimation of the Euler-Poincare characteristic from observations on parallel sections. *J. Microsc.*, **184**, 117-126.
- [16] Santaló L. A. (1976). *Integral Geometry and Geometric Probability*. Addison-Wesley.
- [17] Stoyan, D., Kendall, W. S. and Mecke, J. (1995). *Stochastic Geometry and its Applications*. 2nd ed. J. Wiley & Sons, Chichester.
- [18] Vedel Jensen, E. B. (1998). *Local Stereology*. World Scientific.
- [19] Vick J. W. (1994). *Homology theory. An introduction to algebraic topology*. Springer-Verlag.
- [20] Weibel, E. R. (1979). *Stereological Methods, 1. Practical Methods for Biological Morphometry*. Academic Press.
- [21] Weibel, E. R. (1980). *Stereological Methods, 2. Theoretical Foundations*. Academic Press.
- [22] Youngs, T. A., Boyce, R. W., Mosekilde, L., Sgaard, C. H., Paddock, C. L., and Gundersen, H. J. G. (1994). Direct stereological estimation of 3-D connectivity density in human iliac cancellous bone: the effect of age and sex. Proc.6ECS Prague 1993. *Acta Stereol.*, **13/1**, 55-60.

Capítulo 5. Crecimiento tumoral: Dinámica y terapia anticancerígena basada en la inflamación antitumoral.

5.1. *Crecimiento tumoral: Dinámica y terapia anticancerígena basada en la inflamación antitumoral.*

S. ALBERTOS RUBIO

5.2. *Crecimiento tumoral: Dinámica y terapia anticancerígena basada en la inflamación antitumoral.*

A. BRÚ

Crecimiento tumoral: Dinámica y terapia anticancerígena basada en la inflamación antitumoral. Problemática

Sonia Albertos Rubio

El cáncer es un problema que afecta al mundo desde hace millones de años. Existe constancia de ello en huesos de dinosaurios y posteriormente en las distintas civilizaciones ha ocupado una problemática constante en medicina.

El concepto de célula cancerígena no aparecerá hasta 1938, Jhoanes Müller, quien describe cómo el cáncer es un problema celular. El tumor procede de una única célula cancerígena a raíz de la cual surge la “masa tumoral”.

La célula cancerígena tiene su origen en una célula sana que sufre diferentes cambios en su material genético convirtiéndose en maligna. Estos cambios son las mutaciones genéticas. Son diversos los factores que precipitan la mutación y son conocidos como factores carcinogénicos. Estos pueden ser físicos (radiaciones ionizantes) o químicos.

La célula cancerígena, a diferencia de la célula sana, presenta alteraciones en la función celular y en la división celular. De esta forma en los conceptos actuales de la Oncología se define a la célula cancerígena como una célula que presenta:

- CRECIMIENTO MASIVO- DESCONTROLADO
- CAPACIDAD DE INVASIÓN A LOS TEJIDOS VECINOS
- CAPACIDAD DE INVASIÓN A LOS TEJIDOS A DISTANCIA (Metástasis)
- PÉRDIDA DE LA INHIBICIÓN POR CONTACTO

Algunos de estos conceptos serán cuestionados en nuestra nueva teoría. Para poder profundizar en ello es necesario conocer la terminología empleada en Oncobiología.

CICLO CELULAR O MITOSIS: Es el tiempo que tarda una célula en duplicarse en dos células idénticas. Este tiempo es constante para todas las células, ya sean benignas o malignas, y oscila entre 2-4 días. Cuando la célula está en reposo, sin dividirse se habla de estado quiescente.

La **FRACCIÓN PROLIFERATIVA DE UN TEJIDO** es el porcentaje de células que se están dividiendo en ese momento respecto al número celular total (activas y quiescentes).

Las mutaciones genéticas ocurren en esta fase de mitosis. De tal forma que a mayor número de duplicaciones que haya sufrido una célula mayor probabilidad de acumular estas aberraciones genéticas y por lo tanto de transformarse en

malignas. Por lo tanto se puede decir, que a mayor número de duplicaciones celulares peor pronóstico tiene el tumor.

INHIBICIÓN POR CONTACTO: Concepto acuñado por Abercrombie en 1954 y en la actualidad aceptado. Las células sanas al verse rodeadas por otras células inhiben su duplicación – “inhibición por contacto”-. Sin embargo, se asume que las células cancerígenas han perdido este potencial, es decir, que a pesar de verse rodeadas por otras células siguen duplicándose – “pérdida de la inhibición por contacto”- y por lo tanto se convierten en “inmortales”. Este concepto está basado en estudios experimentales realizados *in vitro* y será claramente desmentido, tanto desde el punto de vista teórico como práctico, en nuestra nueva teoría sobre el crecimiento tumoral.

En todo organismo vivo, las células sanas sufren mutaciones que son reparadas por el sistema genético. Sin embargo, en el caso dicha mutación persista y la célula maligne, se va a activar el sistema inmunológico del organismo para su eliminación. En la mayoría de los casos el organismo consigue “limpiar” a la célula maligna. Pero serán esa minoría de células malignas que no se han podido eliminar, las que puedan proliferar hasta convertirse en una masa tumoral o cáncer.

Esta masa de células alteradas (neoplasia) crece, como hemos dicho, sin seguir las leyes de los tejidos benignos de los que proceden, ya que tiene la capacidad de destruir e invadir a los tejidos adyacentes; de invadir vasos sanguíneos, emigrar y asentar en otros tejidos originando las metástasis; y de duplicarse de forma descontrolada guiadas por el caos. Es en este último punto donde surge nuestra investigación: en el caos.

Los fractales nos permiten definir matemáticamente distintos procesos de la naturaleza gobernados por el azar. Uno de ellos serían los tumores, considerados como un conjunto de células que se duplican arbitrariamente.

Otro concepto importante es el de TIEMPO DE DUPLICACIÓN DE UN TUMOR, que es el tiempo que tarda una masa tumoral en duplicar su tamaño. Este concepto es de gran importancia en Oncología porque define los tiempos de seguimiento, la respuesta a tratamiento y el pronóstico de los diferentes tipos de tumores. Sin embargo se trata de un concepto con una gran variabilidad en los datos encontrados en la literatura. De tal forma, que no sólo varía según la estirpe histológica del tumor sino también encontramos variaciones según el tamaño del tumor e incluso entre las distintas series de la literatura. No existe ninguna teoría que explique claramente a qué se debe esta variabilidad y se han buscado distintas explicaciones a ello, hasta el momento ninguna convincente. Nosotros conseguimos explicar esa variabilidad en los tiempos de duplicación de los tumores mediante variaciones en su fracción proliferativa a lo largo de su evolución y en función de su tamaño. También hemos conseguido definir dónde se localiza la fracción proliferativa del tumor.

La quimioterapia sólo afecta a esas células que están en duplicación. De tal forma, que sería de gran importancia conocer la fracción proliferativa de cada tumor para poder predecir que porcentaje del tumor vamos a destruir con un ciclo de quimioterapia. Por ejemplo, un tumor cuya fracción proliferativa fuese de un 10%, quizás sería más conveniente aplicar otro tipo terapia diferente a la quimioterapia ya que en el mejor de los casos conseguiríamos destruir sólo en 10% de la masa tumoral.

En la actualidad se aceptan dos tipos de DINÁMICA DE CRECIMIENTO DE LOS TUMORES:

Un crecimiento exponencial, que se ve en los tumores hematológicos donde la fracción proliferativa está entrono al 90%. Estos tumores mantienen dicha fracción proliferativa constante a lo largo del tiempo y el tiempo de duplicación tumoral prácticamente coincide con el tiempo de duplicación de la célula (1-4 días).

Un crecimiento Gompertziano para los tumores sólidos. Con una gran variabilidad en el tiempo de duplicación del tumor: en principio un crecimiento exponencial y posteriormente una fase *plateau*, donde el tamaño tumoral sufre escasas variaciones.

A mayor número de divisiones sufridas por una célula, mayor número de aberraciones cromosómicas (aneuploidías) y por lo tanto mayor potencial maligno. Sin embargo, la teoría actual de la dinámica del cáncer no explica cómo un tumor de menos de 1cc tiene un 80% de aneuploidías cuando, según la dinámica de crecimiento gompertziana (aceptada actualmente), sólo ha debido sufrir 30 divisiones.

Crecimiento tumoral: Dinámica y terapia anticancerígena basada en la inflamación antitumoral.

Antonio Brú
Departamento de Matemática Aplicada
Facultad de Ciencias Matemáticas
Universidad Complutense de Madrid

En los últimos años se ha incrementado considerablemente la aportación de trabajo al estudio del Cáncer desde disciplinas tales como la Matemática y la Física. En principio dichos trabajos se centran en dos disciplinas: la Estadística y la Modelización.

La Estadística es utilizada desde hace décadas por la Medicina y se ha convertido en una herramienta muy útil para obtener mucha información acerca del desarrollo de enfermedades, beneficio de un medicamento específico, ...En Cáncer, la Estadística se emplea para estudiar la incidencia de los distintos tipos de cáncer en una determinada población (1) o estudiar los fallecimientos ocasionados por el Cáncer en distintos grupos de población. Por ejemplo, a partir de un estudio francés se ha conocido que existe una gran diferencia entre el cáncer a edades jóvenes y el cáncer después de los 40. Según este último estudio, los cánceres que atacan a las personas mayores se comportan como los sistemas críticos en Física y pueden considerarse como una avalancha de disfunciones en todo el organismo (2). También se han realizado estadísticas de las mutaciones genéticas (3) para estudiar el papel de la inestabilidad genética en el cáncer y estadísticas de las aberraciones cromosómicas. En relación a este último aspecto, existe un estudio (4) que nos proporciona el sorprendente resultado de que el número de trastornos cromosómicos por tumor sigue una ley de potencias con exponente 1. Esto implica que el cariotipo en cánceres inestables evoluciona gradualmente, de manera que la variabilidad es proporcional al número de cambios que ya existen.

Por otro lado, una de los grandes temas del estudio del cáncer, se centra en el estudio del crecimiento tumoral mediante la modelización, que permite un mayor conocimiento en la biología del tumor, así como efectos de terapias sobre los tumores (tiempos de administración, mecanismos de liberación, dosis, ...). Fundamentalmente se considera que Las células se dividen y migran dependiendo de la cantidad de nutrientes. Por lo tanto, este tipo de modelos consideran fundamentalmente la división celular, la migración, la muerte celular y el aporte de nutrientes. A partir de un conjunto de hipótesis acerca del comportamiento de las células que componen el tumor, se plantea un modelo de crecimiento, que posteriormente se resuelve analítica y/o numéricamente. La modelización del

crecimiento tumoral se puede dividir en los que consideran un crecimiento avascular (crecimiento limitado por difusión) y crecimiento vascular (que considera un crecimiento rápido y diseminativo, en función del aporte de nutrientes que aporta la angiogénesis, la creación de vasos sanguíneos alrededor del tumor).

Dentro de los modelos que consideran el crecimiento avascular, podríamos distinguir los que consideran el tumor como un sistema mecánico (véase (5) como ejemplo). En algunos casos se describe como un fluido (con un término de producción proporcional a la concentración de nutrientes) (6). En otros casos se describe como una mezcla de fases, una sólida (tumor) y otra líquida (fluido extracelular con nutrientes) (7). El crecimiento vascular considera ya la creación de vasos sanguíneos y capilares (que han sido descritos desde un punto de vista matemático por los denominados “reinforced random walks” (8)) y por lo tanto el desarrollo del tumor dependiendo en un determinado grado del aporte de nutrientes (9,10).

Frente a este tipo de modelización, la Física Estadística nos ha proporcionado los últimos años otra forma de analizar los tumores, con la gran ventaja de que no es necesario imponer ningún tipo de hipótesis sobre el comportamiento celular. De esta manera, el que exista alguna de dichas hipótesis que no sea correcta o falten alguna condición sobre alguna de las características del comportamiento celular no afecta a la bondad de la descripción del proceso tumoral.

Es bien conocido el hecho de que los sistemas que evolucionan bajo la acción de un ruido aleatorio desarrollan bordes de crecimiento o interfases rugosas, fractales. En este tipo de sistemas, la dinámica de crecimiento “está escrita” en el borde de crecimiento, en la interfase. Por medio de la aplicación de un aserie de técnicas de escalas sobre esos bordes es posible extraer un conjunto de exponentes críticos robustos que van a caracterizar las invariancias tanto espaciales como temporales de la interfase. Ese conjunto de exponentes permitirá, de acuerdo con las simetrías que reflejan, plantear una ecuación patrón de la dinámica de crecimiento del sistema. En la Naturaleza, todos los tipos de dinámicas de crecimiento se pueden agrupar en unas cuantas ecuaciones patrón, que representas las clases de universalidad dinámica.

Teniendo en cuenta que los tumores desarrollan unas interfases rugosas, fractales, (11,12) calculando el conjunto de exponentes críticos es posible determinar la dinámica de crecimiento de los tumores. EN 2003 se determinó que todos los tumores sólidos crecían con la misma dinámica, descrita por una misma ecuación (11), independientemente de la estirpe de las células tumorales, del origen animal o humano del tumor, del carácter maligno o benigno de las células, Es decir, se había hallado la universalidad del crecimiento de los tumores sólidos. El tipo de ecuación que describe dicha dinámica corresponde a la clase de universalidad Molecular Beam Epitaxy, cuya ecuación

$$\frac{\partial h(x,t)}{\partial t} = -K \frac{\partial^4 h(x,t)}{\partial x^4} + F + \eta(x,t)$$

está compuesta por un término de difusión, un término constante F (la *driving force* del crecimiento, que en este caso corresponde con la tasa de producción celular) y un término de ruido blanco gaussiano de media cero.

$$\langle \eta(x,t) \rangle = 0$$

y correlaciones dadas por:

$$\langle \eta(x,t)\eta(x',t') \rangle = 2D\delta(x-x')\delta(t-t')$$

El conjunto de exponentes que caracteriza dicha dinámica viene dado por

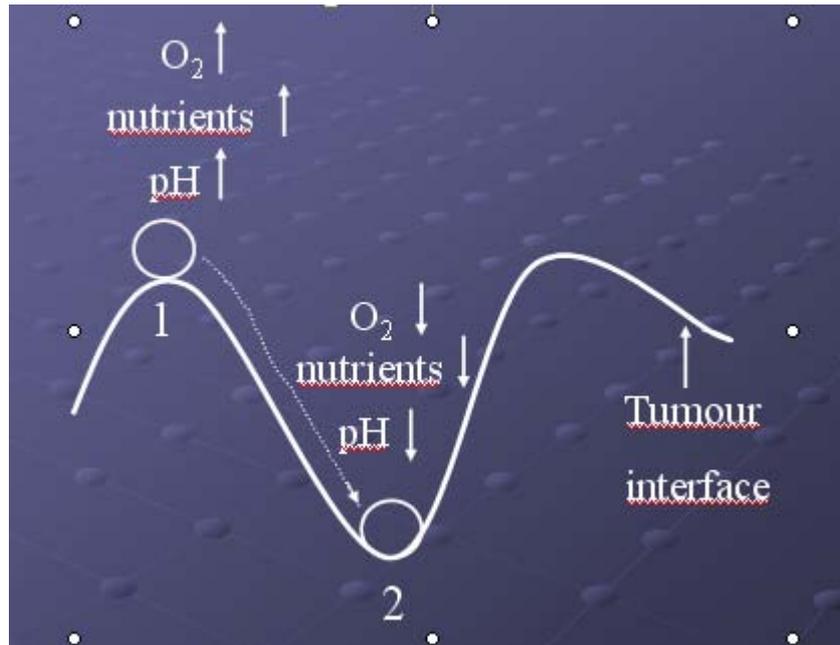
$$\alpha_{loc} = 1.0 \quad \alpha_{global} = 1.5 \quad \beta = \frac{3}{8} \quad \beta^* = \frac{1}{8} \quad z = 4$$

Este tipo de dinámica aparece en otros tipos de crecimientos en la Naturaleza, tales como en el crecimiento por haz epitaxial de cristales y semiconductores. El tipo de dinámica que describe corresponde al hecho de que se van depositando por evaporación átomos de un determinado cristal o semiconductor sobre una superficie y éstos difunden en la superficie sobre la que se depositan hasta que encuentran una posición en la que el número de próximos vecinos es mayor que en la posición inicial en la que se han depositado en la superficie, y que corresponde con las concavidades de la superficie. De esta manera se alcanza en todo instante la configuración de mínima energía de la superficie.

Del mismo modo que ocurre en los cristales o en los semiconductores, en el tumor, las células que se duplican en el borde de crecimiento del tumor, difunden a posiciones cóncavas de la superficie, siempre que puedan, potenciando así que cada célula tenga un mayor número de vecinos posible. Este el movimiento que describe el término en derivada cuarta que aparece en la ecuación dinámica del proceso de crecimiento. Por lo tanto, en la ecuación que describe el proceso de crecimiento tumoral de los tumores sólidos aparecen tres términos que caracterizan dicha dinámica. El término en derivada cuarta describe el proceso de difusión de las células en el borde del tumor, el término constante o *driving force* describe el número de células que se duplican y se añaden a la superficie y el hecho de que una célula cualquiera pueda duplicarse en un punto u otro y en un instante u otro viene descrito por el término de ruido aleatorio.

Analizando la ecuación se pueden extraer rápidamente unas conclusiones muy importantes. En primer lugar, haciendo un promedio temporal de la ecuación, el único término que no se anula es el correspondiente al promedio del término constante, con lo que la velocidad de crecimiento del borde del tumor es constante en el tiempo. Es decir, el crecimiento del tumor no es ni exponencial ni gompertziano, sino que es constante en el tiempo. Esto implica, que no todas las células del interior del tumor proliferan, sino que lo hacen fundamentalmente las restringidas a una estrecha franja del borde del tumor. Este hecho tiene mucha importancia por sí solo, ya que si una de las definiciones más características del cáncer es que son células que proliferan sin control, y si se supone que todas las células del interior del tumor tienen la misma probabilidad de duplicarse, no sería compatible con este tipo de cinética. Por otro lado, si la proliferación de las células del tumor se restringe fundamentalmente a una banda del borde del mismo, eso significa que en el interior del tumor la proliferación celular está fundamentalmente inhibida, es decir, existe un factor que inhibe la proliferación de las células tumorales.

En segundo lugar, la ecuación de movimiento nos indica que el mecanismo fundamental es el descrito por la derivada cuarta. La interpretación biológica de este termino es la siguiente. Supongamos un microentorno del borde crecimiento del tumor como se indica en la siguiente figura:



En la convexidad del borde del tumor, la célula que haya proliferado en una posición como la 1, se encuentra en un microentorno mucho menos degradado, con un pH menos ácido (la única que ejerce un efecto degradante de la matriz extracelular y que libera ácido láctico como consecuencia de su metabolismo es prácticamente sólo ella) y con una mayor disponibilidad de nutrientes y de oxígeno. Aún así, esa célula, según nos describe la ecuación, va a difundir hasta una posición en la que se va a encontrar con un microentorno más hostil, más ácido como consecuencia de hay un mayor número de células liberando tanto ácido láctico como metaloproteinasas y sobretodo, un menor disponibilidad de nutrientes ya que de ese mismo entorno se alimentan más células. Por lo tanto, si la célula que acaba de proliferar abandona una posición en la que existe una mayor disponibilidad de nutrientes hacia otra en la que es mucho menor, será porque aún así le compensa. Es decir, va buscando otra cosa que no son nutrientes y lo único que hay en la posición 2 que no hay en la posición 1 es mayor espacio para proliferar, debido precisamente a la mayor capacidad degradante de todas las células que rodean dicho microentorno. Por lo tanto, la mayor necesidad de las células tumorales no son los nutrientes sino que lo constituye el espacio.

Que la falta de espacio para proliferar sea el factor inhibidor de la proliferación explica también el hecho de que en el interior de tumor las células estén inhibidas. Es decir, se halla una analogía entre la inhibición por contacto de las células no tumorales y la inhibición de la proliferación por falta de espacio de las células tumorales, aunque los umbrales de inhibición son diferentes.

Por lo tanto, la dinámica de crecimiento se caracteriza por:

- 1) existe un crecimiento constante en el tiempo, excepto en un primer régimen en el que el crecimiento es exponencial (una célula da dos, dos dan cuatro, cuatro dan ocho, ... hasta que se alcanza un volumen crítico en el que el conjunto de células se constituyen como colectividad y por lo tanto exhiben ya un crecimiento constante, inhibiéndose las células del interior del tumor y proliferando solotas del borde que son las únicas de ir adquiriendo espacio para proliferar por medio de su actividad degradante de la matriz extracelular.

- 2) El principal mecanismo es el de la difusión en la interfase, en el borde del tumor.
- 3) La proliferación celular es fundamentalmente restringida al borde de crecimiento.

Estas tres características junto con el hecho de que el principal factor que buscan las células por encima de los nutrientes es el espacio permite explicar un gran número de evidencias clínicas y biológicas, tal como se describe en (11).

A partir de este conocimiento de la dinámica tumoral se puede obtener un marco conceptual del crecimiento tumoral en el que no existen discrepancias ni incompatibilidades, como ocurría hasta ahora. Hechos curiosos como el de la poca actividad de la proliferación celular medida en los tumores, como el de la excesiva aneuploidía incluso de tumores, etc. se pueden explicar adecuadamente en base a la dinámica y a la correspondiente cinética.

Una vez conocido suficientemente el crecimiento tumoral cabe la posibilidad de si se podría detener ese crecimiento, de si se podría anular el mecanismo fundamental de la dinámica de crecimiento (la difusión de las células en la interfase) y de ese modo conseguir una propuesta terapéutica. Para ello es necesario encontrar el tipo de célula del organismo que sea capaz de ello.

Por una serie de razones, pero entre las más importantes el hecho de que constituyen la primera línea de defensa, de que son muy másicos y de que son capaces de aguantar el entorno ácido de las células tumorales, los neutrófilos son los candidatos a realizar una labor de anular esa difusión en la interfase y de poder “rodear” al tumor para competir por el espacio. Si se estudian todas las propuestas terapéuticas que figuran en la bibliografía, se puede ver que casi siempre que se obtiene un éxito antitumoral, en algún lugar de la cascada que desencadena la sustancia primera que se esté probando, figuran los neutrófilos. Es plenamente compatible con la experimentación conocida hasta fecha de hoy.

Pero aún así queda otra cuestión por dilucidar. Aunque se pueda producir suficiente número de neutrófilos, acudirán estos al tumor por sí solos? Actualmente hay grandes corrientes de opinión que entienden que como los tumores se generan en el organismo, éste no reconoce la presencia de lo mismo por no considerarlo extraño. De ahí que se intenten marcar los tumores con monoclonales, virus, ... y de cualquier manera que permita al organismo reconocer que ese tumor es extraño y por lo tanto pueda luchar contra él. A partir de una serie de hechos se puede llegar a la conclusión de que el organismo siempre reconoce la presencia de un tumor, pero no siempre pueda producir una respuesta lo suficientemente efectiva y duradera para no solo impedirle crecer sino para que a base de competir con él por el espacio, de no permitirle nueva adquisición de espacio, conseguir que las células tumorales del borde del tumor, donde se encuentra la mayor parte de la proliferación celular, se inhiban de la proliferación y se vuelvan quiescentes y terminen por necrosarse.

Dicho tipo de estrategia se puso a prueba en (13) en que se inocularon tumores a ratones y por medio de la administración de un factor estimulante de colonias de granulocitos se le produjo una neutrofilia en sangre. Dichos neutrófilos extravasaron y acudieron alrededor del tumor, produciendo una inflamación peritumoral que de alguna manera podríamos decir que encapsula al tumor y le impidió crecer. Al cabo de 8 semanas de estar administrándole una dosis diaria de

G-CSF a los ratones se consiguió necrosar la mayor de los tumores en todos los tumores y en dos casos de 10 se consiguió una remisión total.

Posteriormente se ha repetido este tipo de experimentación en ratas a las que se le había inoculado tumores cerebrales, obteniendo un porcentaje de curación del 100%.

De este modo se demuestra que si se consigue un alto número de neutrófilos en sangre, se va a conseguir una inflamación peritumoral alrededor de los tumores. Este resultado permite extraer dos conclusiones muy importantes:

- 1) En primer lugar, el organismo sí es capaz de reconocer la presencia de un tumor
- 2) Los neutrófilos son capaces de eliminar los tumores tanto primarios como metastásicos, por medio de la competición por el espacio con las células tumorales.

Dicha propuesta terapéutica se probó posteriormente en dos casos clínicos, de pacientes desahuciados, es decir, no existía ninguna alternativa terapéutica para ellos y tenían una esperanza de vida muy baja. El primer caso clínico correspondía con una paciente de 34 años que había sido operada de un melanoma hace 7 años. Actualmente presentaba un tumor en un pulmón, dos adenopatías mediastínicas, varias adenopatías axilares y una metastásis en la vértebra D10. Tras seguir un protocolo de administración de G-CSF durante ocho meses se consiguió necrosar sus lesiones y dos años después de haber finalizado el tratamiento la enfermedad continúa en remisión completa. El segundo caso (14) corresponde a un paciente de 57 años que tenía un hepatocarcinoma de 9,5 cm, con un valor de la alfa-proteína de 453 al iniciar el tratamiento, con hepatitis C y cirrosis y además tenía trombosis portal. A dicho paciente se le administraron dos ciclos de la propuesta terapéutica a base de G-CSF, y al finalizar el tratamiento la enfermedad se podía considerar en remisión total. Más de un año después de haber finalizado el tratamiento la enfermedad continúa en remisión completa.

Este documento no ha pretendido ser ni una revisión en profundidad acerca de la participación de las Matemáticas en el Cáncer ni una discusión en profundidad de la dinámica tumoral, para lo cual sugiero dirigirse a las referencias.

Bibliografía

1. - Krewski D, Zielinski JM, Hazelton WD et al.: The use of biologically based cancer risk models in radiation epidemiology. *Radiat Prot Dosimetry* 2003, 104: 367-376.
2. - Floche M, Schwartz L: Cancer death statistics: analogy between epidemiology and critical systems in physics. *Med Hypotheses* 2004; 62: 704-709.
3. - Frank SA: Genetic variation in cancer predisposition mutational decay of a robust genetic control network. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004, 101: 8061-8065.
4. - Frigyesi A, Gisselsson D, Mitelman F et al.: Power law distribution of chromosome aberrations in cancer. *Cancer Res.* 2003, 63: 7094-7097.
- 5.- Franks SJ, King JR: Interactions between a uniformly proliferating tumour and its surroundings: uniform material properties. *Math. Med. Biol* 2003, 20: 47-89.

- 6.- Frank SJ, Byrne HM, King JR et al.. Modelling the early growth of ductal carcinoma in situ of the breast, *J. Math. Biol.* 2003, 47: 424-452.
- 7.- Byrne H, Preziosi L: Modelling solid tumor growth using the theory of mixtures. *Math Med Biol* 2003, 20: 341-366.
- 8.- Plank MJ, Sleeman BD: A reinforced random walk model of tumour angiogenesis and anti-angiogenic strategies. *Math Med Biol* 2003, 20: 135-181.
- 9.- Alarcón T, Byrne HM, Maini PK: Towards whole-organ modelling of tumour growth. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2004, 85:451-472.
- 10.- Chaplain M, Anderson A: Mathematical modelling of tumour-induced angiogenesis: network growth and structure. *Cancer Treat Res* 2004, 117: 51-75.
11. A. Brú, J. M. Pastor, I. Feraud, S. Melle, C. Berenguer and I. Brú. “Super-rough dynamics of tumor growth” .*Physical Review Letters* 1998; 81: 4008-4011.
- 12.- A. Brú, S. Albertos, J. L. Subiza, J. A. López-Asenjo and I. Brú. “The universal dynamics of tumor growth” .*Biophysical Journal* 2003; 85: 2948-2961.
- 13.- A. Brú, S. Albertos, J. A. López-Asenjo and I. Brú. “Pinning of tumoral growth by enhancement of immunological response” . *Physical Review Letters* 2004; 92: 238101.
- 14.- A. Brú, S. Albertos, F. García-Hoz and I. Brú. “Regulation of neutrophilia by granulocyte colony-stimulating factor: a new cancer therapy that reversed a case of terminal hepatocellular carcinoma” . *Journal of Clinical Research* 2005; 8: 9-13.

Capítulo 6. Otras interfases entre Ciencias de la Salud y Matemáticas

6.1. *Matemáticas y Biología*

M.A. HERRERO

6.2. *Sobre el modelado en biomecánica y mecanobiología*

M. DOBLARÉ CASTELLANO

6.3. *La estadística en la industria farmacéutica*

J.M. SOL

6.4. *Células troncales: modelos de mantenimiento y diferenciación*

A.G. ZAPATA

Matemáticas y biología

Miguel A. Herrero
Departamento de Matemática Aplicada
Facultad de Ciencias Matemáticas
Universidad Complutense de Madrid
Dirección electrónica : Miguel_Herrero@mat.ucm.es

Introducción

Es opinión común, ampliamente recogida en esta Jornada, que la interfase entre las Matemáticas y la Biología constituye uno de los campos más prometedores para el desarrollo de la Ciencia en el siglo presente. Como todo lugar común, encierra algo (en este caso creo que mucho) de verdad, pero también esconde algún obstáculo conceptual no desdeñable. En las líneas que siguen intentaré comentar brevemente ambos aspectos.

Antiguas cuestiones

Quizás uno de los aspectos menos conocidos de esta interacción es su antigüedad. En efecto, la relación entre Matemáticas y Biología, no siempre fácil, se remonta al origen del propio pensamiento científico. Escuchemos a un viejo maestro:

...Hay hombres que no admiten más demostraciones que las de las matemáticas, otros no quieren más que ejemplos: otros no encuentran mal que se invoque el testimonio de los poetas. Los hay, por último, que exigen que todo sea rigurosamente demostrado, mientras que otros encuentran este rigor insoportable, ya porque no pueden seguir la serie encadenada de las demostraciones, ya porque piensan que es perderse en futilidades...Es preciso, por lo tanto, que sepamos ante todo qué suerte de demostración conviene a cada objeto particular, porque sería un absurdo confundir y mezclar la indagación de la ciencia y la del método, dos cosas cuya adquisición presenta grandes dificultades. No debe exigirse rigor matemático en todo, sino tan sólo cuando se trata de objetos inmateriales. Y así, el método matemático no es el de los físicos, porque la materia es probablemente el fondo de toda la naturaleza.

(cf. Aristóteles (1)). Nótese, para valorar correctamente el final del párrafo anterior, que para Aristóteles la "física" consiste en el estudio de la naturaleza en

general, incluyendo a los seres vivos. Esta desconfianza hacia las matemáticas se presenta acompañada en el filósofo de un interés bien documentado por la biología y la medicina; de hecho, a Aristóteles se le atribuye la realización de un considerable número de disecciones (principalmente en animales, pero también en humanos) en el curso de sus trabajos, que incluyen varias obras sobre biología, pero de los que no ha sobrevivido ninguno sobre matemáticas (2).

Es interesante comparar la opinión anterior con la de un maestro reciente:

... Los matemáticos exageran un poco las dificultades de su sabiduría. Las matemáticas, aunque muy extensas, son después de todo habas contadas. Si hoy parecen tan difíciles es porque falta la labor directamente dirigida a simplificar su enseñanza. Eso me sirve de ocasión para declarar por primera vez con cierta solemnidad que si no se fomenta ese género de labor intelectual, dedicada no tanto a aumentar la ciencia ... cuanto a simplificarla ...el porvenir de la ciencia misma será desastroso. (3).

He aquí, separadas por más de veinte siglos, dos visiones críticas sobre la utilidad de las matemáticas. La primera desafía su capacidad para abarcar, con sus rígidos métodos, la complejidad del mundo de los seres vivos. La segunda llama la atención sobre el ensimismamiento de las matemáticas (o tal vez de los matemáticos), atentas solo a su propio desarrollo, considerado como un fin en sí mismo, ajeno al mundo en el que tiene lugar. Respecto de la primera, cabría preguntarse en qué medida la gran autoridad reconocida durante siglos a Aristóteles en el pensamiento occidental ha contribuido a perpetuar una separación que perdura en la imaginación, no solo de científicos y pensadores, sino del ciudadano medio de nuestros días. Sobre la segunda, pronto veremos que ha coexistido con una enérgica corriente de sentido opuesto, y de la que examinaremos brevemente algún aspecto de su relación con la biología.

Leyes comunes

Desde el momento en que aparecen documentos científicos escritos, es posible distinguir una línea de pensamiento que postula la identidad entre las leyes que rigen la naturaleza animada e inanimada. Veamos un ejemplo que está asociado al nacimiento de la ciencia moderna. En 1638 se publicó la que quizás es la obra cumbre de Galileo Galilei, los *Discorsi intorno a due nuove scienze* (4). Estas dos nuevas ciencias sobre las que los personajes de Galileo discurren y dialogan son: la resistencia que los cuerpos sólidos ofrecen a la fractura (primera nueva ciencia), y el estudio de los movimientos locales (segunda nueva ciencia). Tratando de la primera de ellas, el autor reflexiona sobre algunos problemas mecánicos (cuya formulación se atribuye nada menos que a Aristóteles, nuestro viejo -y escéptico, a la vez que perspicaz -maestro (5)), entre los que figura la cuestión que podríamos formular como la búsqueda del diseño óptimo de los seres vivos. En concreto, en (4) se discute cual puede ser el tamaño máximo de árboles y huesos para que estos objetos no se rompan bajo su propio peso, una cuestión que Galileo aborda con la ayuda de lo que hoy llamamos métodos de autosimilaridad.

Un siglo después, y ya en pleno desarrollo del Análisis Matemático fundado por Leibnitz y Newton, se observan las primeras aplicaciones de modelos matemáticos, que emplean ecuaciones diferenciales para estudiar problemas biológicos. Nos referimos al estudio de D. Bernouilli sobre la mortalidad producida por la viruela (6), y al trabajo de L. Euler sobre el flujo sanguíneo en arterias, en el que se presentan las ecuaciones del movimiento de fluidos que llevan su nombre (7). Ambos se realizaron en una época en la que se admitía como postulado el que la característica distintiva de la Ciencia, de todas las ciencias, es la posibilidad de ser establecida sobre bases matemáticas, y se parangonaba el grado de desarrollo de cualquier disciplina con el de su formulación matemática (8).

Problemas específicos

El intento de utilizar modelos matemáticos para abordar problemas médicos y biológicos pronto tropezó con dos grandes obstáculos conceptuales.

El primero de ellos es de carácter cuantitativo, y se refiere a la extraordinaria complejidad de la estructura de los seres vivos, y por consiguiente, la de los sistemas de ecuaciones necesarios para describirla. La segunda dificultad es una cuestión cualitativa: la posible existencia de leyes características de la Biología, distintas de las de la Física o la Química, que se manifestaría en la existencia de un "Principio Vital", característico de los seres vivos en oposición a la materia inanimada. El estudio de esta cuestión, ampliamente debatida a lo largo del siglo XIX, fue propuesto por Niels Bohr a su alumno Max Delbrück, y contribuyó decisivamente al origen de la Biología Molecular, una de las joyas científicas del siglo XX (9).

Un estudio detallado de la relación entre matemáticas y biología en los dos últimos siglos, que requeriría de más espacio que estas breves páginas, arrojaría resultados tal vez sorprendentes para matemáticos y biólogos por igual. Me conformaré aquí con tratar superficialmente uno de los varios aspectos fructíferos de esta interacción, de la que las matemáticas se han beneficiado especialmente. En 1937 se publicaron dos obras, debidas a Fisher (10) y a Kolmogorov, Petrovsky y Piskunov (11) respectivamente, en las que se presentaba un tipo particular de soluciones de ecuaciones en derivadas parciales, las llamadas ondas viajeras, cuyo estudio ha adquirido desde entonces un desarrollo extraordinario. Estas ondas (funciones que se propagan a velocidad constante, sin cambiar de forma) son ajenas a los procesos de difusión, cuya descripción microscópica consiste en marchas aleatorias de moléculas o partículas, pero aparecen – y se mantienen – cuando los procesos difusivos se ven acompañados de reacción entre partículas suficientemente próximas. Es interesante observar que los trabajos (10) y (11) están motivados por un problema biológico: la propagación de un gen dominante respecto de uno recesivo.

Los trabajos pioneros (10), (11) se referían a una única ecuación (no lineal). El estudio de ondas viajeras en sistemas de orden superior presenta dificultades suplementarias muy importantes. Como compensación, tales ondas exhiben una estructura mucho más rica que la correspondiente al caso escalar. Una vez más, fueron razones biológicas las que impulsaron el estudio de tales cuestiones. En

este caso, el impulso provino del trabajo desarrollado por Hodgkin y Huxley (vease por ejemplo (12)) para describir el proceso de conducción de señales en las células nerviosas de los calamares, uno de los puntos de referencia de la neurofisiología contemporánea.

El modelo de Hodgkin y Huxley analiza el modo en que funciona el sistema de señalización de una célula nerviosa. Los sistemas de comunicación entre seres vivos utilizan un número muy grande de unidades capaces de interactuar entre si, lo que plantea de nuevo la cuestión antes mencionada de la complejidad de los sistemas de interés real, y los límites que tal complejidad impone al conocimiento. Una cuestión recurrente en este ámbito es la de discernir comportamientos colectivos a partir de conductas individuales. Para abordar este problema, una herramienta básica es el concepto de sincronización de osciladores, observado ya en el siglo XVII por Huygens (13), quien notó que dos relojes de péndulo suficientemente próximos tendían a oscilar con la misma frecuencia. Hoy sabemos que el latido cardíaco está gobernado por la oscilación sincronizada de unas 100.000 células localizadas en el nodo sinoatrial del corazón, de cuya precisión, y de cuya resistencia ante perturbaciones (arritmias), depende nuestra vida. A nivel matemático, el estudio de la robustez de los procesos de sincronización, y la caracterización de los posibles comportamientos colectivos que resultan de unas características individuales prefijadas es objeto de gran atención en la física y matemáticas contemporáneas, por no hablar de la biología – e incluso la sociología -de nuestros días (14).

La vida social y sus condicionantes

Concluiremos estas notas dedicando unas líneas a describir un problema modelo en la biología contemporánea, cuyas implicaciones matemáticas –y sociológicas – son fáciles de apreciar. Se trata del ciclo vital de una ameba, *Dictyostelium discoideum* (Dd), que se encuentra en los suelos de nuestros campos y resulta particularmente fácil de manejar en el laboratorio. La vida social de Dd se caracteriza por un periodo inicial en el que predomina el comportamiento individual (básicamente aleatorio) de cada unidad. Sin embargo, en el momento en que escasea el alimento, algunas amebas empiezan a emitir pulsos de una sustancia química (adenosina monofosfato cíclica, cAMP), que las propias amebas pueden recibir, interpretar (mediante un fenómeno de transducción de señales), y volver a emitir al exterior. La comunicación mediante pulsos de cAMP es seguramente uno de los más antiguos lenguajes desarrollados por los seres vivos. A su vez, esta sustancia (cAMP) está presente en el mecanismo de señalización intracelular de los seres humanos, lo que ha llevado a algunos biólogos a considerar a Dd como un fósil –viviente- de nuestro sistema inmunológico.

Una vez comenzado el proceso de emisión de señales de alerta, aparecen comportamientos colectivos bien definidos. Por una parte, de entre todas las amebas que producen cAMP, se seleccionan unos grupos, llamados marcapasos, que emiten pulsos periódicos sincronizados. Se establecen así colectivos que actúan coordinadamente, y que atraen a los miembros de la colonia de Dd,

quienes se ponen en movimiento hacia estos lugares de agregación, formando filamentos bien caracterizados. En torno a cada centro de condensación se reúne así un grupo considerable de amebas. Mediante el uso de un lenguaje químico (detección de señales producidas por ellas mismas), aquellas son capaces de estimar el tamaño del condensado que se va formando, algo que resulta crucial para su supervivencia posterior. En efecto, los agregados muy grandes, o muy pequeños, resultan ser inviables en el ulterior proceso de diferenciación, que se pone en marcha una vez culminada la etapa de condensación, y que culmina su etapa reproductiva.

Es interesante observar que el fenómeno de formación de condensados de tamaño autorregulado está presente en numerosos procesos vitales, como por ejemplo, la formación del esqueleto de los vertebrados (15).

A modo de conclusión

En mi opinión, el desarrollo actual de las matemáticas y de los sistemas de cálculo han hecho que problemas en el campo de las ciencias de la vida, cuya complejidad los convertía hasta hace poco en inabordables, sean susceptibles de estudio cuantitativo y cualitativo. Ello abre caminos nuevos y prometedores para el bienestar –y el conocimiento - de las nuevas generaciones. Quizás las tareas más urgentes que nos competen sean, por un lado seleccionar el tipo de problemas que han de recibir atención prioritaria, y por otro garantizar a quienes se dediquen a esa tarea un porvenir profesional adecuado, ya sea en el mundo académico o de la industria.

Referencias

- 1.- Aristóteles: *Metafísica*, Libro II. Ed. Austral, Madrid (1981).
- 2.- Véase por ejemplo: *Opere biologiche di Aristotele*, editadas por D. Lanza y M. Vegetti, Ed. UTET, Turín, Italia (1971). Entre las obras, muchas perdidas, que Diógenes Laercio atribuye a Aristóteles (cf. *Lives of eminent philosophers* vol. I, Harvard University Press, 1980), pocos títulos sugieren un contenido matemático, aunque aparece uno llamado precisamente “Sobre las matemáticas” (op.cit.pág. 469).
- 3.- J. Ortega y Gasset: *Misión de la Universidad*. Alianza Ed. (1982), pág. 69.
- 4.- Galileo Galilei: *Discorsi intorno a due nuove scienze* (1638). En *Opere di Galileo Galilei*, editadas por F. Brunetti, Ed. UTET (1996). Hay una excelente edición en inglés: *Dialogues concerning two new sciences....*, a cargo de H. Crew y A. de Salvio, Ed. Dover (1954).
- 5.- Aristóteles: *Mecánica*. En Biblioteca Clásica de Editorial Gredos, vol. 227 (2000).

6.- D. Bernoulli : Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole, et des avantages de l'innoculation pour la prévenir . Histoire de l'Acad. Roy. Sci. (Paris) avec Mém. Des Math. Et Phys. (1760), 1-45.

7.- L. Euler : Principia pro moto sanguinis per arterias determinando (1775). En este trabajo, y tras obtener lo que hoy llamamos ecuaciones de Euler en una dimensión espacial , el autor añade unas célebres palabras : *"In motu igitur sanguinis explicando easdem offendimus insuperabiles difficultates, quae nos impediunt omnia plane opera Creatoris accuratius preescrutari"* Una traducción (muy libre) diría aproximadamente esto : En el análisis de estos movimientos encontramos dificultades insuperables que nos impiden conocer en detalle la obra del Creador.

8.- En la Introducción a su célebre obra *On Growth and Form* (1917), D'Arcy Thompson afirma lo que sigue: ... *Sobre la química de su tiempo, Kant opinaba que era una ciencia, pero no Ciencia (eine Wissenschaft, aber nicht Wissenschaft) , porque el criterio para distinguir una verdadera ciencia reside en su grado de matematización.*

9.- Véase el discurso de aceptación del premio Nobel por Max Delbrück en 1969, que se puede encontrar en la dirección:
<http://nobelprize.org/medicine/laureate/1969>.

10.- R. A. Fisher : The wave of advance of advantageous genes. Ann. Eugen. 7, (1937), 355-369.

11.- A. A. Kolmogorov, I.G. Petrovsky and N. Piskunov : Study of the diffusion equation with growth of the quantity of matter, and its application to a biology problem. Bull. Moskovs. Gos. Univ.17 (1937), 1-26 (en ruso). Una traducción al inglés se encuentra en el libro *The dynamics of curved fronts*, editado por P. Pelcé. Academic Press, New York (1988).

12.- A. L. Hodgkin and A. F. Huxley : A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve . J. Physiology 117 (1952), 500-544.

13.- C. Huygens. *Horologium oscillatorium* (1673). La primera mención al fenómeno de sincronización de osciladores hecha por Huygens se encuentra en una carta a su padre que data de 1665, reproducida en el libro de A. Pikovsky, M. Rosenblum and J. Kurths, *Synchronization, a universal concept in nonlinear science*. Cambridge University Press (2003).

14.- S. H. Strogatz : From Kuramoto to Crawford : exploring the onset of synchronization in populations of coupled oscillators . Physica D 25, 11 (2000), 1-20.

15.- M. A. Herrero and J. M. López : Bone Formation : Biological aspects and modelling problems . J. Theor. Med. 6, 1 (2005), 41-55.

Sobre el modelado en biomecánica y mecanobiología

Manuel Doblaré Castellano
Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón
Universidad de Zaragoza

1. Introducción

Algunos de los problemas más importantes asociados al desarrollo de la Biomecánica corresponden al elevado coste de la experimentación, la imposibilidad en muchos casos de realizar ensayos realistas y personalizados y la dificultad de aislar el efecto de cada uno de los factores involucrados. Todo ello, junto al desarrollo acelerado de los ordenadores y métodos de cálculo asociados, singularmente del MEF, han hecho de la Biomecánica una candidata natural a la utilización de modelos computacionales.

Sin embargo, algunas particularidades del modelado en Biomecánica han impedido que éstos se hayan desarrollado al nivel que lo han hecho en otras aplicaciones como la aeronáutica o la automoción, aún reconociendo los avances indudables que se han producido en los últimos años. La primera de ellas es, sin duda, la falta de formación en estas herramientas computacionales de la mayoría de los investigadores con tradición en este campo, esencialmente del personal médico.

Un segundo aspecto lo constituye la dificultad intrínseca de las geometrías a considerar, que hace que no sean suficientes las herramientas disponibles de definición de superficies o sólidos, más adaptadas a geometrías clásicas en el diseño ingenieril que a las formas "caprichosas" con que nos suele sorprender la naturaleza. Ello se complementa con el hecho de que la información disponible suele ser distinta de la habitualmente encontrada en gabinetes ingenieriles ya que, en lugar de venir establecida mediante planos o prototipos, suele provenir de vistas o cortes del órgano en cuestión obtenidos mediante distintas técnicas de captación de imágenes. Ello implica la necesidad de adaptar las herramientas de representación geométrica a este tipo de situaciones, lo que no es en absoluto simple ya que, en muchas ocasiones, las imágenes de partida están distorsionadas o son difusas como bien saben los especialistas. Ello conlleva la necesidad de sofisticados mecanismos matemáticos de interpolación, extrapolación, filtrado, segmentación, correlación, registrado y, en general, el planteamiento de un tratamiento complejo hasta reconstruir el sólido en estudio.

Otra de las razones que han impedido la generalización de las técnicas computacionales en el diseño biomecánico es la dificultad de generación de un

modelo de análisis apropiado (i.e. mallas de elementos finitos suficientemente precisas) para geometrías tan complicadas. No debemos olvidar que un generador completamente automático y general está todavía fuera del alcance de los analistas. Técnicas topológicas y de geometría computacional pasan a ser ahora de importancia singular para avanzar en estos aspectos.

Finalmente, los tejidos biológicos son materiales muy especiales y complejos. En general son multifásicos, coexistiendo una fase sólida y otra fluida, estando además la primera compuesta por distintos componentes orgánicos (e inorgánicos en el caso del tejido óseo). Poseen además una marcada microestructura que les dota de un evidente carácter heterogéneo y anisótropo y, adicionalmente, su comportamiento mecánico es fuertemente no lineal. Todo ello sin tener en cuenta aspectos tan importantes como la fuerte dependencia de la edad, el sexo, el metabolismo, la historia particular de cargas y enfermedades y, en definitiva, de la actividad celular y su interacción con el entorno particular en que ésta se desarrolla.

2. Modelado del comportamiento pasivo de tejidos biológicos

Comenzando por ejemplo por el caso más simple y más estudiado, el tejido óseo, es éste un material con propiedades muy interesantes: su resistencia a tracción es similar a la del acero, mientras que es 3 veces más ligero y 10 veces más flexible. Ello es debido a su peculiar composición y estructura. Está formado por componentes inorgánicos (hidroxiapatita mineral) que le confieren la rigidez y resistencia a compresión y por elementos orgánicos (colágeno, proteoglicanos y proteínas no colágenas) que contribuyen a sus propiedades a tracción. Además, la estructura del tejido óseo no es uniforme, siendo un material heterogéneo, poroso y anisótropo y con comportamiento diferente a tracción y compresión. La porosidad del hueso es también una propiedad importante que caracteriza su comportamiento mecánico. Así, se suele distinguir entre hueso esponjoso o trabecular y compacto o cortical. El primero se encuentra en huesos cuboidales y planos y en las extremidades de huesos largos, mientras que el compacto suele encontrarse en la parte externa de los huesos largos, rodeando al esponjoso formando una lámina externa en otros huesos. La combinación de ambas formas forma una estructura tipo “sandwich”, muy conocida en ingeniería como una composición altamente optimizada.

La anisotropía macroscópica es también consecuencia de diferentes estructuras microscópicas que dependen del tipo de hueso. En el cortical, la anisotropía está asociada a la orientación de las osteonas), mientras que en el esponjoso, depende esencialmente de la orientación espacial de las trabéculas. A modo de ejemplo, en la figura 1 se presentan algunos resultados obtenidos en la predicción de posibles mecanismos de fractura ante diferentes condiciones de carga mediante la definición de un criterio de fractura para materiales anisótropos [Gómez-Benito et al., 2005a]. Con este criterio, y utilizando análisis por elementos finitos, se analizaron diferentes tipos de fracturas de cadera debidas a la contracción del glúteo, prediciendo con éxito diferentes casos de fracturas subtrocantéreas e intertrocantéreas. Para aplicar tal criterio fue necesario establecer el estado original del tejido óseo en cada punto correspondiente a porosidad y anisotropía. Ello sólo fue posible mediante la utilización de un modelado previo, en concreto

la realización de un análisis de remodelación ósea anisótropa, seguido de un ajuste de las densidades derivadas de tomografías con las predichas por el modelo,.

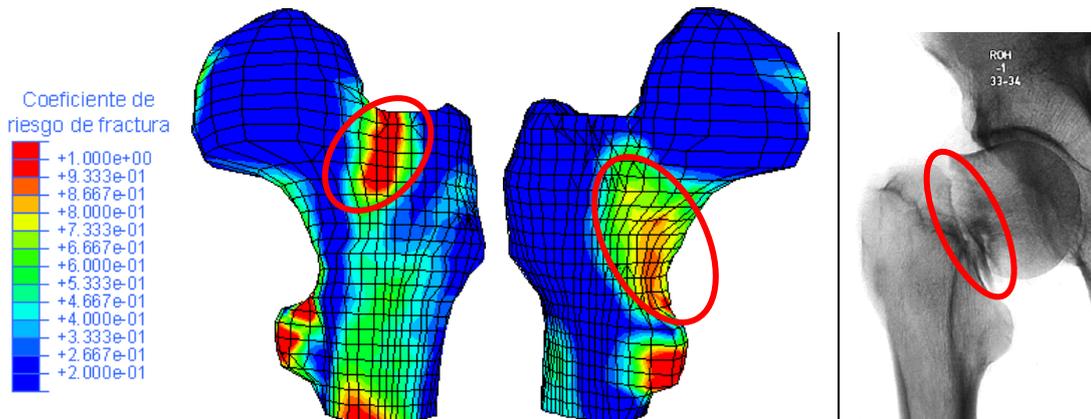


Figura 1. (a) Factor de riesgo a fractura; (b) Radiografía de una fractura cervical.

Se suele considerar como tejidos biológicos blandos a aquellos en los que su módulo elástico es del orden de las tensiones a las que se ven sometidos. Algunos casos típicos corresponden a las arterias y venas, cartílagos, ligamentos, tendones, músculos o piel. En general, son materiales compuestos formados por una matriz orgánica blanda reforzada por fibras de colágeno y elastina. Su comportamiento depende de nuevo de su composición estructural, especialmente del porcentaje de fibras, sus características y tipo de agrupamiento. Así, los tejidos especializados en la resistencia a tracción (i.e. los ligamentos) son ricos en fibras y su orientación coincide esencialmente con la dirección del esfuerzo al que están sometidos, mientras que los que absorben elásticamente las fuerzas de compresión (i.e. los cartílagos) son ricos en proteoglicanos y con las fibras distribuidas en varias direcciones. Otra de las características típicas de los tejidos biológicos blandos es su distribución por capas. Este fenómeno se puede observar en los cartílagos, la piel, la córnea y de forma especialmente clara en los vasos sanguíneos. Están sometidos a grandes deformaciones que hacen que el modelo utilizado para este tipo de tejidos blandos sea el de material hiperelástico fuertemente anisótropo. Además, son prácticamente incompresibles para un amplio rango de deformaciones y presentan un cierto comportamiento viscoelástico con gran influencia ante cargas cíclicas.

Por el contrario, otro tipo de tejidos blandos, denominados hidratados, como los cartílagos, (articulares, meniscos, discos intervertebrales, etc.) tienen un comportamiento altamente compresible correspondiente a un material bifásico saturado (tetrafásico si se considera la difusión iónica) con la posibilidad de evacuación del fluido interior. El objeto principal de este comportamiento es el de proporcionar a las articulaciones sinoviales unas óptimas condiciones de lubricación, fricción, desgaste, absorción de impactos y distribución de la carga. La circulación del fluido intersticial en estos tejidos es determinante tanto en sus propiedades viscoelásticas como en el mecanismo de lubricación, siendo necesario contemplarlas en el modelado de este tipo de tejidos. Además, son de nuevo heterogéneos y anisótropos debido a la orientación preferente de las fibras de colágeno.

Uno de los mayores problemas que surgen en el modelado de los tejidos biológicos blandos es la determinación del estado de referencia inicial ya que la mayoría de ellos se encuentran sometidos a pretensión con objeto de proporcionar estabilidad en ausencia de cargas externas en ligamentos [Gardiner y Weiss, 2003] o de reducir la tensión circunferencial interna y el gradiente de tensiones en las paredes arteriales [Chuong y Fung, 1986].

Es de resaltar la complejidad numérica de estos casos que exigen la utilización de aproximaciones mixtas, formulaciones multifásicas (varios campos físicos acoplados), el tratamiento de restricciones internas como la incompresibilidad o electroneutralidad, grandes deformaciones y desplazamientos, un análisis exhaustivo de la relación entre tamaño de malla e incremento de tiempo utilizado y, finalmente, una formulación consistente para conseguir la convergencia cuadrática dentro de la precisión de máquina. Ello obliga al uso intensivo de herramientas de la teoría de campos tensoriales sobre variedades diferenciables, así como algunos elementos de geometría diferencial sobre dichas variedades y sobre los fibrados tangentes asociados. También es necesario el trabajo con esquemas variacionales aumentados y mixtos y las herramientas correspondientes de análisis funcional.

Un primer ejemplo de aplicación corresponde al estudio de los ligamentos fundamentales de la rodilla humana trabajando a flexión [Peña, 2004]. Para la obtención de la geometría se partió de imágenes obtenidas de RMN (Resonancia Magnética Nuclear) con cortes axiales, sagitales y coronales. A partir de esta geometría, y tras exportar a un mallador de elementos finitos, se elaboró la malla. El modelo de comportamiento empleado correspondió a un material hiperelástico transversalmente isótropo, definido por una familia de fibras y considerando un comportamiento incompresible y con deformaciones iniciales. En la figura 2 se muestra la distribución tensional obtenida en los distintos ligamentos a 15 y 60° de flexión.

El fibrocartílago de uniones como la rodilla o la articulación temporo-mandibular (ATM) tiene un comportamiento análogo al anterior pero con una mayor importancia de la filtración del fluido en su interior, lo que exige la utilización de modelos multifásicos que añaden una complejidad adicional. En la figura 3 se muestra un ejemplo correspondiente al funcionamiento de la ATM ante un movimiento lateral fisiológico [Pérez del Palomar, 2004].

3. Simulación en Mecanobiología

Tal como se ha indicado, los tejidos vivos crecen, modifican su forma y se renuevan internamente. El crecimiento y el cambio de forma se producen esencialmente en la infancia, mientras que la reparación se activa cuando se produce una fractura o daño interno. Por el contrario, la remodelación (cambio de la estructura como consecuencia del cambio en el entorno mecánico) es el único de estos procesos que se produce a lo largo de la vida, ejerciendo un papel fundamental en la adaptación de las propiedades mecánicas de los tejidos vivos a las cargas que los solicitan.

Estos procesos se rigen por factores mecánicos, hormonales y fisiológicos. Los modelos mecanobiológicos intentan determinar de forma cuantitativa la influencia del entorno mecánico en la diferenciación de tejidos, así como en su crecimiento,

adaptación y modificación estructural, incorporando los procesos biológicos y celulares implicados. La utilización de estos modelos es básica en ingeniería de tejidos y el tratamiento y prevención de situaciones patológicas como deformaciones congénitas, osteoporosis, osteoartritis, consolidación de fracturas óseas y curación de heridas.

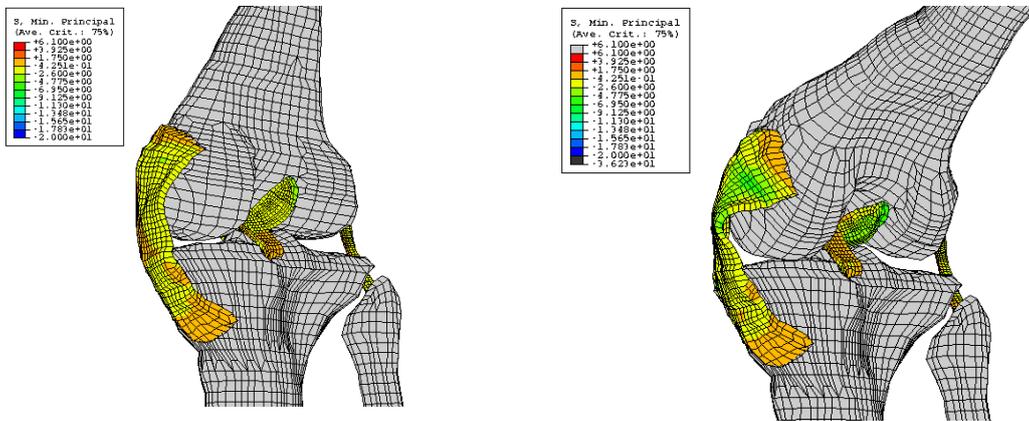


Figura 2. Tensiones principales máximas en los ligamentos para 15 y 60° grados de flexión.

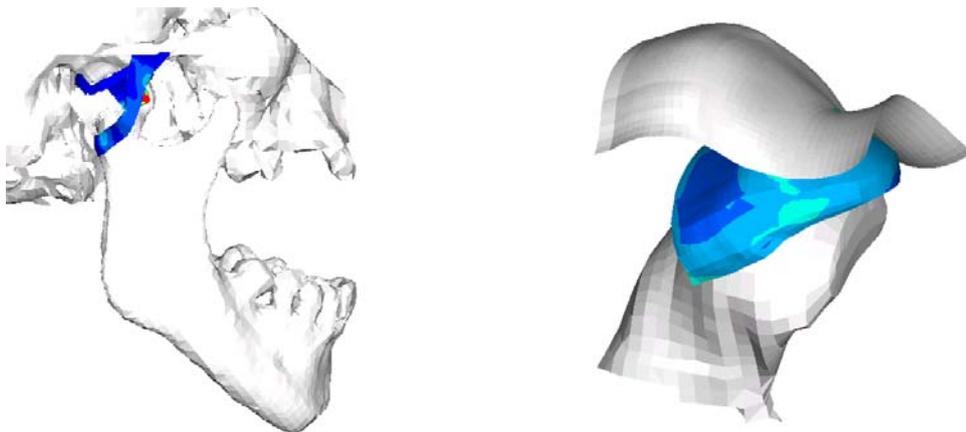


Figura 3. Tensiones en la articulación temporo-mandibular.

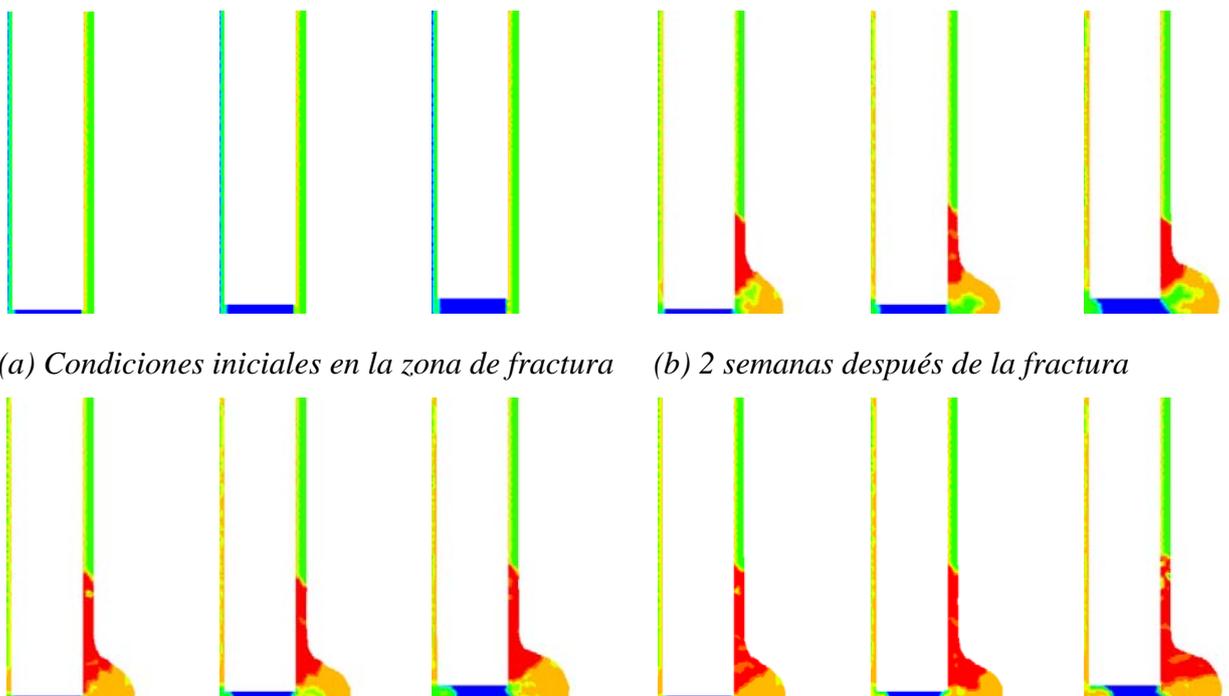
Los problemas más graves en estos casos en lo que a modelado y resolución se refiere son la existencia de múltiples problemas acoplados con muy distintas constantes de tiempo, la fuerte relación micro-meso-macro con varias escalas espaciales a correlacionar y la poca información disponible para validar los modelos desarrollados, junto a la fuerte variabilidad de los parámetros implicados.

Por ejemplo, el hueso, tal como se ha indicado, sufre importantes cambios morfológicos en respuesta a la situación mecánica a la que se encuentra solicitado, modificando su geometría externa y su estructura interna. Este proceso adaptativo se conoce como *remodelación ósea adaptativa*. La primera expresión que trató de relacionar la estructura de los tejidos y a partir de ella sus propiedades mecánicas con el estado tensional al que se encuentran sometidos suele atribuirse a Julius Wolff (1834-1910) quién estableció lo que se conoce en la literatura como “Ley de Wolff” [Wolff, 1884], que indica que la característica estructura del tejido óseo

trabecular está regulada por las trayectorias de las tensiones principales a las que se encuentra sometido.

Muchos son los modelos que se han propuesto desde entonces para reproducir este proceso de adaptación utilizando leyes matemáticas que relacionan el efecto del estado de cargas con las propiedades mecánicas del hueso. [Doblaré y García-Aznar, 2000, 2001], por ejemplo, plantean la utilización de los conceptos de la Mecánica de variables internas anisótropa como marco general para la formulación del problema de remodelación ósea. Este modelo verifica de forma teórica muchas de las propiedades conocidas del comportamiento adaptativo del tejido óseo, como el alineamiento de la microestructura con las direcciones principales del tensor de comportamiento y también con el tensor de tensiones (o equivalentemente el de deformaciones) para un caso único de carga (ley de Wolff), o el cumplimiento del principio de mínima disipación mecánica.

Otro proceso biológico de singular importancia, influido por el entorno mecánico es el de la consolidación ósea mediante el cual se produce la reconstrucción y continuidad del hueso fracturado. Para resolver el conjunto de ecuaciones que definen matemáticamente el proceso utilizamos el Método de los Elementos Finitos. Como ejemplo de aplicación de esta metodología, se ha simulado un modelo simplificado de la tibia humana con espesores del periostio, cortical, endosteo y médula ósea de 1, 7, 0.5 y 6.5 mm., respectivamente [Gómez-Benito et al., 2005b]. Se aplicó como condición de carga el movimiento interfragmentario obtenido de resultados experimentales utilizando tres tamaños de separación interfragmentaria: 1, 2 y 3 mm., con objeto de estudiar la influencia de esta variable en la distribución tisular a lo largo del proceso de consolidación. Se impusieron las mismas condiciones iniciales en las tres separaciones. La figura 4 muestra las condiciones iniciales y la evolución obtenida de las distintas oblaciones celulares y del avance del frente de osificación que coincide cualitativamente bien con bien conocidos ensayos clínicos.



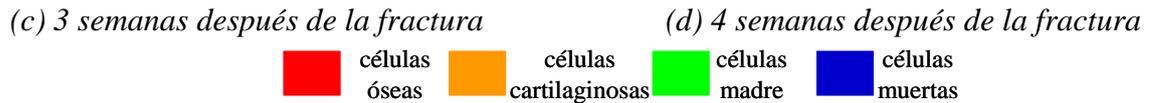


Figura 4: Esquemas de consolidación para separaciones de los fragmentos de fractura de 1, 2 y 3 mm., en diferentes etapas del proceso.

4. Referencias

1. Beaupré G.S., Orr T.E., Carter D.R. (1990b) An approach for time-dependent bone modeling and remodeling-application: A preliminary remodeling simulation. *Journal of Orthopaedic Research* **8(5)** 662-670.
2. Chuong C.J., Fung Y.C. (1986) On residual stress in arteries. *ASME Journal of Biomechanical Engineering* **108** 189-192.
3. Doblaré M., García-Aznar J.M. (2001) Application of an anisotropic bone-remodelling model based on a damage-repair theory to the analysis of the proximal femur before and after total hip replacement. *Journal of Biomechanics* **34** 1157-1170.
4. Doblaré M., García-Aznar J.M. (2002) Anisotropic bone remodelling model based on a continuum damage-repair theory. *Journal of Biomechanics* **35** 1-17.
5. Gardiner J.C., Weiss J.A. (2003) Subject-specific finite element analysis of the human medial collateral ligament during valgus knee loading. *Journal of Orthopaedic Research* **21** 1098-1106.
6. Gómez-Benito M.J., García-Aznar, J.M., Doblaré M. (2005) Finite element prediction of proximal femoral fracture patterns under different loads. *ASME Journal of Biomechanical Engineering* **127(1)** 9-14.
7. Gómez-Benito M.J., García-Aznar J.M., Kuiper J.H., Doblaré M. (2005) Influence of fracture gap size on the pattern of long bone healing: A computational study. *Journal of Theoretical Biology* **235(1)** 105-119.
8. Peña E. (2004) *Estudio biomecánico de la articulación de la rodilla: Aplicación al análisis de lesiones meniscales y ligamentosas y de la cirugía asociada*. Tesis doctoral, Universidad de Zaragoza.
9. Pérez del Palomar A. (2004) *Modelos de comportamiento para el cartílago articular. Aplicación a la simulación de la articulación temporomandibular*. Tesis doctoral, Universidad de Zaragoza.
10. Wolff J. (1884) Das Gesetz der inneren Transformation der Knochen bei pathologischen Veränderungen der äusseren Knochenform. *Sitzungsber Preuss. Akad. Wisse* **22** 475-496.

La estadística en la industria farmacéutica

Josep M. Sol
Responsable del European Biometrics Institute
Centro Pfizer I+D+i
Diputación, 284, 4ª, 08009 Barcelona
Email: josepm.sol@pfizer.com

En esta presentación vamos a tratar los siguientes aspectos:

- La importancia de la estadística en la industria farmacéutica
- Funciones de los/as estadísticos/as
- ¿Quién nos da empleo?
- ¿Qué es un estadístico cualificado?

La importancia de la estadística en la industria farmacéutica

Muchas veces nos hemos puesto enfermos y el médico nos ha recetado un determinado medicamento para curar nuestra enfermedad o aliviar algún síntoma o signo. En este momento lo que queremos que nos prescriban es un fármaco eficaz y seguro. Con este objetivo la industria farmacéutica invierte muchos millones de euros y dedica mucho esfuerzo en conseguir que esto sea así. Para ello se realizan numerosos estudios en la denominada I+D+i (Investigación, Desarrollo e Innovación) para desarrollar los mejores medicamentos y se realizan programas de seguimiento de los mismos para velar que éstos siguen siendo eficaces y seguros a lo largo de su período de comercialización. Toda este trabajo de I+D+i incluye experimentos y ensayos clínicos cuidadosamente diseñados, donde las autoridades reguladoras establecen qué tipo de estudios hay que llevar a cabo. Aquí es donde tienen su papel los estadísticos. Los estadísticos ayudan a diseñar los experimentos, analizan los datos e interpretan los resultados, para que los profesionales de la salud tengan toda la información que necesitan.

Junto a ello hay que destacar que diferente documentación a nivel internacional, como la “International Conference on Harmonisation (ICH)” en 1998, pone énfasis en la importancia de la opinión de los estadísticos en el diseño y análisis de los datos.

Funciones de los/as estadísticos/as

Los estadísticos en la industria farmacéutica participan en diferentes procesos y actividades.

En los experimentos y ensayos clínicos intervienen en:

- Diseño de los experimentos: Qué tipo de experimento es necesario realizar, cuál es la hipótesis de trabajo, cuál será la metodología estadística que se aplicará, escritura de dichos apartados en el protocolo del estudio...
- Recogida de los datos: Qué variables principales hay que recoger, qué otras variables secundarias son necesarias, cómo y cuándo hay que recogerlas...
- Programación estadística: Hoy en día muy pocos cálculos estadísticos se hacen a mano o con calculadora por lo que hay estadísticos que se especializan en la programación de los análisis. Por tanto deben poder transcribir el análisis estadístico planteado en programación informática suficientemente validada.
- Análisis de los datos: Qué tipo de análisis hay que aplicar en función de las variables recogidas y del objetivo del estudio, qué información es necesaria para verificar las asunciones de los análisis...
- Interpretación de los análisis: Debe ser capaz de interpretar todos los resultados obtenidos para poderse los explicar a los profesionales de la salud. También deben ser capaces de poder aclarar todas las dudas que tengan tanto dichos profesionales como las administraciones sanitarias en relación a un estudio o a un conjunto de ellos.
- Escritura de informes: Escribiendo las partes propiamente estadísticas, revisando los resultados para detectar posibles incongruencias, revisando las interpretaciones hechas por los profesionales en salud...
- Análisis de datos conjuntos de diferentes estudios: Muchas veces se realizan análisis mezclando la información extraída de diferentes estudios (metanálisis), que los estadísticos se encargan de hacer y revisar.

Además también intervienen en los procesos de fabricación, en el control de calidad, en áreas emergentes como son la farmacología y los Resultados en Salud. En relación a ésta última participan en la validación escalas de medida, en los aspectos de farmacoeconomía, cada vez más en boga puesto que las autoridades sanitarias precisan datos para establecer el precio de los medicamentos y para decidir que alternativas terapéuticas son mejores no sólo desde el punto de vista de eficacia sino también desde el punto de vista económico.

Hay otras áreas en la que también se emplean estadísticos como es en la farmacovigilancia, en el que se hace un seguimiento de los fármacos una vez ya están comercializados para valorar los posibles riesgos asociados a ellos. A veces determinados efectos adversos sólo es posible evaluarlos en un contexto de condiciones asistenciales reales.

Junto a todo ello es importante que el estadístico tenga otras habilidades o competencias como el trabajo en equipo, puesto que difícilmente realizará sus funciones de forma aislada, sino que tendrá que interactuar con médicos, científicos, equipos de marketing, producción, agencias reguladoras...

¿Quién nos da empleo?

La industria farmacéutica consta de una gran variedad de compañías. Algunas son grandes, otras son pequeñas; locales, nacionales y multinacionales; algunas tienen

procesos de fabricación y marketing, otras se dedican a vender y otras se concentran sólo en la investigación y desarrollo. Muchas de ellas emplean a estadísticos, aunque esto ocurre básicamente en aquellas que se dedican a la I+D+i. Y, aunque en su mayor parte lo hacen en las oficinas centrales, algunas creen que es mejor tener algunos estadísticos en los diferentes países donde investigan para poder responder a las diferencias interculturales que existen.

Además, están las “Contract Research Organisations (CROs)”, que son empresas de servicios que trabajan para las compañías farmacéuticas. Los estadísticos que trabajan en las CROs tienden a tener mayor exposición a áreas terapéuticas y estilos de resumir datos, sin embargo están menos involucrados en decisiones importantes que los estadísticos que trabajan en las compañías.

Finalmente, las autoridades reguladoras también emplean a sus propios estadísticos, aunque muchos trabajan externamente como asesores. Ellos son responsables de verificar el contenido estadístico de los informes que se presentan para aprobar los medicamentos.

Con todo ello actualmente hay más de 2.000 estadísticos en la industria farmacéutica en Europa.

¿Qué es un estadístico cualificado?

Hay una cierta indefinición de qué es un estadístico cualificado. Puesto que, aunque formalmente hay titulaciones universitarias específicas para ello, no hay unos requisitos bien definidos como ocurre en otros puestos de trabajo. En Europa hay diferencias entre los países, así por ejemplo en el Reino Unido, en Dinamarca y en Suecia la mayor parte de los estadísticos han realizado cursos bien establecidos sobre estadística médica. En Bélgica, Alemania, Holanda y Suiza la mayoría tienen una titulación en Matemáticas, con una especialidad en estadística. En Francia, Italia y España tienen una primera titulación en Medicina o Biología y posteriormente una especialidad en estadística.

A esto hay que añadir que las recomendaciones internacionales tampoco son muy claras. Por ejemplo, en la anteriormente mencionada ICH de 1998 se indica que “...el estadístico debería tener una combinación de educación/entrenamiento y experiencia suficiente para implementar los principios articulados en esta guía” (Sección 1.2). Por tanto debería haber un individuo que tuviera la responsabilidad del diseño y análisis de un ensayo clínico y debería ser reconocido firmando el protocolo y el informe final.

Por todo ello la European Federation of Statisticians in the Pharmaceutical Industry (EFSPI) ha propuesto la definición que un ‘estadístico médico cualificado’ tenga una titulación universitaria en estadística o equivalente, junto a más de 3 años de experiencia en estadística médica. Aunque, como todo lo demás, es sencillamente una propuesta.

Células troncales: Modelos de mantenimiento y diferenciación

Agustín G. Zapata
Instituto de Salud Carlos III y
Universidad Complutense de Madrid

Sin duda alguna, el mayor problema en Biología es entender como una célula decide dividirse, mantenerse en su estado quiescente o diferenciarse a otro tipo de celular. La realidad es que, entendamos o no como lo hacen, los organismos están decidiendo cada día que hacer y que “dejar de hacer”, y, en gran medida, esas decisiones las toman las llamadas células troncales que bien al comienzo de la vida del organismo o después en los tejidos adultos determinan con sus decisiones el comportamiento en cada momento de los mismos.

Mi objetivo es comentar algunos aspectos de la Biología de estas células solamente para “interesar” al auditorio (a los lectores) acerca del enorme potencial que como modelo de trabajo para la modelización y las matemáticas actuales tienen estos sistemas.

1.- Células troncales: Características Generales

Estas células troncales, mal llamadas “células madre”, tienen dos características esenciales: capacidad de autorrenovación y capacidad para mantenerse en su estado indiferenciado hasta que, en determinadas condiciones puedan diferenciarse a otros tipos celulares más especializados. Tales células capaces de diferenciarse a cualquier estirpe celular del organismo se originan en la masa interna del blastocisto y tienen capacidad para dar lugar en condiciones fisiológicas tanto a células de la línea germinal como a todas las células somáticas. Aún con menor potencialidad de diferenciación los progenitores germinales son las otras células troncales presentes en el embrión. También en los tejidos fetales y aún en los tejidos adultos hay células troncales que mantienen las características mencionadas de autorrenovación e indiferenciación aunque su potencialidad para dar lugar a distintas estirpes celulares es mucho más limitada, al menos en condiciones fisiológicas, que el de las células embrionarias. Realmente desconocemos las relaciones que estos distintos tipos de células troncales guardan entre sí, si es que realmente existe alguna. Sabemos que distintas células troncales utilizan distintos mecanismos para regular sus

características y su diferenciación, aunque el número de marcadores moleculares que nos permiten caracterizarlas y conocer su biología es muy limitado. Además dos puntos más dificultan la comprensión de estas células: en distintas especies los mecanismos reguladores de la biología de las células troncales son distintos por lo que extrapolar los resultados obtenidos en una a otra y, en especial, al caso humano es difícil; por otro lado, las células troncales embrionarias tienen vías de regulación similares a las de células tumorales, capaces de expansión clonal y presumiblemente también troncales.

2.- Mecanismos de determinación de las células troncales

Es evidente que con las características señaladas una primera aproximación a la modelización de la determinación de estas células puede considerar dos situaciones extremas:

Un modelo estocástico donde la elección de la decisión de dejar la condición de célula troncal y diferenciarse a un determinado linaje es un proceso intrínseco a la célula que ocurre al azar y un modelo inductivo donde, por el contrario, estímulos externos determinan el comportamiento del precursor.

De facto se han identificado genes (Numb, Numb-like) capaces de inducir divisiones asimétricas de precursores neurales que resultan en células hijas de diferentes tamaños, la más pequeña con capacidad para retener las características de las células troncales y la mayor para diferenciarse. Es cierto también, no obstante, que células troncales embrionarias pueden diferenciar tras sufrir divisiones simétricas.

3.- Microambientales o nichos inductivos

Los “estímulos externos”, a que hacíamos referencia en el apartado anterior deben provenir, sin duda alguna, de las células y los componentes de la matriz extracelular del microambiente donde se albergan las células troncales. En los últimos años se han publicado en la literatura varios ejemplos que confirman este papel de los componentes del microambiente. Por ejemplo las células germinales del testículo y el ovario de *Drosophila* reciben señales, algunas de ellas ya caracterizadas, de las células somáticas envolventes de manera que orientan sus divisiones perpendicularmente a ellas lo que genera un gradiente molecular o una cierta asimetría que hace que la célula hija más cercana a las células somáticas, es decir la que mayor señalización recibe, queda como precursor germinal y la más alejada diferencia a cistoblasto. También los osteoblastos del endostio de la médula ósea sobre los que “descansan” las células troncales hematopoiéticas más primitivas controlan el comportamiento de estos últimos utilizando mecanismos similares a los descritos en *Drosophila* en los que participan moléculas de las familias BMP, Notch, cadherinas y cateninas.

Incluso si el modelo estocástico fuera el que realmente utilizan en su comportamiento las células troncales presumiblemente antes o después de microambiente evaluaría el resultado de esta diferenciación “al azar” de manera

que solo aquellos precursores que diferencian en el microambiente adecuado recibirían señales para progresar y sobrevivir mientras que aquellos que diferencian adecuadamente en un también “incorrecto” o los que lo hacen inadecuadamente en el también “correcto” recibirían señales de muerte.

Son muchas las incógnitas, no obstante, que rodean el funcionamiento de estos nichos y su propia biología. Por ejemplo, ¿cómo se rellenan si se vacían?, ¿cómo proliferan (y se diferencian) las células troncales dentro de ellos?. Es posible que los nichos se rellenen por proliferación simétrica de las células adyacentes o que un nicho vacío desaparezca y se genere otro nuevo como sucede con el remodelado del hueso. Con respecto a las células troncales es probable que proliferen hasta llenar el nicho y luego comiencen a diferenciar. Esta parece la condición ideal durante el desarrollo, mientras que en el caso adulto, cuando el turnover tisular es mas lento, las células troncales podrían mantenerse sin proliferar dentro de los nichos. No es claro tampoco si las células sólo diferencian cuando dejan el nicho. Esto parece una posibilidad obvia en el caso de los modelos inductivos pero hay células que habiendo comenzado a diferenciar pueden retornar a su condicional troncal, quizás porque la diferenciación, una vez iniciada, requiere cierta estabilización.

Lo que resulta obvio es que nichos que albergan células troncales distintas se organizan en nichos distintos; por ejemplo aquellos tejidos con turnover bajo ocurren en nichos más sencillos mientras que aquellos con un turnover continuo se organizan en nichos compartimentalizados. Además, los nichos sufren cambios a lo largo de la vida o en condiciones patológicas.

4. Complejidad y Biología de Sistemas.

En cualquier caso, la situación, en condiciones fisiológicas, está lejos de ser tan simple como hemos comentado hasta ahora. Quizás uno de los sistemas más estudiados es aquel que acontece en la médula ósea adulta donde los progenitores hematopoiéticos persisten, multiplican y diferencian a todas las estirpes sanguíneas. Aquí el sistema se complica entre otras cosas porque:

- Cada linaje sanguíneo crece y diferencia a niveles distintos, con linajes repuestos en horas y otras células con una vida media de meses o años.
- Las modificaciones en un linaje afectan a los restantes.
- Pequeñas variaciones iniciales tienen consecuencias trascendentales y difíciles de predecir a largo plazo. Es un sistema donde las señales iniciales se van amplificando en cascada.
- Estamos en un sistema basado en una dinámica no lineal donde partiendo de células con capacidades heterogéneas y, por tanto, complejas (multipotentes) debemos llegar a un sistema homogéneo, menos complejo y comprometido con un solo linaje.

Estas características de éste y de presumiblemente todos los sistemas que regulan el funcionamiento fisiológico de las células troncales embrionarias y adultas hace necesario un nuevo enfoque donde modelización y matemáticas son capitales. Hemos pasado de analizar los problemas biológicos a base de simplificarlos para

poder entenderlo, reduciendo al análisis de unos pocos parámetros situaciones de una enorme complejidad. Ello hace que la extrapolación de estos resultados a la condición fisiológica no sea mas que una sobresimplificación. Ahora podemos combinar Biología y Matemáticas para analizar de manera conjunta las decenas de miles de datos que caracterizan a cualquier sistema biológico, incluidas las células troncales, con la ayuda de supercomputadoras y complejos sistemas matemáticos. Es la biología del inmediato futuro, la Biología de Sistemas donde millones de datos integrados nos señalan las verdaderas moléculas clave para entender el sistema en estudio, devolviéndonos a la condición “reduccionista” de hace algunos años pero de manera mucho más enfocada.

Lecturas recomendadas

Dhawan & Rando 2005. Trends in Cell Biology- on line-
Lechler & Fuchs 2005. Nature 43718, 275
Molofsky et al 2004. Cur Op Cell Biology 16,700
Hoang 2004. Oncogene 23,1788
Roeder et al 2005. Blood 105,609
Reynolds & Rietze Nature Methods 2,333
Li & Xie 2005 Annu Rev Cell Dev Biology 21,605

Apéndices

1. *Programa de la jornada*
2. *Un modelo estadístico para el diagnóstico de cáncer de mama*
F.J. GIRÓN. *Presentación ppt.*
3. *Hacia el VII Programa Marco de I+D de la Unión Europea (2007-2013):
Tema I. Salud*
E. CASTAÑEDA. *Presentación ppt.*

A.1. Programa de la jornada

La **Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología** se complace en invitarle a la celebración de la Jornada

Matemáticas y Ciencias de la Salud

Jueves, 15 de diciembre, Aula "Miguel de Guzmán", Facultad de Matemáticas (UCM)

PROGRAMA

- 11:00 h.** **Palabras de recepción**
J. I. Díaz Díaz (UCM, FECYT y Coordinador de la Jornada)
J. Tejada Cazorla (Decano de la Facultad de Matemáticas de la UCM)
J. M. Báez (Director de Programas de la FECYT)
- 11:10-12:10** **Simulación numérica en odontología y ortodoncia**
Problemática: D. Suárez Quintanilla (Dpto. Estomatología, Univ. Santiago Compostela).
Tratamiento matemático: J. M. Viaño Rey (Dpto. Matemática Aplicada, Univ. Santiago Compostela)
- 12:10-13:10** **Modelización dinámica de hernias inguinales**
Problemática: M. López Cano (Hospital de la Vall d'Hebrón de Barcelona)
Tratamiento matemático: A. Susín Sánchez (Dpto. Matemática Aplicada 1, Univ. Politècnica Catalunya)
- 13:10-14:10** **Desarrollo de un modelo para el diagnóstico del cáncer de mama.**
Problemática: V. Pedraza Muriel (Facultad de Medicina, Univ. Granada)
Tratamiento matemático: F. J. Girón González-Torre (Dpto. Estadística e Investigación Operativa, Univ. Málaga)
- 15:45-16:45** **Estereología: Una ciencia para cuantificar estructuras geométricas en Biomedicina y Ciencias de Materiales.**
Problemática: X. Gual Arnau (Hospital la Fe de Valencia)
Tratamiento matemático: L. Cruz Orive (Dpto. Matemáticas, Estadística y Computación, Univ. Cantabria)
- 16:45-17:45** **Crecimiento tumoral: Dinámica y terapia anticancerígena basada en la inflamación antitumoral**
Problemática: S. Albertos Rubio (UCM)
Tratamiento matemático: A. Brú Espino (Dept. Matemática Aplicada, UCM)
- 17:45-18:45** **Mesa redonda: Otras interfaces de las Ciencias de la Salud y las Matemáticas**
E. Castañeda Díaz (CDTI. Ministerio de Industria, Turismo y Comercio)
M. Doblaré Castellano (Universidad de Zaragoza)
M. A. Herrero García (Departamento de Matemática Aplicada, UCM)
J. M. Sol (Director de Estadística, Laboratorios Pfizer)
A. Zapata González (I. S. Carlos III)
- 18.45 h** **Palabras de clausura**

A.2. Un modelo estadístico para el diagnóstico del cáncer de mama.
F.J. GIRÓN. *Presentación ppt.*



Jornada

Matemáticas y Ciencias de la Salud

Facultad de Matemáticas (UCM)

Aula “Miguel de Guzmán”

Jueves, 15 de diciembre

Un modelo estadístico para el diagnóstico del cáncer de mama

Francisco Javier Girón



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



**(Dpto. de Estadística e Investigación Operativa)
Universidad de Málaga y Real Academia de Ciencias)**

Madrid, 15 de diciembre de 2005

CONTENIDO

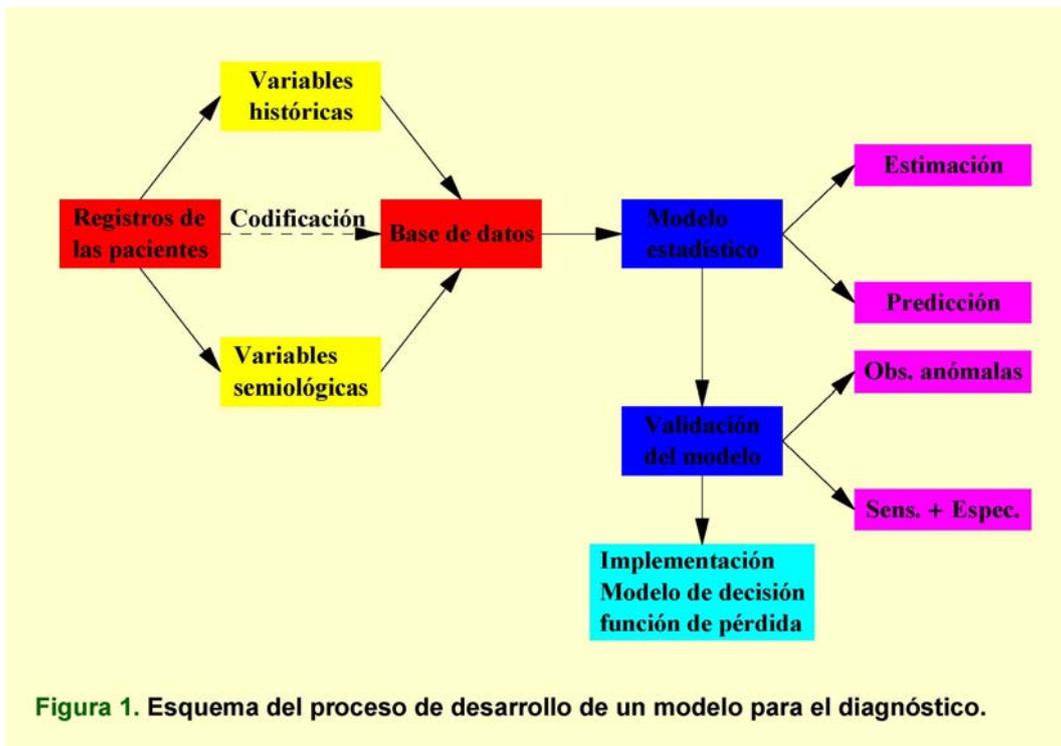
- Resumen
- Esquema del proceso de desarrollo del modelo
- Variables: codificación de las variables
- La base de datos
- El modelo: estimación bayesiana
- Validación del modelo: observaciones anómalas
- Sensibilidad y especificidad del test
- Breve descripción del programa para el diagnóstico
- Conclusiones

RESUMEN

El examen de las mamografías, junto con otra información de las pacientes que se considera a priori relevante, permite a los radiólogos diagnosticar, de un modo más o menos informal, la presencia o ausencia de la enfermedad.

El diagnóstico se basa en ciertas variables de tipo histórico como la edad, los antecedentes familiares, etc. y, sobre todo, en el examen de las variables semiológicas que se obtienen del examen de las mamografías.

En esta conferencia se describe un sistema de ayuda al diagnóstico del cáncer de mama basado en un modelo de regresión binaria que puede servir de apoyo a los radiólogos para mejorar su diagnóstico.



Ficha de las Pacientes

NOMBRE Y APELLIDOS:

HISTORIAL N°:

FICHA RADIOLÓGICA N°:

EDAD: < 30 años / 30–40 años / 40–50 años / > 50 años

1. HISTORIA CLÍNICA:

- ANTECEDENTES FAMILIARES (CÁNCER DE MAMA): SI / NO

- EMBARAZOS: NO

SI: < 30 años / > 30 años

- HISTORIA PERSONAL DE CÁNCER: NO

SI: MAMA

OTRA LOCALIZACIÓN

2. EXPLORACIÓN CLÍNICA MAMARIA:

- NEGATIVA

- POSITIVA: SOSPECHOSA

NO SOSPECHOSA

3. MAMOGRAFÍA / IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA:

- POSITIVA
- DUDOSA
- NEGATIVA

3.A. NÓDULOS:

- NÚMERO: SOLITARIO / MÚLTIPLE
- TAMAÑO: < 2 cm / 2-5 cm / > 5 cm
- MÁRGENES: NÍTIDOS / MAL DEFINIDOS
- DISTRIBUCIÓN: AISLADOS / GENERALIZADOS
- FORMA: REDONDEADO / LOBULADO / ESPICULADO

3.B. CAMBIOS ARQUITECTURALES:

- NO
- SI: ASOCIADOS A MASA
NO ASOCIADOS A MASA

3.C. MICROCALCIFICACIONES: NO /SI

- TAMAÑO: < 1 mm / > 1 mm
- CARÁCTER: AISLADO / MÚLTIPLE
- DISTRIBUCIÓN: AGRUPADAS / NO AGRUPADAS
- FORMA: IRREGULAR / REGULAR
- LOCALIZACIÓN: DUCTAL / NO DUCTAL
- ASOCIADAS A MASA: SI / NO

4. BIOPSIA:

- NEGATIVA
- POSITIVA: (especificar tipo histopatológico)

CODIFICACIÓN DE LAS VARIABLES

Los resultados de la **biopsia** se codificaron mediante una variable dicotómica y

$$y = \begin{cases} 1 & \text{si la paciente tiene cáncer;} \\ 0 & \text{si la paciente no tiene cáncer.} \end{cases}$$

Se supone que esta variable depende de dos grupos de variables

Históricas: $x_1, x_2, x'_3, x''_3, x_4$

Semiológicas: x_5, x_6, x_7, x_8

- Estas variables, se cuantificaron en una **escala de intervalos** mediante un proceso de calibración por parte del grupo de expertos radiólogos, de modo que:
- **Un mayor valor en la escala presupone un riesgo mayor de tener cáncer.**
- Esta hipótesis se confirmó posteriormente, tras estimar el modelo, ya que los coeficientes de todas las variables del modelo tenían el mismo signo (positivo en nuestro modelo).
- Por último, siguiendo las sugerencias de los radiólogos, las variables x'_3 and x''_3 se consideraron conjuntamente por pares, y se codificaron en una nueva variable x_3 .

Variables Históricas

$$x_1 : \text{Grupo de edad} \begin{cases} \text{edad} < 35 & \longrightarrow 0 \\ 35 < \text{edad} < 50 & \longrightarrow 1 \\ 50 < \text{edad} & \longrightarrow 2 \end{cases}$$

$$x_2 : \text{Antecedentes familiares} \begin{cases} \text{Sin antecedentes de cáncer de mama} & 0 \\ \text{Antecedentes de cáncer de mama} & 1 \end{cases}$$

$$x'_3 : \text{Maternidad} \begin{cases} \text{No hubo embarazos} & 0 \\ \text{Embarazos} < 30 & 1 \\ \text{Embarazos} > 30 & 2 \end{cases} \quad x''_3 : \text{¿Dió de amamantar?} \begin{cases} \text{No} & 0 \\ \text{Si} & 1 \end{cases}$$

Los pares (x'_3, x''_3) se codificaron en la nueva variable variable x_3 de la manera siguiente:

$$x_3 = (x'_3, x''_3) = \begin{cases} (0, 0) & \longrightarrow 4 \\ (0, 1) & \longrightarrow \text{no se da este caso} \\ (1, 0) & \longrightarrow 1 \\ (1, 1) & \longrightarrow 0 \\ (2, 0) & \longrightarrow 3 \\ (2, 1) & \longrightarrow 2 \end{cases}$$

$$x_4 : \text{¿Tuvo algún otro tipo de cáncer anteriormente?} \begin{cases} \text{No} & 0 \\ \text{Si} & 1 \end{cases}$$

Variabes Semiológicas

x_5 : Nódulos	{	No hay nódulos	0.0
		Nódulos redondeados	0.5
		Nódulos espiculados	3.0
		Nódulos mal definidos	2.0

x_6 : Microcalcificaciones	{	No hay microcalcificaciones	0.0
		Microcalcificaciones ductales dispersas	0.5
		Microcalcificaciones ductales agrupadas	3.0
		No hay microcalcificaciones ductales	2.2

x_7 : Cambios en la arquitectura	{	No hay cambios en la arquitectura	0.0
		Hay cambios asociados a la masa	2.0
		Hay cambios no asociados a la masa	0.7

x_8 : ¿Hay asimetría?	{	No	0
		Si	1

DESCRIPCIÓN DE LA BASE DE DATOS

La base de datos D que se utilizó para construir el modelo se obtuvo de las fichas de 338 pacientes y contiene:

- Los valores de las variables originales y las codificadas x_i .
- La información del resultado de la biopsia y_i .
- 328 registros contenían información completa.
- 10 registros tenían **datos ausentes** (faltaban valores de alguna variable).

Origen de estos datos: Departamento de Radiología del Hospital Clínico de Granada.

EL MODELO ESTADÍSTICO

Los datos $D = \{(y_1, x_1), \dots, (y_n, x_n)\}$ se ajustan por un **modelo de regresión binaria**

$$\begin{aligned} y_i | p_i &\sim \text{Ber}(p_i) \\ p_i &= F(\beta' x_i) \\ \pi(\beta) &\propto \text{cte.} \end{aligned}$$

donde p_i es la probabilidad de tener cáncer, $F(\cdot)$ es la **función de nexo** y β es un vector de coeficientes de regresión $k + 1$ -dimensional.

La **distribución a posteriori** de $\beta | D$ es

$$\pi(\beta | D) \propto \pi(\beta) \prod_{i=1}^n F(\beta' x_i)^{y_i} (1 - F(\beta' x_i))^{1-y_i}$$

Se consideraron las funciones de nexo **logística** y, una alternativa más robusta, el nexo de **Cauchy**

$$F(z) = \frac{1}{1 + \exp\{-z\}} \quad \text{y} \quad F(z) = 1/2 + \arctg(z)/\pi.$$

Estimadores MCMC y de máxima verosimilitud de los coeficientes de regresión β

Los **modelos logístico y de Cauchy** se estimaron por **máxima verosimilitud** y por dos métodos de **muestreo bayesiano**, considerando una distribución a priori impropia poco informativa: el algoritmo **SIR** y el de **Metropolis**, que dieron resultados similares.

En el muestreo bayesiano se obtuvo una muestra $S = \{\beta^{(g)}\}$ de tamaño 10000 de la distribución a posteriori de β .

A partir de esta muestra S , se puede obtener fácilmente otra muestra de la distribución predictiva de la probabilidad de que una nueva paciente tenga cáncer cuando los valores de sus covariables sean x_{n+1} , es decir de la magnitud aleatoria

$$p_{n+1} = P\{y_{n+1} = 1 | \beta, x_{n+1}\} = \frac{1}{1 + \exp\{-\beta' x_{n+1}\}}.$$

De esta muestra $\{p_{n+1}^{(g)}\}$ se pueden obtener fácilmente diversos estimadores de la distribución predictiva, como su **histograma**, la **media**, **regiones de credibilidad**, etc..

Comparación entre los estimadores de máxima verosimilitud y MCMC de los coeficientes de regresión

$$\tilde{\beta}_n = (-3.594, 0.751, 0.366, 0.145, 2.000, 1.212, 0.734, 2.531, 1.578)$$

$$\bar{\beta}_n = (-3.746, 0.789, 0.378, 0.151, 2.235, 1.258, 0.767, 2.738, 1.625)$$

- Todos los coeficientes, salvo el de la ordenada en el origen, tienen el mismo signo.
- Los coeficientes del estimador basado en la media de la muestra resultante del algoritmo MCMC $\bar{\beta}_n$, son uniformemente mayores que los correspondientes del estimador máximo-verosímil $\tilde{\beta}_n$.

Implicaciones:

- Las **probabilidades a posteriori** de aquellas pacientes que tuvieran cáncer, estimada con $\bar{\beta}_n$, serían mayores que las correspondientes probabilidades estimadas a partir del estimador de máxima verosimilitud, siempre que las pacientes tuvieran valores altos de las covariables.
- La **especificidad** del test basado en el **estimador MCMC** es mayor que el resultante de considerar el estimador de máxima verosimilitud, sin que ello afecte a la **sensibilidad** de ambos tests que es aproximadamente igual.

Aproximación de la distribución predictiva

Cuando la base de datos es suficientemente grande, como ocurría en nuestro caso, la **función de verosimilitud y la distribución a posteriori** son aproximadamente normales multivariantes $\beta | D \approx N_{k+1}(\beta | \bar{\beta}'_n, \bar{\Sigma}_n)$, independientemente de cual sea la función de nexo $F(\cdot)$ utilizada, bajo ciertas condiciones de regularidad.

Si $z \sim N(z | \mu, \sigma^2)$, y $p = F(z)$ donde F es una función de nexo general, entonces se dice que p sigue una distribución **F-normal** $p \sim FN(p | \mu, \sigma^2)$. Su función de densidad es

$$\frac{1}{\sigma \sqrt{2\pi p(1-p)}} \exp \left\{ -\frac{1}{2} \left(\frac{F^{-1}(p) - \mu}{\sigma} \right)^2 \right\}.$$

Entonces, la **distribución predictiva** de la probabilidad de que una paciente futura, con regresores x_{n+1} , tenga cáncer se puede **aproximar** por la distribución

$$p_{n+1} | D \approx FN(p_{n+1} | \bar{\beta}'_n x_{n+1}, x'_{n+1} \bar{\Sigma}_n x_{n+1}).$$

Casos particulares

La distribución logística-normal (Aitchison & Shen (1980))

$$\frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi p(1-p)}} \exp \left\{ -\frac{1}{2} \left(\frac{\text{logit}(p) - \mu}{\sigma} \right)^2 \right\}.$$

La distribución Cauchy-normal

$$\frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi p(1-p)}} \exp \left\{ -\frac{1}{2} \left(\frac{\text{tg}(\pi(p - 1/2)) - \mu}{\sigma} \right)^2 \right\}.$$

VALIDACIÓN DEL MODELO

Observaciones anómalas

- Aplicando un método muy general de detección de **observaciones anómalas**, desarrollado por Girón, Martínez y Morcillo (1992), detectamos en la base de datos **dos** observaciones muy extremas, a saber:
- La paciente **nº 145**, que no tenía cáncer y, sin embargo, $E(p_{145} | D_{(145)}) \approx 0.995$.
- La paciente **nº 75** que tampoco tenía cáncer pero $E(p_{75} | D_{(75)}) \approx 0.975$.
- Las predicciones con el **modelo logístico** no se ven demasiado afectadas por estas dos observaciones anómalas (representan un porcentaje muy pequeño sobre el total).
- El modelo basado en un **nexo robusto, como el de Cauchy**, detecta ambas observaciones anómalas, pero las predicciones no se ven afectadas por éstas observaciones.
- Otra ventaja adicional del test basado en el modelo robusto es que el número de observaciones mal clasificadas (**falsos positivos + falsos negativos**) es menor que con el modelo logístico. Se pasa de un total de **80 mal clasificados a 74** cuando el test robusto se aplica a la base de datos.

Sensibilidad y especificidad del test

Como medida de la bondad del test basado en el modelo logístico usamos la magnitud $E(p_i | D_{(i)})$ para la **clasificación probabilística** de la paciente i -ésima de la base de datos D .

Esto permite la estimación de la **Sensibilidad**(p) y la **Especificidad**(p) del test basado en un **punto de corte** p , igual a $p = 0.5$ para la clasificación probabilística, u otro valor si nos basamos en otro criterio de decisión.

Los estimadores de la sensibilidad y especificidad del test basado en el modelo logístico, para el punto de corte $p = 0.5$ fueron $s(0.5) = 0.743$ y $\sigma(0.5) = 0.741$.

Los radiólogos nos sugirieron determinar un $p^* = c/c + 1$ de modo que maximizase la función

$$c \times \text{Sensibilidad}(p) + \text{Especificidad}(p)$$

para valores de c tales que $2 \leq c \leq 3$, con lo que se aumenta la sensibilidad, pero a costa de la especificidad.

Sensibilidad respecto de la codificación de las variables

- ¿Afecta mucho la recodificación de las variables (no dicotómicas) a la sensibilidad y especificidad del test?

La respuesta fue: Muy poco, dentro de unos márgenes razonables.

IMPLEMENTACIÓN DEL MODELO

- El **diagnóstico probabilístico** solamente tiene en cuenta la **media (o moda) de la distribución predictiva**. Ignora otras características de esta distribución y además no tiene en cuenta las posibles **consecuencias (pérdidas)** asociadas con el diagnóstico.
- El procedimiento que propusimos proporciona una **gráfica de la distribución predictiva de que una paciente futura tenga cáncer**, además de otra información útil para mejorar el diagnóstico como es la **probabilidad de que el diagnóstico sea correcto**.
- La **función de densidad de la distribución predictiva** se representa por un histograma que se obtiene a partir de la muestra del parámetro β generada por el algoritmo MCMC. A este histograma se superpone la correspondiente **densidad logístico-normal** que aproxima a la verdadera densidad predictiva o la **densidad Cauchy-normal** si el nexa utilizado hubiese sido el de Cauchy. Finalmente, se decidió utilizar el nexa logístico en el programa informático.

- Estimación máximo-verosímil: 0.824
- Media de la distribución predictiva: 0.820
- Diagnóstico probabilístico: Tiene cáncer
- Probabilidad de que el diagnóstico sea correcto: 1.000

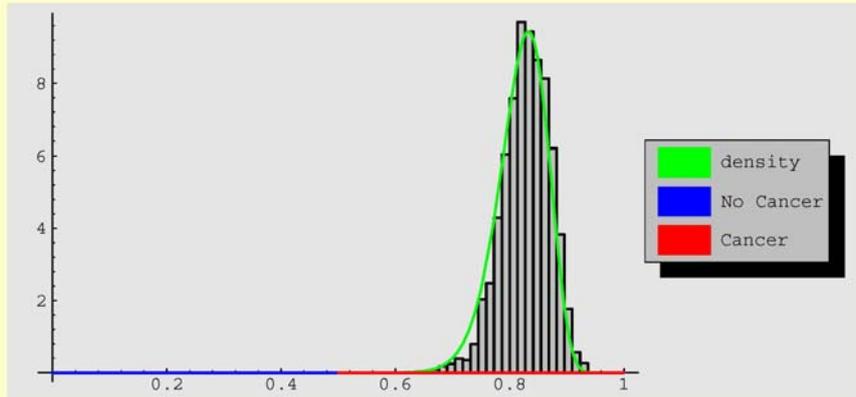


Figura 2. Diagnóstico probabilístico de la paciente **n° 2**: histograma de la densidad predictiva de la probabilidad de tener cáncer y su aproximación (en verde).

- Estimación máximo-verosímil: 0.397
- Media de la distribución predictiva: 0.398
- Diagnóstico probabilístico: No tiene cáncer
- Probabilidad de que el diagnóstico sea correcto: 0.964

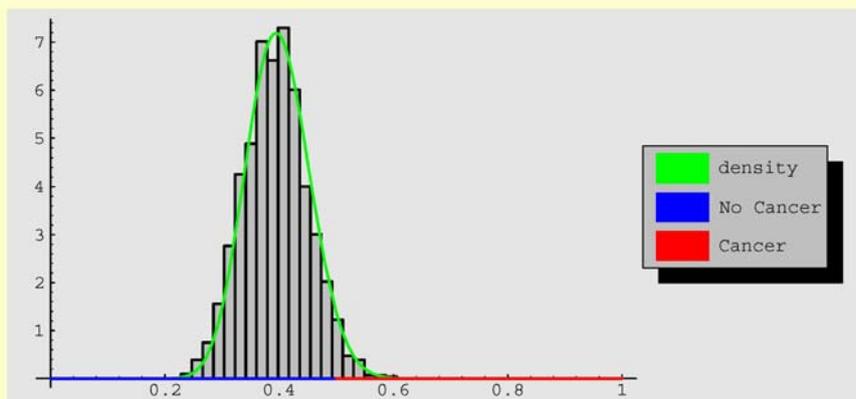


Figura 3. Diagnóstico probabilístico de la paciente **n° 3**: histograma de la densidad predictiva de la probabilidad de tener cáncer y su aproximación (en verde).

- Estimación máximo-verosímil: 0.097
- Media de la distribución predictiva: 0.100
- Diagnóstico probabilístico: No tiene cáncer
- Probabilidad de que el diagnóstico sea correcto: 1.000

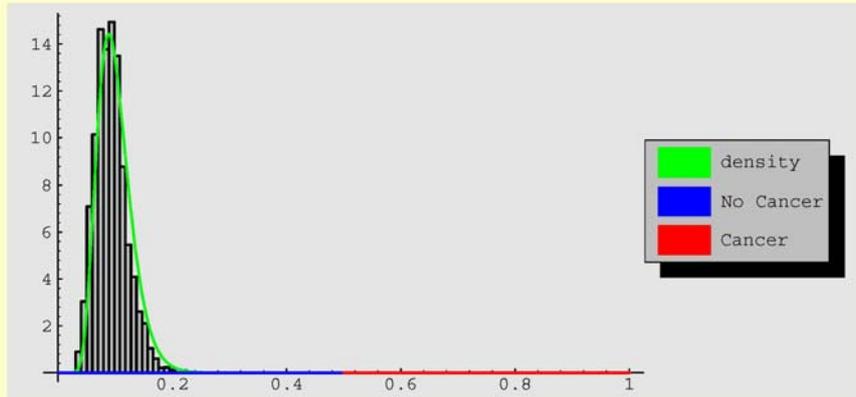


Figura 4. Diagnóstico probabilístico de la paciente n° 23: histograma de la densidad predictiva de la probabilidad de tener cáncer y su aproximación (en verde).

- Estimación máximo-verosímil: 0.595
- Media de la distribución predictiva: 0.593
- Diagnóstico probabilístico: Tiene cáncer
- Probabilidad de que el diagnóstico sea correcto: 0.836

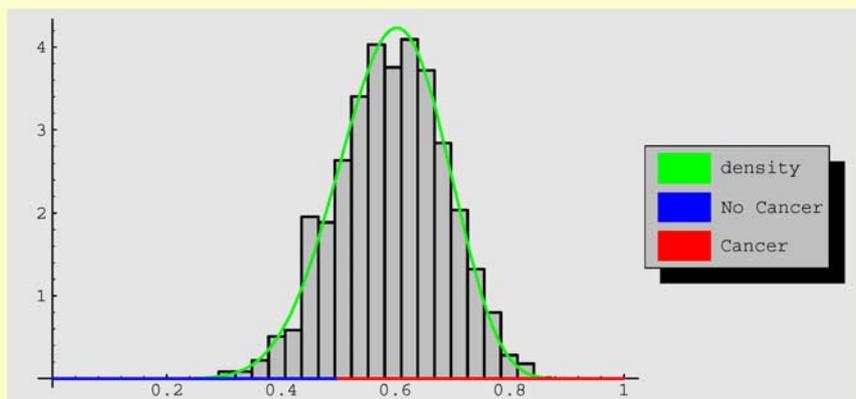


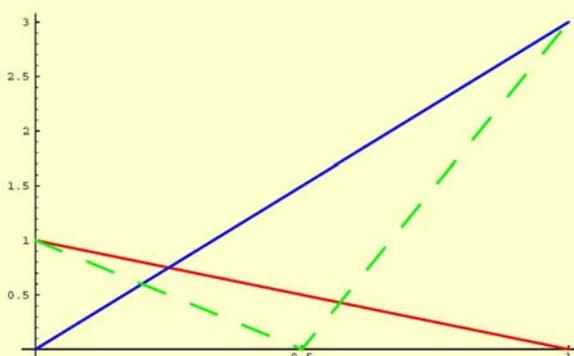
Figura 5. Diagnóstico probabilístico de la paciente n° 32: histograma de la densidad predictiva de la probabilidad de tener cáncer y su aproximación (en verde).

EL DIAGNÓSTICO COMO PROBLEMA DE DECISIÓN

- La paciente **nº 3** tenía cáncer; sin embargo, el diagnóstico probabilístico la diagnosticaba como que no tenía cáncer con una probabilidad muy alta 0.964.
 - La paciente **nº 32** no tenía cáncer; sin embargo, el diagnóstico probabilístico la diagnosticaba como que tenía cáncer con una probabilidad alta pero no concluyente 0.836.
-
- Para minimizar el número de pacientes mal clasificadas (falsos positivos + falsos negativos) dentro de la base de datos introdujimos una nueva posibilidad de diagnóstico —aparte de diagnosticar que tienen o no tienen cáncer—, a saber: clasificar a una paciente como **dudosa**.
 - Si a una paciente se le diagnostica como dudosa, entonces se la somete a un seguimiento más estricto —con posibilidad de hacerle una biopsia— que a una paciente a la que se diagnostica que no tiene cáncer.
 - Esto implica **tratar el diagnóstico como un problema de decisión en el que hay asociada una función de pérdida**.
 - El programa de ordenador implementado calcula los **riesgos predictivos** de cada uno de las tres posibles diagnósticos y elige aquel que **minimiza este riesgo**.

- **Función de pérdida lineal** para $c = 3$ y posibles decisiones diagnósticas sobre la paciente:

Tiene cáncer (**rojo**)
No tiene cáncer (**azul**)
Dudosa (**verde**)



$$L_c^1(\theta) = 1 - \theta$$

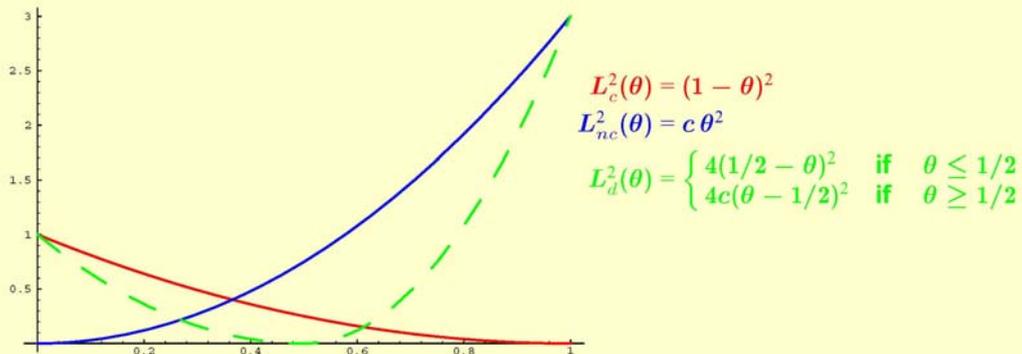
$$L_{nc}^1(\theta) = c\theta$$

$$L_d^1(\theta) = \begin{cases} 2(1/2 - \theta) & \text{if } \theta \leq 1/2 \\ 2c(\theta - 1/2) & \text{if } \theta \geq 1/2 \end{cases}$$

Paciente	2	3	23	32
$c = 1$	Cáncer	Dudosa	No Cáncer	Dudosa
$c = 3$	Cáncer	Dudosa	No Cáncer	Cáncer

- **Función de pérdida cuadrática** para $c = 3$ y posibles decisiones diagnósticas sobre la paciente:

Tiene cáncer (**rojo**)
No tiene cáncer (**azul**)
Dudosa (**verde**)



Paciente	2	3	23	32
$c = 1$	Cáncer	Dudosa	No Cáncer	Dudosa
$c = 3$	Cáncer	Dudosa	No Cáncer	Cáncer

Comparación de los distintos procedimientos diagnósticos

Paciente N°		2	3	23	32
Situación real de la paciente		C	C	No C	No C
Clasificación Probabilística		C	No C	No C	C
Pérdida lineal	$c = 1$	C	D	No C	D
Pérdida lineal	$c = 2$	C	D	No C	C
Pérdida lineal	$c = 3$	C	D	No C	C
Pérdida cuadrática	$c = 1$	C	D	No C	D
Pérdida cuadrática	$c = 2$	C	D	No C	D
Pérdida cuadrática	$c = 3$	C	D	No C	C

Las dos funciones de pérdida se contrastaron con las pacientes de la base de datos para valores de $c \in [2, 3]$, tal como nos sugirieron los radiólogos con la idea de aumentar la sensibilidad del test. En general, la **función de pérdida cuadrática** L^2 resultó tener mejor comportamiento que la **función de pérdida lineal** L^1 , por lo que finalmente se decidió implementar la **función de pérdida cuadrática** en el programa de ordenador.

CONCLUSIONES

- El programa informático basado en el modelo de regresión binaria puede ayudar a los radiólogos en el diagnóstico del cáncer de mama en nuevas pacientes.
- El programa ni puede, ni debe, sustituir a la experiencia, capacidad y habilidad de los radiólogos en sus diagnósticos (véanse, al respecto, los comentarios de Dombal, Clamp and Chan, 1997).
- Es un sistema de apoyo a la decisión cuyo objetivo es servir de ayuda en el diagnóstico del cáncer de mama.
- El programa informático sirve, además, para construir una base de datos permanente en el hospital, que se actualiza a medida que se incorporan nuevas pacientes tras la correspondiente biopsia, de modo que el modelo también se actualiza —reestimando sus parámetros— y se valida constantemente.
- Cuando se realizó el estudio no teníamos las herramientas necesarias para tratar el importantísimo problema para los radiólogos de la **selección de variables y de medir su importancia en modelos de regresión binaria**. Hoy se podría abordar este tema.

A.3. Hacia el VII Programa Marco de I+D de la Unión Europea
(2007-2013): Tema I. Salud
E. CASTAÑEDA. *Presentación ppt.*



Matemáticas y Ciencias de la Salud

**Facultad de Matemáticas
FECYT - UCM**

Madrid, 15 de Diciembre 2005

" Hacia el VII Programa Marco de I + D de la Unión Europea "
(2007 - 2013)

Eduardo Castañeda Díaz (ecd@cdti.es)
Delegado Español en la Unión Europea
(<http://www.cdti.es>)





Centro para el Desarrollo
Tecnológico Industrial

15/12/2005





VII Programa Marco de I+D de la Unión Europea (2007 - 2013)

	Themes	Health	Biotech, Food, Agriculture	Information Society	Nano, Materials, Production	Energy	Environment	Transport	Socio-economic Research	Space and Security		
COOPERATION	Collaborative Research	8.317	2.455	12.670	4.832	2.931	2.535	5.940	792	3.960	44.432	
IDEAS	European Research Council										11.862	
PEOPLE	Marie Curie Actions										7.129	
CAPACITIES	Research Infrastructures	Research for, and by, SMEs	Regions of Knowled	Research Potential	Science in Society	International Co-operation						7.486
	3.961	1.901	158	554	554	358						
JRC (EC)											1.817	
Total											72.726	





Centro para el Desarrollo
Tecnológico Industrial

15/12/2005





VII Programa Marco de I + D de la Unión Europea

Tema 1: Salud (i)

- **Biotechnología, herramientas y tecnologías genéricas para la salud humana**
 - Investigación de alto rendimiento (generación, adquisición y análisis de datos)
 - Detección, diagnóstico y control
 - Predicción de la idoneidad y eficacia de las terapias
 - Planteamientos e intervenciones terapéuticas innovadoras
- **Traslación de la investigación sobre la salud humana**
 - Integración de datos y procesos biológicos: recopilación de datos a gran escala, biología de sistemas
 - Investigación sobre el cerebro y enfermedades relacionadas, desarrollo humano y envejecimiento
 - Investigación traslacional en enfermedades infecciosas
 - Investigación traslacional en las principales enfermedades: cáncer, cardiovasculares, diabetes/obesidad; en las poco frecuentes y en las crónicas

3



 Centro para el Desarrollo
Tecnológico Industrial
15/12/2005



VII Programa Marco de I + D de la Unión Europea

Tema 1: Salud (ii)

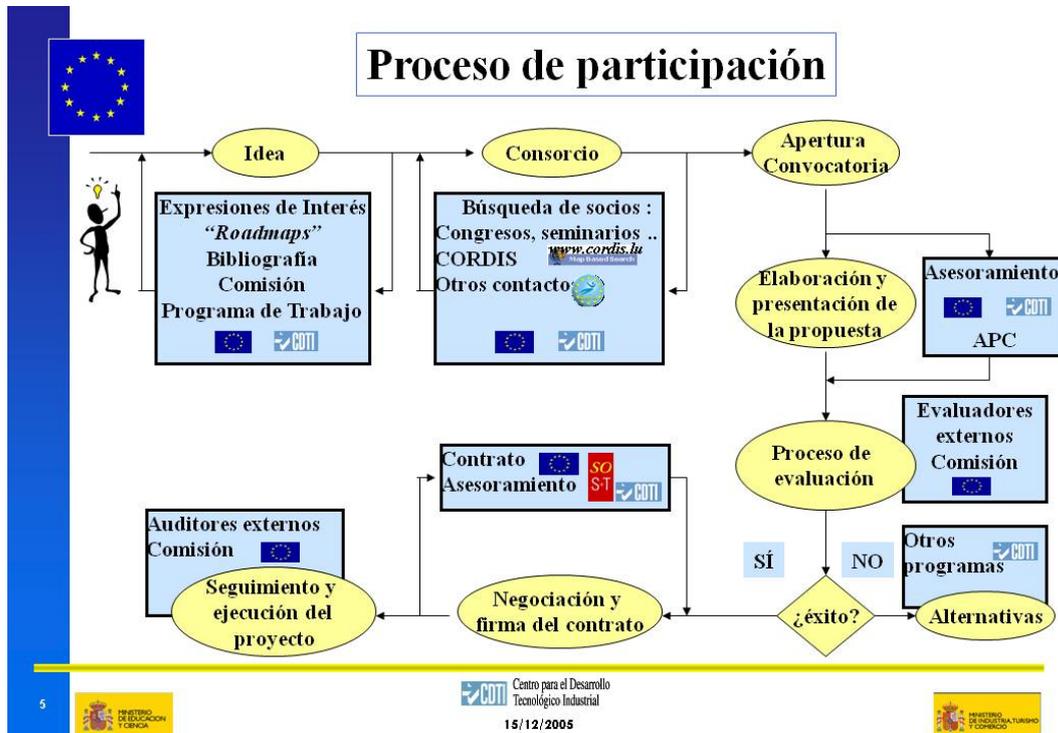
- **Optimización de la prestación de asistencia sanitaria a los ciudadanos europeos**
 - Traslación de los resultados clínicos a la práctica clínica
 - Calidad, eficiencia y solidaridad de los sistemas sanitarios
 - Mejora de la prevención de las enfermedades y del uso de los medicamentos
 - Uso adecuado de tecnologías nuevas terapias

4



 Centro para el Desarrollo
Tecnológico Industrial
15/12/2005





VII Programa Marco de I + D de la Unión Europea

Instrumentos para participar

- Redes de Excelencia (NoE - RdE)
- Proyectos Específicos de Investigación Focalizada (STREP)
- Acciones de Coordinación (CA)
- Acciones Específicas de Apoyo (SSA)

Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial
15/12/2005



VII Programa Marco de I + D de la Unión Europea

EVALUACIÓN DE PROYECTOS (nota de corte)

	STREP	RdE
Relevancia	3	3
Excelencia Científico-Técnica	4	
Impacto Potencial	3	3
Calidad del Consorcio	3	
Calidad de Gestión	3	
Movilización de Recursos	3	
Excelencia de Participantes		3
Grado de Integración y JPA		4
Organización y Gestión		3

3 = bueno; 4 = muy bueno; 5 = excelente

7



CDTI Centro para el Desarrollo
Tecnológico Industrial
15/12/2005



Mínimo número de participantes:

Instrumento	Mínimo número de participantes
NoE, STREP y CA	3 entidades independientes de 3 diferentes Estados Miembro o Asociados, con al menos 2 Estados Miembro o Candidatos.
SSA	1 entidad de un Estado Miembro o Estado Asociado.

Acuerdos de Consorcio:

- Los participantes en NOE deben de tener un acuerdo de consorcio (**necesidad**).
- A los participantes en STREP, CA y SSA se les recomienda, pero no es necesario (**recomendación**).

Procedimiento de Evaluación:

- La evaluación seguirá un procedimiento en una sola etapa.
- Las propuestas no se evaluarán de manera anónima.
- El proceso de evaluación podrá incluir una evaluación "a distancia" de las propuestas.
- Se podrá invitar a que los solicitantes defiendan su propuesta.

Calendario indicativo de la evaluación y de los contratos:

- Se estima que los resultados de la evaluación estén disponibles en un plazo de cuatro meses a partir de la fecha de cierre.

8



CDTI Centro para el Desarrollo
Tecnológico Industrial
15/12/2005





VII Programa Marco de I+D (2007 - 2013)

PROYECTOS DE INVESTIGACION COLABORATIVA EN SALUD

Novedades respecto al VI Programa Marco

- *Se amplía el periodo de cuatro a siete años (2007 - 2013).*
- *Fuerte aumento del presupuesto de 2.255 a 8.317 millones de €.*
- *Continuidad en proyectos y actividades de investigación.*
- *Introducción de las Plataformas Tecnológicas.*
- *Se pondrá más énfasis en la investigación transnacional.*
- *Tendrá mayor peso la participación de la Industria (Farma, Biotec, etc), sobre todo las Pymes.*
- *Se introduce la ingeniería y tecnologías biomédicas.*
- *Se refuerza el enfoque hacia la Salud Pública.*
- *La 1ª convocatoria saldrá a finales de 2006.*

9



15/12/2005



Hacia el VII Programa Marco de I+D (2007 - 2013)

PLATAFORMA TECNOLÓGICA EUROPEA "MEDICINAS INNOVADORAS"

- La Unión Europea ha creado la Plataforma Tecnológica Europea "Medicinas Innovadoras" como nuevo instrumento para la financiación de Proyectos de I+D en el VII PM.
- Información:
http://europa.eu.int/comm/research/fp6/pl/innovative-medicines/index_en.html
<http://www.cordis.lu/lifescihealth/innovativemedicines.htm>
- La idea es que estas ETP agrupen a todos los agentes posibles implicados en el proceso y que estén **liderados por la Industria Farmacéutica.**
- El objetivo es mejorar el proceso de desarrollo de los medicamentos para que la Industria Farmacéutica Europea recupere el liderazgo mundial.

10



15/12/2005





PLATAFORMA TECNOLÓGICA **ESPAÑOLA** MEDICINAS INNOVADORAS (1)

- Los países miembros de la Unión Europea están creando las **plataformas nacionales "espejo"** de las europeas.
- En Abril 2005 se ha constituido la Plataforma Española "Medicinas Innovadoras".
- Participación de todos los agentes implicados en el desarrollo de nuevos/innovadores medicamentos:
 - Industria Farmacéutica y relacionadas con el sector (biotecnológicas, etc.).
 - Instituciones Académicas.
 - Centros Tecnológicos.
 - Organizaciones Sanitarias y de Pacientes.
 - Autoridades (I+D, Sanitarias, Reguladoras)
 - Otras entidades relacionadas.

11



 Centro para el Desarrollo
Tecnológico Industrial
15/12/2005



PLATAFORMA TECNOLÓGICA **ESPAÑOLA** MEDICINAS INNOVADORAS (2)

- Se pretende seguir la estructura de la Plataforma Europea en los 4 Grupos de Trabajo:
 - SEGURIDAD (toxicología, toxicogenómica, ...)
 - EFICACIA (biomarcadores, registro, ...)
 - **GESTION DEL CONOCIMIENTO (modelos computacionales, ...)**
 - EDUCACION Y FORMACION (nuevas tecnologías, ...)
- Posibilidad de creación de nuevas áreas.
- Para más información: www.medicamentosinnovadores.org
- Persona de contacto: Dr. Jaime Algorta (Secretario)

jalgorta@htxa.osakidetza.net

945 007 252 – 647 761 986

12



 Centro para el Desarrollo
Tecnológico Industrial
15/12/2005





Programa Marco de I+D de la Unión Europea Servicios del CDTI www.cdti.es

- **ANÁLISIS DE OPORTUNIDADES**
- Servicios de información y documentación
- Búsqueda activa de socios
- Difusión y promoción selectiva
- Apoyo a la preparación de propuestas
- Financiación de propuestas **APC y APC-MAR**
- Asesoramiento en la negociación de contratos
- Oficina SOST (Bruselas) www.sost.es
- Revistas "Gaceta SOST" y "Perspectiva" CDTI
- Alternativas de financiación para propuestas buenas no aprobadas



Instituto de Matemática Interdisciplinar
Universidad Complutense de Madrid
Ciudad Universitaria
Plaza de las Ciencias, 3
Despacho 250A
28040 Madrid – España
Tel. /Fax 34 91 394 4385
<http://www.mat.ucm.es/imi/>

Edición y maquetación: Marta Arregi





Conexiones interdisciplinarias: Matemáticas y
Ciencias de la Salud
Actas

Jornada 15 de diciembre de 2005

Editor: J.I. Díaz