

Efecto de los parámetros de adquisición en las imágenes SPECT del radiofármaco ^{99m}Tc -ECD

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LAPLATA

Facultad de Ciencias Exactas



Departamento de Física

Trabajo de Diploma-Licenciatura en Física Médica

Joaquín Sánchez

Julio, 2021

Director: Luis Héctor Illanes

Co-directora: Cecilia Yamil Chain

Quisiera dedicar este trabajo a mi familia entera, por brindarme su apoyo incondicional en todo momento.

Resumen

El objetivo general de este trabajo es evaluar la validez de los estudios que se obtienen en medicina nuclear a través de simulaciones computacionales. En particular se generaron modelos computacionales de estudios SPECT cerebrales con el radiofármaco ^{99m}Tc -ECD utilizando un fantoma antropomórfico virtual y el programa de simulación SIMIND basado en el método de Montecarlo. En las simulaciones propuestas se respetaron los parámetros de operación internacionalmente aceptados para una práctica correcta pero variando las condiciones de trabajo desde lo óptimo hasta lo mínimo tolerable para las sistemáticas aceptadas. La distribución de radiactividad en el fantoma antropomórfico se configuró para emular un cerebro normal, uno con enfermedad de Alzheimer y otro con Depresión Mayor y se evaluó la posibilidad de diagnosticar las dos patologías a partir de las imágenes simuladas en las distintas condiciones.

Con este trabajo se logró evidenciar que aún trabajando en las condiciones que proponen las sistemáticas y con los equipos en buenas condiciones operativas, un equipo en particular puede no ser apto para detectar correctamente la distribución del radiofármaco y lograr un diagnóstico correcto de las patologías bajo estudio. Y esto es imposible de predecir sin simular previamente el escenario en que se trabajará, y las condiciones reales de la cámara gamma con que se llevará a cabo el procedimiento.

Las conclusiones a las que se arribó pueden ser generalizadas afirmando que la simulación es indispensable para conocer las limitaciones y las posibilidades de la cámara gamma y los accesorios con que se cuentan en servicios de Medicina Nuclear. El Físico Médico es, por su formación, un profesional idóneo para ocuparse de esta tarea.

Índice general

Contenidos

1.Introducción e importancia del tema	5
1.1. La Medicina Nuclear en la actualidad	5
1.2. El equipamiento más utilizado en MN diagnóstica: la cámara gamma	9
1.3. Radiofármacos para cámara gamma	11
1.4. Estudios SPECT de perfusión cerebral: el caso del ^{99m} Tc-ECD	12
1.5. Recomendaciones para la adquisición de un SPECT cerebral con ^{99m} Tc- ECD	17
1.5.1. Procedimiento pre-adquisición	18
1.5.2. Radiofármaco	18
1.5.3. Adquisición de imágenes	18
1.5.4. Procesamiento	19
1.5.5. Presentación de las imágenes	20
1.6. Simulación computacional de estudios SPECT	21
2. Objetivos	23
3. Materiales y metodología	24
3.1. Materiales	24
3.1.1. El programa SIMIND Monte Carlo como método de simulación de la cámara gamma	24
3.1.2. El fantoma Zubal como modelo antropomórfico del paciente	26
3.1.3. Los parámetros operacionales bajo estudio	28
3.2. Metodología	30
3.2.1. Configuración del fantoma con distintas distribuciones de actividad	31
3.2.2. Simulación de la cámara gamma con distintos colimadores y distancias detector- centro de rotación	33
3.2.3. Reconstrucción de la imagen con el programa smc2.castor	35

3.2.4. Post-procesado de la imagen (aplicación de filtros)	36
3.2.5. Contraste de las imágenes simuladas y filtradas	37
4. Resultados y discusión	40
4.1 Simulaciones de SPECT cerebrales normales y patológicos en distintas condiciones de operación: análisis cualitativo	40
4.1.1. Influencia del colimador y de la distancia detector-centro de rotación en la calidad de la imagen	40
4.1.2. Influencia del tiempo de espera post- administración en la calidad de la imagen	43
4.2. Simulaciones de SPECT cerebrales normales y patológicos en distintas condiciones de operación: cuantificación del contraste	46
4.3. Constatación espectral de los escenarios simulados	49
5. Conclusiones	52
Referencias bibliográficas	55
Agradecimientos	57

Capítulo 1. Introducción e importancia del tema

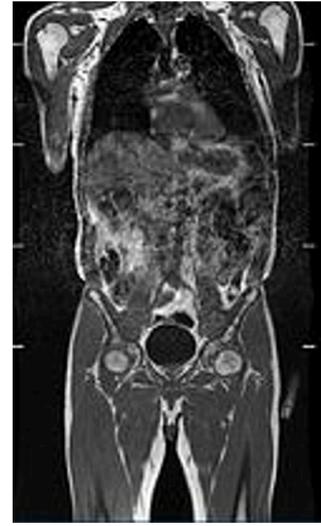
1.1. La Medicina Nuclear en la actualidad

Hace algunas décadas la medicina no contaba con muchos métodos que permitieran obtener imágenes del interior del organismo. A mediados del siglo XX sólo se contaba con la Radiología y la Medicina Nuclear (MN). El fundamento de esta última siempre ha sido la detección de la distribución de un radiofármaco (RF), y aquellas imágenes radioisotópicas primitivas, pese a su pobre resolución y sus incertezas, constituían la mayor información que se podía obtener sin recurrir a un procedimiento invasivo o la disección quirúrgica. En la actualidad han surgido otras técnicas imagenológicas como la Tomografía Axial Computada (TAC), la Resonancia Magnética Nuclear (RM) y la ecografía; técnicas que ofrecen una exquisita resolución y una precisión en los datos inimaginable años atrás. En la Fig, 1.1 se muestran, a modo de comparación, imágenes de TAC, MN y RM.

Tomografía Axial Computada (TAC)



Resonancia Magnética Nuclear (RM)

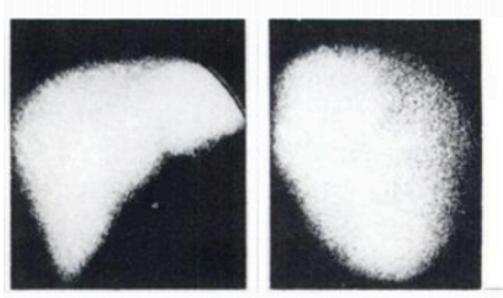


Centellograma (^{99m}Tc -MDP)

Figura 1.1: Imágenes TAC, de MN y RMN de la región del tronco y parte superior del miembro inferior.

Las imágenes de MN son imágenes radioisotópicas, es decir, son una representación de la distribución de la actividad que se detecta. En las imágenes de MN de antaño dicha representación era bastante lineal y se abordaban territorios del tamaño de un órgano. Si por ejemplo se administraba un RF que se concentraba en el hígado, se detectaba la actividad y se graficaba en una imagen que se consideraba “el hígado”. Si ese órgano era portador de un tumor, en esa porción no se detectaba radiactividad y se presumía la existencia de una formación patológica que reemplazaba al tejido normal (Fig. 1.2). Si se abordaba quirúrgicamente, se podía comprobar si la impresión diagnóstica era acertada y extirpar el tumor. En las imágenes de MN de antaño dicha representación era bastante lineal y se indagaban territorios del tamaño de un órgano. La “imagen” que graficaba la distribución de la radiactividad podía ser pobre en su aspecto y resolución, pero era descifrable y el hallazgo era comprobable.

Hígado normal



Hígado con lesión ocupante



Figura 1.2: Las imágenes de MN en los años 70 se utilizaban, por ejemplo, para predecir la existencia de un tumor en una región hipocaptante del hígado [Sta75]

De forma tradicional, las imágenes médicas que se obtienen con un propósito diagnóstico, se clasifican en estructurales (proveen información sobre el tamaño, la forma, la ubicación) y funcionales (aportan datos acerca de la actividad del territorio investigado). Si bien la distinción parece adecuada ha ido cayendo en desuso. Entre otras razones, porque esa característica de “estructural” o “funcional” no es algo inherente al método empleado, sino en todo caso, es el tipo de información que se requiere de una práctica. Años atrás, cuando fuera de las radiografías sólo existían las imágenes de MN, los datos que brindaba (que se le pedían) al método radioisotópico eran tanto estructurales como funcionales. Por ejemplo tras administrar radioyodo se obtenía un centellograma de la tiroides; y de ese estudio se extraían datos estructurales (forma, tamaño y posición de la glándula) y se obtenía información funcional (el porcentaje de yodo radiactivo que se concentraba en la glándula) que indicaba el grado de actividad (si era normal, hipo o hipertiroideo). O por otro lado, métodos que nacieron como estructurales como la TAC o la RM, en su enorme desarrollo, están brindando también excelente información sobre la función. Todo va

cambiando a medida que los métodos se desarrollan y que la tecnología avanza aceleradamente.

Sin embargo, la MN continúa vigente por sí misma y muchas veces como complemento indispensable de las otras técnicas antes mencionadas. Ocurre que en muchos casos, estos métodos capaces de describir formas, tamaños y densidades con tanta resolución, tienen a su vez limitaciones. Patologías degenerativas (como la enfermedad de Alzheimer) pueden no manifestar una alteración morfológica incluso en estadios avanzados de la enfermedad y con la TAC o la RM se obtendría una imagen del cerebro en la que no podría precisarse dicha patología (Fig. 1.3). Situación contraria, una estructura (como un ganglio) puede persistir afectada en su tamaño, forma y densidad, aún después de que un tratamiento de radioterapia o quimioterapia fue efectivo y la noxa ya no existe (para la TAC seguiría siendo una estructura patológica). En esos casos el método radioisotópico produciría imágenes que permitirían el diagnóstico correcto. Con los RF se obtienen imágenes que exceden el nivel morfológico, mostrando el comportamiento funcional de tejidos normales y patológicos.

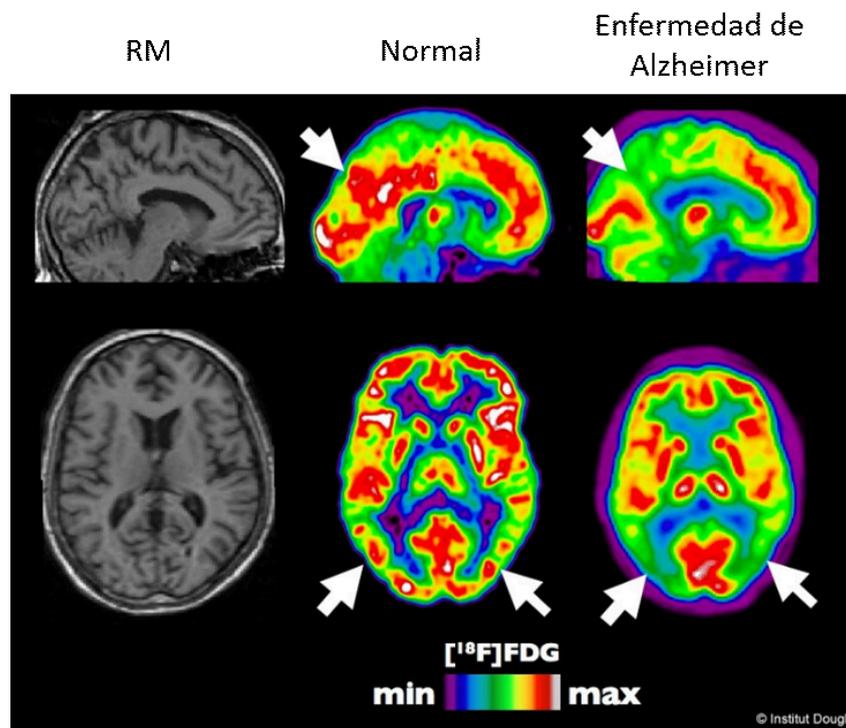


Figura 1.3: Las imágenes de MN (segunda y tercera columna) en la actualidad se utilizan, por ejemplo, para el diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer (con hallazgos RM normales tal como se muestra en la columna 1).

La MN desde su nacimiento emplea un método basado en la interacción con células vivas y las primeras imágenes obtenidas ya portaban información funcional. Con los nuevos radiocompuestos, se logra explorar incluso procesos bioquímicos y funciones biológicas ya que el RF interactúa *in vivo* con las moléculas del organismo. Y con las nuevas tecnologías de detección (Tomografía Computada por Emisión de Fotón Único -SPECT- y Tomografía por Emisión de Positrones -PET-), se obtienen datos provenientes de un nivel molecular, una dimensión que años atrás parecía inabordable. Esos datos provenientes de la profundidad de los procesos biológicos, se grafican en forma de imágenes dando un nuevo significado a la expresión “imagen molecular”, que reemplaza la denominación de “funcional” que se le asignaba anteriormente. Pero los niveles moleculares *in vivo* que la MN indaga hoy son dimensiones que no podrían ser “observadas” en una disección quirúrgica; ni siquiera se pueden visualizar con métodos que arrojan datos estructurales a niveles ultra pequeños como la TAC.

Vale aclarar que el término “imágenes moleculares” puede llevar a confusiones. El prestigio de que gozan las imágenes con respecto a otras formas de presentar la información conlleva la falacia de que las mismas son información objetiva, reflejo cabal del interior del organismo, y no datos sujetos a interpretación. Esto ocasiona dificultades a la hora de evaluar las imágenes para decidir si son aptas para efectuar un diagnóstico.

Y algo más que merece ser considerado. Cuando se obtiene una imagen radioisotópica, el médico que intentará extraer una conclusión diagnóstica de este estudio solamente *observa* la imagen. Se le “transparentan” los complejos procesos que han dado lugar a esa peculiar forma de presentar los datos. Obviamente el especialista está entrenado para interpretar las imágenes. Pero no pone en duda la validez de los datos representados en esa imagen. Considera, y no sin cierto grado de razón, que si el estudio fue adquirido acorde a lo que indican las sistemáticas comprobadas en la práctica clínica y si sus equipos han pasado los controles de calidad que exigen las normativas, el producto es “indudable” y lo que se percibe (“lo que se ve”) es lo que es. Y esto es tan así, que si ese profesional deseara indagar en los datos (los valores numéricos) que dieron lugar a esa representación, comprobar su validez estadística, evaluar sus posibles incertezas y limitaciones, el software del equipo le sería poco apto para el cometido.

1.2. El equipamiento más utilizado en MN diagnóstica: la cámara gamma

Un estudio diagnóstico basado en la detección de un RF administrado previamente a un paciente no se reduce a la mera detección. Si fuera así bastaría con utilizar un simple contador Geiger, que sin duda es capaz de detectar la radioactividad procedente del RF que está siendo emitida por el paciente (que funciona como una fuente no sellada). Se pretende obtener una representación lo más acabada posible de la distribución de la actividad (y del RF) dentro del organismo. Una de las posibles formas de lograrlo es empleando una cámara gamma.

La cámara gamma, o cámara de Anger, es un sistema de detección *in vivo* que permite obtener imágenes planares (imágenes planas, en dos dimensiones) que representan una proyección de la distribución de un RF emisor de radiación gamma previamente administrado a un paciente. La cámara gamma se compone esencialmente por un colimador, un cristal de centelleo (generalmente de INa:TI) y un arreglo de fototubos. Los equipos modernos se caracterizan por estar compuesto por cabezal(es), el "gantry" (una plataforma que soporta los cabezales detectores con sus colimadores y el sistema que les permite rotar) y un sistema informático, que usualmente se encuentra separado en estaciones de adquisición y de procesamiento. El conjunto de los componentes constituye un sistema integrado (Fig. 1.4).



Figura 1.4: Fotografía de una

cámara gamma de doble cabezal marca PICKER modelo Prism 2000XP.

En una síntesis extrema del concepto, la detección de un RF en la cámara gamma podría resumirse de la siguiente manera: la radiación emitida por el paciente interactúa con el cristal de centelleo; la interacción de la radiación electromagnética con el cristal tiene como resultado un fotón de luz visible; ese fotón atraviesa luego un fototubo (tubo fotomultiplicador) y en su paso se transforma en una señal de voltaje; esta señal será analizada, ampliada y digitalizada y se convertirá en un dato representativo de la actividad proveniente del paciente, que se situará en un pixel de la “matriz de adquisición”; en función de cómo quiera presentarse la información, ese dato de la matriz pasará a mostrarse como un punto de una imagen. Un dato que no puede soslayarse es que el paciente está emitiendo radiación electromagnética en todas las direcciones. Para que el cristal del equipo pueda dilucidar de dónde proviene la radiación que va a analizar y adjudicarla a una ubicación precisa, hay dos posibilidades. Una de ellas es colimar la radiación anteponiendo al cristal un colimador que solo permite pasar la radiación proveniente de determinado punto, en una determinada dirección. De esta forma, cada fotón detectado procede de la desintegración de cualquier zona del paciente que se encuentre en la línea marcada por esta dirección (así trabajan la cámara gamma y el SPECT). Esta manera de captar la procedencia mediante un colimador, paga el costo de bajar muchísimo la sensibilidad de la detección (no se emplea toda la información que el colimador desecha).

La adquisición “en modo SPECT” consiste en emplear la cámara gamma para realizar

una tomografía. Esto es, en lugar de restringirse a la información bidimensional que dan las proyecciones planares, se generan imágenes que contienen datos de la distribución de la radiactividad en las tres dimensiones. El SPECT se fundamenta en obtener muchas proyecciones en distintas posiciones angulares. Con todas estas proyecciones, se reconstruye cómo será la distribución 3-D de la actividad dentro del paciente. Los estudios que resultan son una imagen tomográfica. En muchos órganos, una imagen planar brinda información suficiente para lograr una impresión diagnóstica. En otros, como el corazón o el cerebro, es indispensable la realización de un estudio SPECT para poder extraer datos útiles de la distribución de un radiofármaco. Como se dice más arriba, durante la adquisición de imágenes radioisotópicas (planares o SPECT) el RF distribuido en el cuerpo del paciente emite fotones gamma de manera isotrópica; en principio son de interés los que se emiten dentro del ángulo sólido subtendido por la superficie del cabezal detector. Muchos de esos fotones interactúan con los distintos objetos del entorno a través de tres efectos: Compton, Rayleigh y fotoeléctrico. Para el rango de valores de energías de los fotones gamma vinculados al SPECT, la dispersión Compton es el efecto principal que ocurre en los tejidos, siendo el propio paciente el dispersor. El efecto fotoeléctrico principalmente ocurre en el cristal centellador, aunque la dispersión de fotones es posible. Cabe destacar que el colimador es el único objeto donde la dispersión Rayleigh tiene cierta relevancia aunque frente al efecto de dispersión Compton proveniente principalmente del cuerpo del paciente, su influencia resulta poco significativa.

1.3. Radiofármacos para cámara gamma

Un RF para cámara gamma consiste en la combinación de un ligando y un radioisótopo emisor gamma responsable de generar una señal detectable, preferentemente de energía entre 30 y 300 KeV. En los estudios de cámara gamma y SPECT en general se utilizan RF de ^{99m}Tc ($E_\gamma = 140 \text{ KeV}$), ^{131}I ($E_\gamma = 365 \text{ KeV}$) o, muy poco frecuentemente, ^{201}Tl ($E_\gamma = 71 \text{ KeV}$).

El procedimiento para generar imágenes requieren de la administración de una actividad trazadora (cantidad mínima) del RF, que tiende a acumularse por afinidad con una región " blanco", sin generar cambios fisiológicos notables en el paciente. Los RF

pueden acumularse en un órgano, un tejido, un evento metabólico o un territorio constituido por varios de los anteriores; a los que se denomina “espacio de distribución”. El “espacio de distribución” dependerá, entre otros factores, de la naturaleza química del RF y de la forma de administración (intravenosa, subdérmica, oral, inhalación, etc.); de allí que el mismo RF administrado oralmente, por vía intravenosa, subdérmica o por inhalación puede marcar espacios de distribución distintos.

1.4. Estudios SPECT de perfusión cerebral: el caso del ^{99m}Tc -ECD

Las características anatómicas y funcionales especiales que posee, hacen del cerebro un órgano único, sustancialmente diferente de los demás órganos del cuerpo humano. La mayor diferencia se encuentra en el sistema circulatorio, particularmente en la regulación de la perfusión y el metabolismo. El cerebro es el único órgano que no tiene reserva energética. La actividad neuronal depende de la continuidad del suministro de oxígeno y glucosa, que son provistos por el flujo sanguíneo cerebral. Esta dependencia directa y el particular mecanismo de autorregulación que tiene el cerebro para mantener constante el flujo sanguíneo son lo que se aprovecha en un estudio SPECT de perfusión.

Las diferentes alteraciones neuropsiquiátricas se manifiestan como alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral regional que son detectadas con el método radioisotópico. Ejemplificando, la hipofunción en determinadas áreas consecuencia de patologías neurodegenerativas se manifestará como disminución del flujo sanguíneo regional en esos territorios; o al contrario, en cuadros de psicosis puede promoverse una hiperactividad regional que se manifestará como un requerimiento aumentado del flujo.

El RF ^{99m}Tc -ECD es una herramienta útil para la evaluación del flujo sanguíneo cerebral regional (rCBF, en inglés). El ^{99m}Tc -ECD (Tc-L,L-etilcisteinatodimerico) está formado por un átomo de ^{99m}Tc que se encuentra pentacoordinado en un entorno de pirámide de base cuadrada (Fig. 1.5).

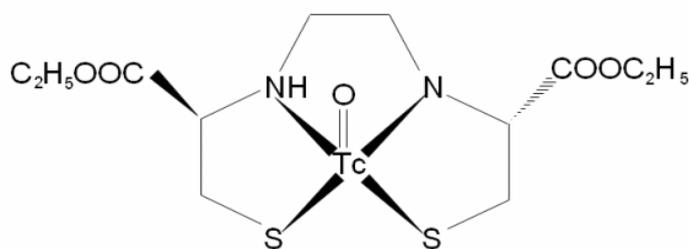


Figura 1.5 : Estructura química del RF ^{99m}Tc -ECD.

El ^{99m}Tc -ECD, de bajo peso molecular y eléctricamente neutro, atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) por difusión pasiva. Una vez dentro del encéfalo el RF es rápidamente hidrolizado, dando origen a complejos ácidos que quedan retenidos en el citosol celular y que prácticamente no se redistribuyen al torrente sanguíneo. De esta manera, la imagen SPECT que se obtiene luego de administrar el ^{99m}Tc -ECD debe ser entendida como una muestra de la irrigación sanguínea (perfusión) cerebral que corresponde al momento en que se inyectó el RF¹. El RF se fija especialmente a nivel de los somas neuronales siendo su captación en la sustancia gris mayor que la observada en la sustancia blanca (cabe aclarar que si bien existen cuerpos neuronales en todas las porciones del encéfalo, los SPECT realizados con ^{99m}Tc -ECD revelan la localización de la marca radiactiva en las regiones del encéfalo donde se concentran mayor números de neuronas). La fracción del RF que no atraviesa la BHE y continua en la circulación sanguínea es eliminada rápidamente del cuerpo por los riñones. En la Tabla 1 se resumen las características farmacocinéticas del ^{99m}Tc -ECD [Cat01].

Tabla 1.1 : Farmacocinética del ^{99m}Tc -ECD para un SPECT de perfusión cerebral

Parámetro	^{99m}Tc -ECD
-----------	------------------------

¹ El ^{99m}Tc -ECD se administra por vía endovenosa en rigurosas condiciones ambientales (oscuridad, ausencia de ruidos) para evitar la activación de regiones del cerebro relacionadas con los sentidos de la vista y del oído. El incumplimiento de estas indicaciones deriva en la biodistribución alterada del radiocompuesto y el posible enmascaramiento de las alteraciones propias de las patologías bajo estudio.

Pico de actividad cerebral	2 min
% que atraviesa BHE	4 % - 7 %
<i>Clearance</i> (cerebro)	12% -14 % en la primer hora; luego 6%/h
Excreción (% a 48 hs post-administración)	15% Hígado - Intestino
Relación sust gris- sust blanca	4:1
Distribución en otros órganos	75% Riñones/ Vejiga/ Vesícula
Tiempo de adquisición	hasta 2 h post- inyección

La captación del ^{99m}Tc -ECD en un cerebro "normal" (o que no presenta signos de una patología presumible) es virtualmente simétrica en ambos hemisferios. con una pequeñísima diferencia de captación (menor al 5 %) entre ambos lados. Para la correcta interpretación de un estudio ^{99m}Tc -ECD-SPECT los patrones normales de distribución deben ser interpretados en función del rango etario y las condiciones ambientales de inyección. Los estudios ^{99m}Tc -ECD-SPECT "normales" muestran mayor actividad en el cerebelo, luego en la región occipital seguida de los lóbulos frontal y temporal y finalmente, el lóbulo parietal. La sustancia blanca se observa menos perfundida y los ventrículos laterales se observan como áreas frías (Fig. 1.6). En esta figura se exponen algunos cortes transversales del cerebro de un individuo sano. Del SPECT de cerebro se obtienen alrededor de 40 cortes transversales donde están contenidas todas las estructuras del órgano. Dado que los cortes son creados con el menor espesor posible, una estructura nunca está contenida en un solo corte. Lo que muestra la figura como "parietal" o "temporal" o "frontal" es solo una mínima porción de estos lóbulos; se ejemplifica con los mismos cortes del cerebro de un individuo sano en los que luego se mostrarán los hallazgos patológicos de la simulación.

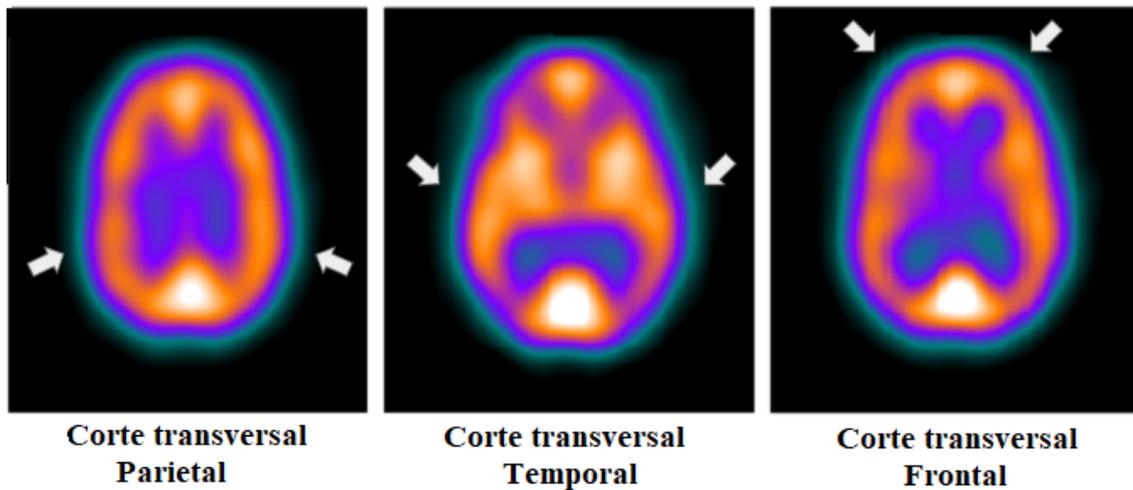


Figura 1.6 : Imagen ^{99m}Tc ECD- SPECT obtenida del cerebro de un individuo sano. Se muestran cortes transversales de los lóbulos Parietales, Temporales y Frontales en los que se observan áreas parciales de los lóbulos parietal, frontal y temporal.

La habilidad del ^{99m}Tc -ECD-SPECT para registrar variaciones del rCBF permite detectar diversas afecciones del Sistema Nervioso Central (SNC) y también realizar investigaciones sensoriales, motoras y de actividades cognitivas (estudios de neuroactivación). Las distintas patologías se presentan con diferentes patrones de biodistribución de la marca radiactiva dependiendo del grado de captación del trazador.

Las imágenes de un SPECT de cerebro tienen un particular valor en el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas, las cuales pueden ser sospechadas o detectadas con este método radioisotópico más precozmente que con otros estudios, tal cual se mencionó en la sección 1.1. Las presunciones de este trabajo se focalizan y ejemplifican con dos patologías en particular: la enfermedad de Alzheimer y la Depresión Mayor. Se eligieron estas dos, entre las numerosas patologías neuropsiquiátricas que se estudian con este método, porque son relativamente frecuentes y porque los “patrones” de la distribución de la marca radiactiva son bastante patognomónicos y diferenciables de otras enfermedades. Más aún, dado que se considera que el método nuclear anticipa mucho en la detección al resto de las técnicas diagnósticas, es factible que en estos casos con un SPECT de cerebro considerado “compatible con la normalidad” o que “no revela patología” se descarte por el momento estas patologías. Es clara y evidente entonces la importancia y trascendencia clínica de estas prácticas.

Las patologías previamente mencionadas implican una disminución de la función en determinadas áreas del cerebro; esa hipofunción promueve una disminución del requerimiento sanguíneo en esas zonas involucradas. El abordaje desde la MN consiste en el empleo de RF que normalmente se distribuyen de manera uniforme en todos los territorios cerebrales a los que el flujo sanguíneo abastece normalmente. Las áreas patológicas se manifiestan como territorios hipocaptantes consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo cerebral regional. Concretamente en las patologías abordadas, la hipocaptación se ubica en forma bastante simétrica en áreas específicas de ambos hemisferios (Tabla 1.2).

Tabla 1.2: Hallazgos visualizables en un SPECT de ^{99m}Tc-ECD que habilitan la presunción diagnóstica de la enfermedad de Alzheimer y la Depresión Mayor.

Patología	Patrón patognomónico del SPECT cerebral
Depresión Mayor	Hipocaptación en: - área pre-frontal orbitaria bilateral
Enfermedad de Alzheimer	- Hipocaptación en: - área pre-frontal orbitaria bilateral

En la enfermedad de Alzheimer, la hipocaptación es biparietal y/o bitemporal (Fig. 1.7). En los cuadros de Depresión Mayor (Fig. 1.8), la hipofunción involucra el área frontal anterior de ambos hemisferios. Estos patrones, muy sencillos de observar, sirven por un lado para descartar o para dar una fuerte y precoz presunción de la existencia de esas patologías, y además para diferenciarlas con relativa facilidad de otras enfermedades cerebrales, que involucran otro tratamiento y diferente pronóstico (demencias seniles, demencias vasculares, vasculitis).

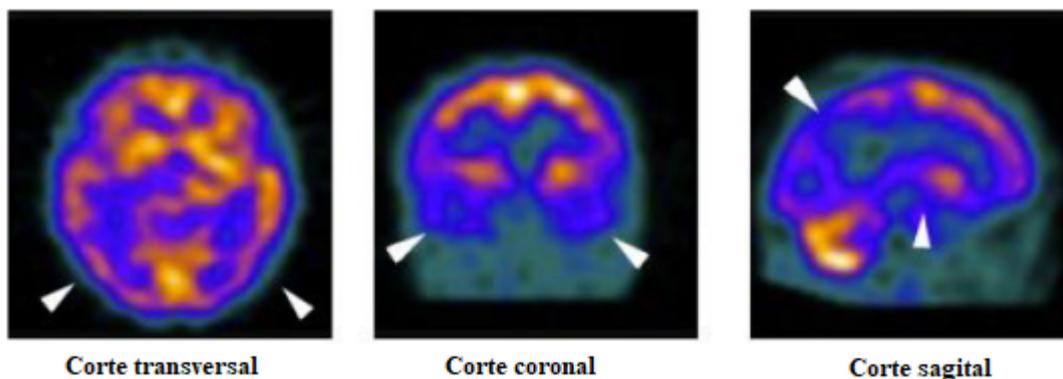


Figura 1.7 : Imagen ^{99m}Tc ECD- SPECT obtenida del cerebro de un paciente con Enfermedad del Alzheimer en cortes transversal, coronal y sagital. Las flechas indican hipoflujo (hipofunción) biparietal y bitemporal simétrico.

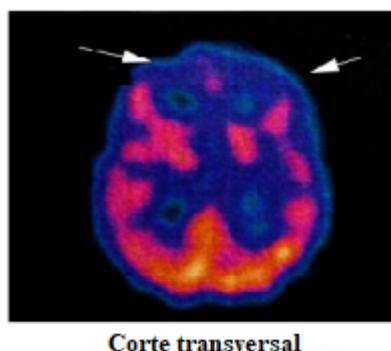


Figura 1.8 : Imagen ^{99m}Tc ECD- SPECT obtenida del cerebro de un paciente que presenta una Depresión Mayor en corte transversal. Las flechas indican hipoflujo (hipofunción) pre-Frontal bilateral.

1.5. Recomendaciones para la adquisición de un SPECT cerebral con ^{99m}Tc - ECD

Las “sistemáticas” son pautas consensuadas y recomendaciones de cómo debe concretarse una buena práctica médica. Las que merecen más confianza son las sistemáticas emanadas de sociedades académicas y científicas, publicadas en revistas internacionales reconocidas. Los procedimientos propuestos en las sistemáticas están avalados por miles de estudios analizados, y actuar conforme a ellos aumenta las posibilidades de lograr un estudio útil para efectuar un diagnóstico. A continuación se resumen las recomendaciones de las sistemáticas [Oie08, Jun09, Kap09] referentes a la indicación, preparación, realización, interpretación e informe de los SPECT con ^{99m}Tc -ECD:

1.5.1. Procedimiento pre-adquisición

Se debe instruir al paciente para que evite el consumo, durante las 24 horas previas al estudio, de cafeína, alcohol o alguna otra sustancia que posea un efecto conocido o probable sobre el flujo sanguíneo cerebral.

Se debe lograr un adecuado ambiente en el momento de la inyección y durante el período de captación cerebral del RF, ya que en los estudios de perfusión cerebral con ^{99m}Tc -ECD deben prevenirse y evitarse los cambios de rCBF; de allí que los estímulos sensoriales y cognitivos deben mantenerse a un nivel mínimo:

- El paciente debe estar cómodamente sentado o acostado en un lugar con mínimos estímulos visuales y auditivos, absteniéndose de hablar o leer. No se recomienda la oclusión ocular, aunque ésta puede realizarse si se prefiere, siempre y cuando se mantenga un criterio constante.
- Colocar una vía endovenosa al menos 10 minutos antes de la inyección del RF, permitiendo una buena adaptación del paciente.
- Las condiciones mencionadas deben mantenerse desde los 10 minutos previos hasta los 10 minutos posteriores a la inyección.

1.5.2. Radiofármaco

- El ^{99m}Tc -ECD no debe ser inyectado antes de los 30 minutos ni después de 6 horas de la reconstitución del liofilizado (forma en que se provee el fármaco)
- No usar ^{99m}Tc de un generador que no se haya eluído en las 24 h previas.
- Actividad promedio: 30 mCi (1110 MBq)
- Lapso inyección-adquisición: mínimo de 2 minutos (óptimo =45 minutos)

1.5.3. Adquisición de imágenes

El proceso de adquisición requiere de la selección de ciertos parámetros que impactan en la calidad de la imagen y con los cuales se pretende lograr con un tiempo de adquisición mínimo.

- Tamaño de matriz de adquisición y zoom: Se considera óptimo emplear una matriz de 128x128 o bien una de 64x64 con magnificación o zoom.
- Radio de rotación y tipo de órbita: Se recomienda el uso del menor radio de

rotación posible, de preferencia no mayor de 15 cm. El radio de rotación se ajusta para que la cámara no tome contacto con la superficie del paciente o la camilla. Debe ser el menor posible ya que el aumento de la distancia fuente-detector produce pérdida de resolución. En las órbitas circulares la distancia es mayor en las proyecciones anterior y posterior. Para evitar este problema, se desarrollaron sistemas que utilizan una órbita elíptica o sistemas de auto-contorno, que mejoran la resolución y la uniformidad de los cortes tomográficos.

- Cantidad de cuentas: Lo óptimo es adquirir el mayor número posible de modo de mejorar la estadística de la medida y la calidad de la imagen. El número total de cuentas del estudio (sumando las adquiridas en todas las proyecciones) no debería ser inferior a 5 millones².
- Número de proyecciones: El número de pasos depende del tamaño del detector y habitualmente se adquieren entre 60 o 64 pasos.
- Tiempo de adquisición por proyecciones: El tiempo por paso varía entre 15 y 40 segundos, dependiendo de la tasa de conteo.
- Tipo de colimador: Para la adquisición de estudios cerebrales se requiere usar el colimador de mayor resolución disponible, óptimamente de ultra-alta resolución de orificios paralelos.

1.5.4. Procesamiento

- Método de reconstrucción: Dependiendo del software disponible y las preferencias del usuario, la reconstrucción de las imágenes puede realizarse por retroproyección filtrada o por métodos iterativos³.
- Límite de reconstrucción y espesor de corte: Reconstruir el cerebro completo cuidando de no excluir el cerebelo o el vertex. Reconstruir los cortes con espesor de un píxel.

² La forma más practicable de constatar la validez de una imagen nuclear es comprobar su valor estadístico; elementalmente comprobar que se hayan adquirido el mínimo de cuentas necesarias para detectar en forma fehaciente la distribución de actividad. No es esta la contribución que se propone este TD; esa tarea debería ser complemento obvio de todo estudio en MN y es asequible con cualquier equipo actual.

³ En nuestro caso se optó por la técnica iterativa mediante el algoritmo de optimización iterativa MLEM.

- Corrección por atenuación: Es indispensable realizar en todos los casos corrección de la atenuación. Como mínimo empleando el método de Chang. Es decir, si no se cuenta con un equipo versátil idóneo para efectuar la corrección con una fuente externa (SPECT-CT), usar Chang, con coeficiente de atenuación entre 0,10 a 0,11 cm^{-1} .

1.5.5. Presentación de las imágenes

La forma habitual de presentación del estudio tras la reconstrucción es mediante cortes transversales, coronales y sagitales, en una misma pantalla. Por cierto, los cortes que verdaderamente se reconstruyen a partir de las proyecciones originales adquiridas, son únicamente cortes transversales. Si el espesor de estos es lo suficientemente pequeño, puede a partir de esos voxels, generarse vistas (cortes) de los planos sagital y coronal.

En el caso particular de las imágenes cerebrales es necesario asegurarse que los cortes transversales, sean paralelos a la línea orbitomeatal del paciente; si no coincidieran con esa línea, hay que “re-orientarlos” para que queden en ese mismo plano y luego, a partir de esos cortes transversales reorientados generar los nuevos cortes sagitales y coronales. La presentación de los cortes transversales paralelos a la línea orbitomeatal es simplemente una forma universalmente estandarizada; hace comparables los estudios entre sí o con los atlas. Es crucial el posicionamiento del paciente. Si es posible colocar debidamente al paciente, con el mentón inclinado hacia abajo, es probable que los cortes ya queden “bien orientados” en la misma adquisición y la reorientación no es necesaria. Es recomendable no modificar demasiado las orientaciones originales debido a las interpolaciones necesarias para el reposicionamiento.

Respecto a la elección de la escala utilizada en las imágenes (ya sea una escala de grises o en una escala de color⁴), su diseño debe permitir una buena visualización de los distintos tejidos así como de las posibles lesiones sin necesidad de una manipulación excesiva de las imágenes.

⁴ La escala de colores que se utiliza en todas las imágenes de este TD es la más común en los Servicios de MN. Consta de 8 o 16 colores, que son representativas de la distribución de la radiactividad del territorio explorado siendo los colores mas fríos, (azul) o su ausencia (negro) los que denotan menos “cuentas” y los colores mas cálidos, (hasta llegar al blanco) los que representan las áreas mas “calientes”.

1.6. Simulación computacional de estudios SPECT

La adquisición de imágenes en una cámara gamma puede ser simulada computacionalmente utilizando métodos basados en Montecarlo [Lju15], con la posibilidad de modelar distintos parámetros de operación del equipo. El código SIMIND MC permite simular el proceso de adquisición de las sucesivas proyecciones en torno a un fantoma virtual a través del cabezal detector con la técnica SPECT. La estadística vinculada al número de eventos detectados simulados por MC (“cuentas”) están normalizados por defecto a un tiempo de adquisición de un segundo para cada proyección.

Cabe formular un par de apreciaciones sobre lo que implican las diferencias entre simular el comportamiento de un equipo de MN y realizar las mismas comprobaciones en una cámara gamma real. Algunas de esas diferencias, son precisamente grandes ventajas de modelar el comportamiento en una computadora; se puede repetir el procedimiento cuantas veces se requiera; no hay limitaciones de dosis ni peligros de radio exposición; es factible comprobar “por separado” los espectros; entre otras ventajas.

Sin embargo, al simular el comportamiento de una cámara gamma hay fenómenos que (por lo menos en el entorno elegido para este trabajo) no pueden simularse. Por ejemplo, el llamado “tiempo muerto” del equipo. Esto es la habilidad que tiene un sistema para distinguir temporalmente dos pulsos de información (dos fotones) es decir, para procesar cada pulso de forma individual. Si bien el tiempo muerto es particularmente evidente en altas tasas de conteo, existe e influye en la performance del equipo aún trabajando con una bajísima actividad. Pese a que es muy fácil de corroborar y calcular su valor en un equipo real, son muchos los factores de los que depende, como para intentar simularlos con exactitud en nuestro modelo. Pero en lo que se quiere hacer hincapié es que ello no va en desmedro de los cálculos y las observaciones sobre el deterioro de la capacidad de detección que se muestran en este trabajo. Al contrario, en un equipo real habrá aún más déficit que los que se corroboran con la simulación, pues se agrega el factor del tiempo muerto.

La simulación de un estudio SPECT utilizando el código SIMIND implica definir

- 1- un modelo teórico de formación de la imagen (fácilmente accesible en el código),
- 2- un modelo 3-D de distribución de la fuente radiactiva en un fantoma antropomórfico computacional (que emulará la distribución del RF en el paciente) y
- 3- parámetros técnicos de operación de la cámara gamma emulada para dicha adquisición.

De esta manera se generan a partir del programa SIMIND MC un conjunto de imágenes planas creadas por fotones emitidos por radioisótopos distribuidos en el interior del fantoma virtual (antropomórfico en nuestro caso). Dada su naturaleza, SIMIND solamente crea proyecciones pero no incluye ni admite ningún software de reconstrucción tomográfica. Por esta razón en las últimas versiones del programa SIMIND se le ha sumado un programa secundario (smc2castor) que convierte las proyecciones de salida en un archivo compatible con la plataforma CASTOR⁵, facilitando el manejo de archivos *interfile*.

Las imágenes SPECT obtenidas por simulación utilizando el programa SIMIND MC son indistinguibles de las que arroja un estudio de un paciente real y además permiten realizar cálculos numéricos, indagaciones estadísticas y consideración de las incertezas de los resultados, en escenarios inaccesibles de lograr en la realidad cotidiana.

El objetivo general de este Trabajo de Diploma no es verificar la incuestionable capacidad de la simulación con MC para recrear un patrón de distribución de la actividad, sino revelar cómo el mismo patrón de distribución que debería servir para diagnosticar una patología, puede desdibujarse y hasta desaparecer según las condiciones en que se adquiere el estudio, haciendo imposible el diagnóstico correcto.

⁵ CASTOR es un software libre para la reconstrucción de imágenes tomográficas. CASTOR no es un software que forme parte de las suite de simulación. Es un software comprobado y validado para la reconstrucción tomográfica, apropiado tanto para proyecciones obtenidas en un estudio clínico como, en este caso, que sean producto de una simulación

Capítulo 2. Objetivos

El objetivo general de este trabajo es evaluar la validez de los estudios que se obtienen en medicina nuclear a través de simulaciones computacionales. En particular se estudiará el alcance de los estudios SPECT cerebrales con el radiofármaco ^{99m}Tc -ECD para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer y la Depresión Mayor.

En el lugar del cerebro habrá un fantoma antropomórfico virtual y se simulará la adquisición del estudio mediante un programa que reproduzca el comportamiento de una cámara gamma con capacidad SPECT. Entre las ventajas que ofrece la simulación se cuentan la certidumbre de conocer la distribución “real” que deberíamos detectar (pues la determina el operador que configura el fantoma) y la posibilidad de repetir “el estudio” cuántas veces se desee y en las condiciones que se decida (por extremas que fueran).

Los objetivos específicos incluyen:

1- Simular imágenes SPECT cerebrales utilizando:

- a- el programa SIMIND MC para reproducir una cámara de centelleo con capacidad SPECT de uso clínico,
- b- un fantoma antropomórfico con una cierta distribución de actividad (cerebro normal, enfermedad de Alzheimer y Depresión Mayor) para reproducir un paciente al que se le ha administrado un RF y
- c- distintas condiciones de operación (colimador, distancia detector/ centro de rotación y tiempos de adquisición) que se encuentran dentro de las sistemáticas de las buenas prácticas de trabajo.

2- Analizar la capacidad de las imágenes SPECT cerebrales en las distintas condiciones de trabajo para detectar (o no) la normalidad o la alteración de la distribución de la marca radiactiva en las condiciones estudiadas.

La hipótesis de trabajo es que de los estudios SPECT cerebrales de perfusión que se efectúan en nuestro medio emergen imágenes que, sujetas a la interpretación visual, dan como resultado estudios de MN que no reflejan necesariamente la condición de perfusión cerebral de los pacientes.

Capítulo 3. Materiales y metodología

3.1 Materiales

3.1.1 El programa SIMIND Monte Carlo como método de simulación de la cámara gamma

El programa SIMIND Montecarlo se basa en el uso de números aleatorios de distribución uniforme para simular el proceso de transporte de radiación. En este TD se simulará el transporte de fotones emitidos a partir de una distribución de actividad simulada en un fantoma en su camino hacia el cristal de centelleo de la cámara gamma. Esta estrategia de trabajo permite investigar el efecto sobre la imagen de parámetros que no serían accesibles en una adquisición real, tal como el número de interacciones del fotón por dispersión, los ángulos de dispersión de los fotones y la información que deriva de ellos.

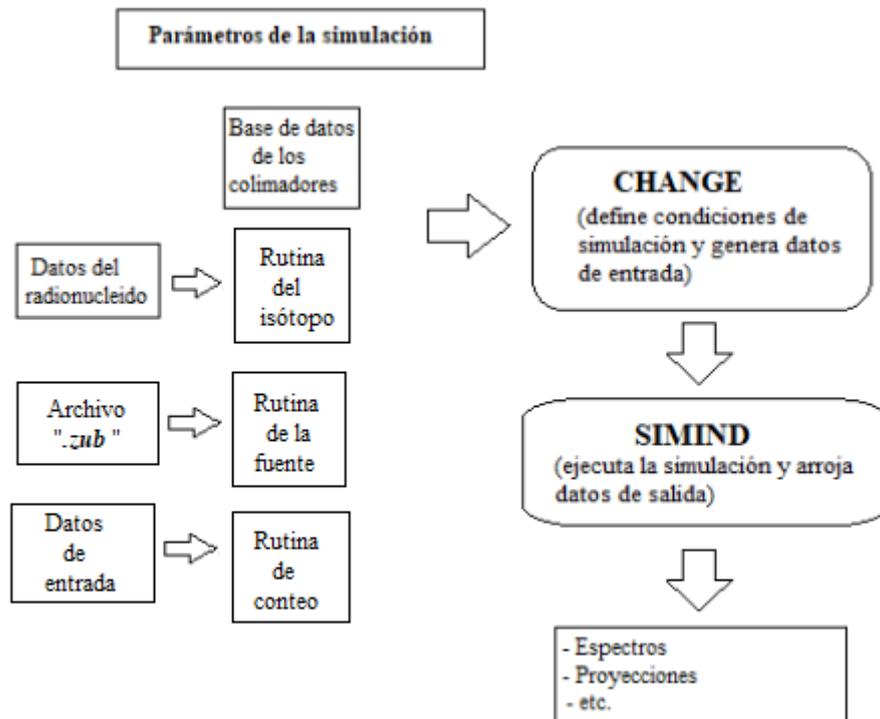


Figura 3.1 : Diagrama de bloques que muestra las distintas etapas de la simulación utilizando el código SIMIND.

El código SIMIND consiste de dos programas principales: 1) CHANGE que permite definir las condiciones de simulación y además genera los datos de entrada al sistema, que luego se van a guardar en un archivo de extensión *.smc* y 2) SIMIND que lee los archivos de entrada y los ejecuta. La simulación se lleva a cabo en SIMIND y devuelve los resultados calculados como espectros, imágenes en formato *interfile*, mapa de densidades, etc. En la Fig. 3.1 se esquematiza la entrada y salida de archivos usados y creados por SIMIND.

El programa CHANGE contiene más de 120 ítems, campos o apartados que deben ser definidos para poder configurar las propiedades y atributos del equipo que se desea simular. De esos campos, una vez definidos, muchos permanecerán sin cambios pues son características permanentes del equipo (por ejemplo el tamaño del detector). Otros ítems variarán muy frecuentemente pues definen condiciones de trabajo. Simplemente como ejemplo, se muestra la ventana principal de CHANGE, que contiene 15 campos a definir; allí destacan por su importancia los campos 13 y 14, donde se declaran los mapas de densidades y de fuente. El primero hace referencia al archivo que SIMIND utiliza para construir el mapa de densidades del fantoma elegido. El campo 14 asigna actividades a los distintos órganos o regiones del fantoma. La Fig. 3.2 muestra esa página principal del programa CHANGE.

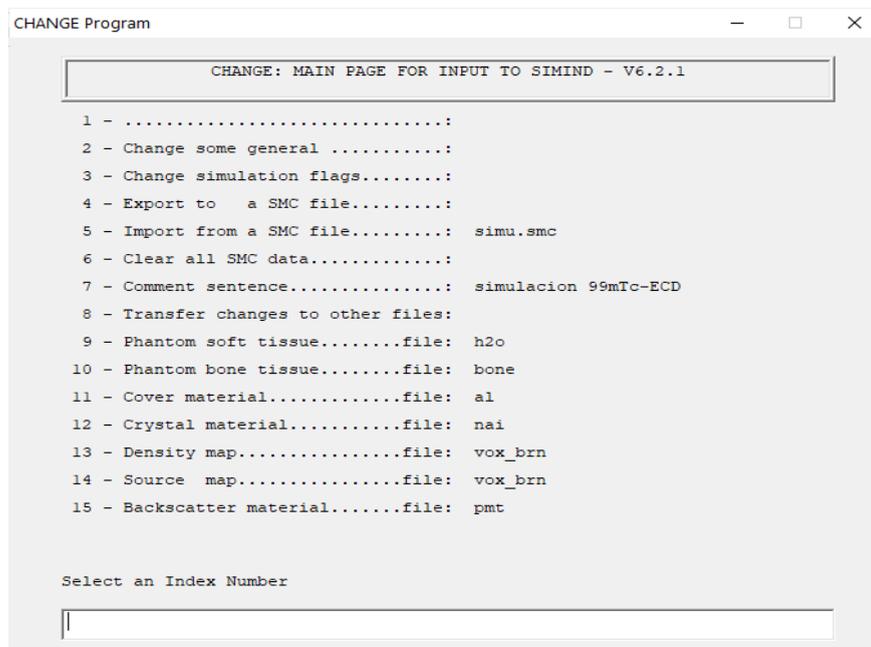


Figura 3.2: La página principal del programa CHANGE permite el ingreso de parámetros de simulación, organizados por menús, al programa SIMIND.

3.1.2. El fantoma Zubal como modelo antropomórfico del paciente

Los fantomas antropomórficos voxelizados son un arreglo 3-D de voxeles que modelan la anatomía humana. Estos fantomas se generan a partir de la “segmentación”⁶ y posterior reconstrucción tomográfica de imágenes anatómicas de alta resolución (TAC, RM) de seres humanos.

En este trabajo de Diploma se eligió como modelo del paciente un fantoma antropomórfico virtual desarrollado por Zubal en 1994 [Zub94]. La cabeza del fantoma Zubal está segmentada en 62 estructuras diferentes. Este fantoma se construyó por segmentación de 124 cortes transversales de imágenes de RM, correspondiente a la cabeza de un adulto de sexo masculino. En la Fig. 3.3 se muestran cortes transversales a distintas alturas del fantoma de cabeza Zubal.

El fantoma Zubal se encuentra almacenado en un archivo de extensión *.dat* (*vox_brn*) cuyo formato es compatible con los datos de entrada del programa CHANGE. El listado de los órganos del fantoma Zubal, su código y sus correspondientes densidades así como las concentraciones de actividad relativa están dadas en el archivo *.zub* (Fig. 3.4). Si bien el fantoma Zubal permite modificar la densidad y actividad relativa en las distintas estructuras anatómicas, en este trabajo sólo se modificará la actividad⁷, (su distribución relativa) y se configurará así el fantoma que se desea simular.

⁶ El procedimiento de segmentación consiste en asignarle a cada voxel (o elemento de volumen) de la imagen una identidad, es decir, a cada voxel se atribuye un índice que se corresponde con un determinado órgano o estructura anatómica.

⁷ El parámetro “densidad”, atañe al valor que se desprende de la TAC o RM en que se basa el fantoma antropomórfico, y justamente expone el valor de densidad de cada una de las estructuras. En las simulaciones de este TD, dicho valor, sin modificar, se utilizará para el cálculo de la atenuación que los mismos tejidos ocasionan en la detección y poder corregirla.

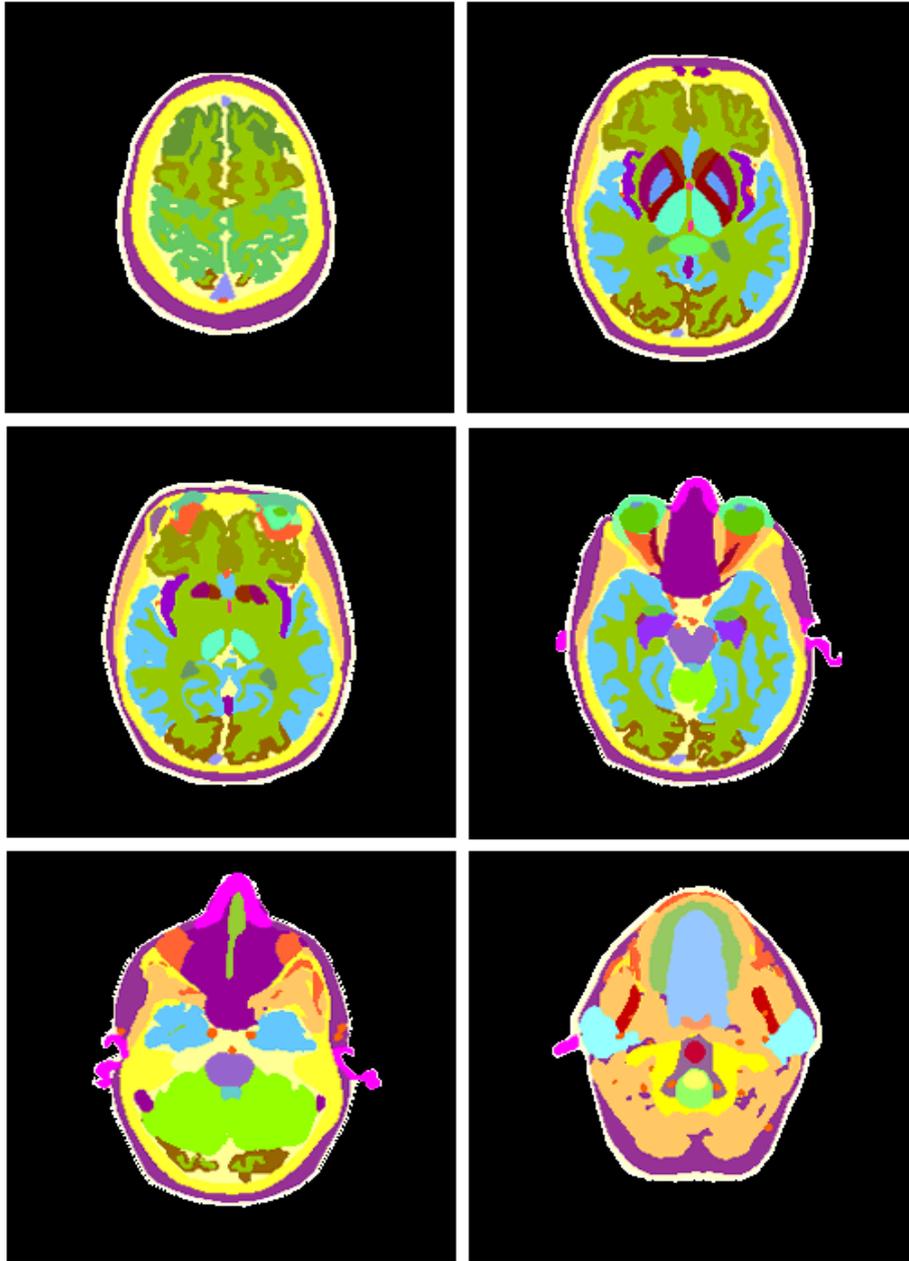


Figura 3.3: Cortes transversales a distintas alturas del fantoma antropomórfico de cabeza desarrollado por Zubal *et al.*

simu.zub: Bloc de notas			
Archivo	Edición	Formato	Ver Ayuda
= Code Section 2 vox_brn phantom			
outside phantom	0	0	0
skin	1	1040	0
brain	2	1040	8
spinal cord	3	1040	0
skull	4	1220	0
spine	5	1220	0
dens of axis	70	1220	0
jaw bone	71	1220	0
parotid gland	72	1040	0
skeletal muscle	9	1040	0
lacrimal glands	74	1040	0
spinal canal	75	1040	0
hard palate	76	1220	0
cerebellum	77	1040	8
tongue	78	1040	0
pharynx	15	1040	0
esophagus	16	1040	0
horn of mandible	81	1220	0
nasal septum	82	600	0
white matter	83	1040	2
superior sagittal sinus	84	1040	0
medulla oblongota	85	1040	2
fat	22	1040	0
blood pool	23	1040	0.5
artificial lesion	88	1040	0
frontal lobes	89	1040	8
bone marrow	26	1040	0
pons	91	1040	0
third ventricle	92	1040	0
trachea	29	1040	0
cartilage	30	1040	0
occipital lobes	95	1040	8
hippocampus	96	1040	8
pituitary gland	97	1040	8
cerebral fluid	98	1040	0
uncus(ear bones)	99	1220	0
turbinates	100	600	0
caudate nucleus	101	1040	8
zygoma	102	1220	0
insula cortex	103	1040	8
sinuses/mouth cavity	104	600	0
putamen	105	1040	8
optic nerve	106	1040	0
internal capsul	107	1040	8
septum pellucidum	108	1040	2
thalamus	109	1040	8
eyeball	110	1040	0
corpus collosum	111	1040	2
special region frontlobe	112	1040	8
cerebral falx	113	1040	0
temporal lobes	114	1040	8
fourth ventricle	115	1040	0
frontal portion eyes	116	1040	0
parietal lobes	117	1040	8
amygdala	118	1040	8
eye	119	1040	0
globus pallidus	120	1040	8
lens	121	1040	0
cerebral aquaduct	122	1040	0
lateral ventricles	123	1040	0
prefrontal lobes	124	1040	8
teeth	125	2220	0
lesion	63	1040	0

Figura 3.4: Detalle del contenido del archivo *simu.zub*. La primera columna asigna un código de identificación del órgano y/o estructura anatómica. La segunda columna contiene los valores de densidad y la tercera columna es un valor de concentración de actividad relativa para cada órgano.

3.1.3. Los parámetros operacionales bajo estudio

Los parámetros de operación de la cámara gamma sobre los que se hará hincapié son el tipo de colimador, la distancia del detector al centro de rotación y el tiempo que transcurre desde la administración del RF hasta que se adquiere el estudio.

- *Tipo de colimador:*

El tipo de colimador empleado, de acuerdo a las normativas, debe ser “el de mejor resolución con que cuente el servicio”. En los servicios de nuestro medio, siempre se cuenta con el denominado “colimador de propósitos generales” (LEAP por la sigla en inglés). Este colimador, apto para cualquier práctica, equilibra sensibilidad y resolución. Es factible hacer estudios generales, sabiendo que la resolución no es la óptima. El otro colimador disponible, aunque no en todos los centros de MN cuentan con él, es el de “alta resolución” (LEHR por la sigla en inglés). Su resolución es muy superior a la

anterior. Por último existen los de “ultra alta resolución”, que sólo pueden encontrarse en contados servicios.

De acuerdo a la normativa, en una situación típica de un Servicio de MN que cuente tanto con colimadores LEAP y LEHR debería emplearse el colimador LEHR. Sin embargo, lo más frecuente es que las imágenes SPECT cerebrales se realicen utilizando el colimador LEAP debido a que muchos Servicios tienen un solo colimador LEHR (por el costo) que se utiliza para realizar SPECT con órbitas de 180° que se cubren con un solo cabezal (como los SPECT cardíacos) pero no en el cerebro. Se trabaja entonces “dentro de la sistemática” pero de manera subóptima.

- *Distancia del detector al centro de rotación:*

De acuerdo a la normativa la distancia del detector al centro de rotación (es decir, la distancia desde el cabezal de la cámara hasta el paciente) debe ser “ la menor distancia posible, siendo la óptima de 16 cm”. El inconveniente es que esa distancia es sólo asequible en equipos “dedicados”. Esto es, en cámaras diseñadas para realizar este tipo de estudio tan especial. Los equipos que existen en la enorme mayoría de los Servicios de MN, están diseñados para ser aptos para “todo terreno”. Esto implica cabezales grandes, capaces de recorrer todo el cuerpo. Al hacer girar los cabezales alrededor del cerebro para adquirir el SPECT, la presencia de los hombros impide acercar más el cabezal a la cabeza, lo que resulta en que una distancia muy habitual es de 25 cm. Se sigue estando “dentro de las normas aprobadas” pero se siguen sumando eventuales inexactitudes.

- *Tiempo de espera hasta adquirir el estudio:*

La tercera instrucción a considerar es el tiempo que debe transcurrir entre que se administra el RF y se adquiere el estudio. Todos los RF empleados en MN pueden ser visualizados dentro de una “ventana temporal” en que brindarán una información útil. La ventana temporal tiene un tiempo mínimo (que tarda el RF en distribuirse en el territorio a indagar) y un tiempo máximo en que el RF se va desintegrando o sufre algún tipo de “redistribución” dentro del organismo.

El RF usado con mayor frecuencia en los SPECT de cerebro es el ^{99m}Tc-ECD. Está comprobado que a escasos minutos de inyectado ya está “marcando” el cerebro y

permanecerá así durante muchas horas (presenta una mínima redistribución). Esta característica, tan deseable y cómoda, promueve que la normativa diga que el SPECT cerebral con ^{99m}Tc -ECD “puede adquirirse desde los 10 minutos luego de la inyección hasta pasadas varias horas” (demasiadas horas harían que la mera desintegración del radioisótopo dificulte la adquisición). Cuando el estudio se hace muy temprano (digamos a los 10 minutos de inyectado) es totalmente cierto que la distribución de la radiactividad en el cerebro es la “definitiva”. Pero en los primeros momentos y por varios minutos aún persiste en el pool sanguíneo una muy buena parte de la actividad administrada que, aunque ya no se incorporará al cerebro, promoverá una disminución de la capacidad diagnóstica (mayormente se altera el contraste y la posibilidad de visualizar variaciones anormales en la distribución). Por ello, se puede asumir que un tiempo óptimo de adquisición puede ser a los 45 minutos [Jun09, Oie08].

La adquisición de los SPECT cerebrales lo más pronto posible es una práctica común. A veces para evitarle al paciente la incomodidad de la espera, otras veces simplemente por cuestiones de logística o productividad. Se sigue actuando dentro de la norma, pero se siguen sumando incertezas.

3.2 Metodología

La metodología de este trabajo incluye:

- 1- Configurar el fantoma antropomórfico Zubal con las distribuciones de actividad por órgano y/o estructura anatómica que se corresponden con 1- un cerebro normal, 2- un paciente con enfermedad de Alzheimer y 3- un paciente con una Depresión Mayor.
- 2- Simular la adquisición de estudios SPECT con el programa SIMIND respetando los parámetros de operación internacionalmente aceptados para una práctica correcta (en términos de colimadores, distancia del detector al centro de rotación y tiempo de espera hasta la adquisición) pero variando las condiciones de trabajo desde lo óptimo hasta lo mínimo tolerable para las sistemáticas aceptadas.
- 3- Procesar los estudios adquiridos y generar las imágenes desde las cuales un médico obtendría los datos para realizar un diagnóstico.

3.2.1. Configuración del fantoma Zubal con distintas distribuciones de actividad

Los criterios que se utilizaron para recrear el patrón de la distribución del RF en el fantoma antropomórfico son los siguientes:

a- Para el escenario que corresponde a un paciente normal se asignó una relación de actividad con preponderancia en la sustancia gris y en los núcleos de la base, respetando una relación 4:1 con la sustancia blanca [Cat01] es la que muestran estos territorios en estudios de cerebros normales.

b- Para simular la distribución del RF que corresponde a las enfermedades del SNC (Alzheimer y Depresiones Mayores) se asignó un valor de concentración relativa menor (umbral con carácter diagnóstico) a las regiones específicas donde esas patologías denotan hipoflujo sanguíneo.

c- Para la representación de un estudio adquirido a distintos tiempos post-administración del RF se modificó el valor de concentración relativa (CR) del RF en el pool sanguíneo (a más temprana la adquisición mayor es la concentración del RF en el pool sanguíneo).

En la Tabla 3.1 se muestran los valores CR para cada región anatómica en los distintos escenarios simulados.

Tabla 3.1: Asignación de concentración de actividad relativa en las diferentes estructuras anatómicas del fantoma de cabeza Zubal para los distintos escenarios simulados.

Región anatómica	CR	Región anatómica	CR
brain	8	internal capsule	8
cerebellum	8	septum pellucidum	2
white matter	2	thalamus	8
medulla oblongota	2	corpus callosum	2
blood pool	0.25(AO)/ 2(AT)	special region frontal lobe	8/ 6(DM)
frontal lobes	8	temporal lobes	8/ 6(A)
occipital lobes	8	frontal portion eyes	8/ 6(DM)
hippocampus	8	parietal lobes	8/ 6(A)
caudate nucleus	8	amygdala	8
insula cortex	8	globus pallidus	8
putamen	8	prefrontal lobes	8/ 6(DM)
CR: Valor de Concentración relativa ; A: Alzheimer ; DM: Depresión Mayor; AT: Adquisición Temprana; AO: Adquisición Óptima			

3.2.2. Simulación de la cámara gamma con distintos colimadores y distancias detector- centro de rotación

Una vez definido el archivo *simu.zub* (donde quedaron consignados los datos de la distribución de la actividad del fantoma) se realizó la simulación de una imagen SPECT con el programa SIMIND MC utilizando los parámetros de la simulación de la cámara gamma Picker Prism 2000XP (que es el equipo más empleado actualmente en nuestro país, como también en la ciudad de La Plata). Los parámetros técnicos de la cámara se cargaron en el programa CHANGE y se guardaron en el archivo *simu.smc*.

Los escenarios operacionales simulados fueron los siguientes:

- 1-Colimador de alta resolución (LEHR) y distancia detector/centro de rotación de 16 cm
- 2-Colimador de alta resolución (LEHR) y distancia detector/centro de rotación de 25 cm
- 3-Colimador de propósitos generales (LEAP) y distancia detector/centro de rotación de 16 cm
- 4-Colimador de propósitos generales (LEAP) y distancia detector/centro de rotación de 25 cm

En la Tabla 3.2 se resumen los parámetros de adquisición SPECT-^{99m}Tc-ECD ingresados al CHANGE para realizar la simulación en los distintos escenarios propuestos. No se simularon escenarios que empleen un colimador de ultra alta resolución, pues ese accesorio es solo patrimonio de centros especializados y dedicados en los que estas observaciones sobre el uso cotidiano no aplicarían.

Tabla 3.2: Parámetros de entrada en CHANGE para la adquisición SPECT-^{99m}Tc-ECD en los distintos escenarios propuestos.

Clase de datos	Parámetro	1	2	3	4
Cámara gamma	Cristal centellador	INa:Tl			
	Dimensiones del cristal (cm)	25			
	Resolución energética a 140 keV (%)	10			
	Resolución espacial intrínseca (cm)	0.5			
	Colimador	PR-LEHR	PR-LEHR	PR-LEAP	PR-LEAP
Adquisición SPECT	Distancia detector-fantoma (cm)	16	25	16	25
	Número de proyecciones	60			
	Giro (°)	360			
	Paso angular (°)	3			
	Ventanas energéticas adquisición (KeV)	w1:126-154 w2:125-127 w3:153-155			
	Matriz (píxeles)	64x64			
	Tamaño píxel (cm)	0.367			
Radiofármaco ^{99m}Tc-ECD	Actividad (MBq)	80			
	Energía fotón-g (keV); Vida media (h); Fracción emisión fotones por decaimiento	140; 6; 0.891			

En cuanto al cristal centelleador de INa:Tl, se definió su tamaño (47 x 59 cm) y su espesor (0.935 cm) así como el espesor del material retrodispersor (5 cm). Las características de los colimadores de la cámara (archivo *collim.col* en el *smc_dir*) de SIMIND incluyen la forma y longitud de los agujeros, la distancia septal (distancia entre dos agujeros), así como el ancho físico y tipo de colimador. Se simula la penetración septal y la dispersión del colimador. La Fig. 3.5 muestra todos los valores de los parámetros de la cámara gamma simulada para una adquisición SPECT con ^{99m}Tc.

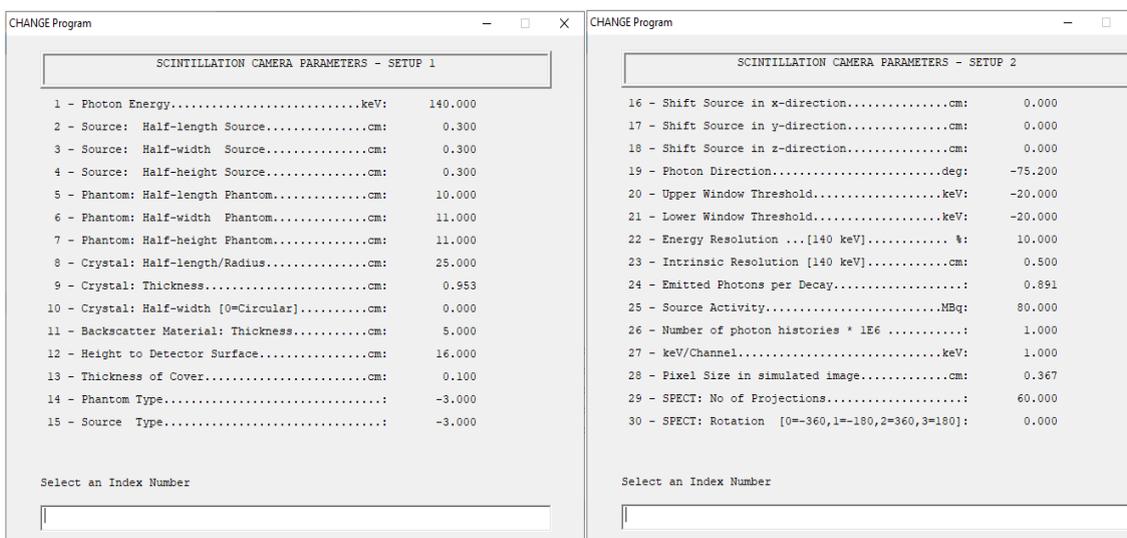


Figura 3.5: SETUP 1 y SETUP 2: Parámetros generales de la cámara gamma Picker Prism 2000XP en CHANGE.

3.2.3. Reconstrucción de la imagen con la plataforma Castor

Las imágenes obtenidas luego de la rotación de la cámara alrededor del órgano estudiado (llamadas genéricamente "RAW DATA") son proyecciones planares en las cuales no se visualiza la distribución de la actividad mucho más allá de la superficie. Para poder extraer la información que contienen, las proyecciones deben reconstruirse, es decir, deben crearse cortes transaxiales a partir de las proyecciones planares. En el presente trabajo las imágenes se reconstruyeron empleando la plataforma Castor; a dicho programa, se accede a través del ejecutable *smc2castor*, que forma parte de la suite de SIMIND. Castor opera mediante reconstrucción iterativa, es decir, parte de una posible imagen inicial arbitraria y obtiene por estimaciones

sucesivas⁸, una aproximación a la distribución de la actividad en el interior del cuerpo. Para realizar la reconstrucción, las proyecciones planares son agrupadas en una secuencia ordenada y equidistante y se forman subgrupos (subset), cuya cantidad determina el nivel del algoritmo. En la primera iteración se utiliza el primer subgrupo, en la segunda el segundo y así sucesivamente. El número de iteraciones debe ser mayor o igual que el número de subgrupos porque de lo contrario quedarían proyecciones sin intervenir en la reconstrucción. La estimación a la que se arribe tras el proceso será presentada como cortes transversales del territorio investigado.

Es importante señalar que existe, para cada tipo de estudio, un intervalo óptimo de número de iteraciones con el que se reconstruye la imagen correctamente ya que si se continua iterando el proceso deriva en la reproducción de “ruido”. De allí que se fijaron el número de iteraciones (8) así como el número en el que se quiere agrupar las proyecciones (subset) (6). Esas condiciones son factibles de ser llevadas a cabo en la práctica cotidiana de un servicio de MN (el tiempo que demanda y la capacidad de los actuales equipos clínicos lo permite). Respecto a la corrección por atenuación, en la simulación se la efectuó mediante una fuente externa de rayos X⁹; esta forma óptima de corregir la atenuación es posible y sencilla con SIMIND.

3.2.4. Post-procesado de la imagen (aplicación de filtros)

El propósito del post-procesado de la imagen es mejorar la detectabilidad visual de las lesiones y de esa manera incrementar las posibilidades del diagnóstico. Dado que un diagnóstico “patológico” sólo es posible si la anormalidad “se visualiza”, lograr una imagen bien contrastada es decisivo. En los estudios de MN el post procesado radica usualmente en el empleo de filtros. En cada caso (cada estudio) el post procesado debería llevarse a cabo siguiendo algún criterio; qué es lo que se quiere resaltar y a costa de que (el filtrado puede ser sin duda útil pero nunca es inocuo, siempre se

⁸ En la plataforma CASTOR el algoritmo de optimización es genérico. El método iterativo implementado es el modelo de “mejor imagen”: se basa en el llamado algoritmo MLEM (“Maximum Likelihood Expectation Maximization”).

⁹ En la mayoría de los Servicios de MN la corrección se hace por el método de Chang, Este método, que es simplemente el cálculo de la hipotética atenuación utilizando un coeficiente promedio, es de escaso valor para la mayoría de los órganos pero bastante efectivo en cerebro por la homogeneidad y simetría del órgano.

modifican los valores originales de los píxeles). Asimismo el post- procesado de la imagen puede ser global (actuando sobre toda la matriz) o local (en una zona de ésta). En estudios de SPECT cerebral el filtro más común se realiza a partir de una función Gaussiana cuyo ancho se parametriza por su desviación estándar y que normalmente se aplica por convolución en el espacio directo. Se debe destacar que el mejor criterio para elegir y aplicar un filtro de realce es basarse en el número de cuentas totales recolectadas en el estudio (mal podría intentarse resaltar una información que no fue adquirida) [Bor06, Cat01, Iae06, Jun09, Kap09]. Independientemente del filtro seleccionado, el proceso de filtrado debería ser aplicado en las tres dimensiones.

3.2.5. Contraste de las imágenes simuladas y filtradas

El contraste es un parámetro que expresa la claridad con la que se pueden observar la diferencia en los niveles de intensidad de distintas áreas de una imagen. En el caso de las imágenes de MN, cuanto mayor sea el contraste, más factible será definir si en un sitio hay más o menos radiactividad que en otro. Dado que las imágenes están digitalizadas, los píxeles que las constituyen tienen un valor numérico. Si bien en forma genérica nos referiremos a ese valor numérico como “cuentas”, en un sentido estricto, ya no se trata de “cuentas radiactivas” sino del valor en bits que el procesamiento le asignó a esos píxeles. De cualquier forma, basándonos en ese valor, podemos asignarle un valor numérico adimensional al contraste que se determine entre dos regiones de la imagen.

En MN el factor determinante del contraste de una imagen está dado por las propiedades del RF. Y debemos definir qué consideraremos “región blanco” o “lesión” y qué “fondo”. Si un RF se localiza (“se concentra”) en una lesión, (por ejemplo un marcador tumoral) la lesión se manifestará como una zona hipercaptante respecto al tejido normal circundante que no acumula el radiotrazador. También están los RF que se distribuyen uniformemente en el tejido normal (tal es el caso del $^{99m}\text{Tc-ECD}$), y se considerarán lesiones las zonas que formen parte de ese mismo tejido y evidencian mayor o menor captación que su entorno (lesiones hipo o hipercaptantes). Obviamente es deseable utilizar un agente que tenga la mayor relación de captación “lesión-fondo”.

En términos generales el contraste (C) para una misma zona de interés (ROI -del inglés Region Of Interest-) puede expresarse como:

$$C = \frac{N_{lesión} - N_{fondo}}{N_{lesión} + N_{fondo}} \quad (1)$$

Donde:

N_{lesión}: Número de “cuentas” en la lesión

N_{fondo}: Número de cuentas en el fondo

El contraste de la imagen se ve influenciado por factores como la pureza radioquímica del radiofármaco (fracción de isótopo que se fija químicamente al fármaco), la especificidad del radiofármaco (fracción de radiofármaco que se concentra en el órgano crítico), la textura del paciente, el tiempo transcurrido entre la administración del radiofármaco y la adquisición de la imagen, parámetros de la adquisición del estudio (cantidad de cuentas, matriz, etc.) y el procesamiento de la imagen.

Para evaluar el contraste se utilizó el software de procesamiento de imágenes FIJI (ImageJ). El procedimiento consistió en trazar ROIs de igual superficie en la misma región del cerebro con lesión (áreas hipocaptantes) y sin lesión (sin alteración en la perfusión), utilizando imágenes simuladas en condiciones patológica y normal, respectivamente¹⁰ (Fig. 3.6)

¹⁰ Esto puede hacerse pues se está trabajando con imágenes simuladas. En los estudios SPECT clínicos que se adquieren de un cerebro de un paciente que denota una lesión, es imposible calcular el contraste con “el mismo sitio pero sin la lesión”. Lo habitual es compararlo entonces con la misma región pero del otro hemisferio cerebral, algo impracticable cuando como en las patologías estudiadas el patrón es bilateral. Se mide entonces con respecto a otra porción próxima de la corteza, lo que puede dar lugar a imprecisiones. Esos inconvenientes no existen en la simulación, que resulta muy apta y precisa para mensurar los contrastes.

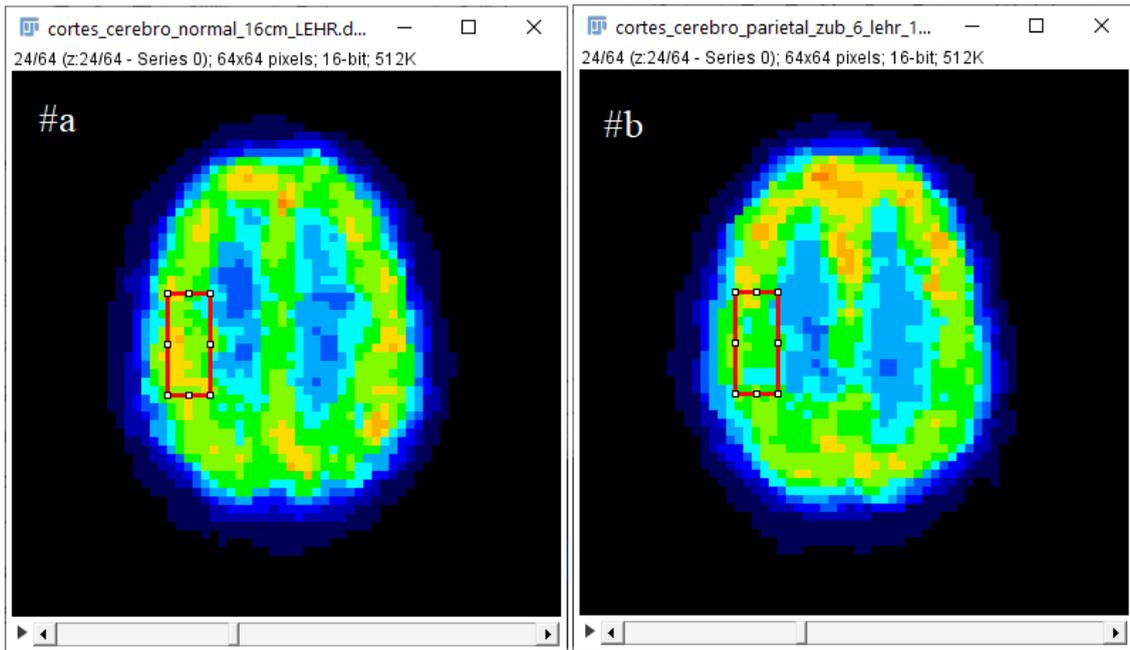


Figura 3.6: Donde la vista izquierda (#a) muestra un ROI en la zona parietal izquierda para un cerebro normal. Vista derecha (#b) muestra un ROI en la misma zona parietal pero con hipoperfusión (patológico).Escala de colores de 16 bit (LUT).

Capítulo 4. Resultados y discusión

4.1. Simulaciones de SPECT cerebrales normales y patológicos en distintas condiciones de operación: análisis cualitativo

4.1.1. Influencia del colimador y de la distancia detector-centro de rotación en la calidad de la imagen

En las Fig, 4.1- 4.3 se muestran seis cortes transversales de SPECT cerebrales obtenidos por simulación de cerebros normales (columna 1) y cerebros patológicos (columnas 2 y 3, según la distancia del detector al centro de rotación sea de 16 cm o de 25 cm respectivamente). Las simulaciones de la Fig. 4.1 y 4.2 se configuraron con hipocaptaciones parietales o temporales bilaterales (ambas situaciones compatibles con enfermedad de Alzheimer) y la Fig. 4.3 con una hipocaptación anterior, prefrontal y bilateral, patrón habitual en los cuadros de Depresiones Mayores. En todos los casos las imágenes simuladas fueron “adquiridas” a los 45 minutos de administrado el RF. La primera fila corresponde a la adquisición con un colimador de alta resolución (LEHR) y la segunda a un colimador de propósitos generales (LEAP).

La segunda imagen de la fila superior en las Fig. 4.1- 4.3, fue adquirida en lo que podría considerarse *condiciones ideales*, al mínimo de distancia del detector, con el colimador de mayor resolución y a un tiempo óptimo de 45 minutos. En esta imagen se visualizan claramente los defectos bilaterales configurados en la simulación: hipocaptación biparietal en la Fig. 4.1, hipocaptación bitemporal en la Fig. 4.2 (ambos hallazgos son compatibles con la Enfermedad de Alzheimer, la bilateralidad de la hipocaptación es fundamental para hacer el diagnóstico correcto) e hipocaptación en ambos lóbulos frontales en la Fig. 4.3 (su bilateralidad hace a este hallazgo altamente compatible con una Depresión Mayor).

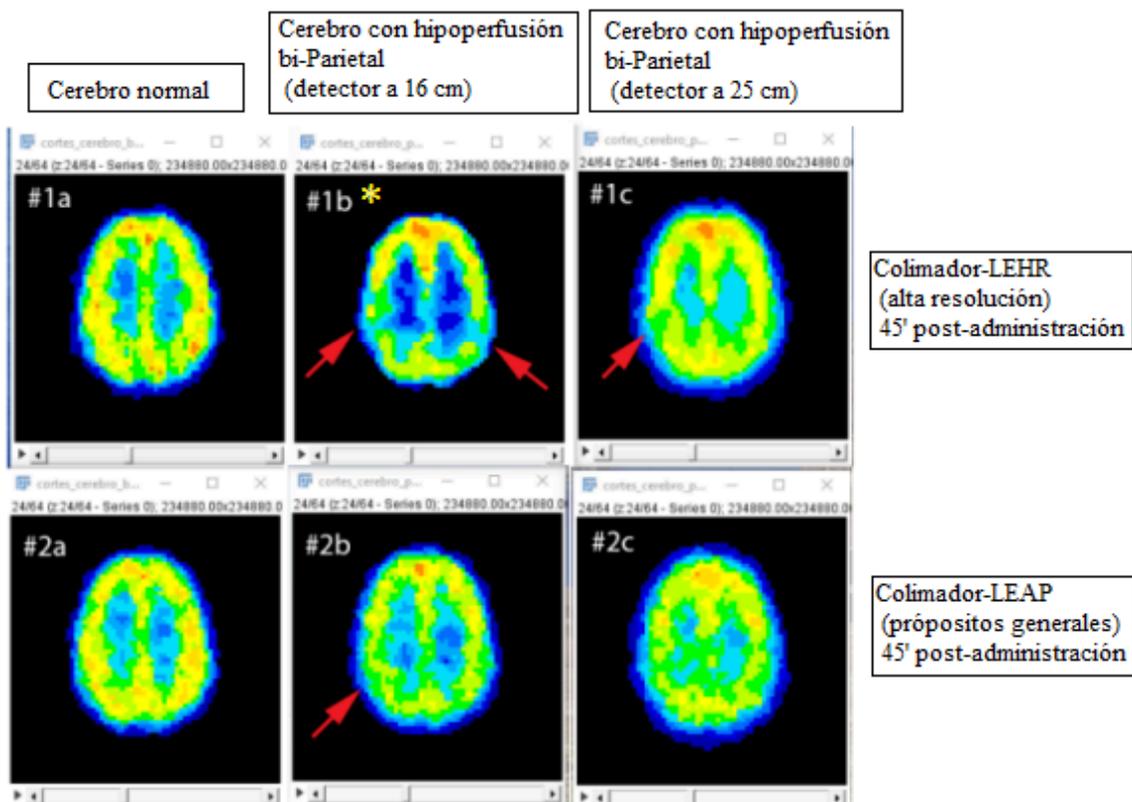


Figura 4.1: Imágenes SPECT simuladas de un cerebro normal (columna 1) y un cerebro con hipoperfusión biparietal compatible con la enfermedad de Alzheimer (columnas 2 y 3) a distintas distancias detector/centro de rotación y con colimadores de distinta resolución. Todas estas imágenes simuladas fueron “adquiridas” a los 45 minutos de inyectado el RF. La estrella marca la imagen que fue simulada en las condiciones óptimas.

La tercera imagen de la fila superior de las las Fig. 4.1- 4.3 corresponde a la adquisición con un colimador LEHR, pero se aleja el detector a 25 cm del centro. Es una situación por demás común en los equipos SPECT diseñados con propósitos generales, donde el tamaño del cabezal detector “se topa” con los hombros y no puede acercarse más al centro de rotación. En estas condiciones de adquisición prácticamente no se logran percibir los defectos bilaterales configurados en la simulación (apenas parece insinuarse hipocaptación en la región afectada, pero no se manifiesta la bilateralidad de la lesión que es patognomónica de las patologías estudiadas. No es posible una presunción diagnóstica correcta).

Una situación similar a la anterior se plantea en la segunda imagen de la fila inferior de las las Fig. 4.1- 4.3, que fue adquirida a la distancia óptima de 16 cm, pero con un colimador mucho menos apropiado, de menor resolución. Es de “propósitos

generales” (LEAP) el más común en nuestro medio. El defecto que intenta detectarse es siempre el mismo. Acá se insinúa mínimamente, en la escala de colores, una hipoactividad en las regiones donde se configuró la hipocaptación; pero la incerteza es grande y el diagnóstico sería dudoso; obviamente menos aún se detecta alguna bilateralidad.

Por último, la tercera imagen de la fila inferior fue adquirida en las peores condiciones. Con un colimador de “propósitos generales” (o sea de menor resolución) y a una distancia de 25 cm del centro de rotación. En esta vista, el defecto simulado ni se sospecharía (Fig. 4.1) o apenas se percibirá (Fig. 4.2 y 4.3) no permitiendo una sospecha fundada de alguna patología específica. El colimador LEAP, si bien detecta más eventos (por su alta sensibilidad) lo hace a costa de una menor resolución, (no los distribuye bien) y el patrón se desdibuja.

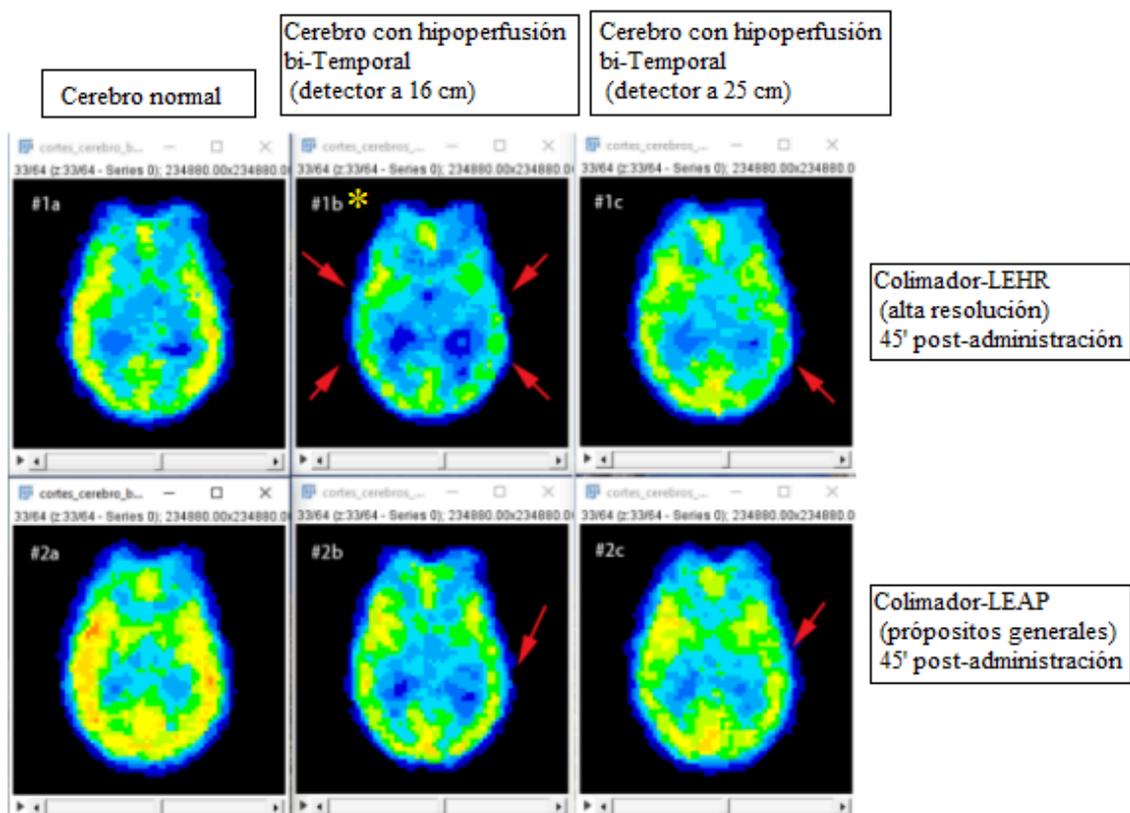


Figura 4.2: Imágenes SPECT simuladas de un cerebro normal (columna 1) y un cerebro con hipoperfusión bitemporal compatible con la enfermedad de Alzheimer (columnas 2 y 3) a distintas distancias detector/centro de rotación y con colimadores de distinta resolución. Todas estas imágenes simuladas fueron “adquiridas” a los 45 minutos de inyectado el RF. La estrella marca la imagen que fue simulada en las condiciones óptimas.

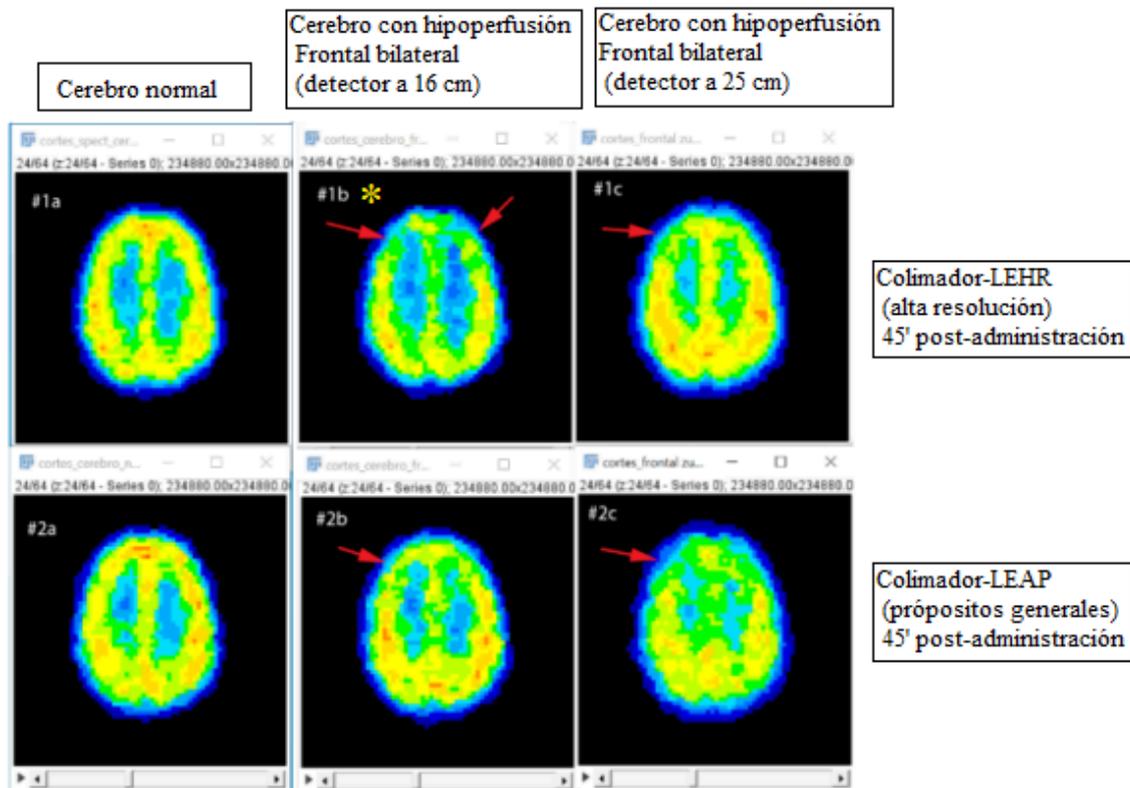


Figura 4.3: Imágenes SPECT simuladas de un cerebro normal (columna 1) y un cerebro con hipoperfusión frontal bilateral compatible con la enfermedad de Alzheimer (columnas 2 y 3) a distintas distancias detector/centro de rotación y con colimadores de distinta resolución. Todas estas imágenes simuladas fueron “adquiridas” a los 45 minutos de inyectado el RF. La estrella marca la imagen que fue simulada en las condiciones óptimas.

4.1.2. Influencia del tiempo de espera post-administración en la calidad de la imagen

Como se comentó más arriba, el tercer parámetro consignado en las sistemáticas de trabajo en forma demasiado elástica es cuánto tiempo después de administrado el RF se debe adquirir el estudio. La situación que más detrimentos genera es la lectura excesivamente temprana de la distribución de la marca radiactiva.

En las Fig. 4.4-4.6 se muestran cuatro cortes transversales de SPECT cerebrales obtenidos por simulación de cerebros normales (columna 1) y cerebros patológicos (columna 2). Las simulaciones de la Fig. 4.4 y 4.5 se configuraron con hipocaptaciones parietales o temporales bilaterales (ambas situaciones compatibles con enfermedad de Alzheimer) y la Fig. 4.6 con una hipocaptación anterior, prefrontal y bilateral, patrón habitual en las Depresiones Mayores. La primera fila de cada figura corresponde con la distribución del RF luego de una espera (desde la administración) de 45 minutos y la

segunda a una espera de 10 minutos. En todos los casos las imágenes simuladas fueron “adquiridas” utilizando un colimador de alta resolución (LEHR) y una distancia detector- centro de rotación de 16 cm, es decir, en óptimas condiciones.

Las dos imágenes superiores en las Fig, 4.4- 4.6 son las que ya hemos visto simuladas en condiciones óptimas. Las dos inferiores son tanto la normal como la patológica simuladas con un incremento de la actividad en el pool sanguíneo debida a la obtención muy temprana del estudio. Es notorio cómo la presencia excesiva del RF en el pool sanguíneo impide el diagnóstico de la alteración que sabemos que está presente.

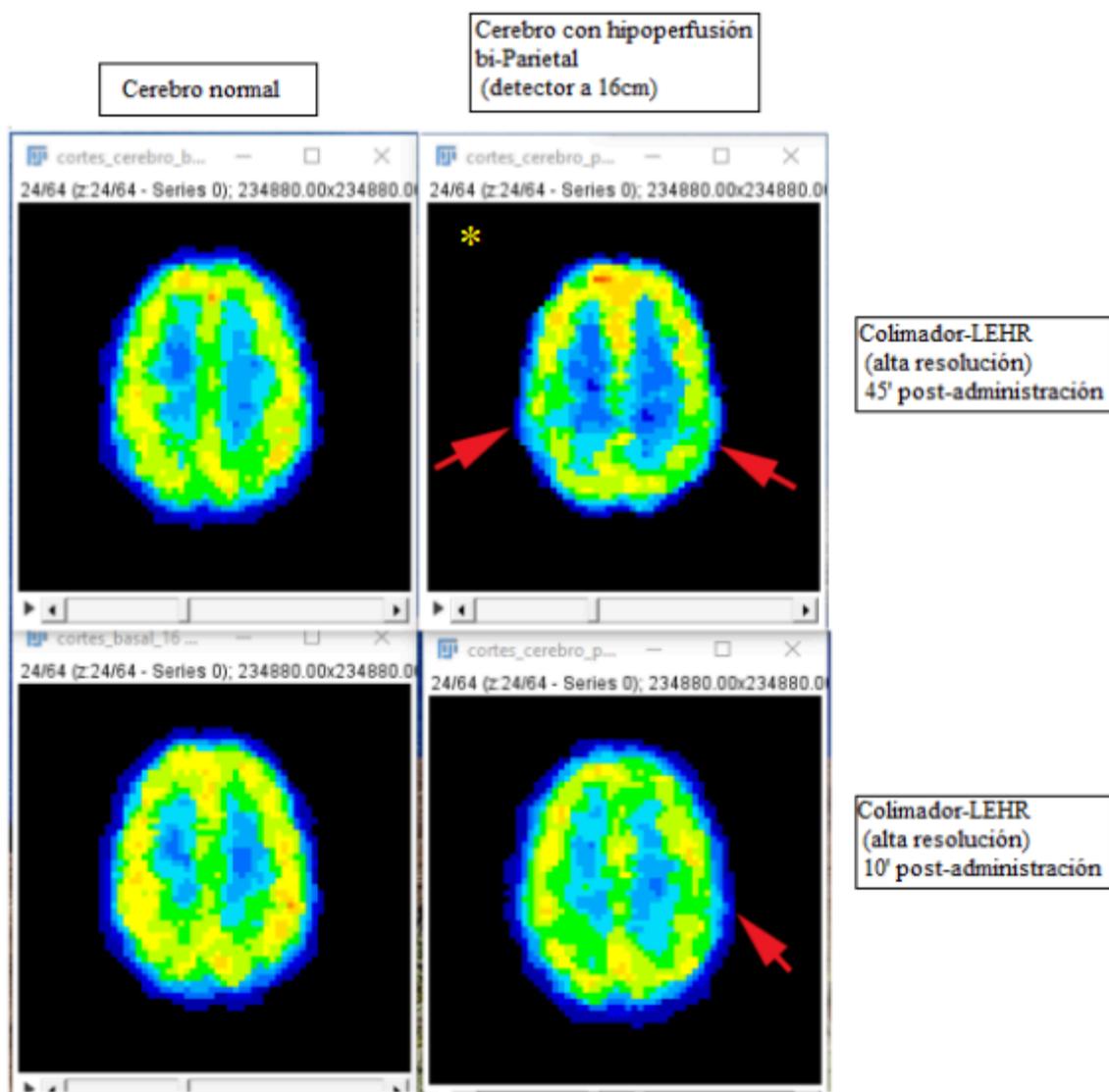


Figura 4.4: Las vistas de la primera columna corresponden a un cerebro normal. Las vistas de la segunda columna a un órgano con hipoperfusión bi parietal. Las vistas de la fila inferior corresponden a imágenes simuladas que fueron “adquiridas” a los 10 minutos de inyectado el RF.

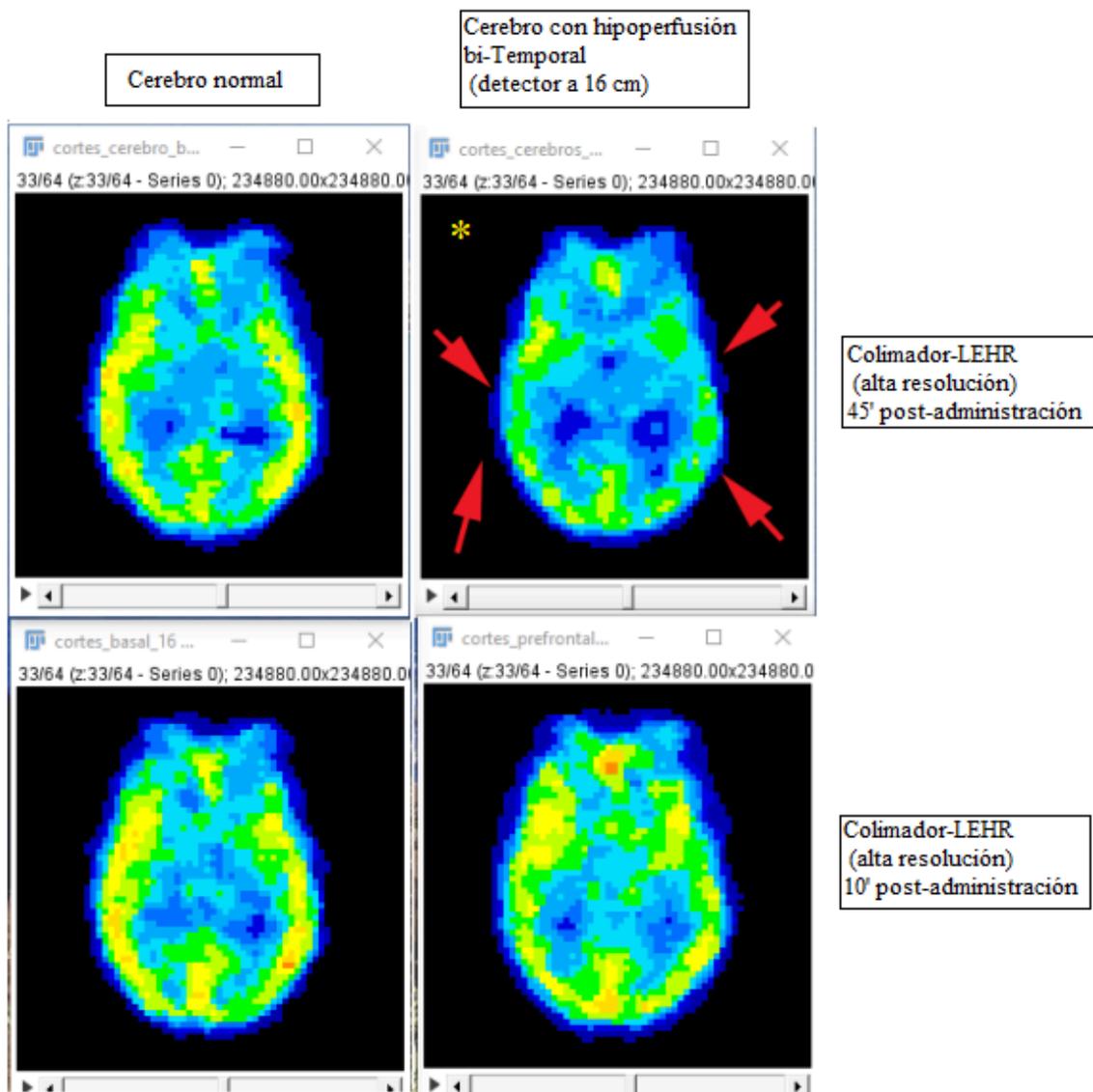


Figura 4.5: Las vistas de la primera columna corresponden a un cerebro normal. Las vistas de la segunda columna a un órgano con hipoperfusión bitemporal. Las vistas de la fila inferior corresponden a imágenes simuladas que fueron “adquiridas” a los 10 minutos de inyectado el RF.

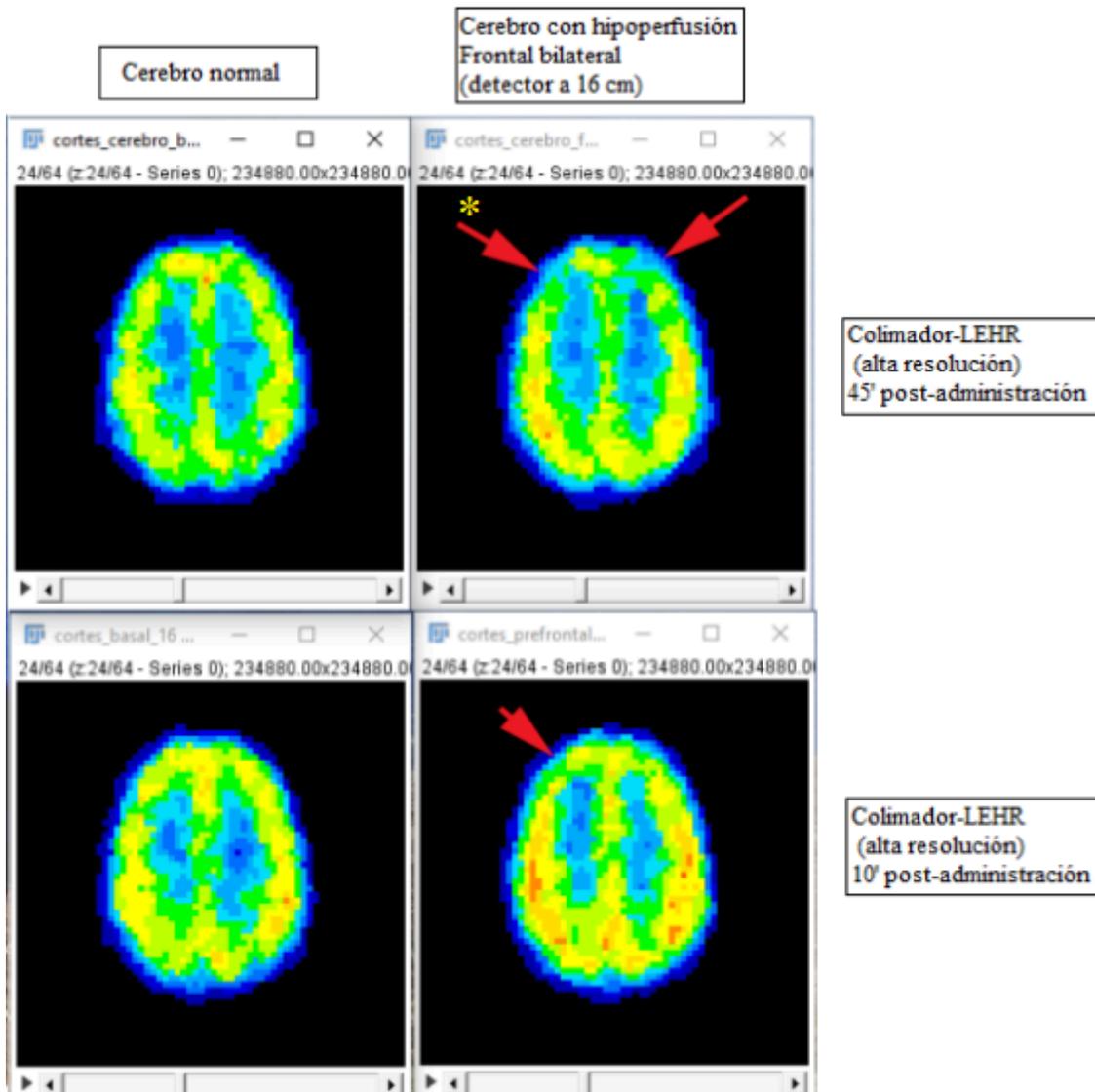


Figura 4.6: Las vistas de la primera columna corresponden a un cerebro normal. Las vistas de la segunda columna a un órgano con hipoperfusión bi Frontal anterior. Las vistas de la fila inferior corresponden a imágenes simuladas fueron “adquiridas” a los 10 minutos de inyectado el RF.

4.2. Simulaciones de SPECT cerebrales normales y patológicos en distintas condiciones de operación: cuantificación del contraste

Las Fig. 4.7- 4.9 muestran el valor del contraste que caracteriza a cada hemisferio cerebral (calculado según (1)) en cada una de las imágenes simuladas. Como fue reiteradamente comentado, las enfermedades abordadas en este trabajo no solo se manifiestan por el hipoflujo en territorios específicos, sino que evidencian un patrón simétrico bilateral, que permite la impresión diagnóstica correcta y precoz de la

patología. El patrón de captación será más reconocible y patognomónico de estas enfermedades cuanto más alto sea el valor en el eje de las ordenadas (mayor contraste entre la lesión y el fondo) y más horizontal la línea que une los valores del contraste en ambos hemisferios (evidenciando el patrón bilateral).

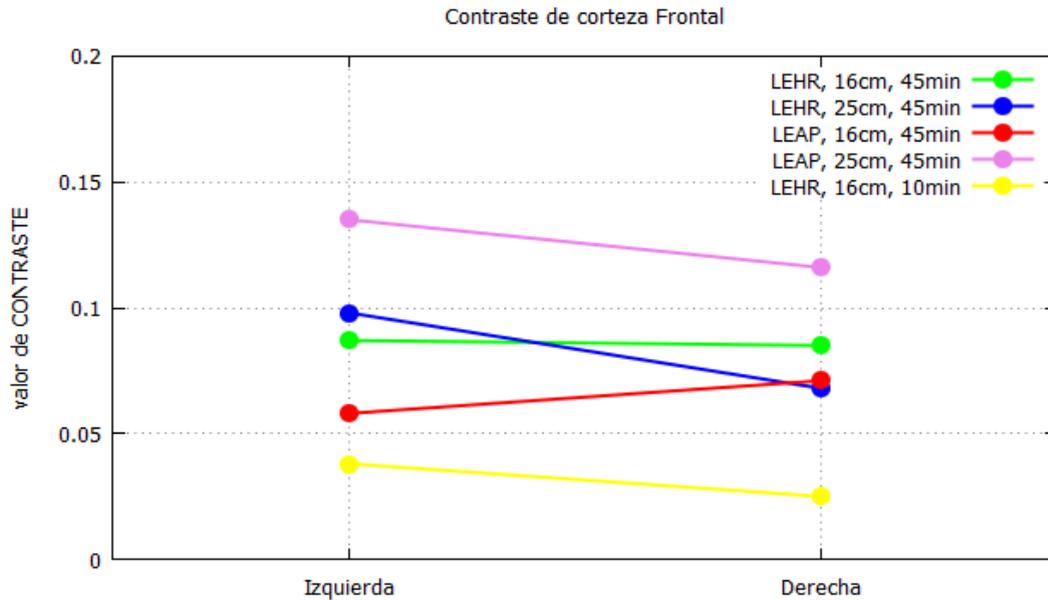


Figura 4.7: Evaluación del patrón bilateral mediante el contraste en la corteza pre-frontal, a distintas condiciones de adquisición (distancia al eje de rotación, tipo de colimador y tiempo de adquisición).

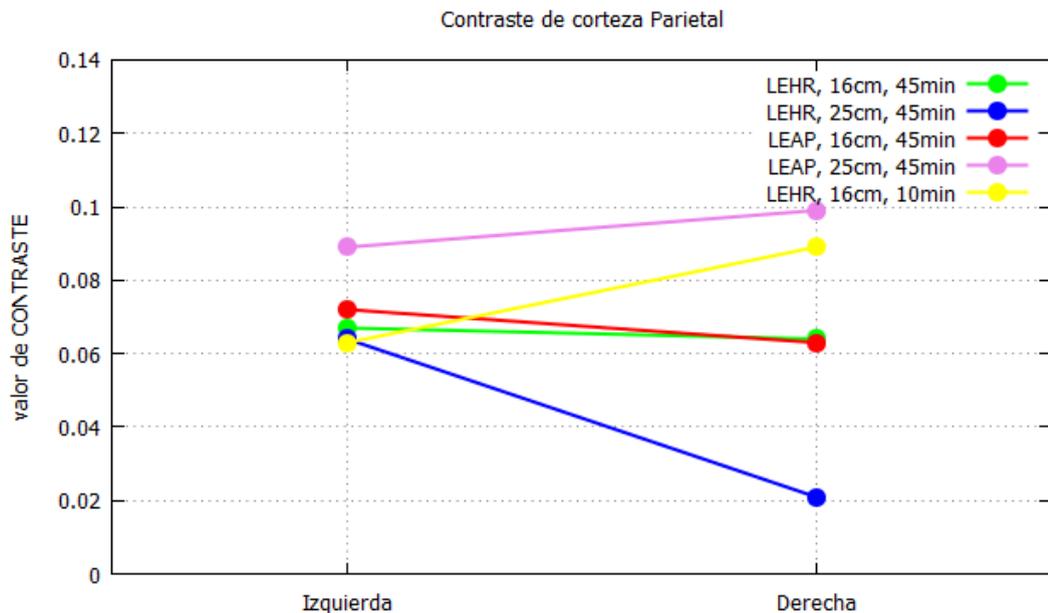


Figura 4.8 : Evaluación del patrón bilateral mediante el contraste en la corteza parietal, a distintas condiciones de adquisición (distancia al eje de rotación, tipo de colimador y tiempo de adquisición).

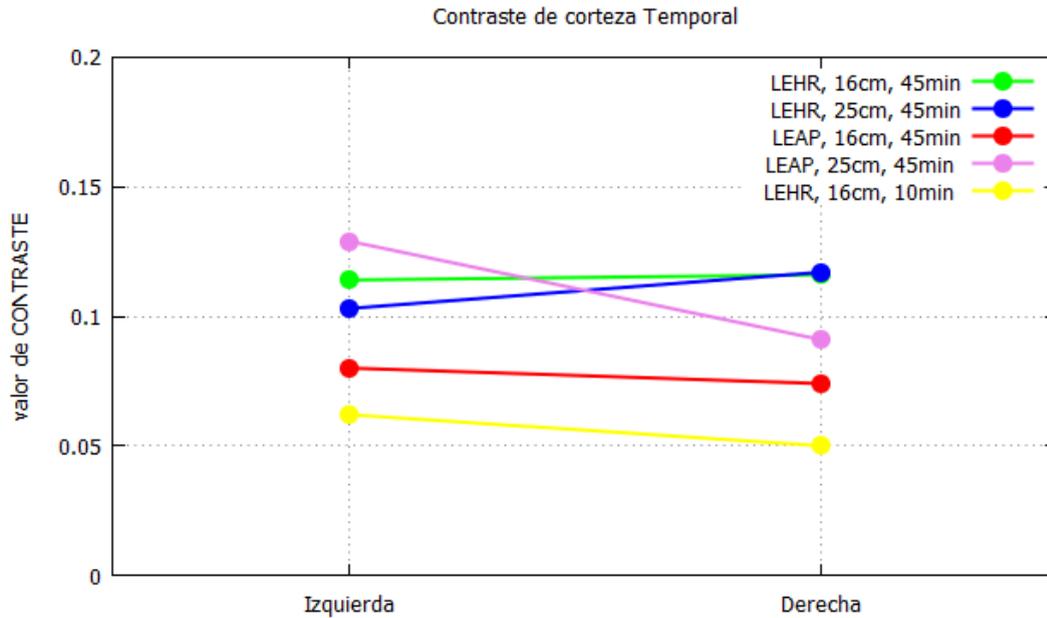


Figura 4.9 : Evaluación del patrón bilateral mediante el contraste en la corteza temporal, las distintas condiciones de adquisición (distancia al eje de rotación, tipo de colimador y tiempo de adquisición).

La evaluación del contraste permite determinar en qué situaciones el patrón de captación se ve más comprometido. No existe un valor de contraste mínimo para detectar una estructura determinada, pues la detectabilidad en las actuales formas de trabajar es visual. De allí que la degradación del contraste es indicativa de la degradación de la capacidad de diferenciación. Esto se observa en un valor bajo de contraste y además la pendiente de la línea que une los valores de contraste se incrementan cuando la adquisición se aparta de las condiciones óptimas (línea verde, Fig. 4.7- 4.9). Esto redundará en una mayor dificultad de reconocer zonas de hipocaptación en ambas cortezas cerebrales.

Las adquisiciones tempranas (líneas amarillas en las Fig. 4.7- 4.9) que implican mayor presencia del RF en el pool sanguíneo evidencian una pérdida del valor de contraste (hay muchas cuentas en el “fondo”) como también una pérdida de la simetría del patrón. Y en efecto dicho patrón será menos reconocible y patognomónico de la enfermedad.

4.3. Constatación espectral de los escenarios simulados

El espectro de energía es una distribución de la energía depositada por los fotones incidentes en el cristal centellador, sin discriminar el proceso de interacción sufrido; es decir, sin importar la historia del fotón incidente. En los equipos de MN (o en la simulación) la ventana de energía que discrimina cuáles serán los fotones aceptados, se selecciona “sobre” ese espectro; la ventana distingue y acepta los que están en el área del fotopico pues son los que proveen la información directa y fehaciente de la distribución de la actividad. Esos fotones aceptados son los que serán luego de su paso por el cristal, convertidos en voltaje, ampliados, digitalizados y asignados como un punto en una matriz, que podrá ser luego graficada y representada en una imagen.

Cualquier cámara gamma puede mostrar el gráfico del espectro de la actividad que está detectando, pero nunca podría discriminar, dentro del área del fotopico, cuánta actividad es “genuina” o cuánta ha “accedido” desde la zona Compton.

Dado que estamos trabajando en la simulación computacional de un estudio SPECT y es factible estimar la historia de los fotones y obtener los espectros por separado, es posible elaborar curvas distintas que sólo muestran la componente dispersa. A fin de constatar si la pérdida de resolución y contraste al alejar el cabezal y/o disminuir la resolución del colimador, puede atribuirse a que la “información” de las cuentas que se detectan es cada vez más espuria; se muestran, en la Fig. 4.10 los espectros de los fotones dispersos correspondientes a los escenarios 1-4 (Tabla 3.2).

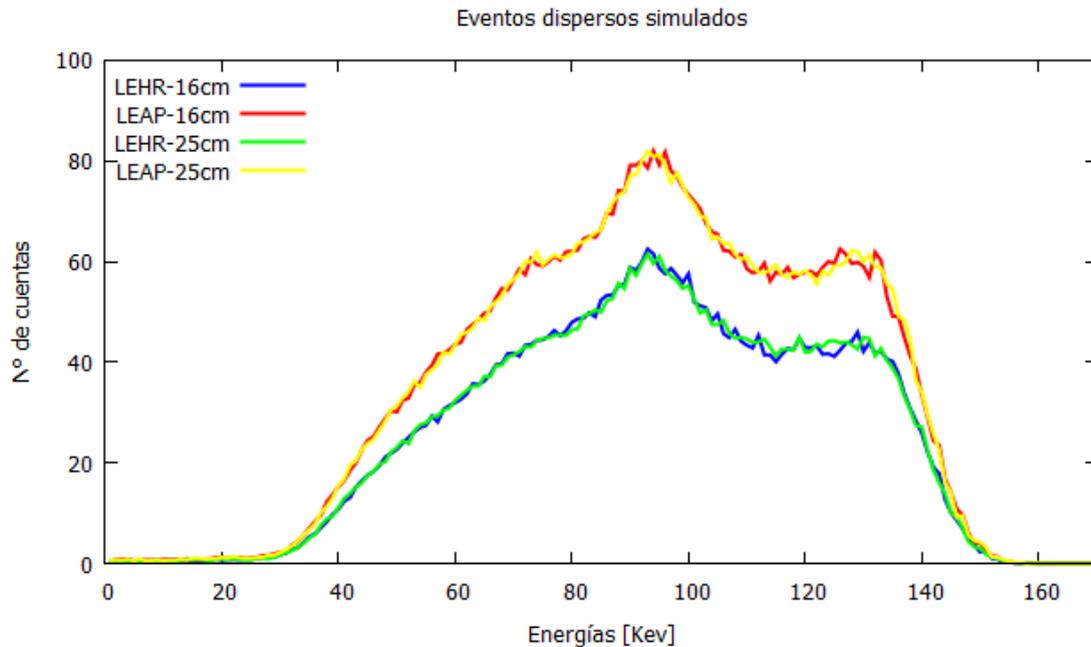


Figura 4.10: Se muestran los espectros de energía correspondiente a los eventos dispersos para los distintos escenarios de simulación.

Los espectros mostrados en la Fig. 4.10 dejan ver claramente que el uso de colimadores de menor resolución aumenta los eventos dispersos con el consiguiente detrimento de la capacidad de detección de un patrón. La diferenciación clara entre la zona Compton y el fotopico del espectro se va desdibujando en el caso de los colimadores LEAP, el apilamiento de ambas áreas se vuelve cada vez mayor y la ventana energética del equipo ya no tiene forma de discriminar la calidad de la información y por ende la procedencia fidedigna del fotón.

Sin embargo, a pesar de que las imágenes SPECT simuladas muestran un franco deterioro al aumentar la distancia detector- centro de rotación, los espectros de los fotones dispersos obtenidos con un mismo colimador a 16 o a 25 cm son idénticos. Ocurre que al definir los ángulos de aceptación en el modelo teórico de formación de la imagen, y al trabajar siempre recolectando la misma cantidad de fotones por proyección (están normalizados por defecto a un tiempo de adquisición de un segundo para cada proyección) el resultado de la simulación tendrá menos deterioro (por fotones dispersos) al aumentar la distancia, que en un estudio real. Nuevamente, la limitación de la simulación no es un menoscabo para los hallazgos del trabajo. Al contrario, cuando se trabaja en la práctica clínica con el equipo real, la situación en

todo caso será más perjudicial para la detección, por la mayor cantidad de fotones dispersos al aumentar la distancia que la simulación no contabilizó.

Capítulo 5. Conclusiones

Respecto a los objetivos específicos planteados al inicio, se considera que han sido completamente logrados. Se pudo simular exitosamente el comportamiento de una cámara gamma con capacidad SPECT y su performance en diferentes escenarios y se analizaron las imágenes emergentes de las simulaciones.

La hipótesis de que partió el trabajo fue que de los estudios SPECT cerebrales de perfusión que se efectúan en nuestro medio emergen imágenes que, sujetas a la interpretación visual, dan como resultado estudios de MN que no reflejan necesariamente la condición de perfusión cerebral de los pacientes, aún cuando los equipos estuvieran en condiciones operativas y los estudios fueron realizados siguiendo las sistemáticas de trabajo que propone la literatura especializada.

Lo descrito se corroboró de manera fehaciente. Las imágenes simuladas en diferentes escenarios de adquisición (cambiando colimadores, modificando distancias y variando los tiempos inyección-adquisición) muestran como el mismo patrón de distribución de actividad que debería servir para diagnosticar una afección en el SNC, puede desdibujarse y hasta desaparecer imposibilitando el correcto diagnóstico.

Y se insiste una vez más, no se trató de indagar situaciones o simular escenarios en que se adquirieron los estudios sin tener en cuenta las sistemáticas académicamente aceptadas. Los procedimientos erróneos o por fuera de las normativas, serán en todo caso impericia, o sencillamente equivocaciones. Lo que se subraya es que las sistemáticas internacionalmente consensuadas son recomendaciones tan amplias, que dependerá del equipo que adquiera un estudio para que el producto obtenido sea idóneo para hacer un diagnóstico (o no). Claramente todas las imágenes que se adquieren siguiendo las normativas aprobadas son estéticamente aceptables. Y eso hasta es contraproducente, en el sentido que provee una infundada confianza de que son un reflejo fiel de la distribución de la radiactividad en el territorio indagado.

Cabe remarcar que en las dos patologías neuropsiquiátricas que se abordaron en este trabajo, el patrón diagnóstico no es solamente la disminución de la concentración del

RF en un área específica (frontal anterior, parietal o temporal) sino la bilateralidad del hallazgo. Y esto es importante pues es casi patognomónico en esas enfermedades, y por ende lo que permite su diagnóstico. Cuando las condiciones de adquisición van degradando los contrastes y la posibilidad de visualizarlos, es muy probable que lo que se pierda primero sea esa “simetría” o bilateralidad de los focos anormales. En esa situación, se puede continuar visualizando una hipocaptación, y confirmar que es anormal respecto a una zona sana, pero al no ser bilateral, ya no habilita para presumir el diagnóstico precoz y específico que se está intentando.

La verificación de la hipótesis y el logro de los objetivos, ameritan un par de comentarios y una propuesta. Se ha podido evidenciar que aun trabajando en las condiciones que proponen las sistemáticas y con los equipos en buenas condiciones operativas, un equipo en particular puede no ser apto para detectar correctamente la distribución del RF y lograr un diagnóstico correcto. Y esto es imposible de predecir sin simular previamente el escenario en que se trabajará, y las condiciones reales de la cámara gamma con que se llevará a cabo el procedimiento. Las sistemáticas consensuadas y aceptadas, son excelentes guías para el trabajo, no una garantía del resultado en las condiciones particulares de cualquier equipo. Los controles de calidad de los aparatos, (indispensables y obligatorios) garantizan en el mejor de los casos que la cámara cumple con las especificaciones del fabricante, no avalan un resultado concreto, obtenido en determinadas condiciones de adquisición.

Los materiales empleados en este trabajo, (el programa de simulación y los fantomas antropomórficos virtuales) pueden cumplir con creces la tarea de simular diferentes equipos y condiciones y en consecuencia avalar el empleo de una cámara en particular para efectuar determinadas prácticas. El físico médico, es por su formación un profesional idóneo para ocuparse de esa tarea.

El presente trabajo se abocó a evaluar variables y condiciones siempre en referencia a dos patologías neuropsiquiátricas y con un determinado RF (por su importancia y por lo específico del patrón bilateral). Sin embargo, las conclusiones son extrapolables en un sentido general. Y se aclara que en un sentido general, pues lo que se puede inferir es que en todos los estudios, el seguimiento de las sistemáticas no garantiza el resultado; o sea, lo que puede generalizarse es que la simulación es indispensable para conocer las limitaciones y las posibilidades de la cámara y los accesorios con que

cuenta un servicio. Pero esa simulación deberá ser efectuada no solo para cada equipo en particular, sino para cada una de los diferentes tipos de prácticas que pretenda encarar un servicio de MN. Quizá con tal colimador, en tal órgano y para un RF específico el equipo es apto, y para otras combinaciones no.

La paulatina incorporación del Físico Médico a la tarea diaria y asistencial en los servicios de MN, sin duda promoverá (y requerirá) muchas reformulaciones “culturales”. Y la “cultura” no se reformula sólo desde arriba, con normas regulatorias que exijan la presencia obligatoria de un Físico Médico en los servicios (normas imprescindibles que igual serán bienvenidas), sino con la presencia cotidiana activa que muestre lo indispensable del trabajo multidisciplinario.

La sencilla rutina de simulación, analizada y comprobada en este trabajo, pretende aportar en ese sentido. Una herramienta accesible como un software libre sin grandes requerimientos de hardware y validado en numerosos estudios. Los conocimientos adquiridos en la Licenciatura de Física Médica proporcionan al egresado de nuestra carrera las destrezas para configurar, modificar y adaptar a cada situación este tipo de herramientas.

Referencias bibliográficas

[Ame18]-Amen DG, Taylor DV, Meysami S, Raji CA. Deficits in Regional Cerebral Blood Flow on Brain SPECT Predict Treatment Resistant Depression. *J Alzheimers Dis.* 2018;63(2):529-538. doi: 10.3233/JAD-170855. PMID: 29578481.

[Añe17]-Añe RP. Filtros en Medicina Nuclear. Barcelona (ES):[publisher unknown] ;2017. <https://sefm.es/wp-content/uploads/2017/07/Filtros-en-Medicina-Nuclear.pdf>.

[Bor06]-Borroni B, Anchisi D, Paghera B, Vicini B, Kerrouche N, Garibotto V, Terzi A, Vignolo LA, Di Luca M, Giubbini R, Padovani A, Perani D. Combined 99mTc-ECD SPECT and neuropsychological studies in MCI for the assessment of conversion to AD. *Neurobiol Aging.* 2006 Jan;27(1):24-31. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.12.010. Epub 2005 Mar 24. PMID: 16298237.

[Cal07]-Callahan RJ, Chilton HM, Ponto JA, Swanson DP, Royal HD, Bruce AD. Procedure guideline for the use of radiopharmaceuticals 4.0. *J Nucl Med Technol.* 2007 Dec;35(4):272-5. doi: 10.2967/jnmt.107.044156. Epub 2007 Nov 15. PMID: 18006598.

[Cam01]-Camargo EE. Brain SPECT in neurology and psychiatry. *J Nucl Med.* 2001 Apr;42(4):611-23. PMID: 11337551.

[Cat01]-Catafau AM. Brain SPECT in clinical practice. Part I: perfusion. *J Nucl Med.* 2001 Feb;42(2):259-71. PMID: 11216525.

[Cha15]-Chain Y, Illanes L. RADIOFÁRMACOS EN MEDICINA NUCLEAR: fundamentos y aplicación clínica. Libros de Cátedra. La Plata: EDULP;2015. ISBN: 9789503412299.

[Che12]-Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. PHYSICS in NUCLEAR MEDICINE. 4th ed. Philadelphia: ELSEVIER;2012. ISBN: 9781416051985

[Iae06]-International Atomic Energy Agency. NUCLEAR MEDICINE RESOURCES MANUAL. Vienna(AU):IEAE;2006. <https://www.iaea.org/publications/7038/nuclear-medicine-resources-manual>.

[Ill16]-Illanes L, Etcheverry ME. FÍSICA DE LA MEDICINA NUCLEAR: introducción al control y verificación de los equipos-una guía práctica. Libros de Cátedra. La Plata: EDULP;2016. ISBN: 9789503413258.

[Jun09]-Juni JE, Waxman AD, Devous MD Sr, Tikofsky RS, Ichise M, Van Heertum RL, Carretta RF, Chen CC; Society for Nuclear Medicine. Procedure guideline for brain perfusion SPECT using (99m)Tc radiopharmaceuticals 3.0. *J Nucl Med Technol.* 2009 Sep;37(3):191-5. doi: 10.2967/jnmt.109.067850. Epub 2009 Aug 19. PMID: 19692453.

[kap09]-Kapucu OL, Nobili F, Varrone A, Booi J, Vander Borght T, Någren K, Darcourt J, Tatsch K, Van Laere KJ. EANM procedure guideline for brain perfusion SPECT using 99mTc-labelled radiopharmaceuticals, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009 Dec;36(12):2093-102. doi: 10.1007/s00259-009-1266-y. PMID: 19838703.

[Li19]-Li J, Yang Y, Zhu Y, Zhou L, Han Y, Yin T, Cheng Z, Zhang G, Shen Y, Chen J. Towards characterizing the regional cerebral perfusion in evaluating the severity of major depression disorder with SPECT/CT. *BMC Psychiatry.* 2018 Mar 21;18(1):70. doi: 10.1186/s12888-018-1654-6. PMID: 29562903; PMCID: PMC5863480.

[Lju15]-Ljungberg M, Strand SE, King MA. Monte Carlo Calculations in Nuclear Medicine-Applications in Diagnostic Imaging. 2nd ed. Series in Medical Physics and Biomedical Engineering. Boca Raton(FI): CRC Press; 2015. ISBN: 9781439841105.

[Lop00]-Lopera F, Siegert I, Arcos-Burgos M, Rios. Alteraciones en el SPECT cerebral antes del

inicio de la enfermedad de Alzheimer precoz producida por la mutación E280A de la PS1 / Familial Alzheimer disease and brain SPECT. *Acta méd. colomb.* 2000 mayo-jun;25(3): 144-149.tab.ID: lll-358428.

[Lou19]-Lou J, Liu Z, Xu B, Wang YK, Liu CJ, Liu M, Liu XD. Evaluation of 99mTC-ECD SPECT/CT brain Imaging with NeuroGam analysis in Moyamoya disease after surgical revascularization. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov;98(46):e16525. doi: 10.1097/MD.00000000000016525. PMID: 31725599; PMCID: PMC6867761.

[Lju20]-Ljungberg M. The SIMIND Monte Carlo Program.Version 6.2 .Lund (SW): Medical Radiation Physics Department of Clinical Sciences,Lund University;2020. <https://www.msfl.lu.se/research/simind-monte-carlo-program>.

[Nuñ10]-Núñez M. SPECT cerebral: aspectos técnicos a tomar en cuenta para obtener estudios de calidad diagnóstica. *Alasbimn Journal*.2010 Apr;12(48). Article N° AJ48-8 http://www.alasbimnjournal.cl/alasbimn/index.php?option=com_content&task=category§ionid=25&id=191&Itemid=272.

[Obr99]-O'Brien TJ, Brinkmann BH, Mullan BP, *et al*.Comparative study of 99mTc-ECD and99mTc-HMPAO for peri-ictal SPECT: qualitative and quantitative analysis.*Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1999;66:331-339.

[Ora14]-Oramas Polo I. Simulación del funcionamiento de una cámara gamma mediante método Monte Carlo. *Revista de Física Médica* 2014;15(1)21-22.ISSN-e:1576663.

[Ora15]-Oramas Polo I.Evaluation of the scattered radiation components produced in a gamma camera using Monte Carlo method.*Rev. Bras. Eng. Bioméd.*2014 jun;30(2)179-188. <https://doi.org/10.1590/rbeb.2014.015>.

[Oie08]-OIEA - ARCAL.editors .PROTOCOLOS CLINICOS PARA ESTUDIOS DE SPECT:"CONTROL DE CALIDAD Y OPTIMIZACION DE PROTOCOLOS CLINICOS DE SPECT".rev.2008.Toluca:2002. https://www.alasbimn.net/guias/SPECT_protocols%20_Spanish-updated_.pdf.

[San14]-Santra A, Kumar R. Brain perfusion single photon emission computed tomography in major psychiatric disorders: From basics to clinical practice. *Indian J Nucl Med.* 2014 Oct;29(4):210-21. doi: 10.4103/0972-3919.142622. PMID: 25400359; PMCID: PMC4228583.

[Ser04]-Serreta AB, Añe RP. Col. Fundamentos Física Médica. Vol. 6,Medicina Nuclear: Bases físicas, equipos y control de calidad. Andalucía (ES):ADI servicios editoriales;c2004.ISBN: 9788494084928.

[Sta75]-Stadalnik RC, DeNardo SJ, DeNardo GL, Raventos A. Critical evaluation of hepatic scintiangiography for neoplastic tumors of the liver. *J Nucl Med.* 1975 Jul;16(7):595-601. PMID: 168325.

[Val89]-Vallabhajosula S, Zimmerman RE, Picard M, Stritzke P, Mena I, Hellman RS, Tikofsky RS, Stabin MG, Morgan RA, Goldsmith SJ. Technetium-99m ECD: a new brain imaging agent: in vivo kinetics and biodistribution studies in normal human subjects. *J Nucl Med.* 1989 May;30(5):599-604. PMID: 2497233.

[Zub94]-Zubal IG, Harrell CR, Smith EO, Rattner Z, Gindi G, Hoffer PB. Computerized three-dimensional segmented human anatomy. *Med Phys.* 1994 Feb;21(2):299-302. doi: 10.1118/1.597290. PMID: 8177164.

Agradecimientos

Dentro del contexto del desarrollo de este trabajo quisiera agradecer a mis directores Luis Illanes y Yamil Chain por todo lo que me han aportado y la paciencia que me han tenido.

A las personas que han significado un ejemplo para mi a seguir en toda la carrera, tanto en lo académico o en lo personal: Graciela Punte, Raúl Rossignioli, Jorge Runco, Mario Garavaglia, Yamil Chain, Luis Illanes, Sergio Sciutto, Diana Monteoliva, Gustavo Rinaldi, Gabriel Fabricius, Leonardo Errico y Luciana Montes.

A mis compañeras y compañeros de la carrera: Celeste Galarza, Elisabeth Preide, Laura Calcagni, Cielo Olivadotti, Juan Martin Tenti, Candela Spinolo, Roberto Tomás y Carmiña Menendez.

A mis progenitores: María Laura Cuadrado y Victor Ricardo Sánchez.

A mi tía "Pirucha".

A mis hermanos: Mariano Sánchez y Federico Sánchez.

A mi hermana "de la vida" Natalia Soledad Mathiassen.

A mis sobrinas y sobrinos: Guillermina Sánchez Mathiassen, Alfonso Sánchez Mathiassen, Felipe Sánchez Mathiassen, Emilio Sánchez Grasiabile y Ambar Sánchez.

A mi novia Carmen Aranguri.

A Tionila Gonzalez.

A Carmela Aranguri Aguirre.

Siempre voy a recordar con cariño sus palabras de aliento, de Alfredo Aranguri.

Quiero agradecer a mis amistades: Bruno Pertusio, Diego Fuxman, Veronica Hosch, Juan Manuel Diez, Marcelo Castaño, Juan Manuel Chichik, Agustín Piqué y Pablo Ardenghi.

A tod@s ell@s ¡Muchas Gracias!

