



Programa de Investigación en Biomedicina (Pro.In.Bio)

Desarrollo de imágenes paramétricas derivadas de estudios de perfusión y ventilación usando tomografía de emisión monofotónica (SPECT) para el diagnóstico semiautomatizado de tromboembolismo pulmonar

Margarita A. Núñez

Tesis de Doctorado en Ciencias Médicas

Directores Académicos:



Prof. Dr. Omar Alonso, PhD.

Centro de Medicina Nuclear,
Hospital de Clínicas,
Facultad de Medicina, UDELAR.
Montevideo, Uruguay.



Prof. Brian F. Hutton, PhD.

Institute of Nuclear Medicine,
University College London,
NHS Foundation Trust.
Londres, Inglaterra.

Montevideo, Uruguay

Julio 2011

“Nunca consideres el estudio como una obligación, sino como una oportunidad para penetrar en el bello y maravilloso mundo del saber”.

Albert Einstein
(1879 - 1955)

Dedicada a mi padre

Agradecimientos

Escribir esta tesis ha sido de alguna manera como llegar a puerto luego de un largo viaje, un viaje que me ha llevado a transitar por caminos desconocidos y tortuosos en días sombríos, momentos en los que todo se veía demasiado difícil o complicado y en los cuales he sentido temor de estar recorriendo la senda equivocada; pero también días que de una u otra manera se convertían en luminosos, lo difícil se volvía simple y finalmente arribaba al lugar esperado con la convicción de que el camino era el correcto y disfrutando de la satisfacción de haber logrado superar los obstáculos. Como siempre en la vida las travesías no se realizan solo, necesitamos compañeros de viaje que de una u otra manera nos apoyan y sin cuya ayuda nunca sería posible arribar al destino. Afortunadamente he tenido muchos compañeros en este viaje, las contribuciones recibidas han sido numerosas, de diferente índole, pero todas importantes y hay muchas personas a las que quiero agradecer.

A mi tutor del UCL, Dr. Brian Hutton, en cuyo servicio he pasado mucho tiempo durante estos años y quien me ha dedicado muy valiosas horas, quien siempre estuvo disponible para intercambiar ideas y opiniones, para discutir incansablemente. Ha sido mucho el intercambio, mucho lo que me ha enseñado y mucho lo que he aprendido, aunque siempre resta mucho más por aprender. Muchas gracias por la oportunidad brindada de todas esas pasantías, las cuales he disfrutado y aprovechado mucho, por la posibilidad de compartir y aprender con el resto del grupo, gracias por todo el apoyo, por la confianza en mí, por el tiempo, la dedicación y por todas las enseñanzas.

A mi tutor local, Dr. Omar Alonso, quien me estimuló a realizar la maestría primero y la conversión al doctorado después, iniciativas ambas que valoro mucho. Mi agradecimiento por la confianza depositada en mi persona, por ayudarme a identificar las oportunidades cuando estas se presentan, por el apoyo profesional y personal brindado a lo largo de estos años, sin el cual la culminación de este emprendimiento no hubiera sido posible.

A Ricardo Vila, quien estuvo siempre disponible para enseñarme y ayudarme con temas de programación, para sentarse a pensar juntos, para aportarme ideas sobre cómo resolver algunos problemas que se fueron planteando; quien me ayudó con el puntapié inicial en nuestro primer programa en lenguaje IDL. Mil gracias a él por su infinita paciencia y su ayuda desinteresada.

A todo el grupo de Investigación en Física Médica (Medical Physics Research) del Institute of Nuclear Medicine, University College London (INM, UCL), quienes en todas mis visitas me recibieron con alegría y me hicieron parte del equipo. Todos de una u otra manera realizaron sus aportes y colaboraron conmigo, además de enseñarme sus muchas formas diferentes de preparar café, dadas las características cosmopolitas del grupo. De entre ellos, quiero agradecer especialmente a Tryphon Lambrou, por su ayuda y enseñanzas relacionadas al co-registro de imágenes y las ideas aportadas para lograr mejores resultados en ese aspecto; y a Vineet Prakash, quien estuvo a cargo de los estudios clínicos realizados en el INM, UCL. Un agradecimiento también muy especial a Kjell Erlandsson por toda su asistencia con la programación en lenguaje IDL, por su paciencia y su dedicación para ayudarme a mejorar las rutinas y para interpretar y discutir los resultados obtenidos. A todos ellos muchas gracias por su amistad y por todo lo que me han brindado en lo profesional y en lo personal. A todo el resto del staff del INM, UCL quienes me han recibido tantas veces durante estos años, también muchas gracias por su hospitalidad.

A las autoridades de la Asociación Española donde trabajo, que en varias oportunidades me concedieron licencia especial y mostraron flexibilidad en cuanto a mi horario laboral, lo cual me permitió dedicar tiempo a este proyecto, y especialmente al Servicio de Medicina Nuclear (SMN) que por contar con todo el equipamiento requerido me habilitó a realizar los estudios clínicos en el mismo.

A todos los compañeros del SMN y especialmente al grupo de técnicos (Bettina, Patricia, Brenda, Andrea, María y Santiago) quienes han participado en la adquisición de los estudios clínicos y han permitido flexibilizar mis tareas muchas veces supeándome de manera de poder dedicarme a esta investigación. Un agradecimiento especial al Dr. Mario Beretta, quien ha participado en el análisis y reporte de los estudios clínicos y en innumerables jornadas ha colaborado con mi labor asistencial de rutina. También quiero agradecer muy particularmente al técnico Jorge Cánepa, quien continuamente se ha interesado en este proyecto, ha realizado adquisiciones especiales de estudios clínicos cuando fueron necesarias y se ha mostrado permanentemente dispuesto a colaborar en lo que hiciera falta. A todos ellos, un enorme agradecimiento.

A Philippe Briandet, presidente de la compañía Segami Corporation, quien se interesó desde el inicio en el proyecto y apoyó esta investigación financiando parte de mis pasantías en el INM, UCL.

Al Ing. Pedro Queijo de la empresa Tera Ingenieros, quien apoyó este proyecto y a mi persona realizando el contacto inicial con la empresa Segami.

A Paul Segars PhD de Duke University, NC, USA, desarrollador del fantoma virtual NCAT, quien gentilmente me cedió los fantasmas NCAT 3D y NCAT 4D para ser utilizados en esta investigación.

A John Fleming PhD de Southampton University Hospitals NHS Trust, Southampton, UK, quien amablemente me proporcionó la plantilla anatómica utilizada en esta investigación.

A las estudiantes de postgrado de Medicina Nuclear, Dras. Flavia Pebet y Natalia Amaral, quienes efectuaron la revisión de historias clínicas de los pacientes estudiados en esta investigación.

Al Prof Em Dr Eduardo Touyá por su lectura crítica del manuscrito de esta tesis y por las sugerencias pertinentes realizadas.

A la Escuela Universitaria de Tecnología Médica a la cual pertenezco, por el apoyo institucional brindado.

A la Fundación Manuel Pérez, que a través de una beca para pasantías en el exterior, financió una de mis estadías en la ciudad de Londres.

Al PROINBIO y a sus evaluadores, que aprobaron el proyecto de tesis de maestría primero, y le asignaron luego una importancia y desarrollo suficiente para su conversión al doctorado.

A mi familia, que constantemente me ha apoyado y estimulado. A mi hermana Amparo, a mis sobrinas Victoria, María y Sol, gracias por estar siempre presentes, por interesarse en mis cosas y por apoyarme sin importar en que me embarque. A Selene que siempre está presente y se interesa en lo que hago, Andrea que invariablemente me acompaña y está pendiente de mí sin importar dónde me encuentre. A mi padre, que si bien no pudo llegar al final de este viaje estará siempre conmigo. A mis hijos Rodrigo y Juan Manuel, por todo su apoyo, su comprensión, por haber hecho de mi labor de madre una tarea lo suficientemente fácil como para permitirme realizar también profesionalmente, ustedes son el motor de mi vida y hacen que todo valga la pena. Un agradecimiento muy especial a mi marido Fernando, quien siempre me ha apoyado incondicionalmente en todos los órdenes de mi vida y sin cuyo amor, dedicación, ayuda invalorable, infinita paciencia y estímulo permanente, este sueño no hubiera sido posible. Muchas gracias a todos ustedes por lo que son, por lo que significan, por lo que me dan y por estar ahí.

Resumen

El TEP constituye la tercera afección cardiovascular aguda en frecuencia. La tasa de mortalidad por TEP es menor a 8% cuando es identificado y tratado correctamente, llegando a un 30% cuando no es tratado. Por otra parte, hasta un 14% de pacientes sometidos a medicación anticoagulante presenta complicaciones hemorrágicas. Es deseable llegar al diagnóstico apelando a modalidades no invasivas con adecuada relación costo-efectividad. El centellograma pulmonar (CP) representa un compromiso eficaz entre sensibilidad y especificidad en la mayoría de las circunstancias clínicas.

La realización de estudios de perfusión (Q) y ventilación (V) pulmonar con la técnica de SPECT mejora significativamente el desempeño del método. El análisis tridimensional de la distribución de las micropartículas en los campos pulmonares permite mayor capacidad de detección de pequeñas áreas hipoperfundidas, a la vez que caracteriza mejor su topografía y extensión. Al aplicar los criterios clásicos de interpretación del CP, los estudios de probabilidad intermedia (sin valor diagnóstico definido) representan casi hasta un 40% de los casos. Se han propuesto modificaciones alcanzando mejores resultados pero siempre dependiendo fuertemente de la impresión subjetiva y experiencia del médico interpretante.

En base a estos antecedentes, se propuso desarrollar un método semiautomatizado de interpretación del CP basado en la generación de imágenes paramétricas resultantes de los estudios de SPECT de V/Q, tratadas mediante normalización, co-registro volumétrico y manipulación aritmética. A fin de perfeccionar la capacidad diagnóstica del método a través de la mejoría de la calidad de las imágenes, se incorporó a los datos volumétricos corrección de atenuación, corrección de radiación dispersa y corrección de movimiento. Adicionalmente se utilizó una plantilla anatómica con el objetivo de facilitar la interpretación clínica al correlacionar los hallazgos. Se incluyen además nuevos modos de presentación de los datos que tienden también a facilitar y objetivar la interpretación por parte de los especialistas. Para la implementación de estas correcciones fue necesario desarrollar una metodología de adquisición y procesamiento de los datos.

La validación del método fue realizada a través de simulaciones con un modelo digital disponible (fantoma NCAT) y en estudios clínicos en pacientes con sospecha de TEP. De acuerdo a los resultados obtenidos en nuestra investigación, la metodología propuesta reduce significativamente el número de resultados dudosos. La validación clínica extensa de los métodos propuestos queda reservada a futuras investigaciones conducidas con enfoque clínico prospectivo más robusto e involucrando un extenso número de pacientes. En esta fase, se desarrolla y se proporciona una herramienta sencilla que apunta en definitiva a contribuir a la evaluación del paciente en el contexto clínico del TEP.

El presente trabajo de tesis contiene 25 tablas, 151 figuras y 359 citas bibliográficas, desarrollado en un total de 280 páginas.

Publicaciones derivadas del trabajo de tesis

Publicaciones completas:

1. **Núñez M**, Cánepa J, Alonso O, Hutton B, Mut F. Influencia del movimiento respiratorio sobre el contraste de las lesiones en estudios de perfusión pulmonar: simulación mediante el uso de un fantoma virtual. Alasbimn Journal 12 (49): July 2010. Article N° AJ49-5. http://www.alasbimnjournal.cl/alasbimn/index.php?option=com_content&task=view&id=1147&Itemid=282
2. **Núñez M**, Prakash V, Vila R, Mut F, Alonso O, Hutton B. Attenuation correction for lung SPECT: evidence of need and validation of an attenuation map derived from the emission data. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009, 36: 1076-89.
3. **Núñez M**, Mut F, Beretta M, Alonso O, Hutton B. Generación de imágenes planares a partir del estudio de SPECT pulmonar de ventilación y perfusión. Alasbimn Journal 10 (40): April 2008. Article N° AJ40-3. http://www.alasbimnjournal.cl/alasbimn/index.php?option=com_content&task=view&id=368&Itemid=148

Publicaciones en forma de resumen:

1. **Núñez M**, Vila R, Mut F, Alonso O, Hutton B. Creación y validación de un mapa de atenuación a partir de datos de emisión para corregir la atenuación en SPECT pulmonar. Alasbimn Journal 11 (43): January 2009. http://www.alasbimnjournal.cl/alasbimn/index.php?option=com_content&task=view&id=643&Itemid=209
2. **Núñez M**, Vila R, Mut F, Alonso O, Hutton B. Generación de imágenes planares de pulmón a partir de la reproyección de los datos reconstruidos de SPECT. Alasbimn Journal 11 (43): January 2009. http://www.alasbimnjournal.cl/alasbimn/index.php?option=com_content&task=view&id=642&Itemid=209
3. **Núñez M**, Vila R, Mut F, Alonso O, Hutton B. Método semiautomatizado para detección de áreas de discordancia ventilación/perfusión en SPECT pulmonar. Alasbimn Journal 11 (43): January 2009.

http://www.alasbimnjournal.cl/alasbimn/index.php?option=com_content&task=view&id=641&Itemid=209

4. Erlandsson K, **Núñez M**, Kruppa D, Hutton B. Reduction of CT artifacts due to respiratory motion in a slowly rotating SPECT/CT. IEEE 2008;3775-8.
5. **Núñez M**, Prakash V, Alonso O, Hutton B. Comparison of different methods for reprojection of SPECT lung studies to obtain 'planar like' images. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35: S162.
6. **Núñez M**, Prakash V, Vila R, Beretta M, Mut F, Hutton B. Validation of synthetic density maps against CT for attenuation correction in lung SPECT. Nucl Med Commun 2008; 29:469.
7. **Núñez M**, Mut F, Hutton B. Imágenes pulmonares generadas por reproyección de datos en SPECT: comparación con imágenes planares convencionales. Alasbimn Journal 10 (39): January 2008.
http://www.alasbimnjournal.cl/alasbimn/index.php?option=com_content&task=view&id=202&Itemid=124
8. **Núñez M**, Mut F, Beretta M, Alonso O, Hutton B. Método semiautomatizado para detección de áreas de discordancia ventilación/perfusión en SPECT pulmonar. Alasbimn Journal 10 (39): January 2008.
http://www.alasbimnjournal.cl/alasbimn/index.php?option=com_content&task=view&id=641&Itemid=209
9. **Núñez M**, Hutton BF. Comparison of conventional planar lung images with 'planar like' reprojected SPECT data. Eur J Nucl Med Mol Imag 2007; 34:P128.
10. **Núñez M**, Hutton BF. Assessment of ventilation/perfusion mismatch through reprojection of attenuation-corrected SPECT data. J Nucl Med 2007; 48 (suppl 2):174P.
11. **Núñez M**, Mut F, Beretta M, Hutton B. Generation of "planar" lung images from reprojected ventilation and perfusion SPECT data: comparison with conventional images. J Nucl Med 2007; 48 (suppl 2):450P.
12. **Núñez M**, Kacperski K, Hutton B. Influencia de la corrección de atenuación en SPECT pulmonar. Alasbimn Journal 9 (35): January 2007.

http://www2.alasbimnjournal.cl/aliasbimn/CDA/sec_a/0,1205,SCID%253D19468%2526PRT%253D19457%2526LNID%253D33,00.html

13. **Núñez M**, Kacperski K, Hutton B. Quantitative lung SPECT without transmission acquisition: potential applications in 3D patient-specific dosimetry and in evaluation of treatment response. Book of extended synopses, International Conference on Quality Assurance and New Techniques in Radiation Medicine, IAEA-CN-146/211P, 2006, Vienna, Austria.
14. **Núñez M**, Mut F, Beretta M. Optimization of acquisition parameters for fast lung ventilation and perfusion SPECT studies. J Nucl Med 2006; 47 (Suppl 1):530P.
15. **Núñez M**, Kacperski K, Hutton B. Influence of attenuation correction on lung SPECT. J Nucl Med 2006; 47 (Suppl 1):377P.
16. Kacperski K, **Nunez M**, Hutton BF. Data-driven estimation of the attenuation coefficient in lung for attenuation correction of ventilation/perfusion SPECT scans. Nucl Med Commun 2006; 27:303.
17. **Núñez M**, Beretta M, Alvarez B, Alonso O, Mut F. Optimización de los parámetros de adquisición en estudios pulmonares de ventilación y perfusión con SPECT. Alasbimn Journal 8(31): January 2006.
http://www2.alasbimnjournal.cl/aliasbimn/CDA/sec_a/0,1205,SCID%253D16206%2526PRT%253D15998%2526LNID%253D33,00.html

Contenido

Agradecimientos	4
Resumen.....	6
Publicaciones derivadas del trabajo de tesis	7
Contenido.....	10
Lista de figuras	12
Lista de tablas.....	17
Lista de abreviaturas	18
1 Introducción	20
1.1. Motivación	20
1.2. Objetivos	24
1.3. Generalidades de la tesis	26
2 Antecedentes	28
2.1. Reseña anatómica y funcional del aparato respiratorio	28
2.2. El problema clínico: tromboembolismo pulmonar	34
2.3. Valor relativo del CP frente a diferentes técnicas, en especial la angioCT	50
2.4. Aspectos técnicos del CP.....	56
2.5. Criterios de interpretación.....	99
2.6. Seguridad del paciente en imagenología para diagnóstico de TEP.....	107
3 Metodología.....	123
3.1. El fantoma virtual NCAT	123
3.2. Simulación Montecarlo	127
3.3. Plantilla anatómica (PA).....	131
3.4. Estudios clínicos V / Q: protocolo de adquisición	133
4 Desarrollo de métodos de procesamiento.....	138
4.1. Separación de las ventanas de adquisición.....	138
4.2. Reconstrucción ‘primaria’ de las proyecciones.....	140
4.3. Segmentación de las imágenes de perfusión.....	140
4.4. Creación del mapa de atenuación.....	143
4.5. Co-registro de las imágenes	144
4.6. Reconstrucción final de las proyecciones	148
4.7. Corrección de los ‘hot-spots’.....	149
4.8. Reproyección de las imágenes reconstruidas	152

4.9.	Sustracción de las imágenes reconstruidas y re proyectadas.....	159
4.10.	Análisis cuantitativo.....	161
4.11.	Generación de un reporte automatizado.....	164
5	Corrección de atenuación	167
5.1.	Introducción	167
5.2.	Método.....	169
5.3.	Resultados	174
5.4.	Discusión	183
5.5.	Conclusiones.....	186
6	Imágenes re proyectadas	188
6.1.	Introducción	188
6.2.	Método.....	188
6.3.	Resultados	190
6.4.	Discusión	193
6.5.	Conclusiones.....	195
7	Corrección del movimiento respiratorio	196
7.1.	Introducción	196
7.2.	Método.....	197
7.3.	Resultados	201
7.4.	Discusión	213
7.5.	Conclusiones.....	215
8	Análisis clínico	217
8.1.	Introducción	217
8.2.	Método.....	218
8.3.	Resultados	221
8.4.	Discusión	242
8.5.	Conclusiones.....	247
9	Conclusiones generales	248
9.1.	Sumario	248
9.2.	Resumen del algoritmo propuesto	251
9.3.	Aportes de la investigación realizada.....	251
9.4.	Desarrollo futuro.....	252
10	Bibliografía	254
	Apéndice.....	279

Lista de figuras

Figura 2.1: Representación del árbol bronquial.....	28
Figura 2.2: Segmentación pulmonar.....	29
Figura 2.3: La circulación en el aparato respiratorio.....	30
Figura 2.4: Intercambio gaseoso a nivel alvéolo-capilar.....	32
Figura 2.5: Incidencia de TEP.....	35
Figura 2.6: Mortalidad por TEP.....	36
Figura 2.7: Tromboembolismo pulmonar.....	37
Figura 2.8: Proceso de formación de un trombo en una vena periférica.....	38
Figura 2.9: La repercusión hemodinámica.....	39
Figura 2.10: Representación esquemática de la relación ventilación/perfusión en el TEP.....	39
Figura 2.11: Ecocardiograma transesofágico en paciente con TEP.....	44
Figura 2.12: Imagen Doppler de la vena poplítea.....	45
Figura 2.13: TC de corte único conteniendo elementos detectores alargados en el eje Z.....	46
Figura 2.14: AngioCT pulmonar.....	47
Figura 2.15: Presentación tridimensional de angioRMN del árbol vascular pulmonar.....	48
Figura 2.16: Angiografía por cateterismo de la arteria pulmonar izquierda.....	49
Figura 2.17: Razones de verosimilitud para las diferentes estrategias.....	52
Figura 2.18: Razones de verosimilitud para las diferentes estrategias.....	53
Figura 2.19: Fundamento de la técnica de ventilación / perfusión pulmonar.....	58
Figura 2.20: Deposición de las partículas en la vía aérea en relación a su tamaño.....	60
Figura 2.21: Cortes coronales de estudio de ventilación con SPECT.....	60
Figura 2.22: Equipo nebulizador Venti-Cis.....	61
Figura 2.23: Imagen conceptual de la partícula de Technegas.....	62
Figura 2.24: Divisiones del árbol bronquial.....	62
Figura 2.25: Generador de Technegas.....	63
Figura 2.26: Crisol de grafito en el que se deposita el ^{99m} Tc-pertecneciato de sodio.....	63
Figura 2.27: Generador de Technegas.....	64
Figura 2.28: Procedimiento de inhalación con Technegas.....	65
Figura 2.29: Tamaño relativo de las partículas de albúmina.....	66
Figura 2.30: Administración de ^{99m} Tc-MAA por vía intravenosa.....	67
Figura 2.31: Gamacámaras SPECT de doble cabezal detector.....	68
Figura 2.32: Diagrama de la interacción del rayo gamma con el cristal.....	69

Figura 2.33: Diagrama de los componentes básicos de una gammacámara	69
Figura 2.34: Efecto PE en relación a la energía y al número atómico.....	70
Figura 2.35: Diagrama de la estructura interna de un PMT.....	71
Figura 2.36: Disposición de los PMTs acoplados sobre el cristal detector.....	71
Figura 2.37: Posicionamiento de la ventana sobre el espectro del ^{99m} Tc	72
Figura 2.38: Diferentes tipos de colimadores utilizados en medicina nuclear	75
Figura 2.39: Función de dispersión de una fuente puntual y cálculo del FWHM.	76
Figura 2.40: Resolución del sistema en relación a la distancia fuente-colimador	76
Figura 2.41: Espectro del ^{99m} Tc y cálculo de la resolución de energía.	77
Figura 2.42: Centellograma pulmonar.	78
Figura 2.43: Diferentes configuraciones de sistemas SPECT multidetector.	79
Figura 2.44: Esquema de la construcción de un sinograma.....	82
Figura 2.45: Imágenes con distintos números de proyecciones.....	83
Figura 2.46: Representación del filtro rampa	84
Figura 2.47: Estudio de 16 proyecciones descompuesto en 8 subconjuntos	87
Figure 2.48: Reconstrucción de un fantoma de tórax utilizando ML-EM versus OS-EM	87
Figura 2.49: Reconstrucción EM de un fantoma de tórax.....	88
Figura 2.50: Corrección de atenuación de Chang.	89
Figura 2.51: Aumento en las cuentas detectadas por la gammacámara.....	90
Figura 2.52: Estudio de pulmón simulado a partir de un fantoma virtual.....	91
Figure 2.53: Sección transversal a través de un paciente	92
Figura 2.54: Espectro de energía.....	93
Figura 2.55: Opciones para la corrección de scatter.....	94
Figura 2.56: Función bilineal usada para convertir los números medidos del CT.....	95
Figura 2.57: Imágenes reconstruidas de un fantoma de tórax	95
Figura 2.58: Efecto del volumen parcial.....	96
Figura 2.59: Efecto del volumen parcial sobre un fantoma cilíndrico	96
Figura 2.60: Respuesta del sistema colimador/detector	97
Figura 2.61: Efecto del colimador	98
Figura 2.62: Estudio óseo reconstruido con FBP versus reconstrucción iterativa	98
Figura 3.1: Simulación de imagenología médica.....	123
Figura 3.2: Vista anterior del fantoma original 4D NCAT.	124
Figura 3.3: Extensión de la anatomía del fantoma 4D NCAT.	124
Figura 3.4: Simulación de la anatomía pulmonar.	125

Figura 3.5: Simulación de pulmón generada con el fantoma NCAT.....	126
Figura 3.6: Proyecciones ‘crudas’ de pulmón.	126
Figura 3.8: Serie de simulaciones MC efectuadas con el código SIMIND.	128
Figura 3.9: Simulación MC de pulmón efectuada con SIMIND	130
Figura 3.10: Simulación MC se incluyó radiación dispersa.	131
Figura 3.11: Cortes transversales de la plantilla anatómica de Fleming.....	132
Figura 3.12: Gamacámara SPECT de doble cabeza	133
Figura 3.13: Imágenes ‘crudas’ de SPECT	134
Figura 3.14: Diagrama del protocolo de adquisición de imágenes propuesto.	134
Figura 3.15: Proyecciones ‘crudas’ de un estudio SPECT de ventilación.	135
Figura 3.16: Proyecciones ‘crudas’ de un estudio SPECT de perfusión.....	136
Figura 4.1: Metodología de procesamiento.....	139
Figura 4.2: Reconstrucción ‘primaria’ de las proyecciones.....	140
Figura 4.3: Pantalla del programa para obtención del mapa de atenuación.....	143
Figura 4.4: Esquema general del algoritmo de registro de imágenes.....	145
Figura 4.5: Estudio SPECT V / Q	150
Figura 4.6: Cortes coronales de un estudio SPECT de ventilación mostrando HS.	151
Figura 4.7: Estudio SPECT de ventilación	151
Figura 4.8: Imágenes planares y re proyectadas de perfusión	153
Figura 4.9: Imágenes planares y re proyectadas de perfusión en proyecciones oblicuas.....	153
Figura 4.10: Imágenes planares y re proyectadas de perfusión.	154
Figura 4.11: Imágenes planares y re proyectadas de perfusión.	154
Figura 4.12: Estudio de perfusión que muestra varios defectos segmentarios.....	155
Figura 4.13: Imágenes planares y re proyectadas de perfusión	155
Figura 4.14: Estudio de V/Q positivo para TEP.....	156
Figura 4.15: Esquema de la cara hiliar de ambos.....	156
Figura 4.16: Imagen presentada por el programa	157
Figura 4.17: Ejemplo que ilustra la división de la matriz.....	158
Figura 4.18: Cortes coronales de los estudios SPECT reconstruidos.....	160
Figura 4.19: Cortes coronales de los estudios SPECT reconstruidos.....	160
Figura 4.20: Paciente con EPOC.	162
Figura 4.21: Reporte automatizado a partir de las imágenes re proyectadas.....	165
Figura 4.22: Cortes coronales de un estudio SPECT V/Q	165
Figura 4.23: Cortes coronales del mismo estudio de las imágenes anteriores.....	166

Figura 5.1: Ubicación de los tres defectos ‘fríos’ de perfusión	170
Figura 5.2: Mapas de atenuación de un estudio clínico.....	179
Figura 5.3: Estudio SPECT clínico de perfusión	179
Figure 5.4: Cuentas totales de las imágenes de SPECT	180
Figure 5.5: Correlación entre las cuentas totales reconstruidas	180
Figure 5.6: Gráfico de Bland-Altman para el mismo juego de datos	181
Figure 5.7: Imágenes de perfusion planares y re proyectadas	182
Figure 5.8: Correlación entre las cuentas totales de una imagen re proyectada	182
Figure 5.9: Gráfico de Bland-Altman para le mismo juego de datos	183
Figura 6.1: Proceso de generación de imágenes ‘planares’ a partir del estudio SPECT	190
Figura 6.2: Imágenes re proyectadas generadas mediante el fantoma virtual NCAT.	191
Figura 6.3: Imágenes de perfusión planares y re proyectadas de un estudio SPECT.	192
Figura 6.4: Imágenes de perfusión y ventilación re proyectadas	192
Figura 7.1: Cortes transversales y coronales del fantoma NCAT	197
Figura 7.2: Patrón de movimiento respiratorio derivado del centro de masa	201
Figura 7.3: Amplitud de movimiento en los pulmones	202
Figura 7.4: Cortes coronales de la imagen de sustracción.....	203
Figura 7.5: Cortes coronales de la imagen de sustracción de dos estudios normale.	203
Figura 7.6: Cortes coronales de sustracción.	204
Figura 7.7: Cortes coronales de sustracción.	205
Figura 7.8: Imagen de RMN.....	206
Figura 7.9: Gráficos que muestran el desplazamiento de los pulmones	206
Figura 7.10: Gráfico que muestra el desplazamiento de los pulmones.....	207
Figura 7.11: Desplazamiento del CM durante el ciclo respiratorio.....	207
Figura 7.12: Cortes coronales de los distintos estudios de SPECT originados.	208
Figura 7.13: Cortes coronales de un estudio SPECT clínico de perfusión	209
Figura 7.14: Cortes coronales de las imágenes de sustracción.....	209
Figura 8.1: Población de pacientes estudiada.....	222
Figura 8.2: Concordancia entre observadores	223
Figura 8.3: Concordancia entre observadores.	224
Figura 8.4: Porcentaje de estudios considerados ‘dudosos’ o no diagnósticos.....	224
Figura 8.5: Promedio de lecturas ‘dudosas’ para ambos observadores.	225
Figura 8.6: Desempeño diagnóstico de las diferentes modalidades.	226
Figura 8.7: Imágenes clínicas de CP planar por ventilación y perfusión.	227

Figura 8.8: Cortes coronales del CP SPECT por ventilación y perfusión.....	228
Figura 8.9: Imágenes clínicas re proyectadas de ventilación y perfusión.....	229
Figura 8.10: Reporte automatizado.	230
Figura 8.11: Imágenes clínicas de CP planar por ventilación y perfusión.	231
Figura 8.12: Cortes coronales del CP SPECT por ventilación y perfusión.....	232
Figura 8.13: Imágenes clínicas re proyectadas de ventilación y perfusión.....	233
Figura 8.14: Reporte automatizado.	234
Figura 8.15: Imágenes clínicas de CP planar por ventilación y perfusión.	235
Figura 8.16: Cortes coronales del CP SPECT por ventilación y perfusión.....	236
Figura 8.17: Reporte automatizado en el cual se identifican las áreas de discordancia	237
Figura 8.18: Imágenes clínicas de CP planar por ventilación y perfusión.	238
Figura 8.19: Cortes coronales del CP SPECT por ventilación y perfusión.....	239
Figura 8.20: Imágenes clínicas re proyectadas de ventilación y perfusión.....	240
Figura 8.21: Reporte automatizado en el cual se identifican las áreas de discordancia	241
Figura 8.22: Reporte automatizado en el cual se identifican las áreas de discordancia.	242
Figura 8.23: Abordaje diagnóstico propuesto.....	246

Lista de tablas

Tabla 2.1: Síntomas de TEP agudo.	41
Tabla 2.2: Signos de TEP agudo.	42
Tabla 2.3. Estudios CP normales.	101
Tabla 2.4. Criterio PIOPED revisado para interpretación de estudios CP V/Q.	101
Tabla 2.5. Categorías y criterios de interpretación Pisa-Ped.	102
Tabla 2.6. Probabilidad de TEP (%) según puntos de corte en los criterios de interpretación.	102
Tabla 2.7. Evaluación combinando la clínica y el CP V/Q (estudio PIOPED).	103
Tabla 2.8. Evaluación combinando la clínica y el CP V/Q [Perrier 2000].	103
Tabla 2.9. Criterios de la EANM para interpretación de CP V/Q SPECT.	106
Tabla 2.10. Dosis efectivas (adultos) en angioCT y centellograma V/Q.	115
Tabla 2.11. Riesgo de cáncer durante la vida atribuible a exposición radioactiva.	115
Tabla 2.12. Estimación de la exposición fetal en angioCT (mGy).	118
Tabla 2.13. Dosis absorbida (mGy) por la madre y el feto en angioCT y CP V/Q.	119
Tabla 5.2: Influencia sobre la relación D/N de los errores en la detección de los bordes.	175
Tabla 5.3: Comparación de la relación D/N.	177
Tabla 5.4: Ruido estimado para las imágenes reproyectadas de V/Q.	178
Tabla 7.1: Contraste obtenido en el fantoma, con modelos sin MR y con MR.	202
Tabla 7.2: Cuentas totales obtenidas en los distintos estudios generados.	208
Tabla 7.3: Contraste de los defectos.	211
Tabla 7.4: Contraste de los defectos.	212
Tabla 7.5: Contraste de los defectos.	213
Tabla 8.1: Valoración del Índice Kappa (López 1999).	221
Tabla 8.2: Concordancia entre dos observadores - Índice kappa (n=73).	223
Tabla 8.3: Matriz de decisión considerando el resultado de los diferentes métodos.	225
Tabla 8.4: Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN.	226

Lista de abreviaturas

ALARA	Exposición Tan Baja Como Sea Razonablemente Posible
angioCT	Tomografía Computada Helicoidal o Espiral Multicorte de las Arterias Pulmonares
CA	Corrección de Atenuación
CDR	Respuesta Colimador / Detector
CFI	Imágenes Libres de Compton
CP	Centellograma Pulmonar
CRF	Capacidad Residual Funcional
CS	Corrección de Scatter
CV	Capacidad Vital
DD	Dímero D
DDREF	Factor de Tasa de Dosis Efectiva
E	Dosis Efectiva
EAR	Riesgo Absoluto por Exceso de Tiempo Constante
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
ECG	Electrocardiograma
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ERR	Modelo de Riesgo Relativo por Exceso de Tiempo Constante
ETE	Ecocardiograma Transesofágico
FBP	Retroproyección Filtrada
FWHM	Ancho a Mitad de Altura
FWTM	Ancho a un Décimo de la Altura
GC	Gasto Cardíaco
H	Dosis Equivalente
HS	Hot-Spots (Puntos Calientes)
IC	Insuficiencia Cardíaca
ICRP	Comisión Internacional de Protección Radiológica
IDL	Interactive Data Language
LAR	Riesgo Atribuible a la Sobrevida
MAA	Macroagregados de Albúmina Humana
MC	Monte Carlo
MLEM	Método Iterativo de Máxima Probabilidad
MR	Movimiento Respiratorio
MSA	Microesferas de Albúmina Humana
NCAT	Fantoma Cardíaco y Torácico Basado en NURBS
NURBS	Acrónimo inglés de la expresión ‘Non Uniform Rational B-Splines’
OSEM	Versión Acelerada del Método Iterativo MLEM

PA	Plantilla Anatómica
PAP	Presión Arterial Pulmonar
PE	Efecto Fotoeléctrico
PET	Tomografía por Emisión de Positrones
PHA	Analizador de Altura de Pulsos
PIOPED	Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis
PisaPed	Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis
PMT	Tubos Fotomultiplicadores
PSF	Función de Dispersión Puntual
Q	Perfusión
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RVP	Resistencia Vasculat Pulmonar
SI	Sistema Internacional
SNR	Relación Señal Ruido
SPECT	Tomografía por Emisión Monofotónica
TC	Tomografía Computada
TCH	Tomografía Computada Helicoidal
TCM	Tomografía Computada Multicorte
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
TF	Transformada de Fourier
TVP	Trombosis Venosa Profunda
UDC	Ultrasonografía Doppler-Color
UNSCEAR	United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation
V	Ventilación
VA	Ventilación Alveolar
VC	Volumen Corriente
VD	Ventrículo Derecho
VI	Ventrículo Izquierdo
VM	Volumen Minuto
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo
VR	Volumen Residual
VRR	Volumen de Reserva Respiratorio
VRI	Vías Respiratorias Inferiores
VRS	Vías Respiratorias Superiores

Introducción

1.1. Motivación

En la práctica de la medicina nuclear nos encontramos con aplicaciones que han sido importantes para la resolución de problemas clínicos pero que han caído en una situación de menor uso debido a la introducción de nuevas modalidades, lo cual es válido y siempre bienvenido, pero también por causa de falta de actualización tecnológica, confusión en la manera de su aplicación apropiada y cierto descuido en los procesos de optimización técnica y clínica, entre otras razones. El centellograma pulmonar por ventilación y perfusión (CP V/Q) es uno de esos procedimientos, cuyo lugar en el diagnóstico de afecciones frecuentes y graves como el tromboembolismo pulmonar (TEP) fue determinante durante décadas y se encuentra actualmente por detrás de otros métodos emergentes cuando en realidad no se ha dotado a esta modalidad de todos los avances disponibles actualmente en la especialidad para lograr reubicarse favorablemente en los algoritmos diagnósticos. Entre ellos podemos mencionar la tomografía por emisión monofotónica (SPECT), las correcciones físicas que pueden incorporarse a los modernos métodos de reconstrucción, el co-registro y la manipulación aritmética de imágenes a fin de destacar con mayor nitidez los hallazgos patológicos, la posibilidad de cuantificación y la automatización de los reportes, todo ello apoyado en la potencia y robustez de las herramientas informáticas de uso corriente en el momento.

Recientemente varios autores han aportado evidencia de las ventajas de muchas de estos avances aplicados al CP V/Q, así como de la posición favorable de esta metodología en diferentes escenarios clínicos y de su ubicación al menos igualitaria en su desempeño diagnóstico frente a nuevas tecnologías. Sin embargo, no ha existido un esfuerzo para conjuntar todas las nuevas posibilidades de actualización e innovación y volcarlas a la optimización de este procedimiento.

El TEP es un síndrome de instalación aguda que se desencadena por la obstrucción de una o más ramas arteriales pulmonares por fragmentos de trombos sanguíneos, en la mayor parte de los casos procedentes del sistema venoso profundo de los miembros inferiores. La obstrucción súbita de la irrigación de uno o más segmentos pulmonares causa efectos hemodinámicos que inciden en la función cardiorrespiratoria con gravedad variable. Con una incidencia estimada en 20-25 casos por 100.000 pacientes por año en países desarrollados, el TEP constituye la tercera afección cardiovascular aguda en frecuencia luego de los síndromes coronarios y el accidente cerebrovascular [Alpert 1994].

La historia natural del TEP se encuentra aún pobremente definida, debido a que la mayoría de los episodios pasan inadvertidos y a que la presentación clínica es confusa e inespecífica. El TEP constituye una causa significativa de morbi-mortalidad en cualquier escenario clínico, particularmente en el paciente hospitalizado, y una razón para ello es precisamente la dificultad diagnóstica que lleva a la instauración de tratamientos inadecuados o tardíos. En efecto, la tasa de mortalidad por TEP es menor de 8% cuando la condición es identificada y tratada correctamente, pero ronda el 30% cuando no es tratado [Olin 2002]. Por otra parte, hasta un 14% de pacientes sometidos a tratamiento anticoagulante presenta

complicaciones hemorrágicas mayores [Chan 2002], por lo cual también es importante limitar el sobrediagnóstico de la enfermedad.

El CP V/Q es un procedimiento diagnóstico que proporciona información acerca de la ventilación y de la irrigación sanguínea pulmonar regional mediante la detección de trazadores radiactivos administrados al paciente, respectivamente, por vía inhalatoria e intravenosa. Clásicamente, ha sido el estudio imagenológico complementario solicitado en primer lugar y se posee gran experiencia acumulada en su aplicación al diagnóstico de TEP. En el momento actual, se entiende que el CP presenta en general una alta sensibilidad aunque asociada a una relativamente baja especificidad para el diagnóstico de TEP. Por tanto, es un estudio de alto valor predictivo negativo (VPN) y de limitado valor predictivo positivo (VPP). Una de las razones para esto es que diversas patologías pulmonares, en especial la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) pueden ocasionar defectos de perfusión/ventilación que oscurecen la presentación de un posible TEP asociado. Nuevas técnicas aplicadas como el SPECT, el desarrollo de mejores trazadores para estudiar la ventilación y diferentes estrategias de interpretación apelando a métodos cuantitativos podrían mejorar el desempeño de esta modalidad, como veremos más adelante.

En vista de las numerosas modalidades no invasivas disponibles para el diagnóstico y de la necesidad de disminuir al máximo la indicación de arteriografía pulmonar así como de contener los costos operativos en salud, se plantea la optimización de recursos causando la mínima morbi-mortalidad y alcanzando el máximo beneficio para el paciente. No existe consenso actual acerca de la secuencia ideal de exámenes complementarios a realizar. Más aún, el análisis de la literatura conduce a una conclusión: muchos de los artículos publicados acerca de la utilidad relativa de los distintos métodos diagnósticos, emplean el resultado de esos mismos exámenes como 'regla de oro' para llegar al diagnóstico definitivo [Lorut 2000].

Aunque durante décadas el CP V/Q ha constituido la modalidad imagenológica principal en la evaluación de pacientes con sospecha de TEP, recientemente algunos autores han sugerido el reemplazo de esta técnica por la angiografía pulmonar por tomografía axial multicorte (angioTAC), sin embargo la frecuencia de utilización de estos métodos es muy variable a nivel internacional. En cuanto a la comparación entre el CP V/Q y la angioCT, se ha reportado una concordancia diagnóstica de 74% [Mayo 1997]. Por otra parte, se ha informado un mejor desempeño del CP, afirmando que continúa siendo el método de elección para evaluar pacientes con sospecha de TEP [Dresler 1995]; estos autores destacan dificultades de la angioCT para la detección de émbolos centrales bilaterales, émbolos pequeños y oclusiones parciales de vasos pulmonares, expresando una fuerte dependencia de la experiencia del observador. Por su parte, otros investigadores no encuentran diferencia significativa entre la sensibilidad de ambos métodos para diagnóstico de TEP, mientras que la angioCT sirve para diagnosticar otras condiciones patológicas asociadas o alternativas [Cross 1998]. Otros concluyen que la angioCT puede usarse como segundo método en pacientes con CP dudoso [Stone 2003], mientras que algunos autores discuten este concepto de utilización de la angioCT como método complementario selectivo. Por ejemplo, un estudio concluye que, en forma global, la angioCT no aporta utilidad diagnóstica como segundo examen pues no aumenta significativamente la detección de TEP en pacientes con alta probabilidad

centellográfica y muestra baja sensibilidad en casos de CP de mediana y baja probabilidad [Van Strijen 2003].

Dado el creciente costo de los servicios de salud, es también importante la definición de estrategias que, ante la presentación de un determinado cuadro clínico, permitan excluir con razonable seguridad la existencia de una patología potencialmente grave. En este sentido, se han analizado artículos publicados entre 1966 y 2003 a fin de evaluar las estrategias utilizadas para excluir la presencia de TEP, tratándose en todos los casos de estudios clínicos prospectivos. Las estrategias que más eficazmente excluyeron la presencia de TEP fueron: una angiografía pulmonar normal (método invasivo), un CP V/Q normal, o la combinación de niveles normales de dímero-D (marcador biológico de trombosis) y baja probabilidad clínica, asociándose todas ellas con una probabilidad de TEP menor de 3%. La evidencia a favor de la utilización de la angioCT, en cambio, es menor pero la mayoría de los investigadores que han estudiado el tema recientemente concluyen que es posible apelar a una estrategia sencilla y rápida de exclusión de TEP tanto por un CP V/Q normal, una angioCT normal o por la combinación de dímero-D normal y baja probabilidad clínica [Kruip 2003].

En la práctica clínica, es en general engorroso aplicar un criterio de interpretación del CP V/Q para establecer una probabilidad de TEP. En el estudio PIOPED, los casos interpretados como de probabilidad intermedia (y por tanto sin valor diagnóstico definido) representaron un 39%, lo cual parece una cifra demasiado elevada que resta confiabilidad al método. Más aún, los informes referidos a alta, baja o intermedia probabilidad, junto a la categoría de indeterminado, suelen causar confusión al clínico responsable de decidir la conducta terapéutica. El médico nuclear encargado de la interpretación se ve más a menudo que raramente, enfrentado a un patrón de perfusión / ventilación que no encaja en ninguna de las categorías si se maneja con criterios estrictos según lo recomendado por este estudio. Otros autores [Freitas 1995] han propuesto modificaciones a los criterios PIOPED que han sido validadas por distintos grupos alcanzando mejores resultados [Barghouth 2000]. Sin embargo, es muy probable que el especialista promedio apele a su impresión subjetiva y a su experiencia más que a aplicar dichos criterios a la hora de reportar un CP V/Q, estudio que es siempre difícil de interpretar y muy dependiente del observador. Recientemente se han propuesto categorizaciones interpretativas más simples, encontrando mejor coincidencia entre observadores y mínima proporción de casos indeterminados [Hagen 2002, Howarth 2006], pero el tema del criterio de interpretación es aún materia de amplio debate.

Por todo lo expuesto, se plantea la necesidad de contar con un método confiable, objetivo y reproducible para el diagnóstico de TEP, de carácter no invasivo, moderado costo y sencilla aplicación. El CP V/Q en su modalidad convencional reúne varias de estas características, sin embargo la alta incidencia de estudios 'indeterminados' o de 'probabilidad intermedia', la existencia de diferentes criterios diagnósticos de interpretación, la subjetividad de aplicación de dichos criterios y las limitaciones técnicas de los métodos convencionales de perfusión y ventilación restan eficacia al procedimiento.

Algunos perfeccionamientos y modificaciones de las técnicas clásicas permiten prever un mejoramiento significativo del desempeño diagnóstico del CP. Entre ellos, citaremos: a) la introducción de la tomografía por emisión monofotónica (SPECT), b) la utilización de nuevos

trazadores para ventilación pulmonar como el Technegas, c) la corrección de atenuación, radiación dispersa (scatter) y movimiento respiratorio, d) el desarrollo de técnicas de análisis cuantitativo o semicuantitativo en forma automatizada (redes neurales artificiales) utilizando la fusión y la manipulación aritmética de las imágenes incluyendo la fusión con imágenes de modalidades anatómicas a fin de lograr un análisis racional que incluya información estructural y funcional de manera simultánea.

Según diferentes autores, la realización del CP V/Q con SPECT representa una mejora significativa en el desempeño diagnóstico del método [Larson 1997, Collart 2002, Corbus 1997, Reinartz 2004]. La posibilidad de analizar en forma tridimensional la distribución de las micropartículas marcadas en los campos pulmonares permite una mayor capacidad de detección de pequeñas áreas hipoperfundidas, a la vez que caracterizar mejor las zonas patológicas en cuanto a topografía y extensión. Para lograr la aceptación generalizada de la técnica de SPECT en estudios pulmonares, deberá contarse con una demostración de superioridad diagnóstica de esta técnica frente a los estudios planares convencionales, a la vez que diseñar protocolos para simplificar su aplicación en la rutina clínica aprovechando al máximo la información que el método puede proporcionar.

Otro avance de interés en CP es la incorporación del Technegas, un trazador para ventilación consistente en micropartículas de carbono radiomarcado que presenta una distribución más homogénea que los aerosoles en la vía aérea, con un mayor tiempo de residencia y dando lugar a resultados más reproducibles [Martel 1994, Lemb 2001]. En efecto, el uso de radioaerosoles clásicos como los de ^{99m}Tc -DTPA lleva a un depósito de partículas en la vía aérea con escasa penetración de las mismas en situaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, condición frecuentemente asociada en pacientes con sospecha de TEP. Desde mediados de 2005, el Technegas está disponible en el país y hemos adquirido experiencia con su uso, siendo el método de elección actual para estudios de ventilación pulmonar, aunque no utilizado universalmente.

Otro aspecto capaz de degradar la calidad de las imágenes y por tanto su potencial diagnóstico, se refiere a los artefactos producidos por la atenuación, el scatter y el movimiento respiratorio. Dado que la adquisición del estudio de SPECT pulmonar se lleva a cabo durante varios minutos, el estudio final conformado por las múltiples proyecciones angulares representará un 'promedio' de las diferentes posiciones reales del órgano en inspiración y espiración, lo cual afecta la resolución disminuyendo la capacidad para detectar pequeños defectos cuyos límites se verán imprecisos. Adicionalmente, la atenuación y la radiación dispersa afectan el contraste de las imágenes y potencialmente disminuyen la capacidad de detección de áreas patológicas, así como su cuantificación. Se han ensayado diversas técnicas para compensar este efecto, aunque ninguna de ellas se encuentra incorporada a la rutina clínica.

El valor del análisis cuantitativo del CP SPECT V/Q aún no ha sido totalmente explorado, ya que no existe hasta ahora suficiente desarrollo de métodos por los cuales sea posible lograr un incremento en la exactitud diagnóstica al mejorar la reproducibilidad interpretativa e independizarse de la subjetividad del operador. Una aplicación promisoriosa es la obtención del cociente V/Q en forma tridimensional y la comparación con la anatomía de los

segmentos pulmonares usando modelos prediseñados [McLean 2004]. De esta manera, es posible determinar no solamente la presencia sino el número y la extensión de las alteraciones compatibles con el diagnóstico de TEP. Se han comunicado experiencias en la aplicación de métodos cuantitativos para medir la perfusión y ventilación regionales con SPECT [Meignan 2002, Petersson 2004, Lee 1988]. Para el análisis cuantitativo propuesto, que incluye la manipulación de imágenes conteniendo dos tipos de información fisiológica (perfusión y ventilación), es necesaria la aplicación de algún método de fusión o co-registro, a fin de lograr una superposición espacial tridimensional de dicha información. En este sentido, se han desarrollado varias herramientas – varias de ellas disponibles comercialmente – que, en su mayoría, han sido diseñadas y utilizadas para un co-registro de estudios de modalidades diferentes [Ardekani 1995, Hutton 2003, Hutton 2002, Eberl 1996, Thurfjell 2000, Lau 2001].

El uso de imágenes paramétricas no es nuevo en medicina nuclear, si bien su aplicación a estudios pulmonares posee escasos antecedentes y ha estado en general limitada a imágenes planares [Miron 1991, Xu 2000]. Se ha reconocido la importancia de comprimir grandes volúmenes de información imagenológica expresando los resultados en forma de imágenes paramétricas, histogramas y curvas mediante tecnología digital [Kiuru 1992]. Sin embargo, a excepción de los trabajos de Bajc y colaboradores no se han comunicado hasta el momento experiencias extensas en cuanto a la aplicación de estas técnicas a estudios de SPECT pulmonar. El grupo de la Universidad de Lund en Suecia, ha trabajado extensamente en el desarrollo de redes artificiales para el análisis automatizado de los estudios de SPECT pulmonar [Holst 2000, Palmer 2001, Holst 2001]. Demostraron que estas redes presentan un desempeño al menos similar al de especialistas expertos y recomiendan su uso como guía durante la etapa de aprendizaje o bien como una ‘segunda opinión’ en manos de observadores experimentados. En un artículo relativamente reciente se confirma la utilidad de métodos automatizados usando co-registro y generación de imágenes paramétricas como apoyo diagnóstico en pacientes con sospecha de TEP [Reinartz 2006].

Los modelos virtuales tridimensionales del tórax (fantomas antropomórficos digitales) basados en información anatómica derivada imágenes estructurales constituyen un recurso realmente novedoso y práctico que es posible utilizar para realizar una variedad de simulaciones para validar el método en forma preliminar y caracterizar cuantitativamente los resultados [Magnussen 2000, Burton 2004]. Estos modelos permiten además relacionar los hallazgos del CP con la arquitectura interna de los segmentos y subsegmentos pulmonares [Magnussen 1999] y proponemos su uso para el desarrollo del proyecto.

1.2. Objetivos

El proyecto incluye la optimización de protocolos técnicos para estudios de SPECT pulmonar de perfusión y ventilación, el análisis de la influencia de la atenuación y el movimiento respiratorio sobre las imágenes de SPECT pulmonar, la corrección de factores como la radiación dispersa (‘scatter’), la atenuación, el movimiento y las áreas hipercaptantes (‘hot spots’) en la ventilación, la generación de imágenes similares a las planares a partir de información volumétrica o tridimensional mediante reproyección de datos de SPECT, el co-

registro V/Q y el desarrollo de imágenes paramétricas para una interpretación semiautomatizada, incluyendo información cuantitativa.

1.2.1. Objetivos generales

- Profundizar la investigación tendiente a desarrollar un método que permita mejorar el desempeño diagnóstico del CP V/Q, mediante la aplicación de la técnica SPECT, la utilización del Technegas como agente para explorar la ventilación pulmonar, la corrección de factores físicos que pueden influir en la interpretación final tales como el movimiento y la atenuación, y la generación de un reporte semiautomatizado basado en la manipulación por software de las imágenes, incluyendo: generación de imágenes de reproyección, fusión tridimensional de imágenes de perfusión y de ventilación; construcción de imágenes funcionales paramétricas y comparación de los hallazgos con un modelo de patrones normales y patológicos.
- Crear una herramienta diagnóstica que, en manos de especialistas, permita facilitar la interpretación del estudio así como incrementar su exactitud y por tanto su incidencia en el manejo de pacientes con sospecha de TEP (*).

(*) El propósito del proyecto no es la sustitución del criterio clínico del profesional responsable del diagnóstico, sino proporcionar una herramienta de ayuda.

1.2.2. Objetivos específicos

- Contribuir a la introducción definitiva en la rutina clínica, de la técnica de SPECT tanto para los estudios de perfusión como para los de ventilación pulmonar.
- Desarrollar una técnica de procesamiento de imágenes que incluya:
 - La definición precisa de los parámetros de reconstrucción de SPECT, corrección de factores físicos y normalización, a fin de lograr imágenes de similar textura y densidad de información para su ulterior manipulación.
 - Corregir el movimiento respiratorio, la atenuación y el 'scatter' como factores degradantes de la información real que pueden interferir en la interpretación.
 - Realizar el co-registro de los estudios de V/Q de forma que puedan realizarse operaciones aritméticas involucrando datos de ambos estudios y eventualmente superposición con imágenes de otras modalidades como TC.
 - Generar imágenes paramétricas mediante sustracción de los datos de ventilación y perfusión o generación de cocientes, que pongan de manifiesto la existencia de zonas patológicas de manera objetiva y cuantificando su extensión.
 - Correlacionar los hallazgos de las imágenes paramétricas con modelos anatómicos virtuales a fin de caracterizar las alteraciones regionales en cuanto a número, distribución topográfica y extensión.

- Determinar la probabilidad de TEP basándose en la información precedente, y generar un reporte automatizado que opere como una ayuda diagnóstica, pudiendo ser modificado por el médico especialista en base a sus propios criterios.
- Realizar la validación de la técnica propuesta mediante:
 - un modelo o fantoma virtual,
 - estudios clínicos con pacientes.

1.3. Generalidades de la tesis

1.3.1. Optimización de protocolos técnicos para estudios de SPECT pulmonar

Una de las ventajas comparativas de la angioCT frente al CP V/Q consiste en el menor tiempo requerido para ser completado el procedimiento. Por lo tanto, en una primera fase intentaremos determinar las condiciones óptimas de adquisición en estudios de ventilación y perfusión utilizando Technegas y SPECT, minimizando el tiempo de adquisición pero manteniendo una adecuada calidad diagnóstica del estudio.

1.3.2. Influencia de la corrección de atenuación en SPECT pulmonar

El SPECT pulmonar cuantitativo mediante manipulación aritmética de las imágenes permite comparar la perfusión y la ventilación de una manera objetiva. La corrección de atenuación constituye un aspecto importante para lograr una cuantificación precisa. Sin embargo, debido a que el tórax ofrece una atenuación inhomogénea, la corrección inadecuada puede conducir a errores potencialmente significativos, aunque su efecto no ha sido extensamente estudiado. En consecuencia, nos proponemos determinar cómo la corrección de atenuación influencia en la determinación del contraste de las lesiones pulmonares en el CP V/Q mediante SPECT.

1.3.3. Generación de imágenes similares a las planares a partir de datos SPECT

La interpretación del estudio de SPECT pulmonar es a menudo difícil debido a la inexperiencia del médico con el nuevo procedimiento, debiéndose recurrir a las vistas planares adicionales hasta cumplir la correspondiente curva de aprendizaje. El problema radica en que la adquisición de imágenes planares requiere de un tiempo adicional que prolonga la duración total del procedimiento. Dado que el estudio de SPECT representa un volumen de información que puede ser 'reproyectado' sobre matrices planares en cualquier ángulo deseado, es posible extraer un juego de imágenes similares a las planares convencionales sin necesidad de una adquisición separada. Sin embargo, este proceso no ha sido suficientemente investigado y por

tanto consideramos de interés comparar la calidad de las imágenes 'planares' derivadas de los estudios de SPECT, con las correspondientes a un protocolo planar convencional.

1.3.4. Desarrollo de imágenes paramétricas para interpretación semiautomatizada

El CP SPECT V/Q desemboca en la generación de una gran cantidad de datos para ser interpretados por el médico especialista. Típicamente, son desplegados más de 100 cortes tomográficos a partir de los cuales se debe procurar establecer la presencia y número de alteraciones segmentarias o subsegmentarias, así como su coincidencia o no entre la perfusión y la ventilación para llegar a un diagnóstico. Con el propósito de facilitar la interpretación y mejorar la exactitud diagnóstica de los estudios V/Q, desarrollaremos un método que incluye la reproyección y la manipulación aritmética de imágenes.

El método propuesto representa un modo de optimizar y condensar toda la información contenida en 2 estudios SPECT, facilitando la interpretación al destacar las áreas de discordancia V/Q. Potencialmente, esta técnica permitirá el diagnóstico de TEP con mínimo entrenamiento del observador aunque es necesario confirmar esta hipótesis mediante estudios clínicos comparativos con las imágenes convencionales. El método posee además la ventaja de permitir incorporar correcciones de atenuación y radiación dispersa mediante algoritmos apropiados.

Proponemos además incorporar información cuantitativa que pueda contribuir no solamente al diagnóstico sino a la estratificación de riesgo del paciente con TEP, lo que potencialmente representaría una herramienta para la toma de decisiones terapéuticas ya que las mismas dependen en gran parte de la gravedad del cuadro y éste a su vez, de la extensión de las áreas afectadas.

Antecedentes

2.1. Reseña anatómica y funcional del aparato respiratorio

2.1.1. Anatomía

El aparato respiratorio está representado por el conjunto de órganos encargados de cumplir el intercambio gaseoso entre la atmósfera y la sangre, resultando en un mantenimiento de la hematosis básicamente mediante la incorporación de oxígeno (O_2) y la eliminación del exceso de anhídrido carbónico (CO_2). Está formado por estructuras complejas que poseen una interacción modulada por diversos mecanismos neurohumorales.

Puede clasificarse en dos grandes partes: las vías aéreas o respiratorias y los pulmones. A su vez, las vías respiratorias se pueden dividir en altas y bajas, respecto a la glotis. Las vías respiratorias superiores (VRS) corresponden a las fosas nasales, oro-nasofaringe y laringofaringe. Las vías respiratorias inferiores (VRI) son: la laringe propiamente dicha y - a partir de la glotis - la tráquea, los bronquios y los bronquiolos hasta sus últimas divisiones (figura 2.1).

El denominado árbol traqueobronquial está formado por un sistema de tubos de diámetro progresivamente menor y número creciente, que se inicia en la tráquea y se va ramificando dicotómicamente, primero en dos bronquios principales (izquierdo y derecho) y sucesivamente en bronquios lobulares, segmentarios y al fin en bronquiolos terminales (después de 16 divisiones dicotómicas). Estos últimos constituyen las vías aéreas de menor tamaño y carecen de sacos alveolares. Ninguna de estas estructuras participa en el intercambio de gases sino que son encargadas de su conducción, razón por la que se les denomina espacio muerto anatómico, cuyo volumen en un individuo sano es de unos 150 mL.

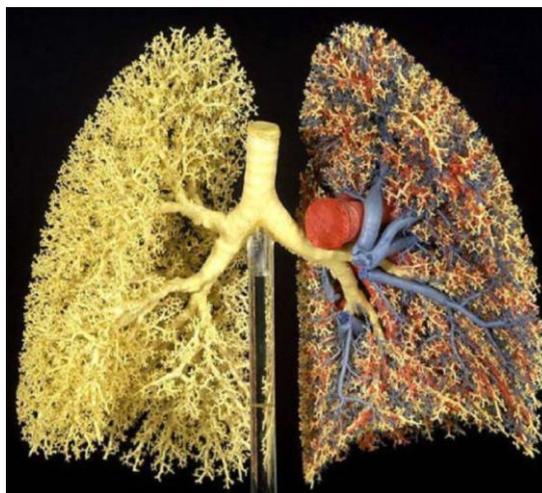


Figura 2.1: Representación del árbol bronquial y sus divisiones (en blanco) y del sistema circulatorio (en azul y rojo) según un modelo anatómico.

A partir del bronquiolo terminal, el número de ramificaciones bronquiales y el área de sección global se incrementan de forma exponencial. Así, los bronquiolos terminales dan origen a los bronquiolos respiratorios (en cuyas paredes hay algunas estructuras alveolares, constituyendo una transición entre la zona de conducción y la zona de intercambio, que comienza después de 17 divisiones) y finalmente a los sacos alveolares (llamada zona de intercambio respiratorio, que se origina en la división número 21). Toda estructura situada más allá del bronquiolo terminal se denomina acino o lobulillo pulmonar.

Aunque la distancia que separa los bronquiolos terminales de las unidades alveolares más distales es de unos 5 mm, la zona respiratoria constituye la inmensa mayoría del parénquima pulmonar.

Los pulmones son dos órganos torácicos de forma piramidal, de vértice superior y base inferior, presentando 4 caras: inferior o basal, externa o costal, interna o mediastínica y superior o apical (figura 2.2). El pulmón izquierdo pesa unos 750 gr en el adulto promedio y cuenta con dos lóbulos, el superior y el inferior, una escotadura y una impresión cardiaca que morfológicamente determina la presencia de un pequeño apéndice llamado lóbulo de la llingula. Posee 10 segmentos broncopulmonares: apical, posterior, anterior, lingular superior, lingular inferior, superior, basolateral, basomedial, anterobasal y posterobasal.

El pulmón derecho pesa unos 800 gr, es algo más ancho y corto y su capacidad es 20% mayor que la del izquierdo. Posee dos cisuras que lo dividen en tres lóbulos: superior, medio e inferior y cuenta con 10 segmentos broncopulmonares: apical, posterior, anterior, lateral, medial, superior, laterobasal, mediobasal, anterobasal y posterobasal.

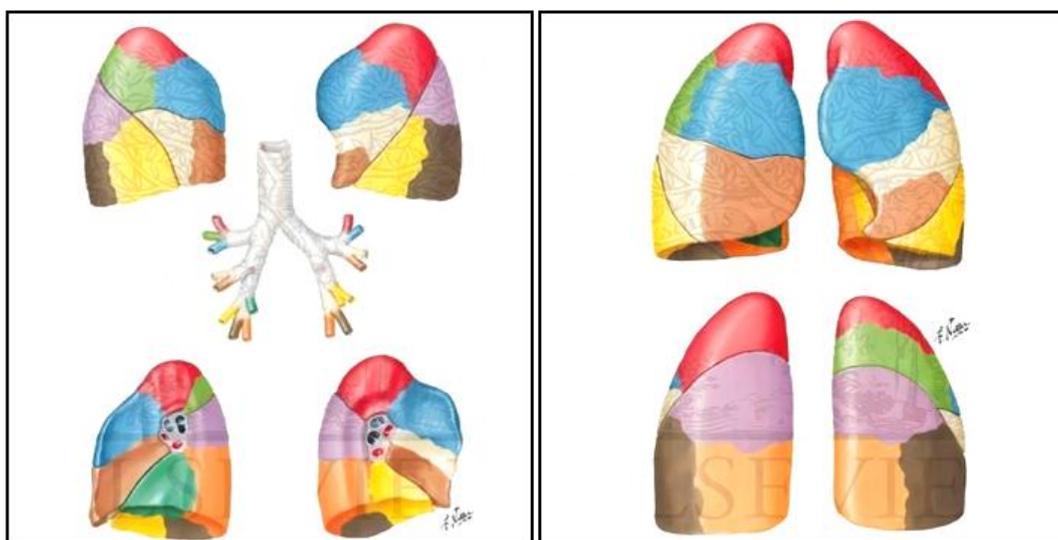


Figura 2.2: Segmentación pulmonar. Izquierda, vistas laterales e hiliares de ambos pulmones, con esquema de segmentación guiado por las divisiones bronquiales. Derecha, vista anterior y posterior de los pulmones (tomado de Netter, Atlas de Anatomía 2ª ed, 2008).

Los segmentos pulmonares son unidades anátomo-funcionales; cada segmento comprende el área de distribución de un bronquio de tercer orden dentro del tejido pulmonar, el cual va acompañado de la arteria correspondiente y posee en su periferia una vena intersegmentaria. Los segmentos son de dimensiones variables y de forma cónica o piramidal, de base cortical y de vértice correspondiente al hilio pulmonar por el que penetra un bronquio segmentario con su arteria correspondiente. La morfología y volumen de los segmentos posee

variación interindividual, pero han sido bien estudiados inicialmente por medio de inyección de colorantes parafinados en piezas cadavéricas y más adelante por métodos radiológicos; su número y topografía parecen ser relativamente constantes en la especie humana.

La porción funcional del pulmón o parénquima corresponde a los alvéolos. Éstos son sacos microscópicos dispuestos en forma de ramillete, ofreciendo una superficie interna de 70-80m² están cubiertos por vasos capilares y su función es dar lugar al intercambio gaseoso. Las células de la unidad alvéolo-capilar poseen importantes funciones endócrino-humorales, y no solamente actúan como membrana de intercambio. Los neumocitos tipo I recubren 93-97% de la superficie alveolar; por su parte, los neumocitos tipo II cubren 7% y sintetizan factor surfactante, fibronectina, complemento, expresan moléculas MHC II y son células de reserva capaces de replicarse rápidamente y diferenciarse hacia neumocitos tipo I. Las células endoteliales de los capilares sintetizan varias sustancias como ECA, heparán sulfato, IL-1, PAF, tPA, endotelina 1 y prostaciclina. En el intersticio, muy delgado y elástico, formado predominantemente por elastasa, existen receptores J que responden a un incremento de volumen en el espacio intersticial.

La circulación se clasifica en pulmonar y bronquial (figura 2.3). La circulación pulmonar es la encargada de llegar a los espacios capilares alveolares para participar en la hematosis. Su endotelio responde de manera inversa que la circulación sistémica a los mismos estímulos (por ejemplo, frente al CO₂ se produce una vasoconstricción, mientras que la circulación sistémica se vasodilata), no posee sistema valvular, y las vénulas postcapilares son estructuralmente idénticas a las arteriolas precapilares. Esta circulación se inicia en el ventrículo derecho que da origen a la arteria pulmonar transportando sangre venosa y termina en la aurícula izquierda donde vierte la sangre arterial que será dirigida por la aorta a la circulación sistémica.

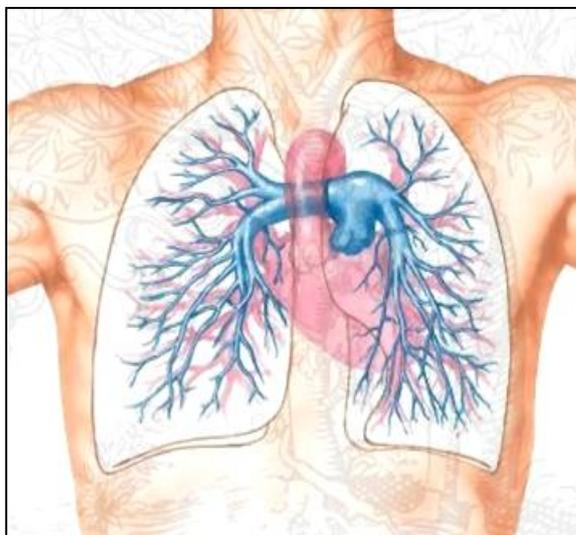


Figura 2.3: La circulación en el aparato respiratorio consiste en la circulación pulmonar propiamente dicha (azul), que es de carácter funcional y emana del ventrículo derecho llevando sangre venosa para su oxigenación, y la circulación bronquial o nutricia (rojo) que se encarga de llevar sangre arterial desde el ventrículo izquierdo para irrigar los tejidos pulmonares (tomado de Netter, Atlas de Anatomía 2a ed, 2008).

La circulación bronquial es la encargada de nutrir el parénquima pulmonar, los bronquios y bronquiolos. Existen dos arterias bronquiales para el pulmón izquierdo y una para el derecho, las cuales se originan de la aorta torácica. A veces, la arteria bronquial derecha se

origina de la subclavia derecha o de la arteria torácica interna. La circulación venosa está a cargo de venas bronquiales que drenan a la vena ácigos o a la hemiacigos, que desembocan en la vena cava superior y a través de ésta, en la aurícula derecha.

La inervación pulmonar está a cargo de los nervios vagos (inervación parasimpática) y del tronco simpático.

Las pleuras son dos sacos membranosos que envuelven a cada pulmón dos veces, una recubriendo directamente la superficie del mismo (pleura visceral) y a partir de dos reflexiones (una anterior y la otra posterior) lo envuelven nuevamente, formando la pleura parietal. Entre ellas dejan el llamado espacio pleural que es prácticamente virtual, normalmente ocupado por pequeña cantidad de líquido (<50mL) que opera como lubricante durante los movimientos respiratorios.

2.1.2. Fisiología

La función principal del aparato respiratorio es proporcionar O₂ a la sangre arterial y eliminar CO₂ de la sangre venosa (intercambio gaseoso). Esta función depende de: a) la ventilación alveolar (VA): implica la renovación periódica del gas alveolar; para ello, un determinado volumen de aire (volumen corriente) debe alcanzar los alvéolos; b) difusión alvéolocapilar: implica el movimiento de las moléculas de O₂ y CO₂ entre el alvéolo y el capilar; c) perfusión capilar: flujo constante de determinado volumen minuto de sangre a través de la circulación capilar pulmonar, y d) relación ventilación/perfusión (V/Q): la eficacia de la hematosis es máxima cuando esta relación es cercana a la unidad.

Además influyen sobre la respiración (conjunto de mecanismos que permiten el intercambio de gases entre una célula y su medio): control de la ventilación y el sistema de transporte de oxígeno.

2.1.2.1. Ventilación alveolar (VA)

La VA determina la renovación cíclica del gas alveolar, para lo cual necesita: a) un sistema conductor (árbol traqueobronquial, ya descrito más arriba) y b) fuerza motriz para generar el flujo inspiratorio y vencer la resistencia que el parénquima pulmonar y la caja torácica ofrecen a su paso (mecánica ventilatoria).

2.1.2.2. Mecánica ventilatoria

Como consecuencia de la contracción del diafragma y de los músculos intercostales, al incrementar el volumen de la caja torácica, la presión alveolar se hace inferior a la atmosférica (negativa) y se genera un flujo inspiratorio. La relajación de los músculos inspiratorios y las propiedades elásticas del parénquima pulmonar provocan el retorno pasivo a la posición inicial y se produce el flujo espiratorio.

El volumen de aire que entra en los pulmones con cada inspiración (500 mL) se denomina *volumen corriente* (VC). Cuando los pulmones se hallan totalmente distendidos, la cantidad de aire que contienen constituye la *capacidad pulmonar total* (CPT). Tras una espiración máxima, el volumen de aire que permanece aún atrapado en el interior del tórax se denomina *volumen residual* (VR), y la cantidad espirada durante esa espiración es llamada

capacidad vital (CV). La cantidad de aire contenida en los pulmones al final de una espiración normal se denomina *capacidad residual funcional* (CRF) y equivale a la suma del VR y del *volumen de reserva espiratorio* (VRE). Estos parámetros dependen de la raza, la edad, la talla, el peso y el sexo.

El producto del VC (500 mL) por la frecuencia respiratoria (12-16/min) equivale al *volumen minuto* (VM); en un individuo sano, su valor es de 6-8 L/min. Dado que el volumen de aire que ventila el espacio muerto anatómico (VD, 150 mL) no interviene en el intercambio de gases, la ventilación realmente efectiva, o *ventilación alveolar* (VA), equivale a 4.2-5.6 L/min.

2.1.2.3. Difusión alvéolo-capilar de oxígeno

La hematosis se produce por difusión pasiva, por simple diferencia de presión. El sistema respiratorio presenta una superficie de intercambio muy extensa, ideal para facilitar la difusión gaseosa. En el individuo sano, la barrera alvéolo-capilar (figura 2.4) no representa obstáculo para el intercambio gaseoso, ni en reposo ni en esfuerzo.

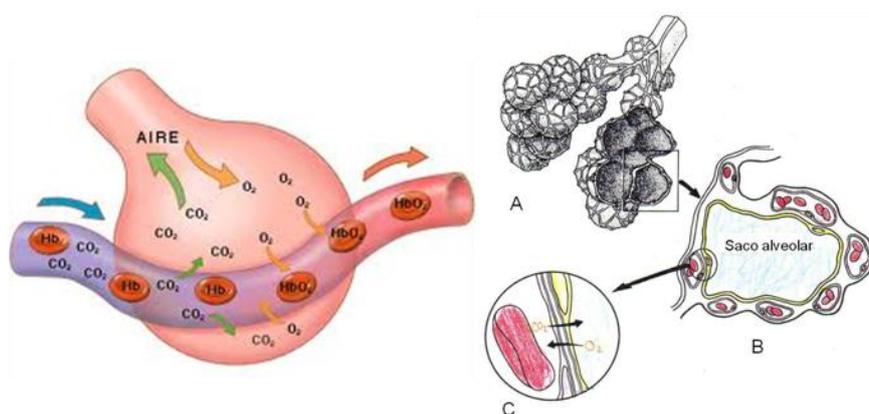


Figura 2.4: Intercambio gaseoso a nivel alvéolo-capilar. A = Lobulillo pulmonar; B = corte de un saco alveolar rodeado de capilares; C = la barrera o membrana alvéolo-capilar la cual atraviesan los gases por difusión pasiva.

2.1.2.4. Perfusión pulmonar

En el pulmón existen dos sistemas circulatorios diferentes: la circulación pulmonar y la bronquial. La primera interviene de manera directa en el intercambio de gases; presenta estructura ramificada (arteria pulmonar, arteriolas, capilares, vénulas y venas pulmonares) similar a la del árbol traqueobronquial al cual acompaña. Los capilares pulmonares forman una densa red alrededor de cada unidad alveolar.

La circulación pulmonar debe ser capaz de adecuar el gasto cardíaco (GC) proporcionado por el ventrículo derecho (VD) al mínimo coste energético posible. Por ello posee presiones muy bajas [presión arterial pulmonar media (PAP) de 15 mmHg] y la resistencia ofrecida por el árbol vascular pulmonar al flujo sanguíneo [resistencia vascular pulmonar (RVP)] es mínima (2 mmHg/min). Además, el valor de la RVP se modifica muy poco frente a aumentos notables del GC, debido a que se distienden capilares perfundidos y se abren nuevos capilares (fenómeno de reclutamiento); de este modo, se reduce el trabajo del VD.

Cuando la presión alveolar de O_2 (PAO_2) es <70 mmHg (o aumenta la $PACO_2 >45$ mmHg) se produce vasoconstricción de la arteria que nutre el área hipóxica (vasoconstricción pulmonar hipóxica). Así se evita la perfusión de unidades mal ventiladas y se restaura el cociente V/Q . Ante estas situaciones de hipoxia o hipercapnia, los vasos sistémicos actúan en forma opuesta dilatándose, ya que su vasoconstricción fomentaría la hipoxia tisular. Esta diferencia de respuesta entre los vasos pulmonares y los sistémicos son mediados molecularmente, debido a las propiedades diferentes de los respectivos endotelios y los mecanismos neurohumorales en juego.

2.1.2.5. Relación ventilación/perfusión (V/Q)

El factor más importante de la capacidad de la unidad alveolar para intercambiar O_2 y CO_2 es la relación V/Q . En condiciones ideales, este cociente debe aproximarse a la unidad pues el volumen gaseoso del componente alveolar debe ser equivalente al volumen de sangre capilar que lo perfunda (L/min). Si un alvéolo tiene un cociente $V/Q <1$ significa que su ventilación es menor en relación con la perfusión que recibe, por tanto, es incapaz de eliminar la totalidad del CO_2 y oxigenar la sangre lo cual del punto de vista funcional constituye un *cortocircuito* o 'shunt' arteriovenoso. Cuando $V/Q >1$ hay más O_2 disponible en los alvéolos y por tanto este O_2 se 'desperdicia' para intercambio (al igual que el del espacio muerto anatómico), por lo que se le denomina *espacio muerto fisiológico*.

En la práctica clínica, el gradiente alvéolo-arterial de O_2 ($AaPO_2$) es un excelente indicador de la uniformidad de la distribución de los cocientes V/Q . En un pulmón hipotéticamente perfecto, el valor del $AaPO_2$ oscila entre 5 y 15 mmHg debido a: a) un pequeño porcentaje de sangre venosa (2-5% del GC) que drena directamente en la circulación arterial sistémica; este cortocircuito anatómico o shunt corresponde a las venas de Tebesio (drenan en el VI la sangre de la circulación coronaria) y a la circulación bronquial (que drena en las venas pulmonares) y b) los desequilibrios de los cocientes V/Q en distintas regiones del pulmón y provocados por efecto de la gravedad. En el ápice del pulmón la V/Q es de aproximadamente 2,5, en los hilios 1 y en las bases 0,6, que representa un cortocircuito fisiológico. Las anomalías en los cocientes V/Q son la causa más importante y frecuente de alteración gasométrica en la práctica clínica.

2.1.2.6. Control de la ventilación

En el individuo sano, las cifras de PaO_2 y $PaCO_2$ se mantienen prácticamente invariables independientemente de la actividad física y los requerimientos de O_2 y CO_2 . Aún cuando se produzcan profundos cambios metabólicos, la eficacia del intercambio pulmonar de gases se mantiene constante, lo que implica la acción de una serie de mecanismos de adaptación hemodinámicos y ventilatorios.

Un sistema automático de control de la ventilación se encarga de regular la periodicidad (frecuencia respiratoria), profundidad (VT) y ritmo (relación inspiración-espирación), que en conjunto se les conoce como *patrón ventilatorio*. Este sistema de control está formado por centros nerviosos en puente y bulbo (centros apnéusico y neumotácico, que forman el centro respiratorio) y receptores de diferentes tipos:

- Pulmonares, que responden a estiramiento del parénquima pulmonar (reflejo de Hering-Breuer), de irritación de la vía aérea y/o a cambios en el intersticio (receptores J).
- Periféricos (aórticos y del seno carotídeo), que responden a cambios de pH, de la pCO₂ y la pO₂ de la sangre arterial;
- Centrales (próximos al centro respiratorio), que sólo reconocen cambios en el pH y la pCO₂.
- Musculares, en la musculatura respiratoria y que responden al estiramiento.

La información procedente de todos estos receptores es analizada por el centro respiratorio y la corteza cerebral; en la actividad cortical se halla la base fisiopatológica de la sensación de *disnea*. Las conexiones neuronales entre el centro respiratorio y la corteza cerebral permiten el control voluntario de la ventilación.

En definitiva, el *patrón ventilatorio* puede modificarse: a) voluntariamente; b) por variaciones metabólicas (VO₂/VCO₂); c) por cambios en el pH, la pO₂ y/o la pCO₂ arteriales; d) por estimulación de los receptores intrapulmonares (embolia pulmonar, neumonía, asma); e) por depresión o estimulación farmacológica de los quimiorreceptores periféricos.

2.1.2.7. Transporte de oxígeno por la sangre

El transporte de oxígeno depende de la cantidad total de O₂ transportada por unidad de volumen sanguíneo [contenido arterial de O₂ (CaO₂)] y del volumen de sangre movilizado por unidad de tiempo o gasto cardíaco (GC). El O₂ se transporta en la sangre de dos formas: 1% disuelto en el plasma y 99% combinado con la hemoglobina (Hb) del eritrocito. En una persona normal, el CaO₂ es de 20 vol %. Esto no debe confundirse con la PaO₂; el valor del CaO₂ equivale a la cantidad total de O₂ existente en sangre arterial por unidad de volumen (vol %), mientras que la PaO₂ corresponde a la presión parcial ejercida por el O₂ disuelto en el plasma.

El objetivo del sistema de transporte de O₂ es suministrar a la célula la cantidad necesaria de oxígeno; cuando la demanda de O₂ aumenta, el QO₂ (flujo de O₂) también debe aumentar. Dado que ni la PaO₂, ni la SaO₂ (saturación arterial de O₂), ni el valor de Hb aumentan con el ejercicio, el valor del CaO₂ permanece inalterado y por tanto, para satisfacer las nuevas necesidades tisulares se ponen en marcha mecanismos fisiológicos alternativos como una mayor extracción periférica del O₂ y un aumento del GC.

2.2. El problema clínico: tromboembolismo pulmonar

2.2.1. Introducción

El tromboembolismo pulmonar (TEP) representa una enfermedad cardiopulmonar relativamente frecuente, con una incidencia que excede en promedio 1 caso cada 1000 habitantes por año, aumentando según el grupo etario que se considere (figura 2.5). Se asocia con una mortalidad >15% dentro de los primeros 3 meses de su aparición, cifra que hace del TEP una condición probablemente tan mortífera como el infarto de miocardio. Sin embargo, el

público en general no posee tanta información acerca del TEP como de otras enfermedades graves, lo cual dificulta la detección precoz y demora la consulta mucho más de lo que ocurre con otros problemas de salud cardiovascular como por ejemplo los síndromes coronarios agudos o los accidentes cerebrovasculares.

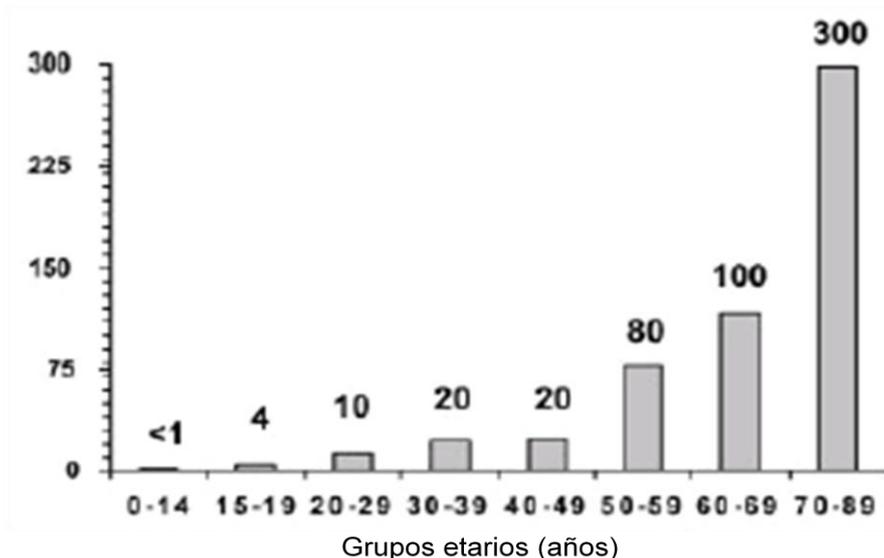


Figura 2.5: Incidencia de TEP por 100.000 habitantes por año, distribuida según grupos etarios (tomado de Stein 2010).

La identificación de esta patología es fundamental para disminuir la mortalidad, y se ha demostrado que la falta de un tratamiento específico por falta de diagnóstico puede llevar a resultados catastróficos. El TEP se caracteriza por un espectro continuo de gravedad, dependiendo fundamentalmente del número de segmentos pulmonares afectados. La importancia de llegar precozmente a un diagnóstico es clara si consideramos que la tasa de mortalidad por TEP es menor de 8% cuando la condición es identificada y tratada correctamente, pero llega a un 30% cuando evoluciona sin intervención terapéutica, e incluso mayor en situaciones severas en que no llega a instituirse el tratamiento adecuado (figura 2.6). Por otra parte, hasta un 14% de pacientes sometidos a tratamiento anticoagulante presenta complicaciones hemorrágicas mayores, de ahí que esta medicación no puede prodigarse sin que se demuestre un razonable balance riesgo/beneficio. La mortalidad por TEP es mayor con la edad y en el sexo masculino, con una relación hombre/mujer de 1,24.

Sólo en una escasa proporción de estos pacientes (10%) se han encontrado deficiencias de las proteínas inhibidoras de la coagulación y las anomalías primarias del sistema fibrinolítico son aún más raras. Basándose en las condiciones clínicas que preceden un episodio tromboembólico, los pacientes pueden ser divididos en dos grupos principales: aquellos con TEP aparentemente primario o idiopático, o sea sin una etiología identificable (40%), y el TEP secundario a cirugía o traumatismos (43%), cardiopatías (12%), neoplasias (4%) y otras enfermedades sistémicas (1%). Entre las causas inmediatas de TEP, la trombosis venosa profunda (TVP) representa por lejos la más importante, y ésta se asocia generalmente a alguna de las situaciones antes mencionadas.

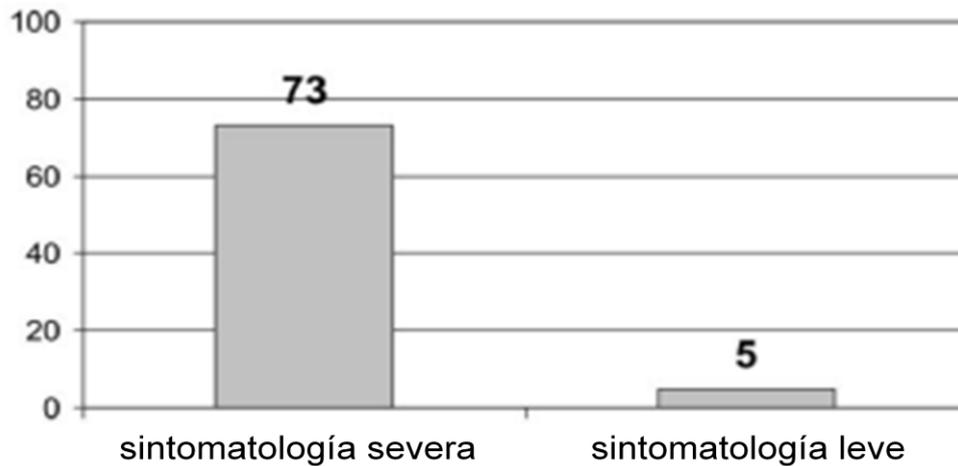


Figura 2.6: Mortalidad por TEP (%) en pacientes no tratados por falta de diagnóstico correcto (tomado de Stein 2010).

La historia natural del TEP se encuentra aún en el momento actual pobremente definida, debido a que la mayoría de los episodios pasan inadvertidos y a que la presentación clínica muchas veces simula otras condiciones más o menos comunes. Además, la eficacia de los procedimientos diagnósticos no está completamente estudiada, los algoritmos para la aplicación de los diferentes métodos no han alcanzado un consenso definitivo y aún la detección necrópsica se ve dificultada por la necesidad de una cuidadosa inspección de las arterias pulmonares, que la mayor parte de las veces no se lleva a cabo. Sin embargo, como hemos visto el TEP constituye una causa significativa de morbi-mortalidad en cualquier escenario clínico, particularmente en el paciente hospitalizado, siendo una razón para ello la extremadamente elevada incidencia de omisiones en la instauración de tratamientos profilácticos adecuados en el paciente con alto riesgo.

2.2.2. Fisiopatología

El TEP se origina la mayor parte de las veces en el desprendimiento de un coágulo o trombo desde una vena periférica, en general de los miembros inferiores, el cual viaja a través de la vena cava inferior hasta la aurícula derecha, ventrículo derecho, arterias pulmonares, hasta impactar en un ramo de la arteria pulmonar cuyo diámetro impide el recorrido ulterior del trombo (figura 2.7). Sin embargo, el trombo puede aún fragmentarse e ir ocluyendo ramos más distales de menor calibre. El proceso por tanto representa la mayoría de las veces una complicación de otra enfermedad, como lo es la trombosis venosa profunda (figura 2.8), que a su vez responde a una larga lista de posibles etiologías o causas predisponentes, como ya se ha mencionado.

Aunque las investigaciones acerca de la etiología del TEP clásicamente se han centrado en ciertas causas de hipercoagulabilidad congénitas o adquiridas, también existe una relación entre la arteriosclerosis y la trombosis venosa espontánea. El factor de riesgo reversible más común para el TEP es la obesidad, de incidencia creciente en el mundo occidental pero también en otras áreas del globo, afectando tanto a los países de altos ingresos como a los subdesarrollados. Otros factores de riesgo potencialmente reversibles incluyen el tabaquismo

y la hipertensión arterial. Un factor muchas veces mencionado aunque en realidad bastante raro lo constituyen los viajes aéreos prolongados, dando lugar al llamado ‘síndrome de la clase turista’, lo cual favorece la trombosis venosa profunda por inmovilización de los miembros inferiores. En efecto, los músculos de los miembros inferiores al contraerse producen un ‘bombeo’ de sangre favoreciendo el retorno venoso y evitando la estasis o estancamiento de sangre por lo cual el ejercicio es un elemento preventivo muy importante. Esto explica que el TEP en realidad se presenta con mayor frecuencia en el contexto de inmovilización prolongada, la mayoría de las veces debido a una cirugía previa o por traumatismos o fracturas. Otras condiciones predisponentes son el cáncer, el consumo de anticonceptivos orales, la terapia de sustitución hormonal en mujeres posmenopáusicas, el embarazo y ciertos cuadros médicos como la neumonía y la insuficiencia cardíaca congestiva.

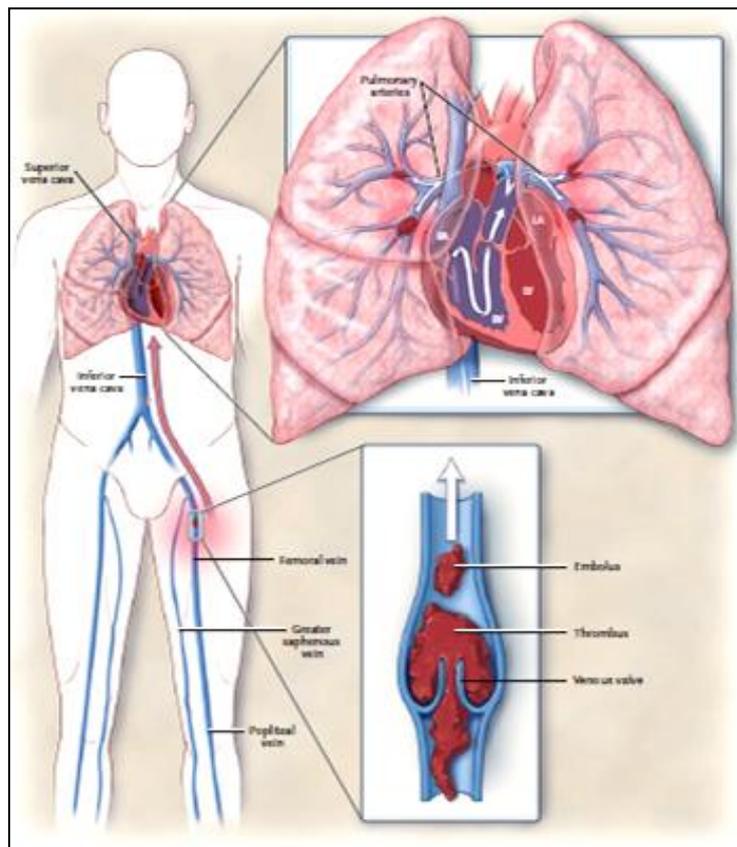


Figura 2.7: Tromboembolismo pulmonar. El proceso se inicia a partir de una trombosis venosa profunda, continúa con el desprendimiento de parte del trombo, cuyo fragmento se denomina émbolo el cual viaja hasta las cavidades derechas del corazón y desde allí a la circulación pulmonar donde se impacta, ocluyendo una o varias ramas de diferente calibre y ubicación topográfica (tomado de Tapson V. NEJM 2008).

En algunos pacientes con TEP se ha descubierto una predisposición genética a la trombosis venosa y estudios en mellizos idénticos han demostrado la contribución de un estado protrombótico hereditario. El riesgo de TEP se ve favorecido por la presencia de niveles plasmáticos aumentados de factores de coagulación y de péptidos activadores, así como por deficiencias en factores anticoagulantes.

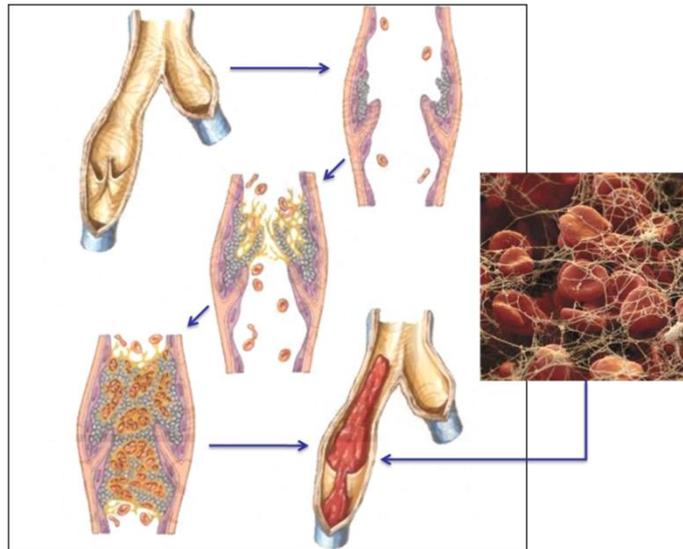


Figura 2.8: Proceso de formación de un trombo en una vena periférica; el mismo suele asentar a la altura de las válvulas venosas. A la derecha, una microfotografía del trombo permite observar sus componentes de glóbulos rojos y plaquetas, envueltos en una malla de fibrina. Los trombos frescos o recientemente formados son los más propensos a fragmentarse y desprender émbolos (modificado de Netter, www.netterimages.com).

2.2.3. Cambios hemodinámicos en el TEP

La oclusión de vasos pulmonares genera una discordancia a nivel de la unidad de intercambio gaseoso (alvéolo pulmonar junto a los capilares arteriales pulmonares que transportan sangre venosa y los capilares venosos que transportan sangre arterializada, enriquecida en oxígeno). Esta discordancia se manifiesta principalmente por un aumento del llamado espacio muerto fisiológico, esto es, la ventilación de las unidades de intercambio gaseoso excede el flujo de sangre venosa a través de los capilares debido al bloqueo de éstos por la presencia de émbolos. El espacio muerto total aumenta debido a que las unidades pulmonares continúan ventiladas a pesar de que la perfusión está abolida o disminuida. La obstrucción completa de una arteria pulmonar por un émbolo causa un incremento del espacio muerto anatómico; en cambio, la obstrucción incompleta provoca un aumento del espacio muerto fisiológico, o sea de la relación ventilación:perfusión.

Fisiológicamente, si existe una obstrucción de la vía aérea, se produce un cierre casi instantáneo (en cuestión de milisegundos) de la perfusión sanguínea local (Q) a fin de mantener una alta saturación de oxígeno en la sangre. Sin embargo, lo contrario no ocurre y por lo general cuando existe un bloqueo circulatorio la ventilación (V) de las zonas hipoperfundidas se mantiene casi intacta al menos por varios días. De ahí que un método que demuestre la presencia de alteraciones regionales en la perfusión con ventilación preservada sea en potencia altamente sensible y específico para el diagnóstico de TEP. La respuesta hemodinámica al TEP depende del tamaño del émbolo, de su número y de su localización (figura 2.9), así como de la coexistencia de enfermedades cardiopulmonares previas, especialmente la insuficiencia cardíaca (IC) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

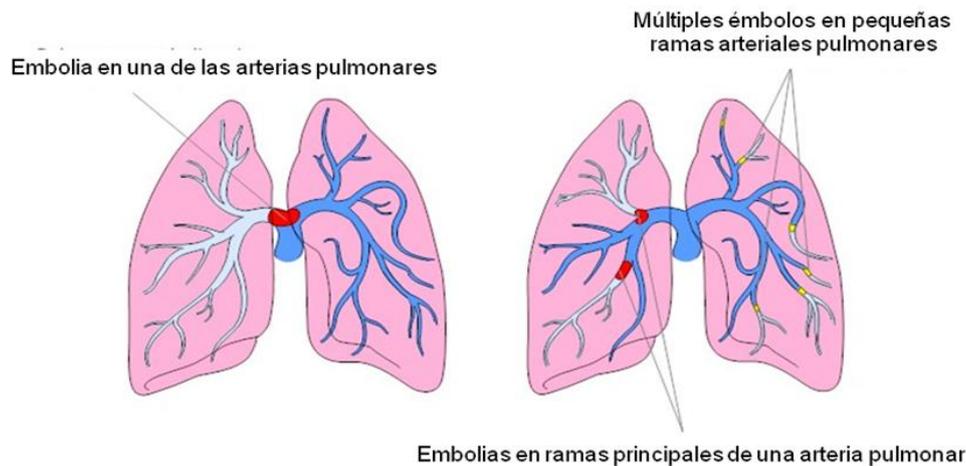


Figura 2.9: La repercusión hemodinámica y por tanto la gravedad del cuadro clínico depende, en parte, del porcentaje de circulación pulmonar anulado por el TEP.

También se produce un desencadenamiento de efectos neurohumorales que conducen a una vasoconstricción y llevan a empeorar el cuadro. En efecto, la descompensación hemodinámica puede ocurrir no solamente por la obstrucción física a la circulación de sangre por la embolia sino también por la liberación de factores humorales tales como la serotonina de las plaquetas, la trombina del plasma y la histamina de los tejidos. En efecto, en el TEP agudo aumenta la resistencia vascular pulmonar, lo cual se atribuye en parte a la vasoconstricción hipóxica que se suma al efecto de bloqueo mecánico por el émbolo (figura 2.10).

En pacientes sin enfermedad cardiopulmonar preexistente, la presión media de la arteria pulmonar puede duplicar sus valores basales fisiológicos de unos 20 mmHg hasta alcanzar aproximadamente los 40 mmHg; en casos en que exista hipertensión pulmonar previa, la cifra puede alcanzar los 80 mm Hg. Bajo circunstancias extremas, en general en pacientes con TEP crónico, la presión arterial pulmonar puede incluso exceder la presión arterial sistémica máxima (120-140 mmHg). El aumento resultante de la poscarga del ventrículo derecho induce una dilatación de las cavidades derechas, hipocontractilidad del ventrículo derecho, dilatación del anillo de la válvula tricúspide con insuficiencia valvular, y finalmente falla cardíaca derecha.

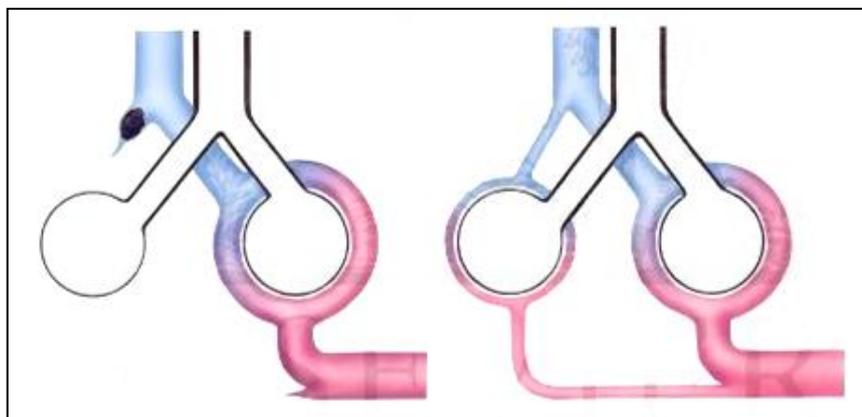


Figura 2.10: Representación esquemática de la relación ventilación/perfusión en el TEP. A la izquierda se representan dos unidades de intercambio gaseoso, una de las cuales sufre una oclusión total por embolia

pulmonar, ocasionando una discordancia completa ('mismatch') entre la ventilación que se mantiene intacta, y la perfusión que está abolida. A la derecha, se representa una discordancia parcial, ocasionada por un émbolo que no llega a ocluir totalmente la circulación pulmonar o por una vasoconstricción refleja que contribuye a disminuir la perfusión y a elevar la resistencia vascular pulmonar.

A medida que evolucionan estos cambios fisiopatológicos, la mayoría de los pacientes mantiene una presión arterial sistémica dentro de valores normales y presentan una apariencia clínica de estabilidad hemodinámica que puede extenderse varias horas o días, hasta que a veces, abruptamente, sobreviene una severa hipotensión sistémica y paro cardíaco. El aumento de tamaño del VD atribuible a la sobrecarga de presión causa un desplazamiento hacia la izquierda del septum interventricular protruyendo hacia el VI durante la sístole y distorsionando la anatomía normal de esta cavidad. El VI sufre alteraciones en la relajación y por tanto la fase de llenado diastólico se ve comprometida. A medida que aumenta el estrés parietal puede desarrollarse isquemia debido a que el incremento de presión del VD comprime la arteria coronaria derecha alterando la perfusión subendocárdica y limitando el suministro de oxígeno al miocardio.

2.2.4. Alteraciones del intercambio gaseoso en el TEP

El TEP agudo dificulta la transferencia eficiente de oxígeno y anhídrido carbónico a nivel del pulmón. Las anomalías más comunes en este aspecto son la hipoxemia, definida como una disminución de la presión arterial de O₂ (PO₂) y un aumento en el gradiente de tensión de oxígeno alveolar-arterial. El espacio muerto total aumenta y se genera una discordancia entre la ventilación y la perfusión, con derivación de la sangre venosa desde los lechos arteriales pulmonares obstruidos hacia otras unidades de intercambio gaseoso; incluso puede ocurrir cortocircuito de sangre venosa hacia la circulación sistémica. En el pulmón normal, por el contrario, la ventilación y la perfusión son concordantes y el cociente entre ambos parámetros es próximo a la unidad.

En el escenario del TEP agudo, la hipoxemia (bajo nivel de oxígeno en la sangre) se explica por diferentes mecanismos. La causa más común es la alteración de la transferencia pulmonar de oxígeno por la discordancia entre ventilación y perfusión. Al contrario de lo que ocurre en condiciones normales, donde la ventilación se ajusta perfectamente al flujo sanguíneo, en el TEP existe redistribución de flujo de modo tal que algunas unidades de intercambio gaseoso poseen un cociente bajo de ventilación:perfusión mientras que otras presentan un cociente demasiado alto. La existencia de atelectasias (colapso de sectores del parénquima pulmonar) también altera el intercambio gaseoso. Como se explicó antes, la falla cardíaca derecha por sobrecarga de presión arterial pulmonar contribuye también a la baja oxigenación de la sangre arterial pulmonar.

2.2.5. Métodos diagnósticos en TEP

2.2.5.1. Diagnóstico clínico

El problema del diagnóstico del TEP es su falta de sintomatología específica o una presentación que puede pasar inadvertida o llevar a la confusión con otros cuadros. Por otra parte, un diagnóstico certero es fundamental para instituir una terapia eficaz, la cual se basa

principalmente en la anticoagulación, que a su vez no está exenta de riesgos. La presentación clásica incluye un paciente inmovilizado por otra enfermedad o situación, que bruscamente sufre dolor punzante en el tórax acompañado de disnea, tos y expectoración hemoptoica. Sin embargo, la existencia de esta tríada clásica no es la más frecuente. La insuficiencia cardiorespiratoria puede o no ser un componente inicial pero a veces se instala y progresa rápidamente, agravando la condición del paciente en forma dramática.

El entorno clínico, junto a una cuidadosa historia y semiología física suelen proporcionar las claves iniciales de mayor utilidad. En las tablas siguientes (tablas 2.1 y 2.2) se establece la frecuencia de presentación de los principales síntomas y signos; como puede apreciarse, la información es de baja sensibilidad y especificidad ya que las variables clínicas están presentes en porcentajes similares en pacientes con y sin TEP. El electrocardiograma (ECG) y una simple radiografía de tórax sirven muchas veces para establecer diagnósticos alternativos como un infarto de miocardio o una neumonía, respectivamente.

Se ha desarrollado un simple modelo clínico con la finalidad de establecer la probabilidad de TEP [Wells 1998]. Su estrategia diagnóstica se basa en un sistema de puntaje con un máximo de 12,5 puntos considerando 7 variables: evidencia clínica de trombosis venosa profunda (3 puntos), ausencia de evidencia clínica de otros diagnósticos alternativos (3 puntos), frecuencia cardíaca >100 latidos por minuto (1,5 puntos), inmovilización o cirugía dentro de las 4 semanas previas (1,5 puntos), antecedentes de TVP o TEP (1,5 puntos), hemoptisis (1 punto) y presencia de neoplasia maligna (1 punto). Un puntaje igual o menor a 2 se acompaña de baja probabilidad de TEP (2%), mientras que un puntaje de 6 o más representa una alta probabilidad (50%). Como se ve, utilizando esta escala aún la alta probabilidad constituye un valor relativamente bajo y no ayuda a resolver una conducta terapéutica con el necesario nivel de exactitud.

Tabla 2.1: Síntomas de TEP agudo (modificado de Stein 1991).

Síntoma	TEP presente	TEP ausente
Dolor tipo pleurítico	66 %	59 %
Tos	37 %	36 %
Edema MMII	28 %	22 %
Dolor MMII	26 %	24 %
Hemoptisis	13 %	8 %
Palpitaciones	10 %	18 %
Disnea	9 %	11 %
Dolor tipo anginoso	4 %	6 %

Tabla 2.2: Signos de TEP agudo (modificado de Stein 1991).

Signo	TEP presente	TEP ausente
Taquipnea	70 %	68 %
Estertores (*)	51 %	40 %
Taquicardia	30 %	24 %
Auscultación S1 – S4	27 %	17 %
Gasometría arterial anormal (*)	23 %	13 %
Trombosis venosa profunda	11 %	11 %
Diaforesis	11 %	8 %
Hipertermia >38°C	7 %	12 %
Sibilancias	5 %	8 %
Signo de Homan	4 %	2 %
Roce pleural	3 %	2 %

(*) $p = 0,05$

2.2.5.2. Radiografía de tórax

La placa de tórax convencional de frente y perfil es un componente básico en el algoritmo diagnóstico del paciente con sospecha de TEP. Es un procedimiento sencillo y económico, que permite establecer la presencia de áreas de condensación pulmonar indicadoras de neumonía, valorar la silueta cardíaca y detectar eventual patología aórtica que inclinen a un diagnóstico diferencial. Sin embargo, no existen signos radiológicos característicos del TEP, más allá de una disminución regional de la trama vascular lo cual es difícil de establecer. Dependiendo de si la radiografía es francamente patológica o totalmente normal, como veremos más adelante, puede ayudar a escoger el método complementario óptimo de diagnóstico imagenológico.

2.2.5.3. Electrocardiograma

El electrocardiograma (ECG) puede ser útil cuando muestra signos de otras patologías que surgen como diagnóstico alternativo, tal es el caso del infarto de miocardio cuya sintomatología puede simular un TEP, o viceversa. En cambio, las alteraciones encontradas en el TEP no son específicas e incluyen elementos de sobrecarga del ventrículo derecho como bloqueo de rama derecha, inversión de onda T, así como taquicardia sinusal, alteraciones de la onda P, bajo voltaje general y el clásico patrón S1Q3T3. El trazado puede ser totalmente normal, especialmente en pacientes jóvenes sin patología previa. En general, las alteraciones electrocardiográficas carecen de sensibilidad y de especificidad; poco más de 60% de pacientes con TEP documentado tienen alguna alteración en el ECG y estos cambios también aparecen en más del 40% de los enfermos sin confirmación posterior [Ferrari 1997]. Se debe añadir la valoración de las derivaciones precordiales derechas (V4R-V6R) donde pueden aparecer ascensos del ST e incluso ondas q transitorias; se destaca el valor de la inversión de la onda T

en las precordiales por cuanto es capaz de discernir algo más la gravedad de la embolia con una buena correlación con la hipertensión pulmonar [Ryu 2001].

2.2.5.4. Gasometría

En el TEP existen alteraciones en el intercambio gaseoso a nivel pulmonar, lo cual es de significación variable según la gravedad del cuadro y la proporción de unidades alvéolo-capilares afectadas, como se explicó más arriba. Por otro lado, las afecciones respiratorias previas son frecuentes, especialmente en pacientes añosos hospitalizados que a menudo son portadores de co-morbilidad cardiorrespiratoria. En efecto, la medida de gases en sangre han probado ser de escasa utilidad; los valores normales no excluyen la presencia de TEP y la presencia de hipoxemia no es un buen discriminante entre paciente con y sin TEP, ya que otras condiciones pueden provocar esta alteración. La gasometría arterial puede inducir especialmente a confusión pues es posible la presencia de un TEP extenso con PO₂ o gradiente A-a de oxígeno normal; se ha demostrado que alrededor de un 20% de pacientes con TEP documentado presenta gasometría normal [Robin 1995]. La principal utilidad de la gasometría arterial radica en determinar el grado de hipoxemia y establecer la necesidad de oxigenoterapia suplementaria; es importante establecer el estado de la gasometría arterial en todo paciente con sospecha de TEP como parte de su valoración general.

2.2.5.5. Dímeros D

La dosificación en sangre del dímero D (DD) medido por el método de laboratorio ELISA es un componente esencial en la evaluación de pacientes con sospecha de TEP. El dímero D está elevado prácticamente en todos los pacientes con TEP agudo, ya que existe un proceso endógeno de fibrinólisis (aunque inefectivo en estos casos) que implica una actividad de la plasmina destinada a eliminar la fibrina del trombo y de este modo se liberan DD al torrente circulatorio.

El DD es un producto de degradación de la fibrina y su presencia indica un proceso de fibrinólisis que se activa como respuesta a una trombosis. Sin embargo, es un marcador inespecífico ya que sus niveles plasmáticos se encuentran elevados no solamente en la trombosis venosa profunda (TVP) o en el TEP sino también en neoplasias, infarto, trombosis arterial, coagulación intravascular diseminada, neumonía, embarazo, traumatismo reciente o hepatopatía crónica, entre otros cuadros. Se ha demostrado sin embargo una alta sensibilidad y elevado valor predictivo negativo de la dosificación de DD en pacientes apropiadamente seleccionados, por tanto es de gran valor para excluir la presencia de TEP, particularmente en la emergencia [Freira-Reyes 2005]. También puede ser usado en pacientes ambulatorios con bajo o moderado riesgo de TEP y su negatividad evita la necesidad de exámenes más costosos [Perrier 1997]. En cambio, los pacientes internados generalmente requieren un estudio imagenológico como test inicial ya que muy probablemente tendrán DD elevados debido a condiciones patológicas coexistentes.

2.2.5.6. Marcadores neuroendócrinos

El desarrollo de disfunción ventricular derecha en el TEP es indicador de mal pronóstico clínico en la evolución de la enfermedad. La evaluación ecocardiográfica del ventrículo derecho es difícil debido a la geometría compleja de esta cámara, y los resultados son en general muy dependientes del observador, tienen baja reproducibilidad y requieren de amplia experiencia. Desde hace poco se considera al corazón como un órgano neuroendócrino al conocerse su función secretora frente a diferentes situaciones fisiopatológicas. En el contexto de estratificación de riesgo para el TEP, los biomarcadores plasmáticos mejor estudiados han sido el péptido cerebral natriurético (BNP), el péptido natriurético pro-atrial (pro-ANP), la troponina I (TnI) y la endotelina-1 (ET-1) [Gutte 2011].

La pro-ANP se produce en las aurículas y se libera en respuesta a la distensión auricular, considerándose un indicador precoz de disfunción ventricular derecha. La ET-1 se libera de las células endoteliales de los vasos pulmonares y sus niveles plasmáticos se correlacionan con la presión arterial pulmonar; también se ha encontrado aumentada en modelos animales experimentales de TEP. El BNP y la TnI también se liberan en relación a injuria cardíaca aunque de manera menos específica para los trastornos circulatorios pulmonares. La activación neuroendócrina de uno o más de estas moléculas podrían servir como indicadores de disfunción ventricular derecha o hipertensión pulmonar y llegar a desempeñar un papel en un algoritmo diagnóstico simplificado para TEP en el futuro.

2.2.5.7. Ecocardiograma

El ecocardiograma transtorácico (ETT) puede demostrar uno o más signos secundarios a la hipertensión arterial pulmonar que constituyen elementos indirectos de diagnóstico cuya presencia es variable (figura 2.11). Estos signos incluyen evidencia de sobrecarga ventricular derecha, la cual muchas veces está ausente, lo que otorga al método escasa sensibilidad [McConnell 1996]. A su vez, cualquier patología que curse con hipertensión pulmonar es capaz de provocar alguno de estos signos, por lo cual tanto su especificidad es limitada y los hallazgos sólo adquieren valor en el contexto clínico y en conjunto con el resultado de otras modalidades.

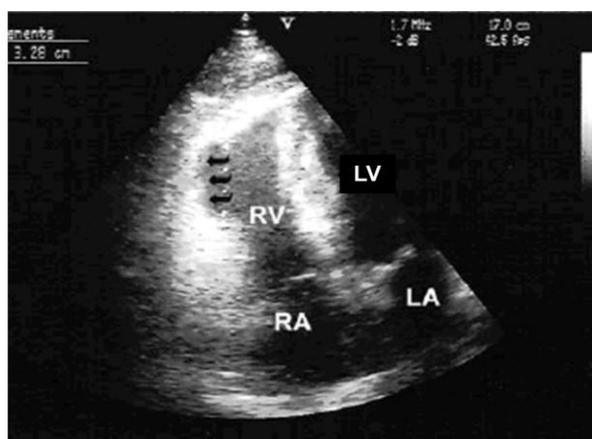


Figura 2.11: Ecocardiograma transesofágico en paciente con TEP (vista 4 cámaras apical). Se observa disquinesia (protrusión sistólica paradójica) de la pared libre del VD (flechas). RA=auricular derecha; LA=

auricular izquierda; RV= ventrículo derecho; LV= ventrículo izquierdo (modificado de Rubio et al, Rev Esp Cardiol 2004).

El ecocardiograma transesofágico (ETE), en cambio, es altamente sensible y específico para el diagnóstico de TEP. Se ha demostrado mediante ETE la presencia de trombos intraluminales en 88% de pacientes con TEP comprobado, sin resultados falsos positivos (especificidad = 100%), aunque la muestra estudiada fue relativamente pequeña [Pruszczyk 1995]. El ETE es particularmente útil en el paciente grave cuya condición no permite el traslado, ya que puede ser realizado en el lugar con gran exactitud en manos experimentadas. Las limitaciones incluyen cierta invasividad, su variable grado de disponibilidad y la necesidad de contar con un operador de experiencia [Pruszczyk 2001].

2.2.5.8. Ultrasonografía Doppler de miembros inferiores

La ultrasonografía Doppler-color (UDC), también conocida como ultrasonido duplex-color o ecodoppler-color venoso de miembros inferiores puede detectar con gran exactitud diagnóstica una TVP. Se ha reportado una sensibilidad y una especificidad del 96% con este método para el diagnóstico de la TVP sintomática de los miembros inferiores [Wheeler 1994, Kearon 1998]. La técnica se basa en el efecto Doppler, valorando la velocidad de flujo sanguíneo y su dirección mediante el análisis del rebote de las ondas ultrasónicas en los elementos formes de la sangre, principalmente los glóbulos rojos (figura 2.12). Naturalmente, el método no permite realizar diagnóstico de TEP ya que explora el sector venoso de miembros inferiores, pero debido a la elevada asociación de esta entidad con la TVP, contribuye a establecer una probabilidad estadística en el contexto clínico general del paciente.



Figura 2.12: Imagen Doppler de la vena poplítea en un paciente con trombosis venosa que ocluye parcialmente el vaso y provoca diferentes velocidades de flujo que se expresan en la escala de colores (tomado de <http://www.ultrasound-images.com/vascular.htm>).

Es un estudio relativamente económico, generalmente disponible a nivel institucional, de rápida realización y confiable en manos de un operador entrenado. Sin embargo, posee algunas limitaciones, como la incapacidad de estudiar adecuadamente el territorio ilíaco-cava inferior y la falta de distinción entre una trombosis reciente y una crónica evolucionada. En ciertos pacientes obesos, el método presenta menor confiabilidad. Su principal utilidad es como complemento diagnóstico en casos con estudios imagenológicos no concluyentes o dudosos; en estos casos, un estudio Doppler normal permite muchas veces abstenerse de

aplicar un tratamiento específico para el TEP. Sin embargo, ante la persistencia de una fuerte sospecha clínica de TEP, deberá recurrirse a otros métodos.

2.2.5.9. Tomografía computada multicorte - AngioCT

En los últimos años, la tomografía computada helicoidal o espiral multicorte (TCM) de las arterias pulmonares (angioCT) ha emergido como una modalidad angiográfica no invasiva para la evaluación de pacientes con sospecha de TEP.

La TCM corresponde al último desarrollo en la generación de tomógrafos y representa la versión más avanzada de los tomógrafos helicoidales. Este avance devuelve a la TC a un sitio de privilegio en las técnicas de diagnóstico por imágenes, dado que abre un gran abanico de aplicaciones de gran utilidad en la práctica clínica. A diferencia de los tomógrafos de primera generación que realizan cortes transversales de un espesor determinado obteniendo sólo imágenes axiales, la TCM consiste básicamente en una adquisición volumétrica a través de un rastreo continuo con un amplio haz de rayos X y movimiento de la camilla en el eje Z simultáneamente con la rotación del detector, cubriendo en forma espiral o helicoidal el sector a ser explorado. Posteriormente mediante interpolación de los datos se reconstruyen cortes transaxiales contiguos. Si bien al principio esto se llevaba a cabo con una o dos filas de detectores, en la actualidad los tomógrafos multicorte poseen varias filas de detectores que llegan a 64, 128 y más, siendo capaces de adquirir un equivalente número de cortes por cada rotación y por tanto cubrir la exploración de un amplio segmento corporal en escasos segundos, en forma helicoidal o no (figura 2.13). Sin embargo, la disponibilidad comercial de tomógrafos de 64 cortes solamente data de 2005 [Goldman 2007].

Cuando se administra por vía endovenosa un medio de contraste, es posible analizar las estructuras vasculares y su permeabilidad, lo cual en la región del tórax es de interés para detectar defectos en la luz de los vasos pulmonares indicadores de oclusión parcial o total por trombos (figura 2.14).

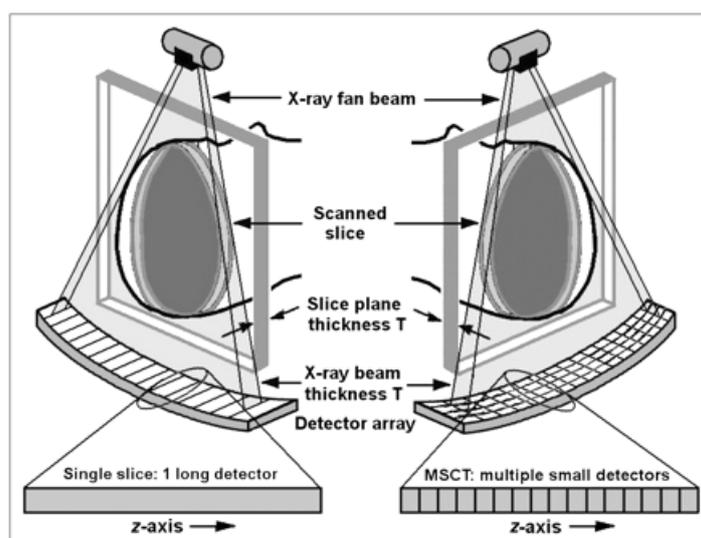


Figura 2.13: Izquierda: TC de corte único conteniendo elementos detectores alargados en el eje Z. A la derecha, TC multicorte con varias filas de pequeños elementos detectores (tomado de Goldman LW, J Nucl Med Technol 2008).

La angioCT posee una sensibilidad de aproximadamente 85-90% y una especificidad entre 88-95% para el diagnóstico de TEP, cifras que pueden ser incluso algo mayores utilizando sistemas multidetectores capaces de analizar grandes volúmenes pulmonares con una resolución cercana a 1 mm [Goldman 2008].

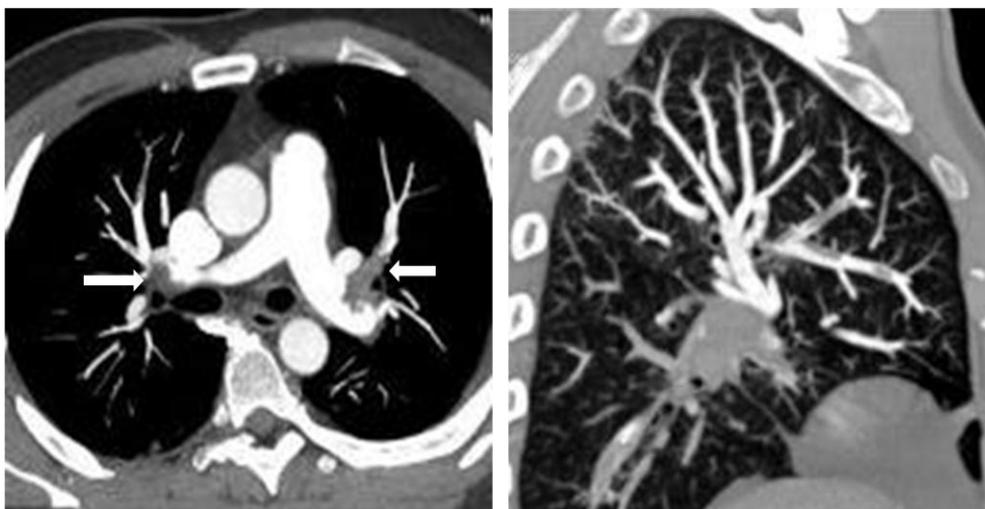


Figura 2.14: AngioCT pulmonar. Izquierda: corte axial demostrando presencia de trombos (flechas). Derecha: corte sagital del tórax demostrando numerosos vasos con defectos de relleno.

Las limitaciones del método incluyen: menor sensibilidad para la detección de pequeños trombos en el lecho pulmonar periférico, y menor calidad de imagen en pacientes con enfermedad cardiopulmonar previa coexistente. El procedimiento requiere activa colaboración del paciente pues es necesario un breve período de apnea durante el estudio a fin de evitar artefactos de movimiento, lo cual no siempre es posible lograr. Los nuevos equipos permiten estudios más rápidos requiriendo tiempos de apnea más cortos y mejor tolerados. El método se asocia con un considerable nivel de exposición al paciente, aunque los equipos modernos y protocolos modificados han conseguido disminuir esta variable de modo muy significativo. Sin embargo, los nuevos equipos son costosos y no existe amplia disponibilidad de los mismos, especialmente en países en desarrollo. En la sección 2.6 se amplían detalles acerca de la exposición vinculada a este procedimiento diagnóstico. El medio de contraste se asocia a veces con fenómenos anafilácticos y con daño renal, por lo cual debe ser empleado con precaución.

2.2.5.10. Resonancia magnética nuclear (RMN)

Sin lugar a dudas, la capacidad de la RMN para proporcionar a la vez información anatómica y funcional representa una de sus principales fortalezas. Sin embargo, su papel en el algoritmo diagnóstico del TEP no se ha establecido. Algunos autores reportan concordancia total de la RMN con los hallazgos de angioCT en un grupo de 33 pacientes con TEP agudo [Kluge 2005]. Reexaminados una semana después, la angioRMN permitió establecer signos del trombo sugestivos de su carácter evolucionado, algo que la angioCT no puede determinar. El papel de la RMN en la evaluación de patología pulmonar ha sido recientemente revisado por varios autores [Fink 2007, Hochegger 2011, Santos 2011] describiendo los principales

hallazgos en el TEP y sus ventajas relativas como alternativa diagnóstica. El TEP agudo puede manifestarse como una oclusión vascular completa o como un ensanchamiento del vaso afectado. Si bien se reconoce la incipiente utilización del método en el referido contexto clínico, con limitada experiencia acumulada y falta de suficientes estudios comparativos en especial con el CP V/Q, las ventajas radican en su ausencia de radiación ionizante y en la mayor seguridad de los medios de contraste frente a los utilizados en angioCT.

Existen avances técnicos en la modalidad que permiten una exploración en paralelo de la vasculatura pulmonar y de la perfusión parenquimatosa. Adicionalmente, la técnica es capaz de explorar con gran exactitud el estado funcional del corazón, en particular del ventrículo derecho (figura 2.15) que, como hemos visto, frecuentemente se ve afectado en el TEP representando un elemento de valor agregado del punto de vista diagnóstico y pronóstico. También puede investigarse la permeabilidad del sistema venoso profundo periférico en la misma sesión.

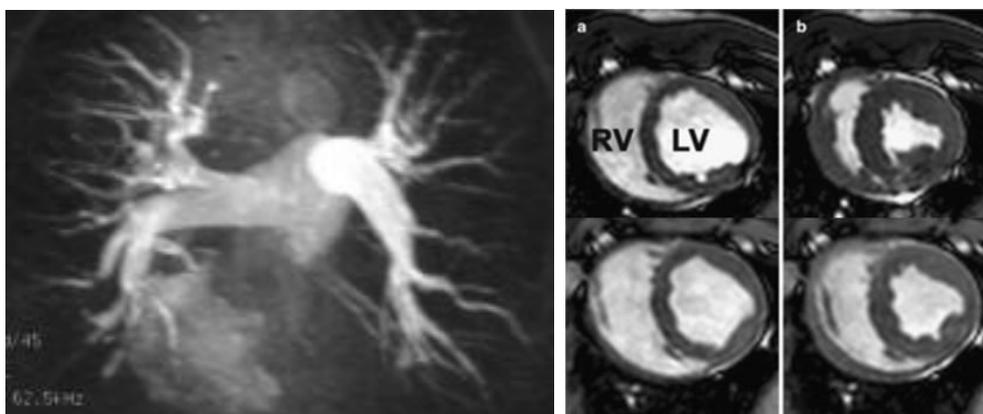


Figura 2.15: Izquierda, presentación tridimensional de angioRMN del árbol vascular pulmonar. A la derecha, evaluación cardíaca con RMN en un modelo porcino de TEP antes (arriba) y después (abajo) de la oclusión vascular. A la izquierda, diástole; a la derecha, sístole. Se observa notorio aumento de las cavidades cardíacas, especialmente del ventrículo derecho (RV) por sobrecarga en el circuito pulmonar (modificado de Groth 2010).

2.2.5.11. Arteriografía pulmonar

La arteriografía pulmonar continúa siendo el ‘estándar de oro’ para el diagnóstico de TEP (figura 2.16). Sin embargo, es un método invasivo ya que implica cateterismo cardíaco derecho con inyección de contraste, aunque las técnicas modernas han disminuido los riesgos. En el estudio PIOPED, la arteriografía pulmonar presentó una tasa de mortalidad de 0,5%, con una tasa global de complicaciones mayores de 1,3%, indicando que se trata de un procedimiento razonablemente seguro frente a la potencial morbi-mortalidad asociada a un diagnóstico incorrecto de TEP. Se trata de un método relativamente costoso y de reducida disponibilidad en la mayoría de las instituciones de asistencia médica. Actualmente existe consenso en cuanto a minimizar su aplicación y limitarla a aquellos casos en los que es imposible llegar al diagnóstico por otras modalidades y en los que el balance riesgo/beneficio de la medicación anticoagulante representa un aspecto de particular preocupación. En casos extremos, el método puede realizarse con fines terapéuticos, ya que en el mismo acto se procede a extraer el trombo o recanalizar la arteria pulmonar afectada si el calibre de la misma lo permite.

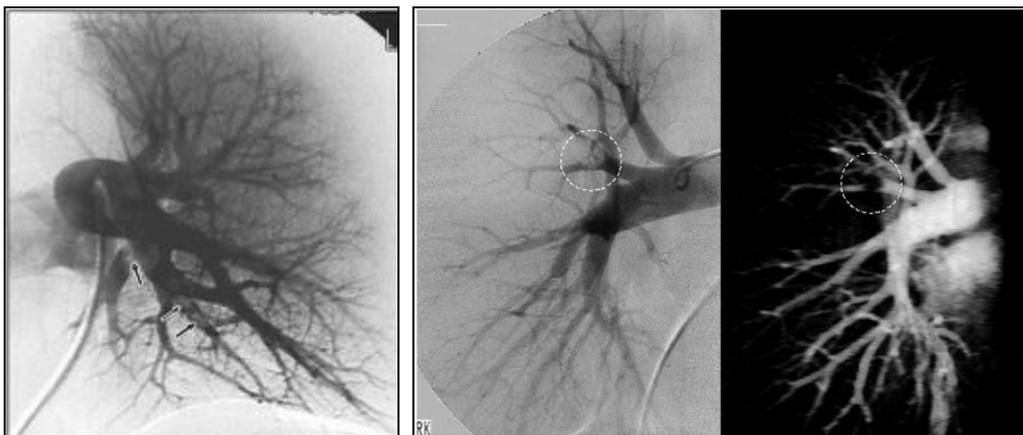


Figura 2.16: A la izquierda, angiografía por cateterismo de la arteria pulmonar izquierda, donde se aprecian defectos de contraste (flechas) compatibles con TEP. A la derecha, estudio angiográfico por cateterismo comparado con angioCT (tromboembolismo indicado con un círculo).

2.2.5.12. Centellograma pulmonar (CP V/Q)

Clásicamente, el centellograma pulmonar de ventilación y perfusión (CP V/Q) es el estudio complementario solicitado en primer lugar y se posee gran experiencia acumulada en su aplicación en la evaluación del paciente con sospecha de TEP [Taplin 1964, Wagner 1964, Ferrari 1969], aunque la introducción de la angioCT ha representado un factor competitivo con similar eficacia diagnóstica.

La eficacia del CP ha sido extensamente evaluada en el estudio PIOPED [The PIOPED investigators 1990] y muchos otros ensayos de validación. El CP es particularmente útil cuando la perfusión es completamente homogénea y normal, excluyendo así el diagnóstico de TEP. El método también presenta valor si el resultado indica alta probabilidad, ya que el 87% de los pacientes con dicho resultado realmente tendrá un TEP según el estudio PIOPED. Basándose en un estudio de alta probabilidad, el paciente deberá ser tratado siempre que no existan contraindicaciones al uso de anticoagulantes. Sin embargo, en el estudio PIOPED solamente un 24% de pacientes con TEP presentaron un patrón de alta probabilidad. Es importante recordar que un estudio de baja probabilidad, por su parte, no excluyó el diagnóstico de TEP ya que hasta un 14% de pacientes con ese resultado tuvieron en realidad demostración de TEP en la arteriografía pulmonar. La mayor dificultad se presenta en pacientes con estudios de baja probabilidad, en los de probabilidad intermedia y en los estudios inconcluyentes.

En el momento actual, se entiende que el centellograma pulmonar presenta una alta sensibilidad aunque asociada a una relativamente baja especificidad para el diagnóstico de TEP. Por tanto, es un estudio de alto valor predictivo negativo (VPN) y de limitado valor predictivo positivo (VPP). La razón de esto es que diversas patologías pulmonares, en especial la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) pueden ocasionar defectos de perfusión/ventilación que oscurecen la presentación de un posible TEP asociado. Nuevas técnicas aplicadas como el SPECT [Touya 1986, Touya 1992, Bajc 2002, Roach 2008] junto a

nuevas estrategias de procesamiento e interpretación podrían mejorar el desempeño de esta modalidad, como veremos a lo largo de este trabajo de tesis.

En comparación con la técnica planar, el estudio CP V/Q con SPECT posee mayor sensibilidad y especificidad, mayor exactitud diagnóstica, superior reproducibilidad, mayor confiabilidad para el médico que debe reportar el estudio y por tanto menor número de informes no concluyentes. A pesar de estas notorias ventajas, que incluyen mayor sencillez de realización del punto de vista técnico, existen algunos desafíos a enfrentar para completar la transición de imagenología planar a SPECT para que ésta alcance la estandarización en la rutina clínica [Roach 2010]. Estos desafíos incluyen la familiarización del especialista con la representación tridimensional de los pulmones, la selección y disponibilidad de un agente de ventilación adecuado para SPECT, refinamientos de software y métodos de reconstrucción para compensar la generación de artefactos y corregir los factores físicos inherentes que tienden a degradar la imagen tomográfica, la condensación del gran volumen de información desplegado por el estudio, y un enfoque interpretativo diferente, quizás guiado o asistido por métodos semiautomáticos con capacidad cuantitativa.

Incorporando estos elementos, la técnica CP V/Q SPECT adquirirá su máximo potencial y se podrá disponer de una poderosa herramienta diagnóstica con notables ventajas comparativas frente a otros métodos imagenológicos en beneficio del paciente, quien es el destinatario final de todo esfuerzo de mejoramiento en el área sanitaria. No realizar este esfuerzo en particular, es negar al paciente la disponibilidad de uno de los más recientes y efectivos avances tecnológicos para el cuidado de su salud [Bailey 2010].

2.3. Valor relativo del CP frente a diferentes técnicas, en especial la angioCT

En vista de las numerosas modalidades no invasivas disponibles, y de la necesidad de disminuir al máximo la indicación de arteriografía pulmonar así como de contener los costos operativos en salud, se plantea la optimización de recursos causando la mínima morbi-mortalidad y alcanzando el máximo beneficio para el paciente. Como se ha visto, el problema clínico del TEP es la alta mortalidad cuando no se instituye un tratamiento adecuado (por falta de diagnóstico) y la elevada tasa de complicaciones hemorrágicas asociadas al tratamiento anticoagulante, lo que hace deseable evitar innecesarias indicaciones del mismo. No existe consenso actual acerca de la secuencia ideal de exámenes complementarios a realizar. Más aún, el análisis de la literatura conduce a una conclusión: muchos de los artículos publicados acerca de la utilidad relativa de los distintos métodos diagnósticos, emplean el resultado de esos mismos exámenes como 'regla de oro' para llegar al diagnóstico definitivo [Lorut 2000].

Durante décadas, la centellografía pulmonar de perfusión e inhalación ha constituido la modalidad imagenológica principal en la evaluación de pacientes con sospecha de TEP. En los últimos años se ha sugerido el reemplazo de esta técnica por la angioCT, sin embargo la frecuencia de utilización de estos métodos es muy variable a nivel internacional. Un estudio italiano realizó una evaluación de las estrategias usadas para el diagnóstico de TEP durante dos años [Ruboli 1998]. De los pacientes que sobrevivieron a la etapa inicial (que presentó una

mortalidad de 20%), a 81% se le realizó CP, a 10% angioCT y a 2% una arteriografía pulmonar, mientras que 7% fueron tratados sin ser sometidos a ninguno de estos estudios. Fueron encuestados 215 hospitales en el Reino Unido a fin de investigar la disponibilidad y la utilización de los métodos para el diagnóstico de TEP [Burkill 1999]. El 97% de estas instituciones contaba con posibilidad de CP, 52% con TC y 66% con angiografía; solamente un 19% de los centros disponía de los tres métodos. En promedio, se realizaban 501 CP por institución por año, contra 26 angioCT y menos de 5 angiografías pulmonares; por tanto, el CP fue el método más utilizado y casi siempre el único, aún tomando en cuenta su mayor disponibilidad relativa. En Japón detectaron que en el 46% de los casos el diagnóstico de TEP se basa en una combinación de radiografía de tórax, CP y angioCT [Kawamoro 2002]. La validez y utilización del CP y angioCT fue equivalente y esta última técnica estaba ampliamente difundida, generalmente se requirió un CP para determinar la severidad de la enfermedad y controlar su evolución.

Una revisión literaria sobre el diagnóstico de TEP, concluye en recomendar una evaluación clínica sistematizada a fin de establecer una probabilidad pre-test de TEP y calcular la probabilidad post-test luego de aplicar métodos objetivos apropiados [Pistolesi 2002]. En base a ello, proponen un algoritmo diagnóstico con valor predictivo positivo de 96% y valor predictivo negativo de 98%. Dicho algoritmo comienza con una evaluación clínica estandarizada, seguida de un CP solamente de perfusión, y eventualmente una angioCT aunque ésta reservada a una minoría de casos (<20%) que presenten discordancia entre la clínica y el CP.

En cuanto a la comparación entre el CP y la angioCT se estudió prospectivamente la utilidad clínica de ambos métodos [Mayo 1997]. La concordancia diagnóstica fue de 74%, en tanto que un 8% mostró resultados discordantes. En conjunto, la sensibilidad y especificidad fue de 87% y 95% para la angioCT y de 65% y 94% para la CP. Otro estudio prospectivo mostró peor especificidad de la angioCT, con valores de 78% aunque manteniendo una elevada sensibilidad de 91% [Remi-Jardin 1996]. Otros autores reportan un mejor desempeño del CP, afirmando que continúa siendo el método de elección para evaluar pacientes con sospecha de TEP [Dresler 1995]. En efecto, estos autores detectaron dificultades de la angioCT para la detección de trombosis centrales bilaterales, émbolos periféricos pequeños y oclusiones parciales de los vasos pulmonares, expresando una fuerte dependencia de la experiencia del observador.

En otra investigación realizada, no encontraron diferencia significativa entre la sensibilidad de ambos métodos para detectar TEP, sin embargo la angioCT sirvió para diagnosticar otras condiciones patológicas asociadas en un mayor porcentaje de casos [Cross 1998]. Un estudio realizado en Suecia [Bajc 2002] indica que la sensibilidad y especificidad fue de 91% y 96% para el CP, en tanto que para la angioCT fue de 81% y 99% respectivamente, con una tasa de estudios no diagnósticos similar con ambos métodos [Pruszczyk 1995, Herold 2002, Lorut 2000]. Los autores concluyen que el CP debe ser el primer método imagenológico empleado en el diagnóstico de TEP, reservando la angioCT como procedimiento de segunda línea. Otros autores concluyen que la TCH puede usarse como segundo método en pacientes con CP de resultado indefinido o dudoso, pero reconocen que un estudio angioCT normal no es determinante y puede aún así requerir una angiografía pulmonar [Stone 2003]. Otros autores

discuten este concepto de utilización de la angioCT como método complementario selectivo. En un estudio prospectivo que incluyó 279 pacientes con sospecha de TEP a los que se sometió a CP inicial, según el resultado del CP, los pacientes fueron estudiados mediante angioCT y algunos con angiografía si los resultados anteriores no eran concluyentes [Van Strijen 2003]. En forma global, la angioCT no aportó utilidad diagnóstica adicional como segundo examen pues no aumentó significativamente la detección de TEP en pacientes con alta probabilidad centellográfica y mostró baja sensibilidad en casos de CP de media y baja probabilidad.

La figura 2.17 resume las estrategias diagnósticas y sus razones de verosimilitud positivas agrupadas en un estudio de metanálisis [Roy 2005].

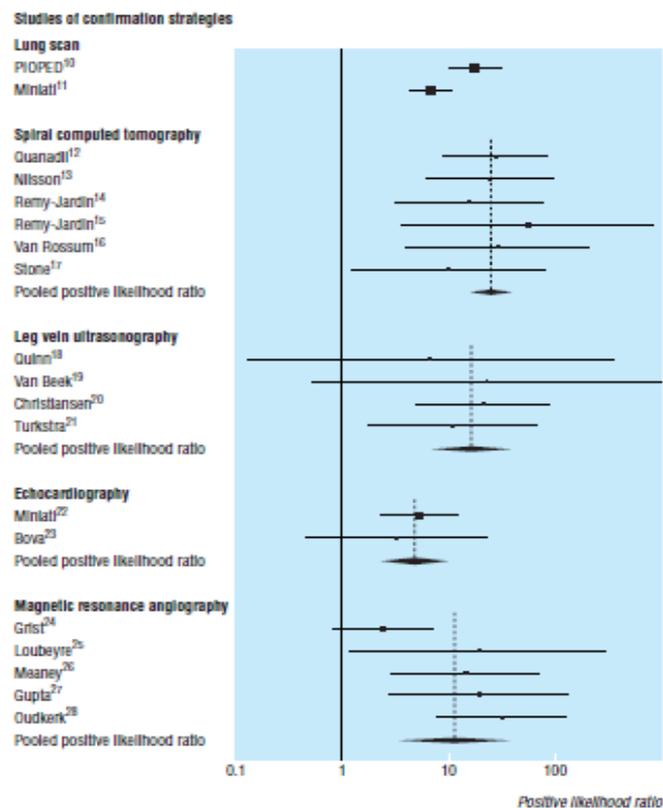


Figura 2.17: Razones de verosimilitud (RV) positivas (cuadrados) e intervalos de confianza (IC) de 95% para las diferentes estrategias en el diagnóstico de TEP. Las líneas quebradas indican las RV agrupadas, y los límites con rombos representan los IC 95% para las RV agrupadas (tomado de Roy 2005).

Otros autores por su parte concluyen que el CP debe ser el estudio de primera línea y que la angioCT debe estar reservada para los casos de probabilidad intermedia debido a que más de la mitad de éstos presentarán TEP [Chen 2002]. Los pacientes con CP totalmente normal o altamente sugestivos de TEP pueden ser tratados según este resultado, mientras que los de baja probabilidad centellográfica deben ser sometidos a angioCT o angiografía pulmonar sólo si la sospecha clínica de TEP es persistentemente elevada. La necesidad de continuar investigando el grupo de pacientes con probabilidad intermedia queda también de manifiesto por la incidencia de complicaciones hemorrágicas del tratamiento anticoagulante. Los mismos autores estudiaron la evolución de 200 pacientes con sospecha clínica de TEP [Chan 2002] y encontraron que la gran mayoría de ellos fueron tratados exclusivamente según el resultado del CP, y que la medicación anticoagulante a largo plazo se asoció con una baja tasa de recidiva

y nula mortalidad. Sin embargo, dada la relativamente elevada incidencia de complicaciones hemorrágicas (14%), recomiendan que en los pacientes de probabilidad intermedia o dudosa se recurra a otros métodos para confirmar el diagnóstico antes de iniciar la anticoagulación.

2.3.1. Estrategia diagnóstica ideal para excluir TEP en el contexto clínico

Dado el creciente costo de los servicios de salud, cobra importancia también la definición de estrategias que, ante la presentación de un determinado cuadro clínico, permitan excluir con razonable seguridad la existencia de una patología potencialmente grave. En este sentido, se analizaron artículos publicados entre 1966 y 2003 a fin de evaluar las estrategias utilizadas para excluir la presencia de TEP, tratándose en todos los casos de estudios clínicos prospectivos [Kruip 2003]. En total incluyeron 25 estudios comprendiendo más de 7000 pacientes, en los cuales se determinó la frecuencia de TEP mediante seguimiento de 3 meses en pacientes en los que se había excluido dicho diagnóstico en la presentación aguda. Las estrategias que más eficazmente excluyeron TEP fueron: una angiografía pulmonar normal, un CP normal, o la combinación de niveles normales de dímero-D y baja probabilidad clínica, asociándose todas ellas con una probabilidad menor de 3%. La evidencia a favor de la utilización de la angioCT, en cambio, fue menor. Los autores concluyen que es posible apelar a un criterio sencillo y rápido para exclusión de TEP dado por un CP normal o por la combinación de dímero-D normal y baja probabilidad clínica.

En un estudio retrospectivo incluyendo 227 pacientes con hipertensión pulmonar crónica sometidos a CP, angioCT y angiografía pulmonar, se encontró que el CP tuvo una sensibilidad de 97% y una especificidad de 95% para el diagnóstico de TEP crónica como causa de hipertensión pulmonar, mientras que para la angioCT fue de 51% y 99% respectivamente [Tunariu 2007]. En la figura 2.18 se expresa el rendimiento diagnóstico de los diferentes métodos destinados a excluir la presencia de TEP, según un metanálisis [Roy 2005].

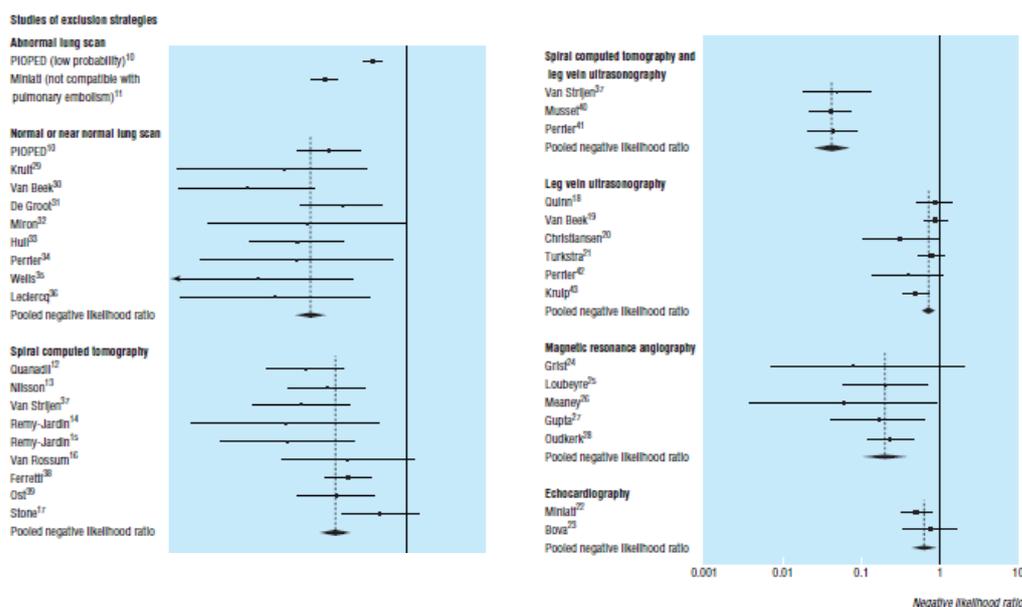


Figura 2.18: Razones de verosimilitud (RV) positivas (cuadrados) e IC de 95% para las diferentes estrategias utilizadas para excluir el diagnóstico de TEP. Las líneas quebradas indican las RV agrupadas, y los límites con rombos representan los IC 95% para las RV agrupadas (tomado de Roy 2005).

2.3.2. Valor predictivo a largo plazo de los métodos diagnósticos en el TEP y desempeño evolutivo

No existen muchas publicaciones que analicen el valor pronóstico a largo plazo de los estudios imagenológicos realizados en la etapa aguda del TEP. A fin de estudiar el curso intrahospitalario y la evolución posterior de pacientes con TEP agudo masivo tratado con métodos trombolíticos e identificar elementos de mal pronóstico, se investigaron 260 pacientes hospitalizados durante las décadas de 1980 y 1990 y seguidos aproximadamente entre 4 y 9 años [Liu 2003]. Los eventos consignados fueron el fallecimiento, el TEP recidivante, la hipertensión pulmonar crónica, y complicaciones hemorrágicas severas derivadas del tratamiento anticoagulante.

La tasa de mortalidad intrahospitalaria fue de 8.5% (con más de 2/3 debidas al propio TEP) y la mortalidad a largo plazo fue de 32%, aunque sólo un tercio de estos fallecimientos fue debido a TEP recidivante. El análisis multivariado identificó tres factores independientes de mal pronóstico, a saber: 1) presión sistólica arterial pulmonar por Doppler >50 mmHg, 2) evidencia ecocardiográfica de disfunción o dilatación ventricular derecha, y 3) obstrucción >30% de la vasculatura pulmonar documentada por centellografía de perfusión. Los autores concluyen que la evaluación ecocardiográfica Doppler y el CP previos al alta constituyen elementos valiosos para establecer una línea de base, obtener información para la estratificación de riesgo y establecer un pronóstico a largo plazo en pacientes con TEP masivo.

2.3.3. Defectos residuales o TEP recurrente: un dilema diagnóstico

La tasa de resolución de un primer episodio de TEP es algo no bien conocido. La eficacia del tratamiento y su optimización es algo que recién en los últimos años ha focalizado la atención de los investigadores aunque se sabe poco acerca de los cambios producidos en el proceso de trombosis y su embolización al árbol arterial pulmonar luego de un TEP documentado. Se sabe que el CP V/Q puede ser anormal varios meses después del cuadro agudo y del tratamiento, sin embargo en estos estudios de seguimiento, incluso usando angioCT, siempre es problemático distinguir si un hallazgo se debe a una alteración residual o a un nuevo episodio de TEP. Esto puede llevar a que un paciente sea diagnosticado con TEP recurrente cuando sólo presenta trastornos secuelares, o viceversa, lo cual posee gran implicancia clínica.

La centellografía puede demostrar defectos de perfusión varios meses y aún años después de un episodio de TEP. Otros investigadores estudiaron retrospectivamente un grupo de pacientes a quienes se había realizado estudios de perfusión evolutivos hasta 12 semanas luego de un TEP documentado centellográficamente [Gotthardt 2002]. Encontraron que en 48% de los casos existió reperfusión completa, mientras que un 29% mostró defectos persistentes. De éstos, solamente un 22% recibió un estudio de control posterior hasta el año y en más de la mitad de ellos siguió observándose persistencia de los defectos de perfusión. En cuanto a la TCH, los hallazgos del método fueron descritos en un grupo pequeño de pacientes a las 6 semanas después de un episodio de TEP tratado con anticoagulantes [Van Rossum

1998]. Se observó normalización de las arterias pulmonares solamente en 32% de los pacientes, mientras que el 68% restante mostró anomalías residuales. Por consiguiente, tanto el centellograma como la TCH pueden presentar alteraciones persistentes en la evolución, aún en pacientes con curso clínico favorable. Sin embargo, la presencia de anomalías a largo plazo es más frecuente en la TCH que en el CP, por lo cual el valor de dicho método como línea de base para futuros eventos tromboembólicos es más limitado. Es preciso tener en cuenta estos defectos persistentes a fin de evitar la confusión con nuevos episodios de TEP recurrente.

Algunos autores analizaron datos de estudios multicéntricos donde se utilizaron puntajes de perfusión derivados del CP V/Q para evaluar la eficacia de la terapia trombolítica [Parker 1995]. La mejoría en el resultado del CP estuvo en relación con el tamaño del defecto inicial y con la duración de los síntomas. Los autores concluyen que la cuantificación de los defectos en el CP V/Q ayuda a predecir la respuesta a la terapia trombolítica.

En un estudio retrospectivo con seguimiento, fueron analizados el efecto de varios factores sobre la resolución de las alteraciones de la perfusión pulmonar en pacientes con TEP agudo masivo [Menéndez 1998]. Se realizó CP durante la etapa diagnóstica y luego se repitió a los 7-10 días y a los 6 meses. Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, patología pulmonar o cardíaca previa, insuficiencia venosa, gasometría arterial, tiempo transcurrido para el diagnóstico, anomalías en el ECG o en la radiografía de tórax y la extensión total de los defectos en el estudio CP de perfusión. El análisis estadístico multivariado seleccionó 4 factores: tamaño de los defectos al momento del diagnóstico, enfermedad cardiopulmonar previa, tardanza en el diagnóstico y el sexo como variables sinérgicas para predecir defectos de perfusión a los 7-10 días. Por otra parte, el tamaño de los defectos a los 7-10 días fue la única variable asociada con la predicción de defectos a los 6 meses. El tamaño de los defectos fue cuantificado de acuerdo a un puntaje que asigna 3 puntos por cada segmento pulmonar totalmente afectado, 2 puntos por cada segmento medianamente ocupado y 1 punto para defectos <25% del segmento. La resolución completa de los defectos alcanzó 40% de los casos en los primeros 7-10 días. Los autores concluyen que la mejor manera de predecir la recuperación luego de un TEP agudo masivo es mediante CP cuantitativo.

Otros investigadores llevaron a cabo un análisis sistemático de la literatura incluyendo imagenología nuclear y CT para evaluar la tasa de resolución del TEP [Nijkeuter 2006]. El porcentaje de pacientes con evidencia de TEP residual fue de 87% a los 8 días del diagnóstico, 68% luego de 6 semanas, 65% a los 3 meses, 57% a los 6 meses y 52% a los 11 meses. La revisión demuestra que por lo general no se consigue una resolución completa del TEP entre una semana y casi un año después del diagnóstico y tratamiento; más de la mitad de los pacientes continuará con defectos hasta los 6 meses, luego de lo cual la tasa de recuperación parece alcanzar una meseta. Un test basal es pues de fundamental importancia para detectar la presencia de alteraciones secuelas o residuales antes de establecer un diagnóstico de TEP recurrente.

En un artículo reciente, se investigaron la frecuencia y los factores de riesgo asociados con TEP residual usando tanto angioCT como CP V/Q n (LPS) en un estudio transversal en el cual se enrolaron pacientes con un primer episodio de TEP objetivamente documentado [Cosmi 2011]. Un grupo fue sometido a angioCT (n=80) y otro a CP V/Q (n=93); ambos grupos

presentaban similares características y 98% fue considerado de bajo riesgo por los hallazgos imagenológicos. Luego de un promedio de 9 meses de anticoagulación, la angioCT detectó TEP residual en 15% de los casos mientras que el CP lo hizo en 28%. La edad avanzada y la enfermedad pulmonar crónica coexistente fueron factores predictivos de TEP residual observado mediante el CP, pero no mediante la angioCT.

En suma, si bien la imagenología de seguimiento no suele estar incluida en la rutina clínica, la evidencia disponible parece remarcar el interés de un nuevo estudio luego de cesada la terapia anticoagulante. Sin embargo, debe tenerse en cuenta la mayor sensibilidad del CP en este escenario, la posibilidad de cuantificación de los defectos mediante este método y los aspectos vinculados a la dosimetría del paciente, en general más desfavorable en caso de la angioCT.

2.3.4. Conclusiones

El TEP agudo es una enfermedad frecuente con presentación clínica poco específica, alta mortalidad y varias opciones terapéuticas. Es deseable llegar al diagnóstico definitivo apelando a modalidades no invasivas ampliamente disponibles, confiables, fáciles de realizar, y con adecuada relación costo-efectividad. Hasta ahora no disponemos de un único método diagnóstico no invasivo que sea a la vez extremadamente sensible y específico. Por su alta sensibilidad, algunas técnicas son más adecuadas para ‘descartar’ el TEP (p.ej., el dímero-D) mientras otras, más específicas, permiten confirmar su presencia (p.ej., la TC helicoidal). La centellografía representa un compromiso entre sensibilidad y especificidad que se muestra eficaz en la mayoría de las circunstancias clínicas, aunque a expensas de un número relativamente alto de resultados ‘indeterminados’. Algunos refinamientos del método tales como la incorporación de la técnica de SPECT y el uso de radioaerosoles de partículas ultrafinas para estudios de ventilación parecen mejorar el desempeño diagnóstico por lo cual debería generalizarse su empleo. La interpretación de los estudios de V/Q debería simplificarse reconociendo como TEP, en el contexto clínico apropiado, cualquier defecto de perfusión con ventilación conservada.

Para lograr una eficiencia óptima, la elección de la prueba diagnóstica inicial debe estar guiada por una evaluación clínica adecuada de la probabilidad pre-test y por las características del paciente que puedan influir sobre la eficacia del método. El algoritmo más apropiado dependerá de la disponibilidad de los diferentes procedimientos, del costo relativo de los mismos y, fundamentalmente, de la experiencia de los operadores. Este enfoque pragmático selectivo permitirá un diagnóstico positivo o excluyente de TEP con razonable exactitud y cumpliendo un mínimo número de pasos.

2.4. Aspectos técnicos del CP

Es un método de estudio diagnóstico pulmonar, considerado como uno de los procedimientos no invasivos más importantes para el diagnóstico del embolismo pulmonar, y es a esta indicación a la que nos vamos a referir en exclusividad. El estudio se realiza en dos etapas que pueden tener lugar en forma sucesiva, estudiando primero el componente ventilatorio y a continuación el componente circulatorio. Todavía siguen utilizándose

protocolos que proponen solamente la realización del estudio de perfusión y si este mostrara alteraciones, complementarlo con el estudio de ventilación [Collart 2002]. Esto no es del todo aconsejable dado que la realización del estudio de perfusión en forma aislada no es siempre concluyente para el diagnóstico de TEP, por lo cual en caso que muestre alguna anomalía de perfusión será necesario complementarlo posteriormente con la ventilación o con otro método diagnóstico. Cabe destacar que el estudio de ventilación no puede realizarse inmediatamente luego de la perfusión, por lo cual habrá que demorarlo unas 24 horas para permitir el decaimiento del radiotrazador utilizado para la perfusión. En cualquiera de estas situaciones (realización tardía del estudio de ventilación o indicación de otro método complementario), se habrá retrasado el diagnóstico clínico con la gravedad que esto implica.

2.4.1. Fundamento de la técnica

Esta técnica diagnóstica tiene ya varios años de utilización. En 1955 Knipping publica un trabajo en el que refiere la posibilidad de estudiar la ventilación pulmonar de manera no invasiva utilizando ^{133}Xe [Knipping 1955]. Más tarde se dan a conocer estudios de perfusión pulmonar con oro radioactivo ligado a partículas de carbono [Ernst 1958]. En 1964 se propone utilizar por primera vez partículas de albúmina macroagregada en los estudios de perfusión pulmonar [Taplin 1964, Wagner 1964]. A partir de 1966 se utiliza el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para marcar magroagregados de albúmina siguiéndose una técnica de exploración muy similar a la empleada actualmente. Desde entonces, la investigación pulmonar se ha beneficiado de las sustanciales mejoras que ha experimentado la instrumentación de medicina nuclear; vale recordar que estos primeros estudios se realizaban con escáneres rectilíneos, ya que la gammacámara apenas había sido inventada.

El fundamento de la técnica se basa en estudiar el componente ventilatorio mediante la inhalación de un gas radioactivo o un aerosol marcado y el circulatorio mediante la microembolización de las arteriolas terminales y capilares a través de la inyección IV de partículas marcadas. En el estudio ventilatorio, la captación pulmonar es proporcional a la ventilación regional mientras que en el estudio de perfusión, la captación del radiotrazador será proporcional al flujo sanguíneo regional pulmonar (figura 2.19).

Si recordamos la fisiología pulmonar, en el pulmón normal las bases tienen más ventilación que los vértices, lo cual implica la existencia de diferencias regionales; se acepta que esta diferencia obedece a que la presión intrapleurales es más negativa en los vértices respecto a las bases. Con referencia a la distribución del flujo sanguíneo, el mismo no es uniforme en todo el pulmón, ya que en posición erecta los vértices reciben menor flujo que las bases. Esta distribución obedece a la presión hidrostática, puesto que en decúbito dorsal el flujo se torna uniforme. Como se vio en las secciones anteriores, el balance entre la ventilación alveolar (V) y la perfusión capilar (Q) en un minuto, que en el pulmón sano es cercano a la unidad, permite el adecuado intercambio gaseoso.

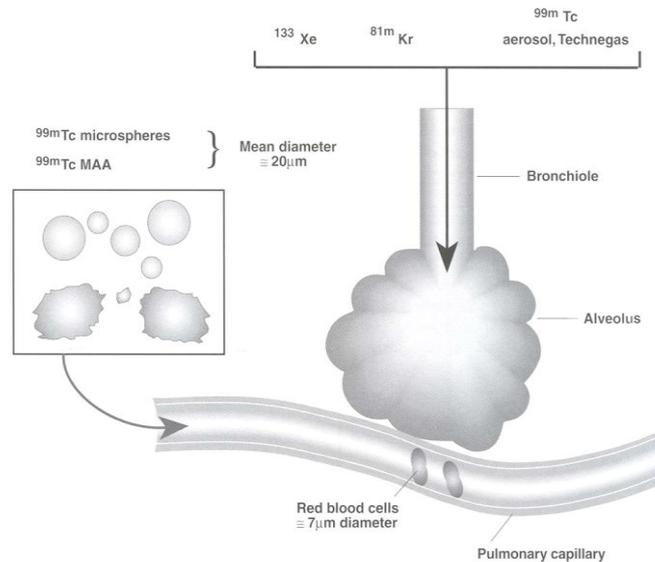


Figura 2.19: Fundamento de la técnica de ventilación / perfusión pulmonar con trazadores radioactivos.

En virtud de las diferencias regionales de ventilación y de perfusión en el pulmón normal, en posición de pie, las distintas regiones tienen diferencias de relación V/Q. De esta manera, los vértices tienen relaciones mayores a 1 (efecto espacio muerto) y las bases presentan relaciones menores de 1 (efecto shunt), en tanto que el resultado final es la suma algebraica de los intercambios de las distintas regiones. La relación V/Q es el factor determinante de la concentración de O_2 y CO_2 en los capilares pulmonares.

Todos estos conceptos son fundamentales para la centellografía pulmonar de ventilación / perfusión, que se basa en encontrar regiones o áreas bien ventiladas y mal perfundidas, como ocurre en el embolismo pulmonar.

2.4.2. Ventilación

Dentro de los radiofármacos utilizados para los estudios de ventilación pulmonar se establecen dos grandes grupos: los gases radioactivos y los aerosoles marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

2.4.2.1. Gases radiactivos

Son gases inertes que apenas difunden hacia la circulación y que, inhalados en circuito cerrado, permiten obtener una representación centellográfica de la distribución de la ventilación pulmonar. Se han utilizado el ^{133}Xe , ^{127}Xe y $^{81\text{m}}\text{Kr}$.

2.4.2.1.1. Xenon 133

Ha sido el más utilizado de los gases radioactivos; tiene una vida media de 5 días y una energía gamma de 81 keV. Para su empleo se obtienen imágenes dinámicas mientras el paciente respira por circuito cerrado durante unos minutos, lo que traduce la llegada y la distribución del aire en ambos pulmones. Se administra un bolo único durante una inspiración

máxima, el gas se distribuye como el aire inspirado y es por tanto proporcional a la ventilación regional pulmonar. En su dinámica se distinguen tres fases:

- Fase de introducción (*wash-in*): en la que se obtiene una imagen tras la primera respiración del paciente una vez que se ha conectado al sistema.
- Fase de equilibrio: se obtiene una nueva imagen a los 3-5 minutos de reinhalar el gas radiactivo.
- Fase de lavado (*wash-out*) se toman imágenes secuenciales mientras se está eliminando el gas de los pulmones.

La gammagrafía de ventilación con Xenón suele realizarse en proyección posterior exclusivamente, dado que la distribución del gas es un proceso dinámico. Sin embargo, durante la fase de lavado se obtienen también proyecciones oblicuas del pulmón para localizar áreas de ventilación anómalas. Durante esta fase, la actividad del ^{133}Xe desaparece rápidamente de ambos pulmones y la exposición del paciente a la radiación resulta mínima.

2.4.2.1.2. Kriptón 81

Se obtiene por elución a partir del generador de Rubidio-81 (este generador sólo puede utilizarse por un día). Tiene una energía gamma de 193 keV y un corto período de semidesintegración (13 segundos) que obliga a obtener las imágenes mientras el paciente está inspirando el gas. La gran ventaja es que la exploración puede repetirse en una misma sesión en distintas proyecciones y que además el paciente recibe baja dosis de exposición (esto lo hace particularmente adecuado para su uso en niños). Su real desventaja es la vida media tan corta y el alto costo.

2.4.2.2. Aerosoles

Los radioaerosoles son los trazadores más comúnmente utilizados para los estudios de ventilación pulmonar [Páez 1973, Newman 1982], debido a su disponibilidad y bajo costo. Estos trazadores consisten en partículas pequeñas suspendidas en aire que se depositan en el pulmón por impactación en las vías aéreas centrales, por sedimentación en las más distales y por contacto al azar con las paredes alveolares durante la fase de difusión en los sacos alveolares. El porcentaje de partículas que permanece en los pulmones luego de la inhalación (fracción de deposición) depende de las propiedades aerodinámicas de la partícula, principalmente su tamaño.

La fracción de deposición es de hasta 50% con nanopartículas ultrafinas (0,02 μm diámetro) que se depositan principalmente en la región alveolar por difusión [Oberdorster 2001]. La fracción de deposición disminuye a 25% con nanopartículas de diámetro 0,1 μm [Jaques 2000]; la fracción de deposición más baja se encuentra con partículas de diámetro de 0,45 μm [Oberdorster 2001]. Con este tamaño de partícula, el aerosol es particularmente estable debido que la difusión y la sedimentación como mecanismos de deposición se encuentran en equilibrio entre sí; estas partículas son aún capaces de penetrar en la región alveolar [O'Callaghan 1997].

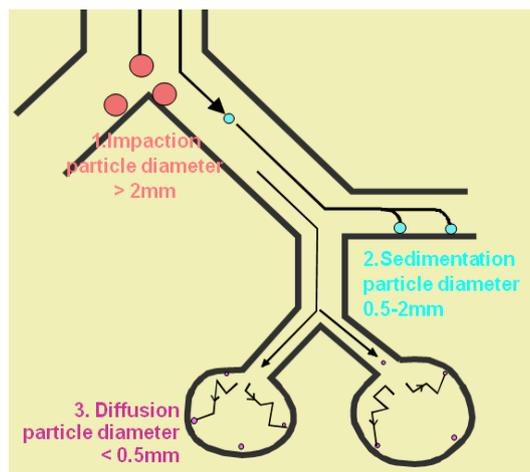


Figura 2.20: Deposición de las partículas en la vía aérea en relación a su tamaño.

El mecanismo de impactación en las vías respiratorias inferiores se produce con partículas de diámetro $>1 \mu\text{m}$; partículas de diámetro $>5 \mu\text{m}$ impactan en las vías respiratorias superiores (figura 2.20). Sin embargo, incluso las partículas pequeñas pueden impactar en las vías superiores cuando existe un flujo turbulento de aire por estenosis bronquial. Esto lleva a la acumulación de puntos calientes (*'hot spots'*), característicos de enfermedad pulmonar obstructiva (figura 2.21). El patrón respiratorio es también importante para la deposición de los aerosoles [Dolovich 2000]; en la respiración normal, aún partículas relativamente grandes pueden llegar a la periferia del pulmón [Bennett 1985]. La radiactividad que transporta cada partícula es proporcional a su volumen. El patrón de deposición depende no sólo del tamaño de las partículas sino también de su morfología.

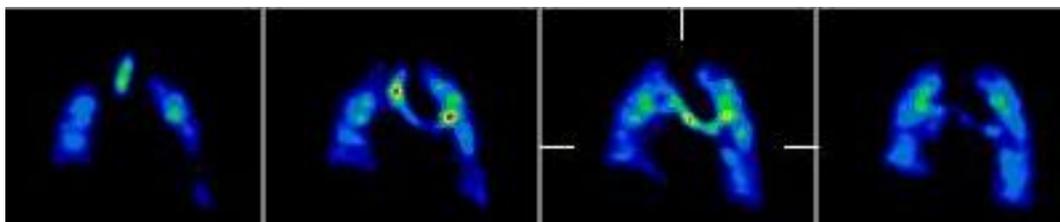


Figura 2.21: Cortes coronales de estudio de ventilación con SPECT, observándose acumulación de $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ en la vía aérea (cortesía SMN Asociación Española).

En el mercado existen varios nebulizadores que producen aerosoles líquidos (figura 2.22). El diámetro aerodinámico de las gotas debe ser lo menor posible; el tamaño de la gota inhalada por el paciente no debe exceder las 2 micras. El rendimiento de un nebulizador debe ser probado clínicamente debido a la física compleja que explica los patrones de deposición de los aerosoles. Un bajo rendimiento del nebulizador se caracteriza por un alto grado de deposición en la vía aérea; en pacientes con enfermedad respiratoria obstructiva habrá una deposición predominante central y los *'hot spots'* pueden representar un grave obstáculo para la interpretación del centellograma de ventilación.

El radioaerosol más comúnmente utilizado es el $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ (ácido dietilentriamino-pentaacético) en solución de suero fisiológico. El $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ se elimina de la región alveolar por difusión transepitelial [Bondesson 2007]. La vida media biológica varía de 80 ± 20 min en los fumadores sanos, 45 ± 8 min en fumadores pasivos sanos y 24 ± 9 min en fumadores sanos

[Beadsmoore 2007]. El ^{99m}Tc -DTPA reabsorbido se elimina por vía renal por filtración glomerular. La tasa de aclaramiento pulmonar del ^{99m}Tc -DTPA es un índice de la integridad de la membrana epitelial alveolar [Beadsmoore 2007, Rinderknecht 1980].



Figura 2.22: Equipo nebulizador Venti-Cis® desarmado (derecha) y ensamblado listo para su uso después de ser conectado a un balón de oxígeno (izquierda) (tomado del manual de usuario Venti-Cis).

El Technegas es un tipo especial de aerosol formado por micropartículas de grafito sólido marcadas con ^{99m}Tc , generadas a alta temperatura [Burch 1986, Burch 1984]. Las partículas de Technegas poseen un diámetro de alrededor de $0,005\text{-}0,2\ \mu\text{m}$ [Lemb 1993] y son hidrofóbicas, tendiendo a crecer por agregación, por lo tanto se debe utilizar dentro de los 10 min de generadas. Las partículas de grafito van desapareciendo lentamente de la región alveolar por resorción, con una vida media biológica de 135 h [Kawakami 1990]. Los estudios de ventilación con ^{99m}Tc -Technegas han sido validados demostrándose que proporcionan información comparable al ^{81m}Kr [Cook 1992, Hartmann 2001, James 1992, Magnant 2007, Peltier 1990]. La utilización de ^{99m}Tc -Technegas ha minimizado el problema de los 'hot spots' en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva y de acuerdo a la experiencia clínica su desempeño es superior al mejor de los aerosoles. Por haber sido este el radiotrazador utilizado en esta investigación, nos detendremos específicamente en su descripción en la siguiente sección.

Todos los aerosoles son producidos *in situ* para cada exploración; el paciente respira el aerosol en circuito cerrado durante unos minutos hasta alcanzar un nivel de actividad adecuado para obtener las imágenes, generalmente 2 mR/h en el tórax.

2.4.2.3. Technegas

Como se mencionó, el Technegas es un nuevo trazador para ventilación consistente en micropartículas de carbono radiomarcado (figura 2.23) que presenta una distribución más homogénea que los aerosoles tradicionales en la vía aérea, con un mayor tiempo de residencia y dando lugar a resultados más reproducibles [Martel 1994]. En efecto, el uso de radioaerosoles clásicos como los de ^{99m}Tc -DTPA lleva a un depósito de partículas en la vía aérea con escasa penetración de las mismas en situaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), condición frecuentemente asociada en pacientes con sospecha de TEP. Por otra parte los gases radioactivos, de uso menos común por su menor disponibilidad y mayor costo, presentan una rápida eliminación de los campos pulmonares imposibilitando la adquisición de estudios tomográficos (SPECT), técnica que requiere una distribución estable del radiotrazador en el órgano en estudio durante el procedimiento que insume varios

minutos. Se ha demostrado que los procedimientos de SPECT pulmonar V/Q usando Technegas en vez de los métodos clásicos lleva la sensibilidad y especificidad del CP a valores de 96% y 97% respectivamente [Lemb 2001].

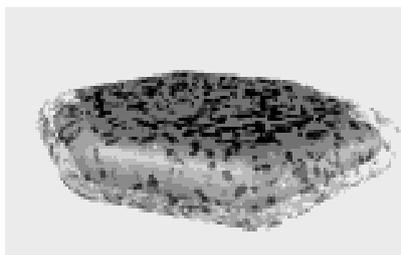


Figura 2.23: Imagen conceptual de la partícula de Technegas. Se compone de un cristal central de tecnecio metálico de 5-10 nm cubierto por una sucesión de finas capas de grafito que forman una delgada envoltura (tomado de <http://jcsmr.anu.edu.au/technegas/properties.htm>).

El Technegas está disponible en el país desde 2005 y hemos adquirido amplia experiencia con su uso. Se estima que en el mundo se han estudiado más de 1,2 millones de pacientes sin haberse reportado eventos adversos inducidos por su aplicación clínica. A pesar de ser técnicamente un aerosol, su comportamiento es más parecido al de un gas. Aunque las características aerodinámicas de las partículas no son bien conocidas, bajo condiciones térmicas estables pueden permanecer en suspensión casi indefinidamente, sostenidas por la energía cinética de las moléculas del aire circundante y difundir rápidamente en todas direcciones desde su punto de inserción en la atmósfera [Senden 1997]. Las partículas de Technegas son hidrofóbicas, lo cual es de importancia en un agente pulmonar dado que serán repelidas por las superficies acuosas y el vapor de agua, siendo en cambio atrapadas por el material surfactante presente en la región alveolar. Las imágenes pulmonares tomadas hasta 22 horas luego de la inhalación de Technegas han mostrado menos de 3% de pérdida de actividad durante ese lapso (corregido el decaimiento físico radioactivo), estimándose que al finalizar la inspiración se alcanza una retención entre 20% y 80%, predominando la misma más allá de la 16ª división del árbol bronquial (figura 2.23).

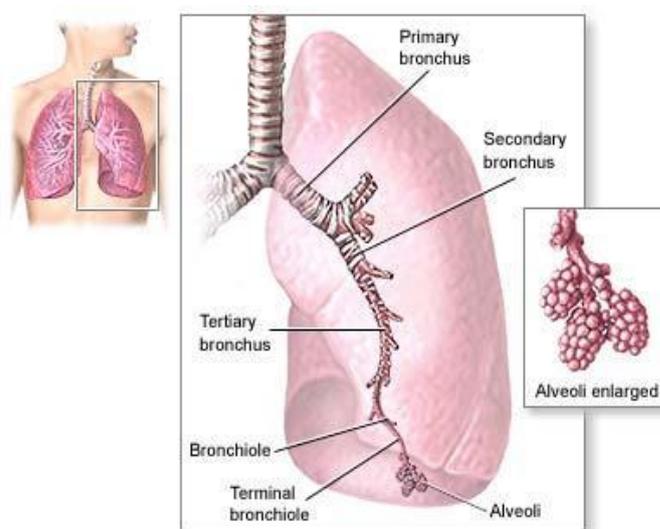


Figura 2.24: Divisiones del árbol bronquial. El Technegas alcanza hasta la 16ª división llegando a los bronquiolos terminales, lo cual constituye una localización periférica (tomado de MedlinePlus).

2.4.2.3.1. Mecanismo básico y proceso de producción Technegas

El aparato comercial para la producción de Technegas fue desarrollado en Sydney, Australia (figura 2.25). El material de partida es ^{99m}Tc pertechnetato de sodio bajo su forma estándar para inyección, tal como es obtenido del generador de ^{99}Mo - ^{99m}Tc . El equipo generador de Technegas es esencialmente un horno de alta temperatura en miniatura, en la que el elemento de calefacción es también la fuente de vapor de grafito que en última instancia cubre el tecnecio metálico. El elemento calefactor está hecho de grafito con una pureza de 100%. Se trata de una pieza de 6 mm de sección cuadrada y de 50 mm de largo, tallada para formar un crisol en la sección central de manera tal que pueda contener un volumen líquido de 0,14 mL (figura 2.26). Esta sección ahuecada y adelgazada también representa la porción de alta resistencia de la pieza, que se convierte en el componente más caliente cuando es atravesado por la corriente eléctrica. La pieza permanece fija entre dos electrodos de alta tensión.



Figura 2.25: Generador de Technegas (SMN Asociación Española).

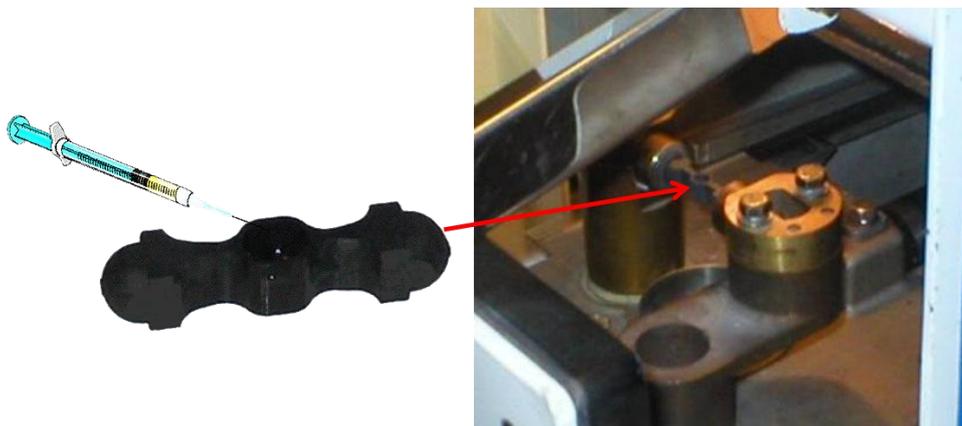


Figura 2.26: Izquierda: crisol de grafito en el que se deposita el ^{99m}Tc -pertechnetato de sodio. Derecha: compartimento del generador de Technegas en el cual se coloca el crisol (SMN Asociación Española).

El crisol se llena primero con pertechnetato de sodio líquido en solución salina fisiológica normal (figura 2.26), conteniendo suficiente actividad (260-370 MBq o 7-10mCi) para la administración a un solo paciente. El compartimento se cierra (figura 2.27) y comienza el proceso automático 'soplando' suavemente gas argón de alta pureza (99,99%) en la parte superior del crisol, mientras se calienta a 70° C. Esto se conoce como el ciclo 'simmer' (calentar

a fuego lento) que toma 6 minutos, tiempo durante el cual el líquido se evapora en el crisol y la cámara se purga con argón puro, reemplazando todo el aire y vapor de agua originales.

Durante este período se suele preparar el paciente ensayando la respiración, utilizando el juego descartable proporcionado para el estudio que contiene un filtro especial para capturar el Technegas exhalado; se lo coloca en la posición decúbito supino. El controlador del proceso alerta al usuario cuando la máquina está lista para producir el Technegas. El inicio de la siguiente fase es activada por el usuario; en ella, la temperatura del crisol se eleva a 2550° C llenando la cámara con 6L de Technegas, listo para su uso inmediato a través de la inhalación por parte del paciente. La máquina permite una ventana de 10 minutos durante la cual el Technegas se puede administrar al paciente, lo cual generalmente se logra satisfactoriamente en sólo 2-3 respiraciones, dependiendo de algunas variables relacionadas principalmente con la técnica utilizada y la condición clínica.



Figura 2.27: Generador de Technegas mostrando los distintos componentes (tomado de Veccsa.com).

2.4.2.3.2. Técnica de administración del Technegas

La variable más importante para la correcta administración de Technegas es el paciente. El generador, a través de sus circuitos de control automático, libera cantidades reproducibles de Technegas. El nivel de ansiedad creado por la necesidad de respirar por la boca con una pinza nasal, o por la mera presencia de todos los aparatos de medicina nuclear, puede crear hiperventilación en el paciente o dificultades en la respiración en general, lo que podría comprometer la eficacia de la prueba. Además, si el paciente sufre de dolor en el tórax o disnea, la capacidad de realizar la maniobra óptima de respiración profunda y retención del aire podría ser mínima. Sin embargo, esto no debería representar un problema importante si la capacidad respiratoria del paciente es evaluada de antemano, ya que como compensación puede decidirse agregar más actividad al *crucible*. También es importante el ensayo previo con el sistema de respiración independiente del generador para aliviar la preocupación del paciente. La pinza ha sido identificada como el elemento más crítico en el mantenimiento de una buena oclusión nasal, a pesar de la incomodidad temporal para el paciente, por lo cual debe ponerse especial cuidado para lograr una oclusión completa (figura 2.28).

Dentro de lo posible, el paciente debe permanecer en posición supina, o lo más próximo posible a esta posición, tanto para la inhalación como para la inyección del agente de perfusión, a fin de lograr una distribución uniforme de los radiotrazadores en los pulmones. Idealmente, el paciente debe inhalar tan lentamente como sea posible para minimizar la turbulencia bronquial y conservar un flujo laminar de aire. Mientras el paciente inhala el Technegas, debe colocarse el monitor de radiación ambiental sobre la zona anterior del tórax (figura 2.28) y ventilar hasta que la actividad registrada en el monitor alcanza un valor

predeterminado (generalmente 2 mR/h). Durante cada ciclo respiratorio, la inspiración se debe contener durante al menos 3 segundos pero no más de 5; esta es una parte vital del proceso, ya que permite que el flujo convectivo dure lo suficiente para que la difusión pura provoque la migración de las partículas al medio surfactante de los alvéolos, donde quedan adheridas. Como ejemplo, se han realizado mediciones comparativas entre contención y no contención del aire inhalado, que muestran que la retención de las partículas puede variar de 80% a 20% por inhalación respectivamente. Este proceso se repite hasta alcanzar el nivel deseado de actividad. Generalmente una tasa de conteo en la gammacámara 2500 cps corresponde aproximadamente a 37 MBq o 1 mCi de actividad inhalada.



Figura 2.28: Procedimiento de inhalación con Technegas. Nótese la pinza nasal en el paciente, quien sostiene personalmente el tubo de inhalación mientras recibe instrucciones sobre el procedimiento. Se observa además el monitor colocado sobre el tórax para establecer la dosimetría óptima que requiere el estudio (SMN Asociación Española).

2.4.3. Perfusión

El centellograma de perfusión pulmonar se lleva a cabo mediante microembolización al azar de la circulación pulmonar producida por las partículas marcadas al ser inyectadas en una vena periférica. Son dos fundamentalmente los radiofármacos utilizados en los estudios de perfusión pulmonar: los macroagregados y las microesferas de albúmina humana, MAA y MSA respectivamente (figura 2.28). En nuestro medio, por su bajo costo y disponibilidad, se utilizan los MAA mientras que las MSA se han discontinuado por casi todos los fabricantes, a pesar de que poseen un diámetro mucho más uniforme pero a expensas de un mayor costo.

Una vez inyectadas, las partículas se mezclan uniformemente en la sangre de las cavidades cardíacas derechas y pasan a la arteria pulmonar, embolizando una pequeña proporción de los capilares pulmonares; su distribución se corresponde con la perfusión o flujo sanguíneo funcional regional.

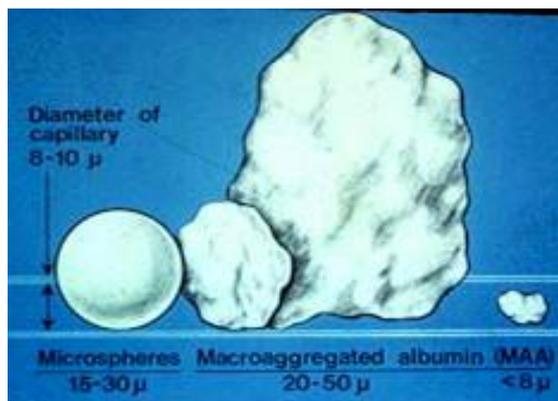


Figura 2.29: Tamaño relativo de las partículas de albúmina utilizadas para estudios de perfusión pulmonar (tomado de Wagner 1980).

2.4.3.1. Macroagregados de albúmina (MAA)

Este radiotrazador se prepara a partir de seroalbúmina humana desnaturalizada. Se trata de partículas irregulares con un diámetro final de 10-100 μm. Los MAA actúan por bloqueo capilar creando microembolias; algunas horas después de inyectadas, las partículas son degradadas por enzimas proteolíticas circulantes, removidas de los capilares y atrapadas por las células del sistema retículo-endotelial de la médula ósea, hígado y bazo mediante fagocitosis. La vida media efectiva de las partículas de albúmina es de 2-3 horas. La diferencia entre los MAA y las MSA es que éstas son mucho más homogéneas en forma y tamaño (diámetro de 10-45 μm) y además son más estables desde el punto de vista de la integridad de la partícula [Mallol 1989]. Un factor importante al realizar el estudio es el número de partículas inyectadas; es necesario un mínimo de 60.000 partículas para obtener una distribución uniforme de actividad que refleje la perfusión regional [Heck 1974]. Normalmente, son inyectadas alrededor de 400.000 partículas marcadas; teniendo en cuenta que existen más de 280.000 millones de capilares pulmonares y 300 millones de arteriolas precapilares, la administración de este número de partículas dará lugar a la obstrucción de sólo una muy pequeña fracción de los vasos pulmonares (<0,01%). De acuerdo a los lineamientos de la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM), se recomienda una reducción de un 50-75% en el número de partículas administradas en pacientes con hipertensión pulmonar, cortocircuito intracardíaco de derecha a izquierda o luego de un trasplante pulmonar [Bajc 2009]. A nivel local, se considera una contraindicación absoluta para el estudio de perfusión la presencia de un cortocircuito cardíaco de derecha a izquierda. En lactantes y niños el número de partículas puede reducirse aún más, de acuerdo con el peso [Ciofetta 2007]. Para calcular el número de partículas se debe tener en cuenta que, debido al decaimiento radioactivo, el mismo aumenta por unidad de volumen en relación con el tiempo post-marcaación.

2.4.3.2. Técnica de administración de los MAA

Como las partículas tienden a asentarse en el vial, una vez reconstituido el mismo debe agitarse suavemente antes de retirar la dosis a usar. Se administra la dosis por inyección endovenosa con el paciente en decúbito supino (figura 2.30), posición en la que el flujo sanguíneo tiene una distribución uniforme del ápex a la base, aunque es posible que exista un pequeño gradiente de la región ventral a la dorsal. Es conveniente evitar la administración a

través de vías o catéteres, ya que las partículas pueden adherirse a las paredes de estos elementos. De modo previo a la inyección, al igual que se hizo con el vial, se debe agitar suavemente la jeringa para mantener una adecuada suspensión de las partículas. Al momento de inyectar la dosis, debe evitarse la aspiración de sangre a la jeringa ya que esto causará agregación de las partículas de MAA, lo cual puede hacer que la distribución se modifique y se observen acúmulos de actividad en la imagen de perfusión debido a la retención de los MAA en vasos de mayor calibre.

La suspensión conteniendo ^{99m}Tc -MAA se administra mediante inyección lenta en bolo intravenoso durante unos 30 seg, mientras que el paciente se mantiene respirando a volumen corriente normal. Esto asegura que las partículas se inyecten durante varios ciclos respiratorios facilitando la distribución uniforme en la circulación pulmonar. Las imágenes pueden adquirirse inmediatamente después de la administración, ya que la mayoría de las partículas son retenidas en el primer paso por el pulmón. Normalmente se esperan unos 5 minutos, a fin de que las partículas que no hayan sido atrapadas por los capilares pulmonares, lo sean por el SRE.



Figura 2.30: Administración de ^{99m}Tc -MAA por vía intravenosa (SMN Asociación Española).

2.4.4. Tomografía por emisión de fotón único (SPECT)

La palabra *SPECT* corresponde a la sigla en inglés de tomografía computada por emisión de fotón único (*Single Photon Emission Computed Tomography*). Es una técnica que permite producir cortes transversales de una imagen tridimensional de la distribución del radiotrazador en el cuerpo. La realización de un estudio SPECT clínico implica la administración del radiofármaco, la adquisición de los datos, la reconstrucción y el análisis de las imágenes.

Es llamada tomografía de fotón único para distinguirla de otra forma de emisión tomográfica de radionucleido conocida como *PET* o tomografía por emisión de positrones (*Positron Emission Tomography*). La palabra tomografía significa 'dibujo del cuerpo'; todo procedimiento tomográfico resulta en una imagen del interior del cuerpo, como si el mismo se hubiera seccionado en diferentes planos resultando en delgados cortes para observar su interior. La tomografía es usada para estudiar la estructura anatómica (como en el caso de la TC y la RMN) o los aspectos funcionales, como en el caso del SPECT y del PET. Con pequeñas diferencias, la teoría de la reconstrucción tomográfica se aplica igualmente bien a la TC, RMN, SPECT y PET. La única diferencia real existente entre SPECT y PET es que el primer

procedimiento utiliza radionucleidos emisores de fotón simple, o sea que emiten rayos gamma como el tecnecio-^{99m}, mientras que el PET emplea radionucleidos emisores de positrones (lo cual implica detección simultánea de 2 rayos gamma por parte de 2 detectores opuestos). En comparación con la TC, el SPECT difiere en que con TC las imágenes se producen al registrar fotones transmitidos a través del cuerpo, mientras que en SPECT los fotones son emitidos por el cuerpo del paciente que contiene el radiotrazador administrado. El equipo SPECT (figura 2.31) utiliza el principio de la gammacámara o cámara de Anger [Anger 1958, Anger 1964].

La gammacámara fue desarrollada a fines de los años 50. Este instrumento ha sido sustancialmente refinado y mejorado desde ese entonces, y aunque han aparecido algunas otras ideas de instrumentos de imagen, ninguno parece haber logrado aún un balance entre calidad de imagen, eficiencia de detección y facilidad de utilización en un ambiente hospitalario como lo concibió Anger. Por lo tanto, la cámara de Anger se convirtió en el instrumento estándar para imágenes nucleares de aplicaciones clínicas.

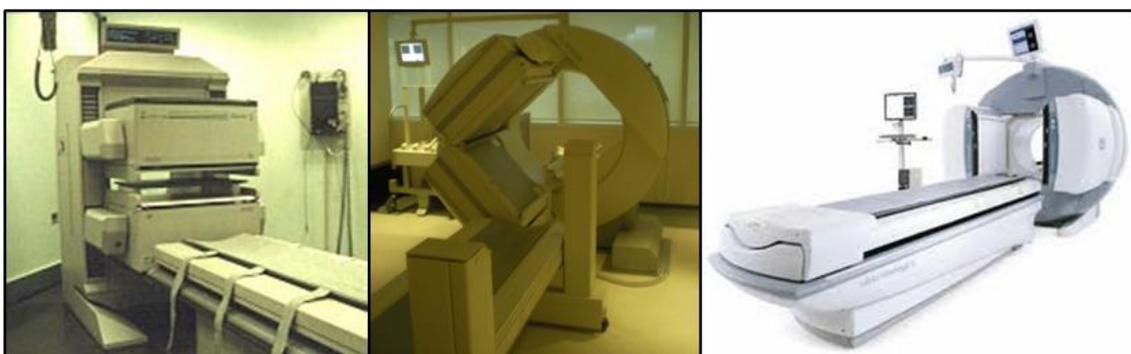


Figura 2.31: Izquierda y centro, gammacámaras SPECT de doble cabezal detector utilizadas en esta investigación (SMN Asociación Española). Derecha: equipo SPECT/CT similar al utilizado en parte de este trabajo en el INM, UCL Hospital, Londres.

2.4.4.1. Detección de los rayos gamma

Los rayos gamma emitidos por el paciente pasan a través de un colimador e interactúan con el cristal de yoduro de sodio produciendo un destello luminoso. Los tubos fotomultiplicadores (PMT) convierten la luz en una señal eléctrica y la amplifican (figura 2.32). Esta señal eléctrica alimenta los circuitos de posición y energía, los cuales producen las señales de posición X e Y y la señal de energía Z. Las señales X e Y proporcionan las coordenadas de interacción del rayo gamma con el cristal, mientras que la amplitud de Z o señal de energía será proporcional a la energía del rayo gamma incidente. Estas señales son procesadas por los circuitos de corrección para remover distorsiones sistemáticas inherentes. El analizador de altura de pulsos (PHA) examina la altura de la señal Z para generar un pulso válido solamente si la energía del rayo gamma detectado se encuentra dentro del rango preseleccionado.

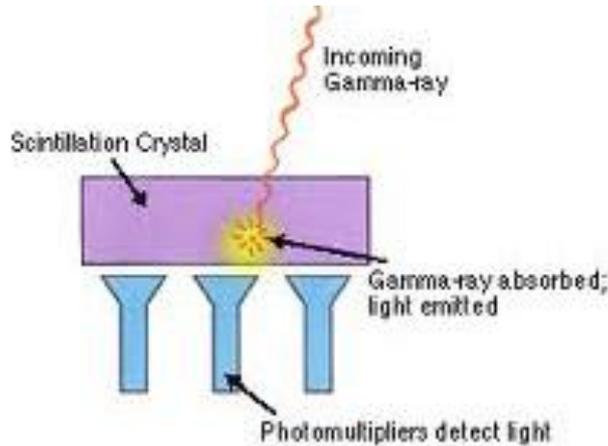


Figura 2.32: Diagrama de la interacción del rayo gamma con el cristal.

2.4.4.2. Componentes básicos de un sistema SPECT

Si bien desde sus inicios el tamaño y forma del detector y el procesamiento de las señales electrónicas han cambiado, los componentes fundamentales y principios de funcionamiento de una cámara gamma permanecen básicamente sin modificaciones sustanciales. El equipo consiste de un detector montado en un *gantry* que permite un posicionamiento versátil respecto al paciente, y una consola de procesamiento electrónico (figura 2.33).

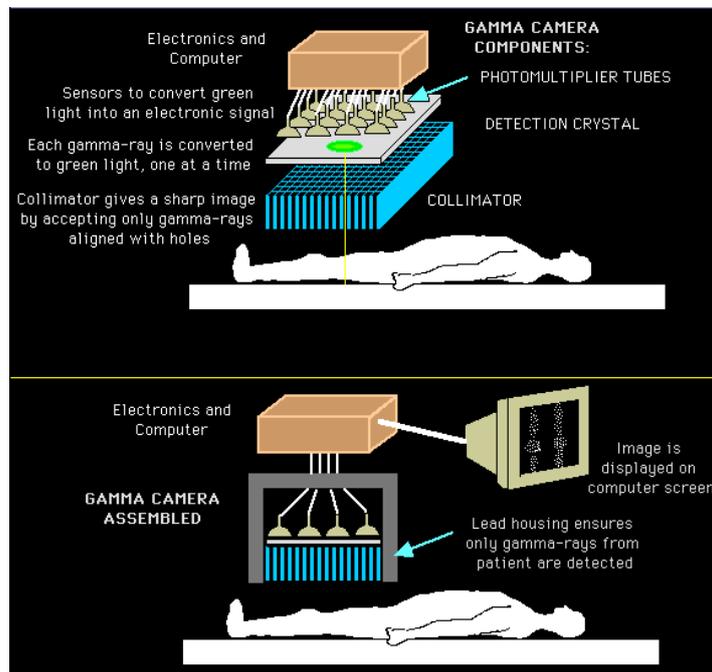


Figura 2.33 Diagrama de los componentes básicos de una gammacámara (tomado de www.frankswebpace.org.uk).

La cámara SPECT está formada por dos unidades funcionales principales: el detector y la electrónica de procesamiento. El primero es responsable por la detección primaria de los fotones gamma y contiene el cristal de centelleo, los PMT y los preamplificadores. El detector

está blindado para protegerlo de la radiación dispersa y es montado en una posición que permite una óptima colocación con respecto al paciente. El blindaje del detector es usualmente fabricado en plomo o tungsteno, lo cual significa que debe ser movido mediante un motor eléctrico por el peso que representa. La electrónica de procesamiento está usualmente ubicada dentro del detector o en una consola asociada, y consiste de los circuitos de procesamiento de la señal, el circuito analizador de altura de pulsos y el sistema de *display*. En las cámaras modernas se incluye el procesamiento digital de la imagen en la consola, permitiendo que la mayoría de las operaciones y configuraciones de la cámara sean operadas desde un único teclado.

2.4.4.2.1. Cristal detector

El cristal detector más ampliamente utilizado en las gamacámaras es el de NaI normalmente contaminado con una pequeña proporción de talio (NaI[Tl]) para aumentar la producción de luz a temperatura ambiente. La masa atómica de este material es elevada ($Z=53$) lo cual maximiza la probabilidad de absorción en el cristal por efecto fotoeléctrico (figura 2.34). Es relativamente denso, por lo tanto tiene un buen poder de frenado para el rango de energías gamma utilizado en medicina nuclear. La energía del rayo gamma es convertida en luz en el rango de azul a violeta del espectro; el número de fotones de luz producido es directamente proporcional a la energía del rayo gamma, produciéndose típicamente unos 30 fotones de luz por keV de radiación gamma incidente.

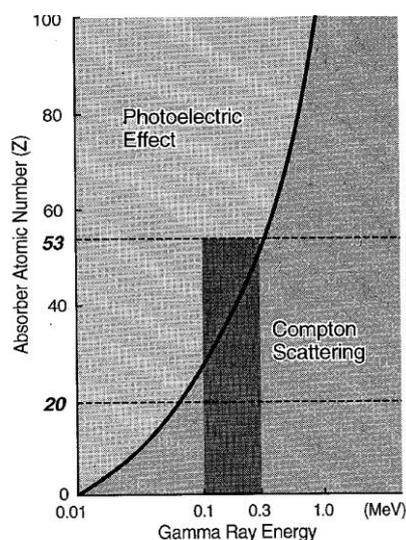


Figura 2.34: Efecto PE en relación a la energía y al número atómico (adaptado de Sorenson & Phelps, 1987).

El cristal es higroscópico y por tanto debe permanecer herméticamente sellado para protegerse de la humedad ambiente, la cual de otra manera alteraría sus propiedades ópticas. Esto se logra empaquetando el cristal con una cubierta de aluminio, manteniendo una ventana óptica entre el mismo y los PMT. El cristal es extremadamente frágil y no debe ser expuesto a cambios térmicos bruscos o golpes. Su tamaño determina el campo de visión de la cámara; los cristales rectangulares disponibles comercialmente llegan hasta un tamaño de 60 x 40 cm. El espesor varía entre 6 y 13 mm, siendo el espesor más encontrado el de 9,5 mm. Los cristales más gruesos tienen una mayor eficiencia de detección pero a expensas de una peor resolución

espacial intrínseca, debido a los efectos de paralaje y de interacciones de *scatter* múltiples en su espesor [Henkin, 1996]. El cristal de 9,5 mm utilizado en la mayoría de las cámaras SPECT tiene una alta eficiencia (alrededor de 90%) para la detección de los fotones de baja energía (140 keV) del ^{99m}Tc . La resolución intrínseca de estos detectores es de 3- 4 mm; se han logrado mejorías en la resolución intrínseca con cristales más delgados, guías de luz de sección discreta, mayor número de PTM de menor diámetro y mejoras en la tecnología electrónica.

2.4.4.2.2. Tubos fotomultiplicadores (PMT)

El propósito del PMT es detectar la luz generada en el cristal y convertirla en una señal eléctrica amplificada. El PMT consiste de un fotocátodo, una hilera de dinodos y un ánodo, estando todo el material encapsulado en un tubo de vidrio al vacío. Cuando los fotones de luz del cristal impactan el fotocátodo, se emiten electrones por efecto fotoeléctrico. El número de electrones emitidos es proporcional al número de fotones de luz que alcanzan el fotocátodo. Los dínodos se encuentran a un potencial positivo con respecto al fotocátodo, por lo tanto los fotoelectrones negativamente cargados serán acelerados hacia el primer dínodo, liberando un mayor número de electrones secundarios; estos son a su vez acelerados al siguiente dínodo, liberando también un número aumentado de electrones y así en cada paso. Llegan al ánodo cerca de un millón de electrones más respecto a los que habían alcanzado el cátodo (figura 2.35). Estos electrones pueden ser detectados como un flujo de corriente y convertidos en un voltaje que será proporcional a la energía del rayo gamma absorbido.

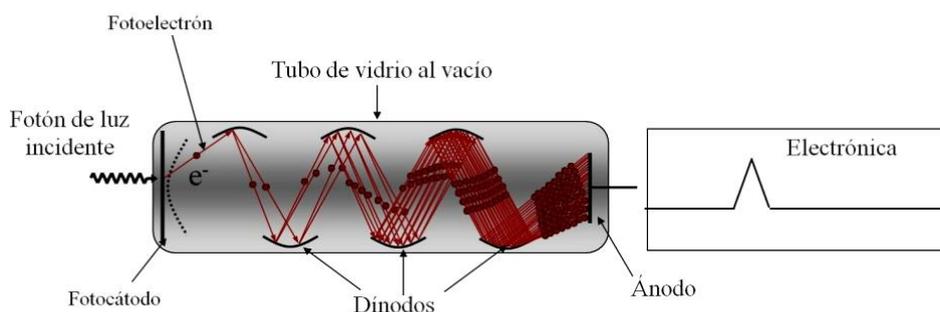


Figura 2.35: Diagrama de la estructura interna de un PMT.

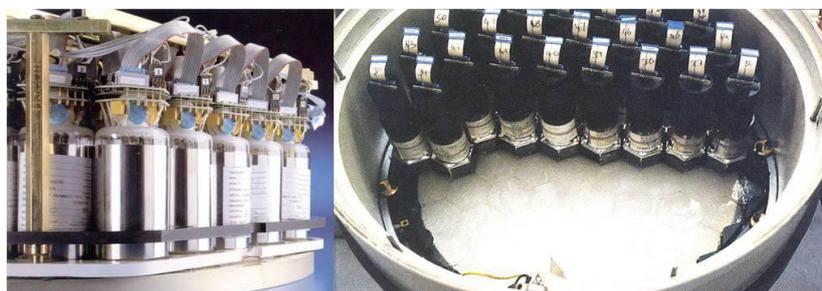


Figura 2.36: Disposición de los PMTs acoplados sobre el cristal detector. A la derecha, se han removido algunos PMTs dejando al descubierto el cristal.

Típicamente los sistemas modernos utilizan entre 60 y 90 PMT formando una matriz hexagonal detrás del cristal (figura 2.36). Los PMT tienen ganancias electrónicas altas con niveles de ruido excepcionalmente bajos; sin embargo, su baja eficiencia de conversión lleva a

una pérdida significativa de señal que afecta la resolución de energía y la resolución espacial intrínseca. Varios investigadores han propuesto diferentes reemplazos para los PMT tales como elementos sensibles a la posición (*position-sensitive PMT - PSPMT*) [Pani 1997], fotomultiplicadores de silicio [Buzhan 2003], diodos de silicio (*silicon drift diodes - SDDs*) [Fiorini 2005], dispositivos de carga (*charge couple devices - CCD*) [Nagarkar 2006] y fotodiodos de avalancha sensibles a la posición (*PSAPD*) [Funk 2006]. Estas tecnologías han logrado mejorar la resolución intrínseca de los detectores, alcanzando un milímetro o aún menos.

2.4.4.2.3. Analizador de altura de pulsos (PHA)

Al igual que los fotones primarios, los fotones de *scatter* pueden alcanzar el cristal y ser detectados. La inclusión de fotones de *scatter* o dispersos causa una pérdida de resolución y contraste, por lo tanto es deseable excluirlos de la imagen lo más posible. Cuando los fotones gamma son dispersados pierden parte de su energía; la cantidad exacta de energía perdida es función del ángulo de *scatter*; cuanto mayor el ángulo de dispersión, mayor será la energía perdida. Esto hace posible excluir al menos algunos de los fotones de dispersión aceptando solamente los rayos gamma por encima de cierto límite de energía. Esta tarea es realizada por el PHA, que sólo produce un pulso de salida si la señal Z proveniente del detector – y por tanto el rayo gamma – se halla dentro de límites especificados (superior e inferior) de energía. La región comprendida entre estos límites se denomina *ventana* de energía (figura 2.37).

Algunos radionucleidos como el Ga-67 y el Tl-201 emiten rayos gamma (o X) de más de una energía. El uso de ventanas múltiples de energía en el PHA permite utilizar todas las energías fotónicas de esos radionúclidos mientras mantienen la contribución de *scatter* a un mínimo. Las ventanas múltiples pueden ser usadas, alternativamente, para adquirir imágenes simultáneas de diferentes isótopos administrados a un paciente o para adquirir imágenes simultáneas de un mismo isótopo a diferentes rangos de energía. Este método es ampliamente aplicado para la adquisición de ventanas de *scatter* como se propone posteriormente en este trabajo para su corrección. La mayoría de las cámaras incluyen al menos 3 ventanas de energía en el PHA.

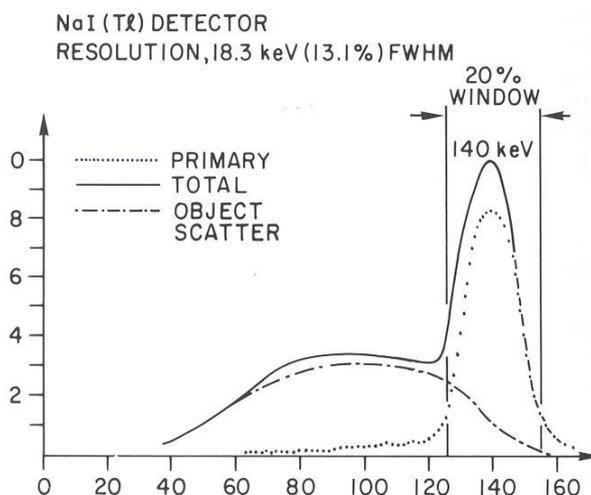


Figura 2.37: Posicionamiento de la ventana sobre el espectro del ^{99m}Tc con y sin radiación dispersa (tomado de Sorenson & Phelps, 1987).

2.4.4.2.4. Circuitos de posicionamiento, de energía y de corrección

Los fotones de luz producidos por la interacción de un único rayo gamma en el cristal, es detectado por varios PMT en las proximidades de la interacción. La cantidad de luz que llega a un PMT en particular, y por lo tanto su señal eléctrica de salida, es determinada por su distancia al punto de interacción gamma en el cristal. Por la señal relativa del PMT y su posición, puede ser estimada la localización de la interacción gamma en el cristal con una exactitud mucho mayor que el tamaño físico del PMT. La estimación de la posición es usualmente realizada mediante una red de posicionamiento ponderada (*position-weighted network*) de resistores o capacitores conectados a la salida de los PMT. El valor de los resistores es relacionado a la posición del correspondiente PMT en la superficie del cristal; la red de posicionamiento produce señales de posición X e Y que son proporcionales a las coordenadas de posición X e Y respectivamente, de la interacción del rayo gamma en el cristal.

La suma de las salidas de los PMT provee una señal de energía o Z que es proporcional a la luz total producida y, como se dijo, a la energía del rayo gamma. Para aumentar la exactitud de ambas señales (posición y energía), sólo se permite que los PMT ubicados en las proximidades de la interacción gamma contribuyan con su señal de posición y energía. Esto evita 'ruido' de otros PMT a mayor distancia que afectaría adversamente la exactitud de la señal.

Existe un número de factores que afecta la eficiencia de detección de luz. Los PMT tienen una respuesta no uniforme a la luz en función de la posición a través de la ventana de entrada; la eficiencia para convertir luz en una señal eléctrica también puede variar de un PMT a otro. La producción de luz y colección en el cristal puede variar en función de la posición; estos y otros factores pueden introducir errores sistemáticos en las señales de posición y energía. Por ello se genera un mapa de corrección de estos errores, el cual es almacenado en el módulo de corrección como imágenes de referencia a intensidades y localizaciones conocidas. Estas correcciones son aplicadas subsiguientemente a todas las posiciones y señales de energía a fin de producir imágenes sin distorsión.

En las cámaras modernas se integra un sistema de computadora directamente en la consola de la cámara. En consecuencia, la mayoría de los procesamientos de los circuitos de corrección se lleva a cabo en forma digital; en estos sistemas, la integración de la información de la imagen ya no ocurre en la película fotográfica sino en la memoria de la computadora. Todos los eventos que se incluyen dentro de la ventana predefinida de energía son almacenados en una matriz de imagen para su posterior visualización y análisis. En una cámara verdaderamente digital, la salida de cada PMT es digitalizada y los cálculos de posición se cumplen utilizando algoritmos digitales. Por supuesto, estas cámaras digitales permiten correcciones de linealidad, energía y uniformidad; además, la selección del PHA, condiciones de *display* y otras funciones ocurren totalmente dentro del ámbito digital [Dobbeleir 1991].

2.4.4.2.5. Colimadores

Los rayos gamma son difíciles de controlar; no poseen carga eléctrica y por lo tanto no pueden ser reflectados usando campos eléctricos o magnéticos. Sin embargo, pueden ser

atenuados a través de absorción o *scatter* y este principio es utilizado en el colimador [Follett 1969]. Este instrumento o accesorio de la gammacámara consiste en una plancha metálica de plomo u otro material atenuante que se acopla al detector y posee orificios separados por septos de plomo a través de los cuales pueden pasar los fotones gamma. Solamente los rayos gamma que viajan dentro del angosto ángulo sólido de aceptación de los orificios del colimador pueden alcanzar el detector; otros fotones serán atenuados (totalmente absorbidos o dispersados) por los septos del colimador. Los rayos gamma que alcancen el cristal formarán la proyección planar de la distribución del isótopo en la fuente u órgano estudiado. Sin embargo, aquellos fotones dispersados (tanto en el paciente como en el colimador) pueden todavía alcanzar el cristal; esos fotones dispersados pueden contribuir a borronear y degradar la calidad de la imagen. Dado que a través de la dispersión se pierde energía, la contribución de la radiación dispersa a la imagen puede ser reducida discriminando en forma electrónica aquellos fotones de baja energía mediante el PHA, como ya fue mencionado, lo cual tiene lugar en una etapa posterior a la detección en el cristal.

Sin embargo, los colimadores juegan un papel muy importante en la calidad final lograda en la imagen. El diseño del colimador es un compromiso entre eficiencia (sensibilidad) y exactitud con la cual puede determinarse el origen espacial del rayo gamma (resolución). El ángulo sólido de aceptación aumenta con el diámetro del canal o cuando disminuye su longitud, por lo tanto la sensibilidad del colimador aumentará; sin embargo, al mismo tiempo empeorará la resolución. En general, en la mayoría de las situaciones se obtienen mejoras en la resolución a expensas de la sensibilidad y viceversa: aunque la sensibilidad del colimador en función de la distancia es bastante constante, la resolución se degrada al aumentar la misma. Por esta razón es importante colocar el órgano a ser estudiado lo más próximo posible a la superficie del colimador. Debido a que la resolución de la cámara es dependiente de la distancia y se deteriora con el aumento de la misma entre la fuente y el colimador, y adicionalmente sólo unos pocos fotones son emitidos dentro del ángulo de aceptación del colimador, el proceso de detección sufre de una muy baja eficiencia, generalmente en el orden de 10^{-4} . Como resultado de estos dos efectos, las imágenes de medicina nuclear padecen característicamente de baja resolución y altos niveles de ruido.

El espesor del septo de plomo está determinado por la energía del rayo gamma a ser detectado. Se requieren septos más gruesos para atenuar adecuadamente los fotones de mayor energía, aunque a expensas de una degradación en la eficiencia y/o resolución. Los colimadores no son adaptables a diferentes rangos de energía o a establecer compromisos de sensibilidad/resolución, por lo cual se debe contar con más de un tipo de colimadores que deben ser aplicados en diferentes situaciones clínicas.

El colimador de orificios paralelos brinda una proyección directa de la distribución de actividad del órgano en el cristal, sin magnificación o reducción en el tamaño. Sin embargo, otros diseños de colimador hacen posible la magnificación o reducción de la imagen para permitir una mejor visualización de un órgano pequeño o para permitir que un órgano relativamente grande sea estudiado con un detector pequeño (colimadores pinhole, convergente o divergente) como se muestra en la figura 2.38.

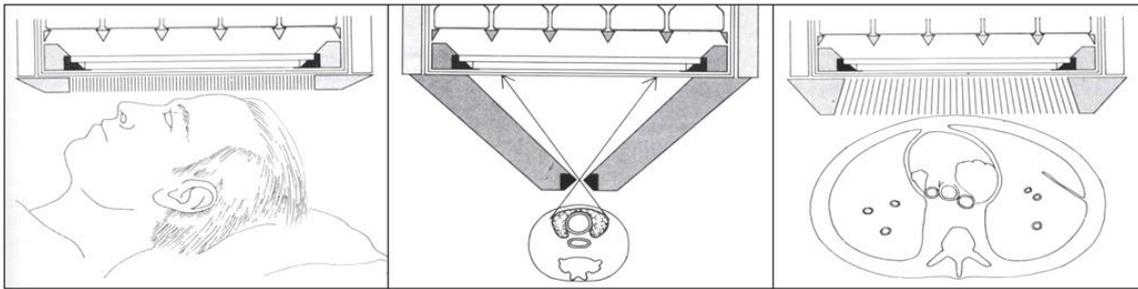


Figura 2.38: Diferentes tipos de colimadores utilizados en medicina nuclear: orificios paralelos (izquierda), pinhole (medio) y divergente (derecha).

Con la popularización de las cámaras de campo grande, los colimadores divergentes han caído en desuso. Los colimadores pinhole pueden brindar una mejor resolución para órganos pequeños pero su sensibilidad es bastante pobre. Con estos colimadores, la magnificación cambia con la distancia, lo cual puede resultar en distorsión de órganos con espesor variable. Dentro de los colimadores de agujeros paralelos existe un gran rango disponible que combinan sensibilidad y resolución, así como diferentes rangos de energía; en general los más usados para bajas energías como la del ^{99m}Tc son los de alta y ultra- alta resolución. Existen también otros tipos de colimadores especializados como el *conebeam* y el *fanbeam*, especialmente diseñados para estudios tomográficos cardíacos y cerebrales, pero requieren de un software especial para su uso adecuado.

2.4.4.3. Parámetros que afectan la calidad de las imágenes

Comparadas con las radiográficas, las imágenes de medicina nuclear son de escasa definición; sin embargo, mediante el uso de trazadores apropiados, la medicina nuclear puede brindar información acerca de diferentes funciones regionales destacando la presencia de una patología antes que se presenten cambios anatómicos, o revelando cambios funcionales en patologías que no se acompañan de cambios estructurales. La calidad final de las imágenes estará determinada por un número de factores incluyendo la resolución, la cantidad de *scatter* presente, el número total de fotones contribuyendo a la formación de la imagen y la uniformidad de respuesta a través del detector.

2.4.4.3.1. Resolución espacial

La resolución de un sistema de imagen es la capacidad de discriminación entre dos objetos próximos entre sí. Una fuente radioactiva pequeña, procedente de un objeto bien definido cuya imagen es adquirida con una resolución imperfecta, resultará en una imagen borrosa de la fuente, cuya representación final será dispersada sobre un área mayor que la del objeto original. Esta degradación está relacionada con el hecho de que la respuesta del sistema colimador / detector a una fuente puntual no es en realidad un punto sino una distribución de intensidad que se denomina función de dispersión puntual (*Point Spread Function, PSF*). La resolución puede entonces definirse como la cantidad de dispersión introducida en la imagen de una fuente puntual y puede medirse como el ancho a mitad de altura (*Full Width Half Maximun, FWHM*) de la PSF (figura 2.39). Ocasionalmente se cita también el ancho a un décimo de la altura (FWTM) de la PSF para definir mejor las características de un sistema de

imagen. Es posible caracterizar fácilmente la PSF al trazar un perfil de cuentas/distancia sobre la imagen de una fuente puntual.

La resolución intrínseca típica de una gammacámara se sitúa entre 3-4,5 mm FWHM. Sin embargo, la adición de un colimador de orificios degrada la resolución a 6-12 mm a una distancia de 10 cm del colimador (figura 2.40); la resolución empeora cuando aumenta la distancia al colimador, siendo de 12-20 mm a 20 cm. Por tanto, la elección y diseño del colimador tienen una gran influencia sobre la calidad final de la imagen.

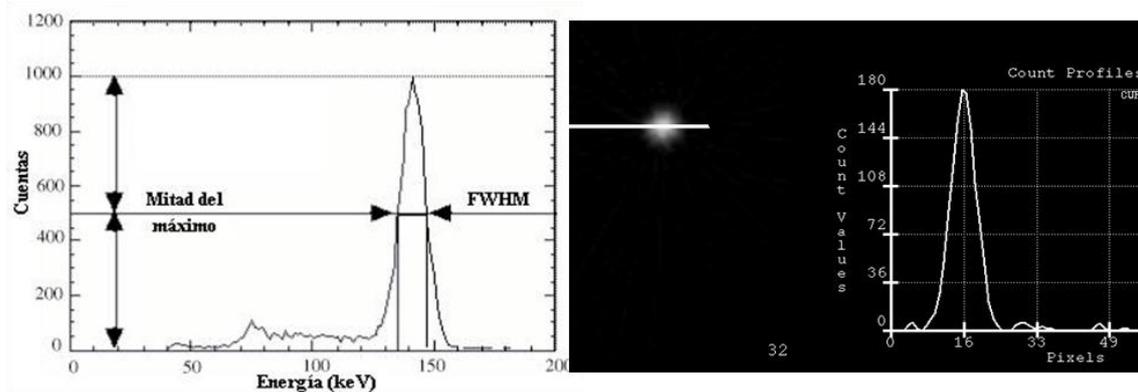


Figura 2.39: Función de dispersión de una fuente puntual y cálculo del FWHM.

La falta de resolución causa pérdida de contraste para lesiones pequeñas, particularmente aquellas menores de dos veces el FWHM. Como dijimos, la resolución determina además la separación mínima necesaria entre dos objetos a fin de lograr diferenciarlos en la imagen final. Típicamente, la distancia entre dos objetos necesita ser de al menos igual a 1 FWHM para distinguirse fácilmente; sin embargo, barras con una separación de 0,75 veces el FWHM en general deben poder distinguirse.

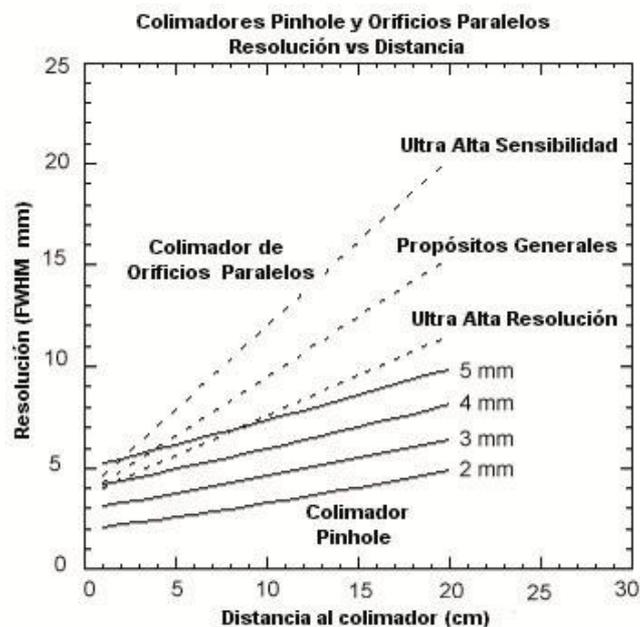


Figura 2.40: Resolución del sistema en relación a la distancia fuente-colimador para distintos tipos de colimador (tomado de material DAT OIEA, versión 1.2).

2.4.4.3.2. Resolución energética

Es una suposición básica en medicina nuclear que el rayo gamma detectado por el cristal se ha originado del decaimiento radioactivo en algún lugar a lo largo de una línea recta definida por la fuente y el cristal, y a un ángulo definido por el colimador. Esta suposición se cumple para los rayos gamma no dispersos que viajan en línea recta; sin embargo, una vez que ocurre la dispersión, el origen del rayo gamma no puede ser determinado porque el ángulo de *scatter* en el punto de origen no es conocido. La única forma de distinguir los fotones primarios de los dispersos es por su energía, ya que éstos sufren una pérdida de energía al colisionar con la materia. Al igual que la resolución espacial, la resolución de energía de la gammacámara es muy pobre, siendo típicamente de 10% FWHM (figura 2.41). Para asegurar una buena sensibilidad, incluyendo la mayoría de los fotones primarios, se usa una ventana bastante amplia en el PHA, generalmente del orden de 20%. Para el ^{99m}Tc significa que serán aceptados fotones en el rango de energía de 126-154 keV. Con una ventana tan ancha, un número significativo de fotones dispersos también contribuirán a la imagen. Las técnicas para reducir la contribución de *scatter* incluyen la utilización de una ventana asimétrica alrededor del fotopico (desplazada hacia las energías más altas). Varias técnicas de procesamiento han sido desarrolladas para brindar una estimación de la contribución de *scatter*, la cual puede luego ser sustraída de la imagen para reducir su efecto indeseado. Sin embargo, al momento el *scatter* no puede ser totalmente eliminado y estos esquemas de corrección tienden a aumentar el ruido en la imagen. En nuestro trabajo proponemos una técnica de corrección de *scatter* basado en la modelización del mismo dentro del algoritmo de reconstrucción OSEM, lo cual se discutirá más adelante.

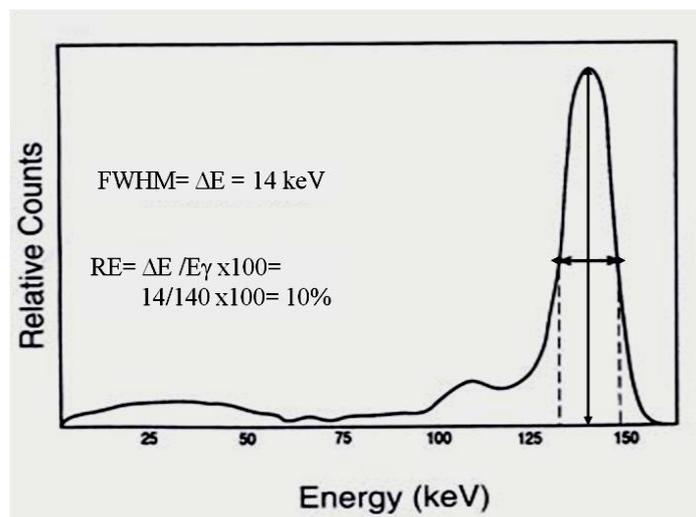


Figura 2.41: Espectro del ^{99m}Tc y cálculo de la resolución de energía.

2.4.4.3.3. Número de fotones que contribuyen a la imagen

Las imágenes de medicina nuclear son limitadas en cuanto a la densidad de información que contienen; el número de fotones gamma que contribuyen a la imagen es de varios órdenes de magnitud inferior que el número de fotones que contribuyen a una imagen radiológica. El decaimiento radioactivo es un proceso aleatorio, o sea que existe una fluctuación al azar en el número de fotones contribuyentes a cualquier área de la imagen. La

distribución de probabilidad para detectar un número determinado de eventos sigue una estadística de Poisson; para estas distribuciones la relación señal / ruido (*Signal-to-Noise Ratio*, SNR) se define como:

$$SNR = \frac{N}{\sqrt{N}}$$

Siendo N el número de fotones detectados en un pixel de la imagen. Cuanto mayor nº de fotones, mejor relación señal/ruido y mejor calidad de imagen (figura 2.42).

Existen algunas formas de aumentar el nº de fotones que contribuyen a la imagen como aumentar el tiempo de adquisición, pero esto puede tener algunos problemas: por ejemplo, aumenta la probabilidad que el paciente se mueva y cuando se trata de estudiar fenómenos fisiológicos que implican cambios rápidos en la distribución del trazador, no es posible prolongar el tiempo de adquisición. Es posible también aumentar la dosis administrada, pero esto resultará en una mayor dosis de irradiación para el paciente. Además, la cámara necesita un tiempo para procesar la información recibida debido al *tiempo muerto*, por tanto si se aumenta demasiado la cantidad de radiación, proporcionalmente se perderán aún más fotones. Pueden usarse colimadores de alta sensibilidad pero esto causa una pérdida de resolución. Por lo tanto, el nº de fotones que contribuyen a la imagen es también siempre un compromiso entre diferentes parámetros y factores, tanto técnicos como clínicos e incluso éticos.

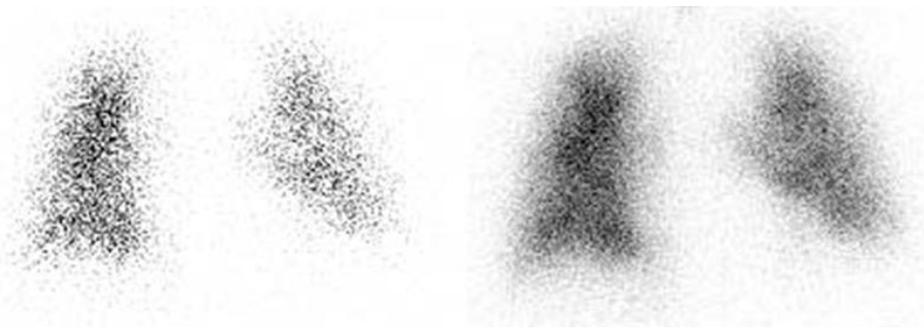


Figura 2.42: Centellograma pulmonar. Ruido presente en la imagen en relación al número de cuentas adquiridas; a la izquierda imagen ruidosa por escaso nº de cuentas, a la derecha densidad de información adecuada para fines diagnósticos.

2.4.4.3.4. Uniformidad de respuesta del detector

Uniformidad de respuesta del detector: idealmente, si la cámara es expuesta a una fuente uniforme de radiación, la imagen resultante debe ser también perfectamente uniforme. Sin embargo, debido a imperfecciones en el sistema de detección, circuitos de corrección y colimador, puede observarse una sensibilidad no uniforme a través del detector. Es importante mantener esta falta de uniformidad tan baja como sea posible para disminuir la probabilidad de aparición de artefactos en la imagen. En las cámaras modernas, se puede lograr fácilmente una falta de uniformidad de 5% sobre toda el área del detector y 3% sobre el área central, lo cual es adecuado para imágenes SPECT.

2.4.4.4. Configuración de los sistemas SPECT

Los diferentes fabricantes de gamacámaras ofrecen una gran variedad de configuraciones (figura 2.43). Estas pueden ser clasificadas de acuerdo al número y tamaño de los detectores; los sistemas multidetector han ganado mucha aceptación en los últimos años. Los sistemas de doble detector con detectores grandes, opuestos, proveen estudios de cuerpo entero óptimos, permitiendo obtener imágenes en proyección anterior y posterior en una sola exploración, además de ofrecer ventajas significativas en la sensibilidad para estudios SPECT. Las cámaras de triple cabezal en una configuración triangular son muy apropiadas para los estudios de cerebro, mejorando la sensibilidad, lo cual puede usarse como ventaja para reducir el tiempo de estudio, aumentar el total de cuentas recolectadas o proveer imágenes de mayor resolución negociando sensibilidad contra resolución en el diseño del colimador. Otras configuraciones multidetectores incluyen doble cabezal en ángulo recto y sistemas de 4 cabezales.

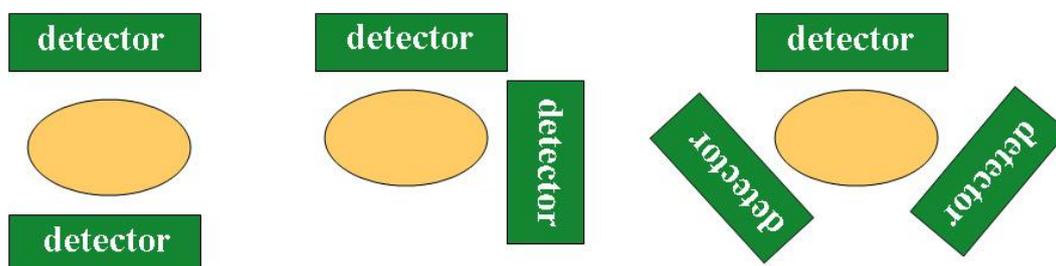


Figura 2.43: Diferentes configuraciones de sistemas SPECT multidetector. Doble cabezal a 180° (izquierda), doble cabezal en ángulo recto (centro) y triple cabezal (derecha) (cortesía Prof. B. Hutton).

2.4.4.5. Adquisición de las proyecciones

La adquisición de las imágenes de medicina nuclear se realiza luego de la administración de un radiotrazador, el tiempo que transcurre entre la administración y el comienzo de las imágenes dependerá del tipo de estudio a realizar, pudiendo tratarse de minutos, horas o días. Durante la adquisición de los datos, el equipo de imagen comenzará la detección y registro de los fotones gamma emitidos y la distribución espacial del radiotrazador será representada en una imagen o en una serie de imágenes; un patrón anormal en la distribución del radiotrazador indicará la probable presencia de enfermedad.

Las imágenes adquiridas pueden ser planares o tomográficas; en la adquisición de imágenes planares se registran proyecciones en dos dimensiones (2D) de la distribución tridimensional (3D) del radiotrazador. En este tipo de imagen, la información 3D se pierde dado que hay una superposición de estructuras a lo largo del trayecto de las proyecciones. La actividad administrada al paciente usualmente se distribuye de modo que una imagen estática proporciona información superpuesta; se puede observar la actividad proveniente de diferentes profundidades pero no es posible determinar la ubicación exacta de cada punto. De hecho, parte de la actividad está 'oculta' tras otros órganos o tejidos y en realidad lo que se pierde por la superposición de estructuras es el contraste, ya que los rayos gamma de los sectores profundos de todos modos alcanzan el detector en su mayor parte. El propósito de las

imágenes SPECT es recuperar la información 3D de la concentración del radiotrazador en el cuerpo.

Para adquirir un estudio SPECT, se hace rotar la gammacámara alrededor de un eje a lo largo del cual se encuentra el paciente sobre la camilla de estudio, registrando una imagen por cada paso angular. La cámara simplemente se desplaza alrededor del paciente tomando imágenes estáticas desde diferentes ángulos y siguiendo una órbita predefinida. Estas imágenes se conocen como proyecciones, pues son formadas por la proyección en la matriz de los fotones provenientes del paciente. Estas múltiples imágenes estáticas 2D adquiridas a diferentes ángulos serán luego reconstruidas matemáticamente para producir secciones 2D a través del volumen tridimensional del paciente [Lee 1991].

Los parámetros usados para adquisición en SPECT no están determinados al azar, sino que deben ser seleccionados para ajustarse óptimamente a un determinado tipo de estudio. Existen varios parámetros que necesitaremos elegir para la adquisición de un estudio SPECT.

2.4.4.5.1. *Tamaño de matriz*

Tanto para las imágenes planares como para las imágenes SPECT, el tamaño de la matriz debe ser tal que no se pierda la resolución presente en el sistema. En una imagen planar, debemos asegurarnos que la matriz elegida resulte en un tamaño de pixel que no supere la mitad de la resolución esperada de la cámara, o sea que el FWHM debe estar representado al menos por 2 pixeles. Si fuera menos de 2 pixeles, se perderá resolución y habrá posibilidad de generación de artefactos por el llamado efecto de muestreo (*aliasing*). En SPECT la regla general es que el tamaño de la matriz sea lo suficientemente grande, de modo que haya 2,5 pixeles por FWHM. Se necesitan algunos pixeles más por distancia de resolución que en estudios planares: esto es así porque la resolución de la imagen reconstruida será un promedio de la resolución de las proyecciones, que varía constantemente durante la rotación al modificarse la distancia entre el detector y el paciente. En la práctica, la resolución de la imagen reconstruida puede ser estimada de manera relativamente fácil si conocemos la resolución planar del sistema, ya que la resolución reconstruida es similar a la resolución planar medida a una distancia correspondiente al radio de rotación. Por ejemplo, si tenemos un estudio SPECT adquirido con un radio de rotación de 20 cm, entonces la resolución reconstruida será aproximadamente la misma que la resolución planar a 20 cm. Para un colimador de alta resolución, esta debería ser típicamente de unos 12-15 mm.

Para decidir acerca del tamaño de la matriz, necesitamos conocer la resolución esperada del sistema y el tamaño de la imagen adquirida.

$$\text{tamaño de la matriz} = \frac{\text{campo de visión utilizado}}{\text{tamaño del pixel}} = \frac{\text{campo de visión utilizado}}{FWHM/2,5}$$

El cálculo utilizado para definir la matriz de adquisición de los estudios de SPECT pulmonar fue el siguiente:

$$\text{tamaño de la matriz} = \frac{500 \text{ mm}}{15 \text{ mm}/2,5 \text{ pixeles}} = 83 \text{ pixeles}$$

Por tanto, se definió una matriz de 128x128 para asegurarnos de no perder resolución (128 es el tamaño superior de matriz más cercano a 83, disponiéndose de matrices de 64x64, 128x128 y 256x256 en el sistema).

2.4.4.5.2. *Proyecciones angulares*

Una decisión igualmente importante es el número de ángulos de adquisición, el cual debe ser determinado de modo de no perder información. Es necesario asegurar que el intervalo entre dos posiciones angulares no sea demasiado grande, ya que de lo contrario perderemos resolución. Alcanzaremos una solución aceptable utilizando el mismo teorema de muestreo, en el sentido que el espacio entre ángulos no supere la resolución esperada dividida por 2,5. El número de ángulos es independiente del tamaño de la matriz o del factor de amplificación (*zoom*). No es importante preservar la resolución fuera del área de interés, sino que alcanza con que el número de ángulos sea suficientemente grande para describir un círculo que contenga el órgano de interés. Por tanto, es posible calcular el número de ángulos de modo que la distancia entre ellos sea suficientemente pequeña. El número de proyecciones angulares estará dado por:

$$N^{\circ} \text{ de ángulos} = \frac{2\pi r}{\text{tamaño del pixel}}$$

Donde $2\pi r$ es la circunferencia completa de la órbita. En el caso de nuestro estudio, se definió el número de pasos angulares de la siguiente manera:

$$N^{\circ} \text{ de ángulos} = \frac{2 \times 3,1416 \times 120\text{mm}}{6\text{mm}} = 125$$

Donde 120 mm es el radio del círculo que incluye el órgano de interés centrado en el centro de rotación (CDR). El número de ángulos de adquisición utilizados fue de 120 o 128 (dependiendo del equipo utilizado) en una órbita de 360°.

2.4.4.5.3. *Tiempo por proyección*

La principal consideración en un estudio SPECT es la adquisición de la mejor calidad de información posible. Esto implica adquirir el mayor número posible de cuentas, pero durante el menor tiempo posible a fin de asegurar comodidad para el paciente y disminuir la probabilidad de movimiento. En estudios de SPECT el ruido se ve amplificado, por lo cual es aún más importante adquirir un adecuado número de cuentas comparado con los requisitos para estudios planares. Tomando en cuenta una duración realista del estudio, se puede determinar el tiempo por ángulo simplemente dividiendo el tiempo total aceptable de adquisición por el número de ángulos a adquirir:

$$\text{tiempo por proyección} = \frac{\text{tiempo disponible}}{n^{\circ} \text{ de ángulos}}$$

O sea, para un estudio de 900 seg de duración total, el tiempo por proyección sería de unos 7-8 seg.

2.4.4.6. Métodos de reconstrucción en SPECT

En la etapa de reconstrucción del estudio, las imágenes adquiridas son utilizadas para estimar las imágenes tomográficas. Para explicar el proceso de reconstrucción, consideremos solamente la porción del cuerpo contenida en un plano 2D en particular. Identificamos puntos dentro del plano usando dos *frames* (imágenes o cuadros) de referencia. El primer cuadro de referencia es el de un objeto estacionario que puede ser descrito por coordenadas (x,y) . El segundo cuadro de referencia es el de una cámara en rotación, descrito por las coordenadas (x_r, y_r) y el ángulo de rotación φ (figura 2.44). Asumiendo que $f(x,y)$ es la distribución del radiotrazador dentro del corte, la proyección está definida como la línea integral de $f(x,y)$ a lo largo del eje y , al ser visto a un ángulo φ . Esto es:

$$p(x_r, \varphi) = \int f(x, y) dy_r \quad \begin{cases} x_r = x \cos \varphi + y \sin \varphi \\ y_r = x \sin \varphi - y \cos \varphi \end{cases}$$

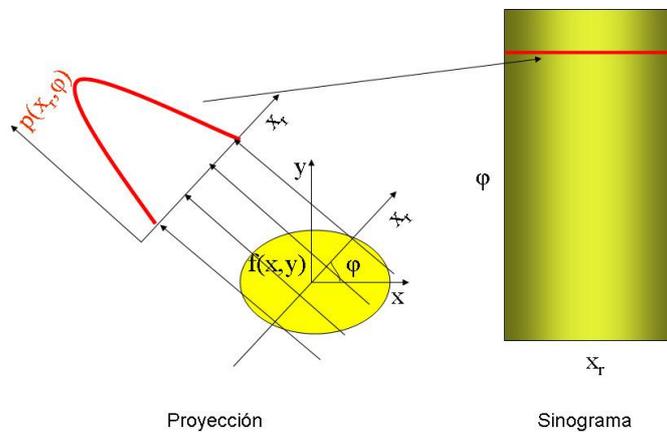


Figura 2.44: Esquema de la construcción de un sinograma a partir de las proyecciones medidas para cada ángulo de muestreo (tomado de López Herraiz 2008).

Las proyecciones son registradas a múltiples ángulos (φ) para deducir la distribución espacial del radiotrazador $f(x,y)$. Las proyecciones tomográficas son adquiridas simultáneamente para diferentes planos de corte (múltiples coordenadas z), permitiendo por lo tanto construir la distribución 3D del radiotrazador $f(x,y,z)$. Estos datos de proyección serán luego reconstruidos para dar una serie de cortes transversales que generan un volumen representando la distribución 3D estimada del radiotrazador en el órgano o región de interés.

Existen varios métodos de reconstrucción de imagen a partir de los datos de proyección. Los dos tipos principales de algoritmos de reconstrucción para las imágenes de SPECT son los métodos analíticos y los iterativos. Hasta hace aproximadamente una década, debido a su simplicidad y a la eficiencia computacional disponible, el método tradicional de reconstrucción de imágenes era una técnica analítica llamada retroproyección filtrada (*filtered back-projection*, FBP). Más recientemente, con el avance de los sistemas de computación, han emergido los métodos de reconstrucción iterativa los cuales son cada vez más empleados clínicamente como una alternativa a la FBP. Las técnicas iterativas tales como el algoritmo de *Maximum-Likelihood Expectation Maximization* (MLEM) y el algoritmo *Ordered-Subsets EM* (OSEM) están basados en procedimientos de estimación estadística como el de máxima probabilidad (*maximum likelihood*, ML) o estimación de máximo a posterior (MAP). La

reconstrucción iterativa permite el modelado de los factores que degradan la imagen tales como el ruido, la atenuación, el *scatter* y el *blurring*.

2.4.4.6.1. *Reconstrucción mediante FBP*

El algoritmo de FBP se basa en una fórmula de inversión analítica asumiendo una distribución continua de la imagen [Lee 1991]. Cuando las proyecciones están ‘apiladas’ una encima de la otra para su visualización, forman una matriz llamada sinograma. Para reconstruir un corte único no necesitamos las imágenes completas, sino tan sólo ese grupo de líneas de las imágenes adquiridas. Podemos graficar las cuentas de estas líneas en forma de perfiles, a fin de visualizar la variación de cuentas detectada; estos perfiles son usados para reconstruir un corte simple de SPECT. Obviamente, la cámara registra varios cortes a la vez y todos ellos pueden ser reconstruidos; sin embargo, para explicar el proceso de reconstrucción consideraremos un corte individual. Consideremos la imagen del corte que deseamos reconstruir de un objeto muy simple consistente en una zona de actividad aumentada, como puede ser un tumor en un sector del cuerpo del paciente.

La retroproyección implica tomar las cuentas de la proyección y enviarlas en sentido inverso siguiendo la misma dirección desde la cual se originaron. Para un colimador de orificios paralelos, se entiende que la dirección guarda un ángulo recto con el detector (asumiendo que todos los fotones adquiridos han viajado en línea recta y están adecuadamente colimados). Ya que se desconoce la ubicación exacta desde la cual se originaron las cuentas, en principio lo que puede hacerse es distribuir las cuentas de forma homogénea a lo largo de esta línea, realizando la misma operación para todos los puntos de todos los ángulos. Si se re proyecta desde un mayor número de ángulos, se acumularán cuentas a lo largo de líneas sucesivas en el corte reconstruido. Teóricamente, se necesitará un número infinito de proyecciones para una reconstrucción perfecta (figura 2.45). En especial, las cuentas se acumulan principalmente en la ubicación original del área de actividad aumentada y se genera una imagen estimada del objeto original, existiendo gran cantidad de cuentas distribuidas en otras partes de la imagen.

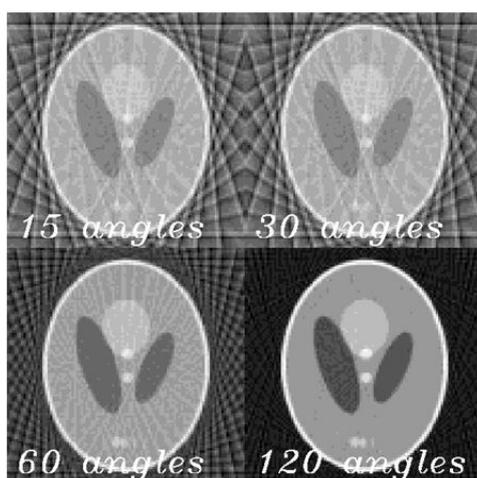


Figura 2.45: Imágenes con distintos números de proyecciones reconstruidas mediante algoritmo de FBP.

Tendremos una reconstrucción grosera conteniendo errores importantes debido al propio proceso de retroproyección; este proceso produce un artefacto debido a que las cuentas se esparcen a través de toda la imagen generando una especie de patrón en ‘estrella’.

La dispersión de cuentas es inversamente proporcional a la distancia de la fuente puntual ($1/r$); el ‘borroneado’ de la imagen es descrito por la PSF *blurred* $1/r$, donde:

$$r = \sqrt{x^2 + y^2}$$

Para reconstruir la imagen verdadera, el factor de borroneado $1/r$ debe ser eliminado. Para ello se aplica un filtro que multiplica cada componente de frecuencia por un factor proporcional a la frecuencia espacial; el filtro tiene simplemente una forma de rampa en el dominio de las frecuencias y una forma más complicada en el dominio espacial. El ruido se presenta de baja amplitud a todas las frecuencias; la aplicación de un filtro rampa amplificará las altas frecuencias y producirá un resultado muy ruidoso, mucho peor que una imagen planar normal. La retroproyección filtrada siempre involucra la utilización de un filtro rampa; sin embargo, debe elegirse un segundo filtro o ventana (o la combinación de un filtro de suavizado con un filtro rampa) para controlar el ruido (figura 2.46).

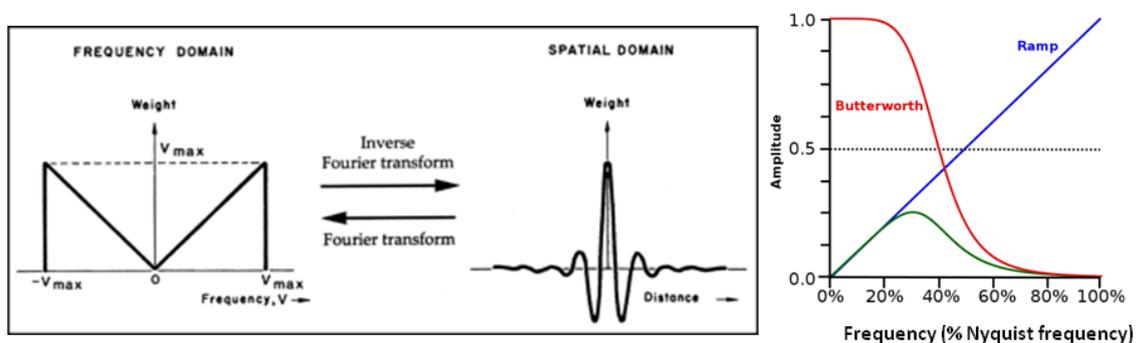


Figura 2.46: Izquierda: representación del filtro rampa en el dominio de las frecuencias y en el dominio espacial. Derecha: representación del filtro Butterworth (rojo), filtro rampa (azul) y la resultante de la multiplicación de ambos (verde).

Uno de los filtros más difundidos en medicina nuclear es el filtro Butterworth que posee una forma especialmente bien adaptada para su aplicación en SPECT. El filtro Butterworth posee dos parámetros que determinan su forma: la frecuencia de corte y el orden. El filtro trabaja multiplicando la transformada de Fourier (TF) de la imagen, frecuencia a frecuencia. Con el filtro Butterworth, las frecuencias bajas son multiplicadas por 1 de manera que no se produce efecto alguno; a mayores frecuencias, el valor del filtro es <1 de modo que la amplitud se reduce (la imagen se suaviza). Como con la mayoría de los filtros, su forma en general se controla usando la TF del *kernel* más que el propio *kernel*. El filtro Butterworth posee una forma específica con una meseta a bajas frecuencias. El filtro cae abruptamente a la frecuencia de corte seleccionada (que corresponde al punto donde el filtro alcanza el 50% de su valor máximo); la *pendiente* del filtro está definida por su otro parámetro, el *orden*.

La FBP ha sobrevivido largamente debido a la simplicidad de implementación computacional y a la velocidad de aplicación pero no es capaz de resolver adecuadamente los procesos físicos tales como la atenuación y el *scatter* de los rayos gamma, las características del sistema de imágenes en particular y el proceso de Poisson de los datos. Un método simple de corrección de atenuación, llamado método de Chang [Chang 1978], puede ser aplicado a la imagen reconstruida mediante FBP, sin embargo este método sólo puede ser utilizado cuando el coeficiente de atenuación lineal es uniforme a través del volumen reconstruido. Este método, incluido en la mayor parte de los sistemas comerciales, constituye una aproximación

que simplemente calcula la atenuación promedio de los fotones que provienen de cada punto del cuerpo a diferentes ángulos. El método involucra una simple multiplicación por un factor de corrección en cada punto, efectuando una leve sobre-corrección aún usando un coeficiente de atenuación de haz ancho.

Debido al bajo conteo estadístico de los datos de medicina nuclear, la FBP a menudo produce imágenes de pobre calidad con persistencia en mayor o menor grado de los artefactos de rayas (*streak artifact*). Estos problemas pueden ser reducidos sustancialmente por los métodos de reconstrucción iterativa.

2.4.4.6.2. *Reconstrucción iterativa*

Como se mencionó anteriormente, existen varios métodos para realizar una reconstrucción iterativa aunque todos ellos presentan un fundamento similar. En este sentido, pueden encontrarse artículos que brindan una extensa cobertura sobre los algoritmos de reconstrucción iterativa [Hutton 2006, Puchal 2008]. El primer método iterativo aplicado a SPECT y probablemente el más comúnmente usado es el llamado MLEM (*Maximum Likelihood-Expectation Maximization*) [Shepp & Vardi 1982]. Como lo describe Puchal, los métodos de reconstrucción tomográfica se basan en suponer que es posible establecer una relación matemática sencilla (línea recta) entre la actividad emitida por el paciente y la registrada por los detectores. Si esto ocurre para todos los puntos del paciente y todos los puntos de las imágenes, las relaciones lineales entre ambos conjuntos de puntos constituyen un sistema de ecuaciones lineales inmenso que se representa mediante matrices. Formalmente se expresa como:

$$I = H \cdot O$$

donde I es la matriz que representa la imagen, O la matriz correspondiente al objeto y H el operador que simboliza todo el proceso por el cual a partir del objeto O se obtiene la imagen I.

La forma en que se establece esta relación (H) entre objeto e imagen es lo que determina el *tipo de modelo*. Este modelo puede tener distintos niveles de complejidad, desde la relación puramente geométrica entre un punto del cuerpo del paciente y un pixel de la imagen, hasta una serie de factores que intervienen también en la formación de las imágenes como son la atenuación, la variación de la resolución espacial con la distancia, la incorporación de la radiación dispersa y el efecto de volumen parcial. Cuanto más cercano a la realidad es el modelo, más complejo y más difícil de aplicar.

Planteado en los términos de la expresión anterior ($I = H \cdot O$), el problema de la reconstrucción tomográfica consiste en obtener los valores del objeto O a partir de la actividad detectada I. Esta expresión corresponde a un sistema de ecuaciones cuya resolución sólo se puede llevar a cabo por métodos iterativos [Hutton 2006]. El método ML-EM considera el operador H del modelo como una matriz cuyos coeficientes indican probabilidad. Así, un elemento cualquiera H_{ij} indica la probabilidad de que el elemento “j” del objeto (O_j) contribuya al elemento “i” de la imagen (I_i). El método ML-EM se basa en buscar una solución cuya verosimilitud sea máxima (que corresponde a la parte ML) mediante expresiones derivadas del valor esperado calculado con las probabilidades H [Puchal 2008, Bruyant 2002, Todd 2006, Ortuño 2005]. En resumen, la maximización de la verosimilitud por técnicas derivadas del valor

esperado lleva a una expresión iterativa que nos indica cómo se han de modificar los valores de una imagen inicial para que sucesivamente vaya aumentando el parecido entre lo medido (I) y lo calculado (H.O). Esta expresión puede escribirse de forma simplificada como:

$$O^K = O^{K-1} \cdot \sum H.(I/I^{K-1})$$

donde O^K representa el valor de un pixel cualquiera de la solución obtenida en la iteración número k, O^{K-1} el correspondiente valor del mismo pixel en la iteración anterior K-1, H es el operador o modelo que indica las probabilidades de pasar de O a I, I representa el valor de un pixel de la imagen detectada, I^{K-1} es el valor de un pixel de la imagen obtenida en la iteración anterior K-1 ($I^{K-1} = H \cdot O^{K-1}$) y finalmente Σ simboliza la suma extendida a todos los elementos de las matrices. Esta suma proporciona los *pesos* o factores de ponderación por los que se multiplica cada pixel de una imagen para obtener el valor correspondiente de la siguiente iteración. En su cómputo interviene I^{K-1} que resulta de aplicar el modelo H a la solución 'provisional' O^{K-1} obtenida en la iteración anterior (K-1). Esta expresión recurrente simboliza que en cada iteración (K) se modifican los valores obtenidos en la iteración anterior (K-1) por ciertos *pesos* y que éstos dependen del modelo (H) y de un factor extraído de la comparación entre la imagen medida experimentalmente (I) y la obtenida en la iteración anterior I^{K-1} .

El algoritmo parte de una hipotética solución inicial O^0 , que puede ser una matriz cualquiera aunque normalmente se emplea una matriz con todos sus pixeles al mismo valor, por ejemplo, 1, y se aplica el modelo H. Con ello se obtiene una primera imagen $I^0 (= H.O^0)$. Esta imagen sería la que se hubiera medido (obtenido experimentalmente) si el objeto hubiera sido esta solución inicial y H reflejara exactamente todo el proceso de formación de imagen [Hutton 1997]. A continuación se compara esta imagen 'matemática' con la experimental I, por ejemplo calculando el error cuadrático medio entre ambas y viendo si éste es inferior a algún valor predefinido. Si se cumple el criterio, ya se ha obtenido una distribución de actividad (O) que explique la imagen detectada (I). Si no se cumple el criterio, es decir, si no coinciden la imagen experimental y la calculada, se modifica cada pixel de la solución provisional según la expresión iterativa y se vuelve simplemente a empezar actualizando los valores. El proceso completo se repite hasta que los errores se encuentren dentro de la tolerancia prefijada [Hutton 2002].

El número de iteraciones necesarias para obtener una solución es bastante grande y, por consiguiente, el tiempo necesario para ello. Eso hizo que el algoritmo MLEM no se haya implementado en los equipos comerciales de Medicina Nuclear. Se ha publicado una versión acelerada del algoritmo EM llamado Ordered Subsets EM (OSEM) [Hudson & Larkin 1994]. El método OSEM se basa en modificar la ecuación de recurrencia obtenida mediante ML-EM optimizando la forma de emplear los datos. El efecto acelerador se obtiene mediante dos cambios en el algoritmo iterativo; el primero consiste en ordenar las imágenes en grupos según fije el usuario. Así, por ejemplo, un estudio de 60 proyecciones puede estar formado por 30 grupos de 2 proyecciones. El orden en el que estos grupos intervienen en las iteraciones no es caprichoso; se ordenan de manera que cada grupo aporte el máximo de información respecto al anterior. Como se muestra en la figura 2.47, el primer grupo estará formado por dos proyecciones opuestas (situadas a 180° una de otra); el siguiente grupo lo constituirán las 2 proyecciones que estén situadas a 90° de las del primer grupo. El tercer grupo lo formarán

las que estén a 45° de las primeras, el cuarto las que estén a 45° de las que forman el segundo grupo, y así sucesivamente hasta emplear todas las proyecciones. Sea cual sea el número de subconjuntos, éstos se forman con las imágenes que estén lo más separadas posible entre ellas.

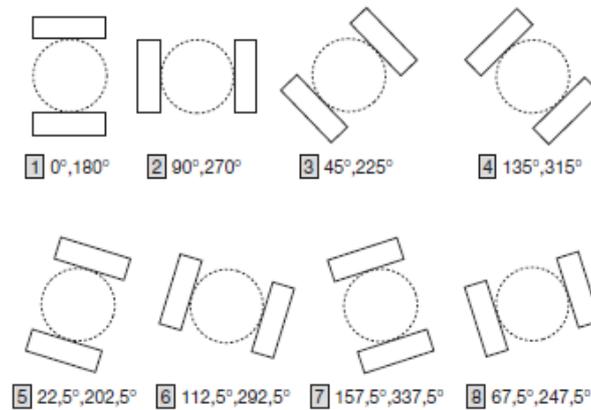


Figura 2.47: Estudio de 16 proyecciones descompuesto en 8 subconjuntos de 2 imágenes cada uno (tomado de Puchal 2008).

El segundo cambio respecto al algoritmo general consiste en la forma de aplicar la fórmula de recurrencia. En vez de emplear todas las estimaciones a la vez, se aplica la misma fórmula en cada uno de los subconjuntos utilizando su resultado como valor inicial para el siguiente subconjunto. De esta forma, se van incorporando paulatinamente los valores obtenidos en la iteración en curso y no exclusivamente los de la iteración anterior (que es el método estándar). Una vez que se han empleado todos los subconjuntos se pasa a la siguiente iteración, hasta obtener la convergencia. Mediante este método se obtienen factores de aceleración del orden del número de subconjuntos. Si el número de subconjuntos es 1, este método coincide con el MLEM sin optimizar; si se opta por 4 subconjuntos, el número de iteraciones y por lo tanto el tiempo se reduce en un factor 4 (figura 2.48).

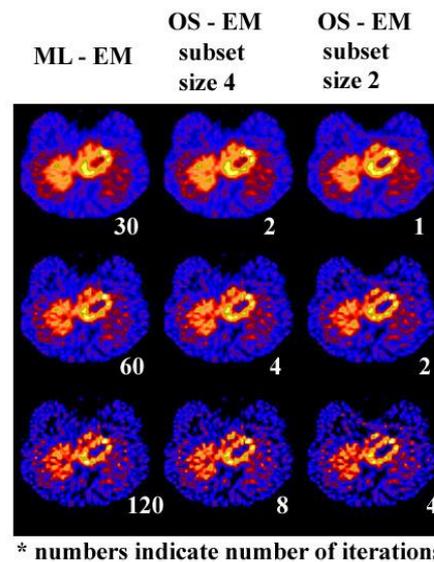


Figure 2.48: Reconstrucción de un fantoma de tórax utilizando ML-EM versus OS-EM con 4 y 2 subsets. Los resultados son idénticos visualmente demostrando una aceleración de 15 y 30 respectivamente (cortesía Prof. B. Hutton).

A medida que se aumenta el número de iteraciones, se va incrementando el detalle de la imagen hasta un cierto punto a partir del cual sólo se incrementa el ruido (figura 2.49). Para obtener el nivel de suavizado deseado en la imagen es necesario aplicar un filtro post-reconstrucción a las imágenes reconstruidas. Aunque el OSEM mejora la velocidad de una iteración, el criterio de finalización sigue siendo tema de debate. Actualmente, en los estudios clínicos el algoritmo de iteración es frenado luego de un número prefijado de iteraciones y por lo tanto no se llega a una convergencia; esto se debe a la dificultad de establecer un criterio objetivo de detención y a la necesidad de protocolización de los estudios clínicos.

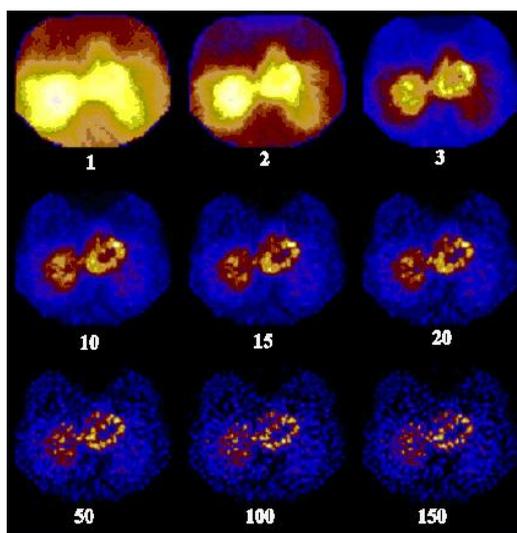


Figura 2.49: Reconstrucción EM de un fantoma de tórax con diferente número de iteraciones. A bajo número de iteraciones se visualiza muy poco detalle, con un alto número de iteraciones la imagen se vuelve muy ruidosa (cortesía Prof. B. Hutton).

2.4.5. Limitaciones del método centellográfico con SPECT: el problema técnico

Para que un estudio SPECT tenga potencial cuantitativo es necesario realizar algunas correcciones que incluyen la atenuación, la radiación dispersa, el efecto del volumen parcial, el movimiento y el modelado de la resolución. La metodología y resultados de algunas de estas correcciones se irán tratando sucesivamente en el transcurso de este trabajo.

2.4.5.1. Atenuación de los fotones

Los fotones gamma son atenuados a medida que atraviesan cualquier material, incluyendo los tejidos biológicos. Cuando los fotones son atenuados, el número de fotones que atraviesan un tejido sin sufrir interacción alguna está dado por la siguiente ecuación:

$$C = C_0 e^{-\mu d}$$

donde C_0 representa las cuentas detectadas sin atenuación y C son las cuentas detectadas con atenuación a través de un material con espesor d , con un coeficiente de atenuación μ .

El coeficiente de atenuación es la constante que describe el 'poder de frenado' de un material y se relaciona con la densidad y el número atómico de dicho material y la energía de los fotones gamma del isótopo utilizado. Para el ^{99m}Tc (140 keV), el valor de μ es 0,15/cm para

la mayor parte de los tejidos cuya densidad es similar a la del agua; es mayor para tejidos más densos como el hueso y menor para el pulmón que contiene aire.

Cuando un fotón interactúa con el tejido, o de hecho con cualquier material, el proceso de atenuación puede involucrar un cierto número de interacciones posibles. Estas incluyen el efecto fotoeléctrico (PE), en el cual el fotón es detenido efectivamente, y la dispersión Compton en la cual el fotón es desviado sufriendo una pérdida de energía. El coeficiente de atenuación normal, frecuentemente referido como el μ de un haz angosto, se usa para determinar la pérdida de los fotones primarios cuando estos son dispersados o detenidos completamente. En la práctica, algunos de los fotones dispersados son de todas maneras detectados dentro de la ventana energética del fotopico. Aunque la atenuación y la dispersión están estrechamente relacionados, al considerar la corrección ambos efectos son considerados separadamente; la atenuación se refiere a la pérdida de cuentas mientras que la dispersión se refiere a la detección de cuentas adicionales, erróneamente asignadas a la imagen.

Como se dijo, es importante reconocer que las cuentas detectadas en el fotopico incluirán normalmente tanto fotones primarios no atenuados como algunos fotones dispersos. Para cualquier espesor de tejido, las cuentas detectadas tendrán por tanto un valor mayor al esperado si solamente consideráramos la atenuación. Aunque no matemáticamente exacto, es usual considerar el μ modificado para este caso (radiación de haz ancho en vez de radiación de haz angosto). A veces, esto se denomina *coeficiente efectivo de atenuación*; el μ efectivo es menor que el μ normal (dado que la pérdida de cuentas es menor que lo esperado para un μ normal). Para la mayoría de los tejidos, el valor del coeficiente efectivo de atenuación es 0,11/cm en vez de 0,15/cm que representa el valor normal.

La consecuencia de la atenuación es que existirán menos fotones detectados de las estructuras profundas del cuerpo comparado con las estructuras cercanas a la superficie corporal. La reconstrucción de una fuente uniforme demostrará que las cuentas son menores cerca del centro de la imagen. Al reconstruir estudios cerebrales, por ejemplo, habrá menor número de cuentas provenientes de las estructuras profundas del cerebro (ganglios basales). En el caso del cerebro o el abdomen inferior, donde la atenuación puede ser considerada constante, es válido aplicar un método de corrección relativamente simple como el propuesto por Chang (figura 2.50). El problema de la corrección de atenuación (CA) es que el uso de un μ constante no funciona si la atenuación no es uniforme en la región en estudio.

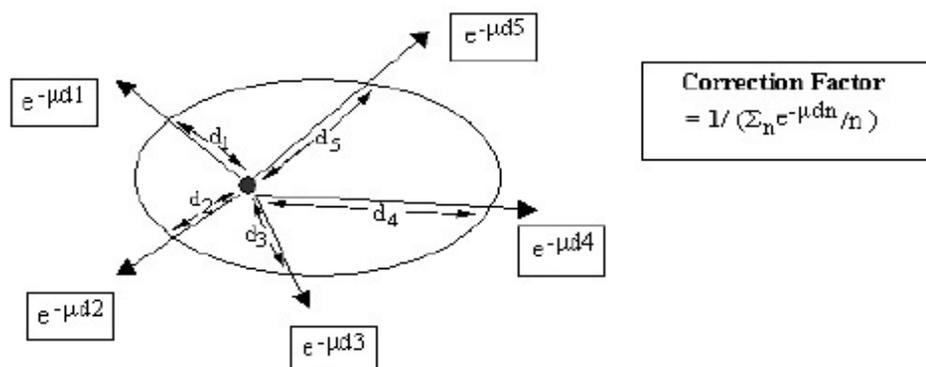


Figura 2.50: Corrección de atenuación de Chang.

Este es precisamente el caso del tórax, dado que la atenuación en los pulmones es aproximadamente 1/3 de la atenuación en otros tejidos circundantes. Uno de los problemas que ocurre cuando hay un área de mayor atenuación (por ejemplo, el corazón) y otra de menor atenuación (por ejemplo, los pulmones) es que habrá un aumento en las cuentas detectadas por la gammacámara, no sólo por el aumento de actividad en el área sino también por la mayor transmisión de fotones debido a la menor atenuación de los pulmones (figura 2.51). Esto ocurrirá en todas las proyecciones, por lo cual durante la reconstrucción habrá un aumento de las cuentas retroproyectadas, resultando en una imagen con mayor número de cuentas en el área de menor atenuación. Este es un artefacto que el algoritmo de Chang no permite corregir.

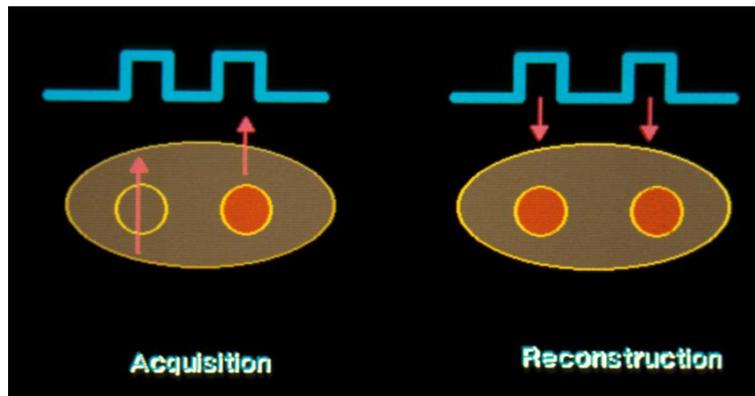


Figura 2.51: diagrama que muestra un aumento en las cuentas detectadas por la gammacámara por la mayor transmisión de fotones debido a la menor atenuación de los pulmones y el aumento de actividad en la imagen reconstruida por esa causa (cortesía Prof. B. Hutton).

La mayoría de los fabricantes de equipos ofrecen actualmente como accesorio opcional una forma de medir la atenuación. En general se han usado métodos que permiten la medida de la atenuación simultáneamente con la medida de la emisión, con la ventaja que el paciente permanece en una idéntica posición para ambas medidas. Para medir la atenuación, básicamente se requiere un estudio de transmisión esencialmente idéntico a un estudio de TC. Esto implica que los rayos gamma (en vez de los rayos X) atraviesen el cuerpo y se mida la fracción de dicha radiación que es detenida por los tejidos. Si una fuente radiactiva se coloca frente al detector sin tejido interpuesto, será detectada una cierta tasa de conteo. Ahora bien, si la radiación atraviesa el cuerpo del paciente, el número de cuentas detectadas se reduce debido a la atenuación provocada por el espesor corporal, atravesando varias secciones que contienen probablemente distintos valores de μ , de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$C = C_0 e^{-\sum \mu \Delta d}$$

Donde $\sum \mu \Delta d$ representa la sumatoria de los productos de los diferentes coeficientes de atenuación y los espesores de los diferentes tejidos. Tomando los logaritmos naturales de ambos lados y reordenando la ecuación, se obtiene una ecuación de forma similar a la de los datos de emisión, con la diferencia que en este caso se tendrá una suma de coeficientes de atenuación desconocidos en vez de una suma de cuentas desconocida.

$$\log_e(C_0/C) = \sum (\mu \Delta x)$$

Al reconstruir las proyecciones de transmisión usando la retroproyección filtrada habitual, se genera un mapa reconstruido de coeficientes de atenuación, esencialmente idéntico a los números de Hounsfield (atenuación radiológica) en la reconstrucción de CT.

Existen actualmente un cierto número de métodos empleados por los fabricantes para medir directamente la atenuación, pero sin lugar a dudas en los últimos años se ha popularizado la utilización de equipos híbridos de SPECT/CT. El sistema combinado SPECT/CT consiste de un equipo de tomografía computada de rayos X montada en la armazón mecánica del SPECT, de manera que se puede realizar un estudio de CT antes del SPECT.

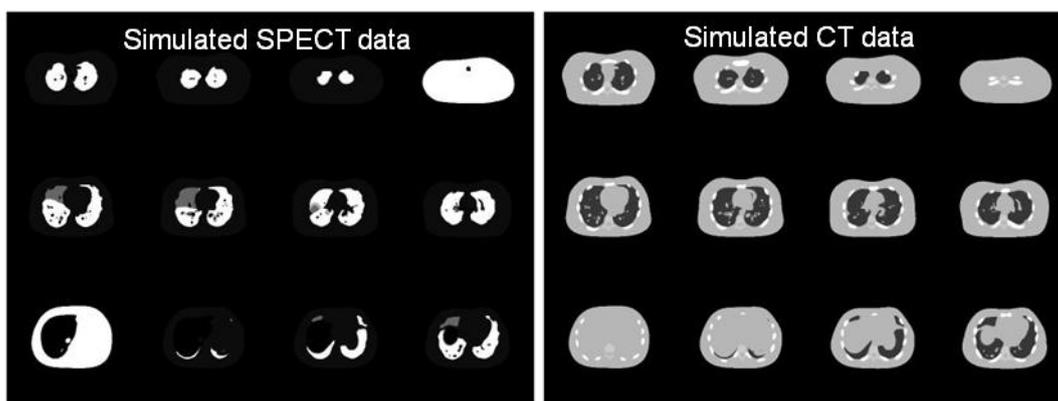


Figura 2.52: Estudio de pulmón simulado a partir de un fantoma virtual. A la izquierda, imágenes reconstruidas de emisión (SPECT) y a la derecha, el estudio de transmisión (CT).

Si los coeficientes de atenuación para los distintos tejidos se miden directamente y se ha realizado la reconstrucción de la transmisión (figura 2.52), entonces es posible utilizar estos datos para corregir la atenuación. El método de corrección de Chang involucra el cálculo de un promedio en cada punto pero como se dijo, este método no corrige los errores que pueden ocurrir debido a una atenuación inhomogénea; o sea, una atenuación variable según los distintos tejidos. En su lugar, se deben idear soluciones alternativas para corrección de atenuación, involucrando usualmente una reconstrucción iterativa. En este método de reconstrucción, el dato de la atenuación medida en cada voxel es directamente usado en la reconstrucción.

Volviendo a los pasos de la reconstrucción iterativa, en cada iteración es necesario utilizar la estimación actual de los datos de emisión reconstruidos para calcular lo que hubiera sido detectado por la gammacámara y esto se compara con la medida real. Si se conoce el mapa de coeficientes de atenuación, entonces es posible calcular la atenuación sufrida por un fotón como la atenuación general a lo largo del trayecto que el mismo recorre. Es más probable detectar un fotón que se origina cerca de la superficie de la piel en comparación con el que se origina en profundidad; por lo tanto, se puede incorporar esta información en el modelo mencionado previamente (sección 2.5.4.6.2). El algoritmo MLEM u OSEM opera exactamente igual que antes, la única diferencia es la descripción de probabilidades de detección. Se demuestra así la flexibilidad de estos algoritmos para incorporar información adicional.

2.4.5.2. Radiación dispersa (scatter)

Cuando un rayo gamma atraviesa el tejido, los fotones no necesariamente se detienen en forma completa sino que pueden ser dispersados antes de ser detectados. Los fotones dispersos se desvían de su recorrido original perdiendo cierta proporción de energía.

La interacción de los fotones gamma con la materia es bien conocida; los efectos primarios son la conversión fotoeléctrica (en materiales de alto Z) y la dispersión Compton o Rayleigh (coherente), las cuales implican la desviación de los fotones con o sin pérdida de energía, respectivamente (figura 2.53). Mientras que el PE es el principal mecanismo de interacción de los fotones con el detector, se acepta la hipótesis de que la dispersión Compton es el principal efecto en el tejido. La dispersión coherente es predominante en comparación con la dispersión Compton por debajo de 150 keV, sin embargo, el ángulo de desviación es pequeño y los fotones coherente dispersos no se distinguen de los fotones primarios. Por lo tanto, la mayoría de los enfoques para corrección de dispersión o *scatter* se basan en la consideración de la dispersión Compton. Cuando los fotones sufren dispersión Compton pierden energía en función del ángulo de desviación (θ) de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$E_s = \frac{E}{1 + \frac{E}{m_0 c^2} (1 - \cos \theta)}$$

donde E_s y E son las energías de los fotones dispersos e incidentes, respectivamente, θ es el ángulo de dispersión, m_0 es la masa del electrón con el que se colisiona y c es la velocidad de la luz. El propósito de la ventana energética de la cámara gamma es reducir la detección de estos eventos dispersos. Sin embargo aún así, muchos de los fotones detectados con energía dentro del fotopico han sufrido una dispersión, lo cual como ya se dijo puede llevar a la generación de artefactos en la reconstrucción, así como a una pérdida de contraste. El problema es particularmente complejo en el caso de atenuación no uniforme.

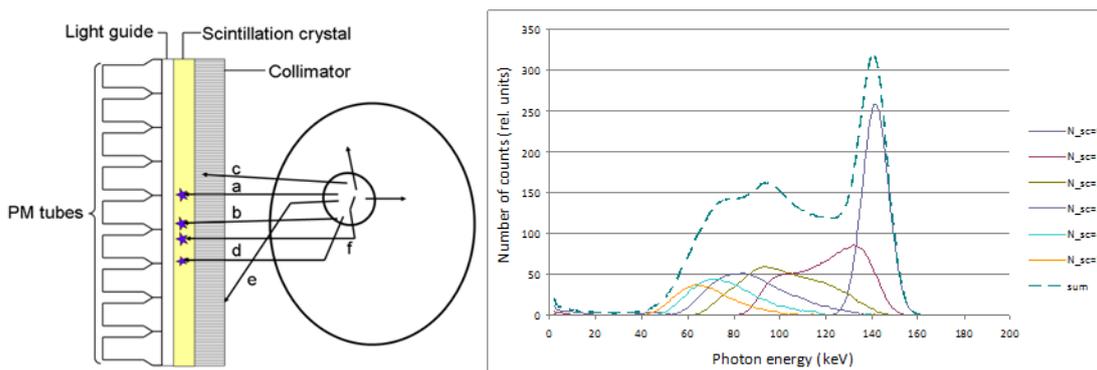


Figure 2.53: Izquierda: Sección transversal a través de un paciente y de la cámara mostrando rayos gamma emitidos con diferente trayectoria. a) Rayo que viaja directamente a través del colimador de agujeros paralelos, b) rayo que penetra los septos del colimador siendo detectado, c) rayo absorbido en el colimador dado que el ángulo se desvía demasiado de la dirección del orificio y por tanto no es detectado, d) rayo que resulta en un centelleo luego de un único evento de dispersión en el paciente, e) rayo dispersado en el paciente resultando en una pérdida del fotón (atenuado) no detectado y f) fotón sufriendo dispersión múltiple antes de generar un centelleo en el cristal de la cámara. Derecha: espectro

de energía para fotones ya sea que no han sufrido interacción Compton ($N=0$) o varios órdenes de dispersión Compton ($N=1-5$). También se muestra la suma de estos espectros (tomado de Hutton 2011).

Los dos efectos principales del *scatter* son:

- La detección de cuentas adicionales en el fotopico (típicamente hasta un 35% de las cuentas totales en el tórax utilizando una ventana de energía de 20% para ^{99m}Tc). La pérdida de cuentas debida a la atenuación es por lo tanto menor de lo que podría ser anticipada por los coeficientes de atenuación de haz angosto.
- Los fotones de *scatter* detectados son mal posicionados en relación a la distribución de actividad original en el órgano estudiado y tienden a distribuirse aproximadamente de forma exponencial en torno a cada punto de la distribución de la actividad original. Es esta dispersión de cuentas la que resultará en una reducción del contraste observado.

Se han sugerido varios métodos para corrección de radiación dispersa [Buvat 1994, Links 1995, Msaki 1996, Koral 1998, Maor 1991, Zaidi 2001] y esto es aún un tema de investigación continua. Las técnicas Monte Carlo [Zaidi 1999] son el método ideal para corrección pero muy demandantes desde el punto de vista computacional. Los diferentes métodos difieren en la forma en la cual el *scatter* es modelado pero son similares en su implementación, ya que están basados en la sustracción del componente de *scatter* de los datos adquiridos antes de su reconstrucción. No existe un método único universalmente aceptado; posiblemente los más usados son los de la doble o triple ventana energética. Estos métodos involucran la adquisición de imágenes adicionales usando ventanas energéticas levemente por debajo o a ambos lados del fotopico. Se asume que la radiación dispersa registrada en estas ventanas será similar a la radiación dispersa incluida en el fotopico; por tanto, la radiación dispersa del fotopico puede estimarse por sustracción (figura 2.54).

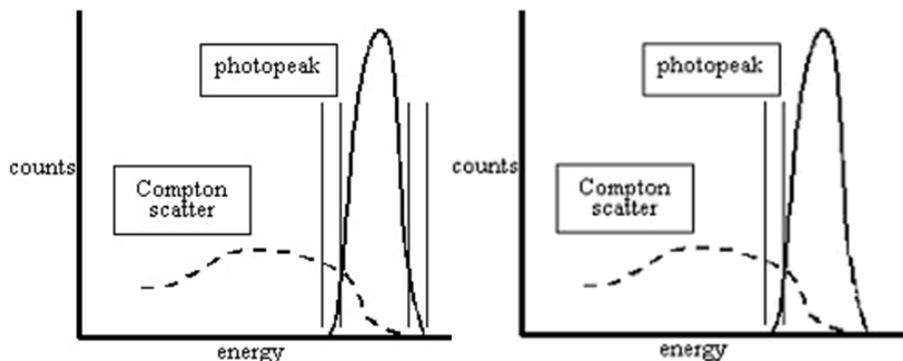


Figura 2.54: Espectro de energía que muestra las ventanas para estimar el *scatter* utilizando el método de las múltiples ventanas.

Si las ventanas angostas tienen ancho w y el fotopico ancho p , entonces:

$$\text{scatter estimado} = (\text{suma de cuentas en las ventanas angostas} / 2) * p/w$$

Otro método propuesto, *Compton Free Imaging* (CFI), utiliza 16 ventanas de adquisición [Maor 1991] de 3,5 keV cada una desde 105 a 161 keV para el ^{99m}Tc , de manera que se obtiene un muestreo fino del espectro de energía para cada pixel de las proyecciones adquiridas. Estos espectros se ajustan de manera independiente (1 ajuste para cada pixel) utilizando un procedimiento de mínimos cuadrados, a un conjunto de espectros de referencia

consistiendo en un espectro primario (correspondiente a fotones no dispersados) y a una serie de espectros de dispersión (uno por cada orden de *scatter* incluido en el modelo). El enfoque demostró ser eficaz en algunos estudios clínicos [Núñez 2002] pero presenta limitaciones prácticas por el nivel de ruido que afecta a los espectros [Monville 1997].

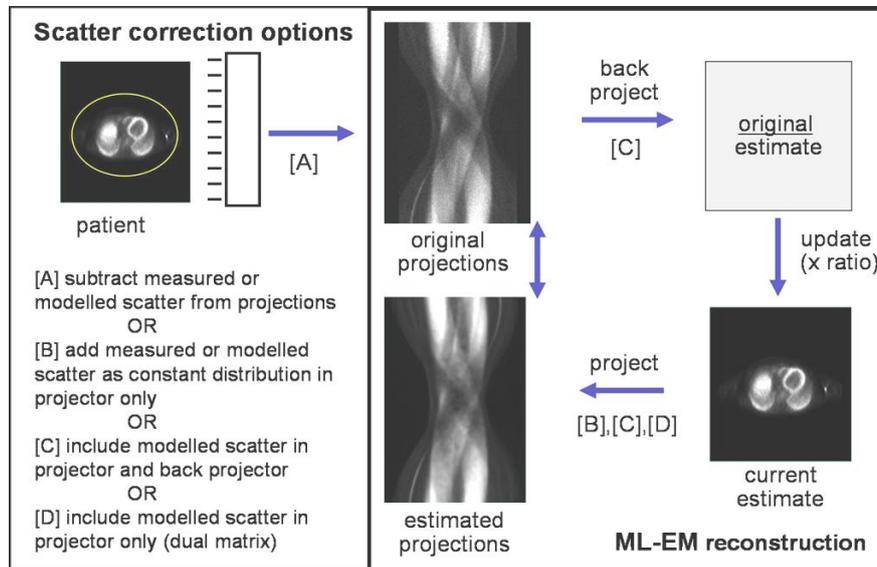


Figura 2.55: Opciones para la corrección de scatter. Restar directamente de las proyecciones el scatter (ya sea modelado o medido) antes de la reconstrucción [A], adicionar el scatter como una distribución constante en la etapa de proyección de la reconstrucción [B], directamente incorporar un modelo de scatter en ambos pasos de la reconstrucción (forward and back projection) [C], o incluir el scatter sólo en el paso de forward projection [D] (tomado de Hutton 2011).

La corrección de radiación dispersa generalmente resulta en una mejora en el contraste de la imagen y es esencial si se desea realizar una cuantificación absoluta. Debe tenerse en cuenta sin embargo que estos métodos de sustracción de *scatter* resultan en un aumento en la cantidad de ruido de la imagen. Esto puede ser mejorado si el *scatter* (medido o modelado) es incorporado dentro del modelo de reconstrucción iterativa. En este caso, la radiación dispersa estimada puede ser incluida solamente en el paso de proyección '*forward projection*' o alternativamente en ambos pasos de la reconstrucción iterativa (*forward & back projection*) (figura 2.55). La inclusión solamente en la proyección hacia adelante ('*forward projection*') da como resultado aproximadamente las mismas propiedades favorables señal / ruido que incluyendo también el *scatter* en la *back projection* [Kamphuis 1998], pero tiene enormes ventajas en la reducción del tiempo de cálculo y memoria computacional necesaria. Esta última opción fue la utilizada en la presente investigación para realizar la corrección de *scatter*.

Un punto importante a ser recordado es que el coeficiente de atenuación μ usado para la corrección de atenuación debe ser modificado, como se mencionó anteriormente, si no se realiza corrección de radiación dispersa. Por ejemplo, como se mencionó antes, a 140 keV el μ de haz estrecho es de 0,15 cm⁻¹ para el agua (o tejidos blandos), mientras que el valor de haz ancho de 0,12 cm⁻¹ [Harris 1982] es el que se utiliza comúnmente en la práctica. Vale la pena señalar que el mismo cuidado es necesario si se utiliza un mapa de coeficientes de atenuación basado en la medida de TC, sin realizar corrección de dispersión. Normalmente, los μ de haz

estrecho se obtienen a partir de una ecuación bilineal para transformar los números de Hounsfield medidos (figura 2.56).

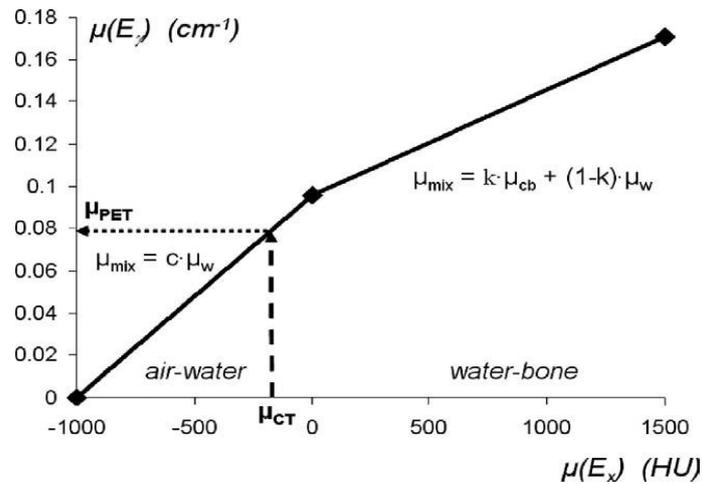


Figura 2.56: Función bilineal usada para convertir los números medidos del CT a coeficientes de atenuación.

En presencia de *scatter*, reescalar los valores resultantes del haz estrecho proporciona una aproximación, pero como la fracción de dispersión es dependiente de las características del tejido involucrado, este re-escalamiento no será exacto. Lo ideal sería que fueran realizadas tanto la corrección de atenuación como la de *scatter* (figura 2.57), y siempre que esta última se lleve a cabo, la atenuación debe ser compensada para el uso de los μ de haz angosto en lugar del haz ancho [Hutton 2011].

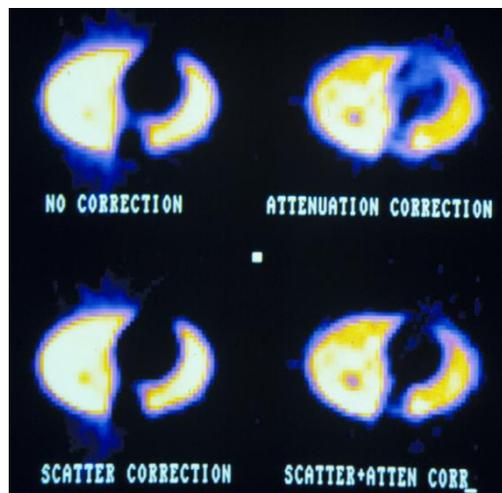


Figura 2.57: Imágenes reconstruidas de un fantoma de tórax sin correcciones (arriba izquierda) e incluyendo diferentes correcciones: atenuación, scatter y ambas en conjunto. Nótese la mejora de contraste de las imágenes corregidas (cortesía Prof. B. Hutton).

2.4.5.3. Efecto del volumen parcial

Otro problema común inherente a la tomografía es el denominado *efecto del volumen parcial*. La definición del efecto de volumen parcial para SPECT es algo distinta de la comúnmente referida en TC. La siguiente definición es una de las más utilizadas: cuando un

objeto ocupa parcialmente el volumen registrado por un instrumento de imágenes, existe una reducción aparente en la señal medida (cuentas) (figura 2.58).

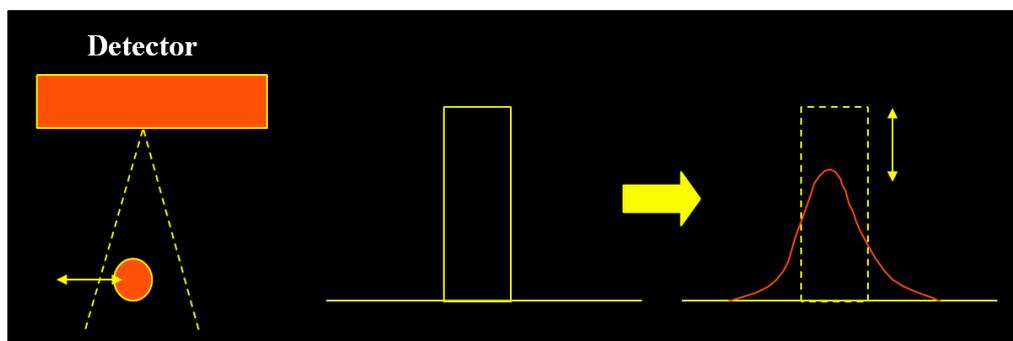


Figura 2.58: Pequeño objeto que solo ocupa parcialmente el volumen definido por la resolución de la cámara (izquierda), cuyo perfil de actividad se ve suavizado con un pico de cuentas menor comparado con el objeto original (cortesía Prof. B. Hutton).

Al estudiar un objeto pequeño, si la resolución fuera perfecta, entonces se registrarían las cuentas verdaderas. Sin embargo, en una situación real, la resolución no es perfecta y si el objeto es muy pequeño tenderá a dispersarse con un máximo de cuentas menor que las cuentas reales. Esto ocurre solamente si el objeto es más pequeño que dos veces la resolución del instrumento. En el caso de un colimador, sabemos que la resolución empeora con la distancia, para cada punto de la cámara se define un volumen sensible, o sea el volumen dentro del cual puede colocarse una fuente de modo que las cuentas que emite sean detectadas completamente. Si la fuente ocupa solo parcialmente este volumen, las cuentas detectadas se promedian con la actividad de fondo. Esto resulta en una reducción de las cuentas máximas, o sea estamos en presencia del efecto del volumen parcial (figura 2.59). El mismo efecto ocurre si una fuente ocupa el volumen sensible pero se mueve durante parte del tiempo fuera de este volumen: por ejemplo, el corazón latiendo resulta en un movimiento de la pared cardíaca. Una vez más, las cuentas registradas son menores que las cuentas que esperaríamos obtener si el corazón permaneciera inmóvil.

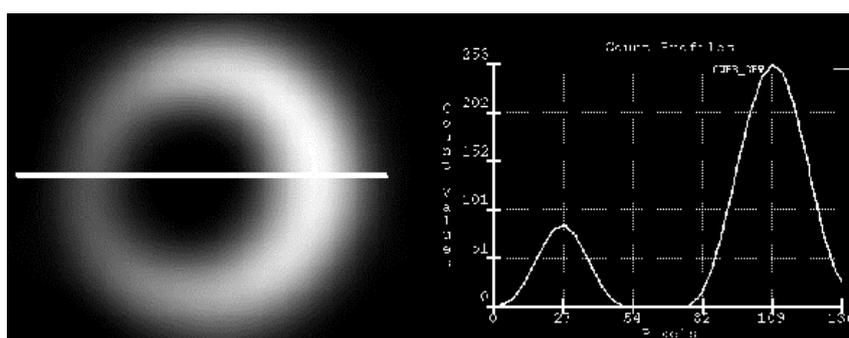


Figura 2.59: Corte seccional de un cilindro de paredes huecas conteniendo una concentración de actividad uniforme (izquierda). La diferencia de espesor en la pared hace que el sector más delgado aparezca como conteniendo menor actividad según se aprecia en el perfil de cuentas (derecha) (cortesía Prof. B. Hutton).

El efecto del volumen parcial ocasiona una dificultad para medir la actividad absoluta utilizando SPECT, aunque esta medida exacta no es habitualmente necesaria en estudios diagnósticos. Sin embargo, si se estudian objetos de diferentes tamaños entonces los valores

relativos pueden ser erróneos; por ejemplo, las estructuras centrales del cerebro son bastante pequeñas y aparentan tener menor actividad que la corteza.

La caracterización y corrección del efecto de volumen parcial está fuera del objetivo de este trabajo de tesis, siendo más importante para otro tipo de estudios clínicos como los cerebrales.

2.4.5.4. Respuesta colimador / detector (CDR)

Como se mencionó anteriormente, existe una degradación de la imagen debido a factores vinculados a la instrumentación; la degradación de la respuesta del sistema colimador/detector (*collimator/detector response* - CDR) está relacionada al hecho de que la CDR correspondiente a una fuente puntual no es un punto sino una distribución de intensidad, PSF. La CDR depende de la geometría del colimador, de la energía de los fotones considerados y de la posición de la fuente. La PSF se puede caracterizar por medio de dos parámetros: la eficiencia y la resolución. La eficiencia indica la fracción de fotones que llega al detector en relación a los emitidos y afecta la relación señal/ruido de las proyecciones. La resolución se expresa por medio del FWHM y contiene dos contribuciones, la resolución intrínseca de la gammacámara y la resolución del colimador. Por tanto, la pérdida de resolución de la gammacámara está relacionada con el efecto de la PSF y con el hecho de que los fotones no siempre provienen de la dirección indicada por los orificios del colimador, existiendo la probabilidad que atraviesen los septos del colimador (figura 2.60).

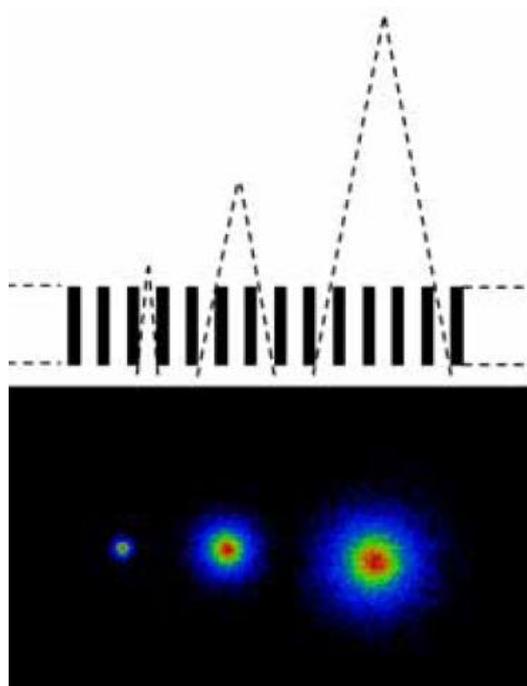


Figura 2.60: Respuesta del sistema colimador/detector (abajo) para una fuente puntual colocada a distintas distancias del colimador (arriba) utilizando un colimador de orificios paralelos (tomado de Crespo 2008).

Recientemente ha existido un considerable desarrollo de algoritmos que incorporan un modelo de resolución como parte de la matriz del sistema utilizando reconstrucción iterativa. Recordemos que la matriz del sistema simplemente registra la probabilidad de que fotones de

un voxel específico del objeto sean detectados en una posición dada del detector (pixel). En el caso más simple, se asume que todos los fotones detectados han viajado de manera de llegar en ángulo recto respecto al detector. En la práctica esto no es cierto, pues debido al colimador la resolución empeora a medida que la fuente se aleja del detector, de manera que existe la posibilidad que los fotones sean detectados sobre toda un área del detector y no en un solo punto (la imagen de una fuente puntual resulta en un 'blob') (figura 2.61). Siempre que se conozca la resolución para cualquier ubicación de la fuente, esta información puede ser incluida en la matriz del sistema (de manera similar a como se incluye la atenuación).

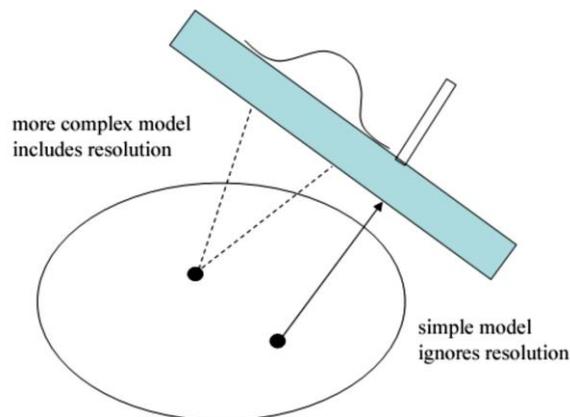


Figura 2.61: El efecto del colimador da lugar a un borronado en forma de campana para los fotones procedentes de un punto en lugar de registrarse las cuentas en un píxel único detector. Esto sucede para todas las posiciones del detector mientras la cámara gira (aunque la distancia a la fuente va a cambiar en relación al detector a diferentes ángulos (cortesía Prof. B. Hutton).

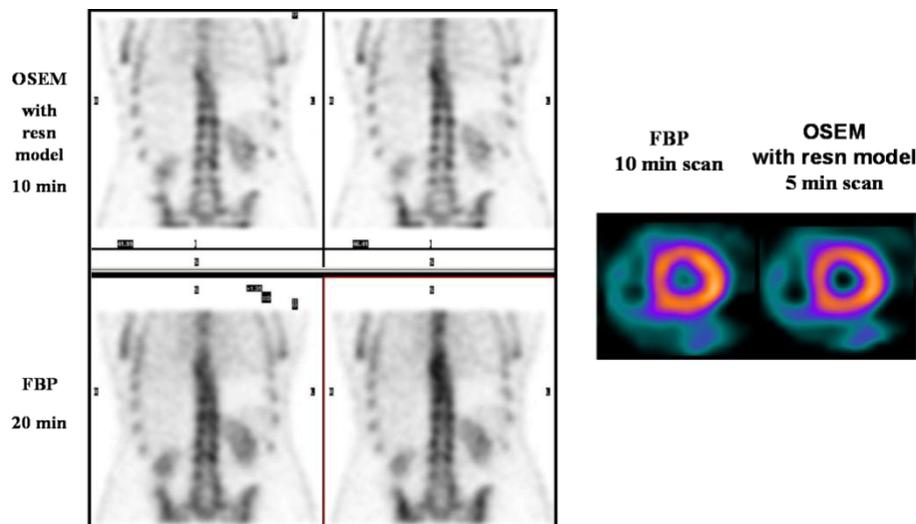


Figura 2.62: Izquierda: estudio óseo reconstruido con FBP versus reconstrucción iterativa con modelado de la resolución. Derecha: reconstrucción de un estudio cardíaco en el cual el tiempo de adquisición fue reducido a la mitad cuando se utilizó reconstrucción iterativa con modelado de la resolución (tomado de www.ultraspect.com).

Actualmente, las empresas ofrecen la opción de reconstruir con modelado de la resolución; en general se utilizan diferentes nombres comerciales para describir este software (Evolution, Flash 3D, Astonish, ultraSPECT), pero prácticamente en todos los casos se realiza un procedimiento similar. El objetivo de incluir este modelado es mejorar la resolución en la reconstrucción; la complejidad adicional es que el tiempo de reconstrucción aumenta y de

hecho es necesario utilizar más iteraciones para obtener la ventaja real del modelo de resolución. Pero lo más notorio es que las imágenes no sólo parecen más nítidas sino que también el ruido parece haberse reducido (figura 2.62). Tanto es así que los proveedores promueven la adquisición de menor número de cuentas para obtener resultados clínicos similares a los normales en menos tiempo; la alternativa sería la administración de menor actividad con ventajas dosimétricas para el paciente.

El modelado de la resolución, si bien formó parte de una investigación colateral involucrando fantasmas virtuales, debido a las características de los equipos disponibles ello no pudo ser implementado en estudios clínicos de manera consistente, por lo cual los resultados no se incluyen en este trabajo de tesis.

2.4.5.5. Movimiento en SPECT

Existen esencialmente dos tipos de movimiento que pueden ocurrir durante la adquisición de un estudio SPECT:

- **Movimiento involuntario periódico fisiológico del corazón o los pulmones:** es evidente que este tipo de movimiento no se puede evitar y por lo general resulta en un cierto grado de borronado (*blurring*) dado que las proyecciones son adquiridas durante varios ciclos cardíacos y respiratorios. Debemos tener en cuenta que el movimiento respiratorio puede afectar la visibilidad de lesiones en el pulmón, puede dar lugar a defectos coincidentes de perfusión en la pared anterior o inferior en el corazón y también afectar órganos abdominales.
- **Movimiento físico del paciente:** aún utilizando dispositivos de sostén, es bastante frecuente que el paciente se mueva dado que el tiempo de adquisición suele ser prolongado. El movimiento puede ser gradual o repentino (por ejemplo, tos). Al igual que con los movimientos involuntarios, este movimiento puede resultar en una imagen borrosa. Sin embargo, en la adquisición SPECT consistente en una rotación relativamente lenta de los detectores, el movimiento puede resultar en artefactos impredecibles debido a la variabilidad en los datos adquiridos. Si el paciente se mueve axialmente durante la adquisición, diferentes regiones del cuerpo serán adquiridas antes y después del movimiento, mientras que el algoritmo de reconstrucción asume una posición constante del paciente; por lo tanto las imágenes finales tendrán probablemente artefactos.

Existe una serie de posibles enfoques para la corrección de movimiento, algunos algo más simples que otros. Se discutirá más en detalle este tema en la sección 7 sobre corrección de movimiento respiratorio.

2.5. Criterios de interpretación

El TEP representa aún hoy en día un desafío del punto de vista diagnóstico; el algoritmo óptimo para llegar a un resultado positivo continúa siendo un tema de controversia. La decisión acerca de qué criterio utilizar y los umbrales o puntos de corte a ser aplicados para considerar un estudio positivo o negativo deben tomar en cuenta el escenario clínico y las consecuencias de un diagnóstico equivocado. Dependiendo de la gravedad clínica del cuadro y de los medios disponibles para su tratamiento, la decisión debe basarse en el balance entre el

riesgo de no tratar un paciente en el que se omite el diagnóstico correcto y el riesgo de tratarlo cuando en realidad no sufre de la enfermedad en cuestión [Merlano 2002]. El caso del TEP es emblemático pues conlleva alta mortalidad al no tratarlo, hasta un 30% de los casos según los autores y por otro lado la medicación anticoagulante se asocia con alta proporción de efectos adversos potencialmente graves: complicación hemorrágica de hasta un 7% usando heparina convencional y hasta 3% con heparina de bajo peso molecular, con una mortalidad global de hasta 2% atribuible al tratamiento [Levine 2001]. Otra complicación, aunque rara, de la terapia anticoagulante prolongada es la trombocitopenia, que se encuentra hasta en un 1% de los casos.

Decidir acerca del criterio de interpretación apropiado implica reconocer que ningún examen se asocia con una sensibilidad y especificidad de 100%, y debe apelarse a un compromiso entre ambos parámetros ya que emplear un criterio de alta sensibilidad implica generalmente aceptar un descenso en la especificidad, y viceversa [Fletcher 1988]. Cuando se trata del TEP, la pregunta relevante es: ¿qué es peor para el paciente, dejarle sin tratamiento cuando en realidad tiene la enfermedad, o asumir el riesgo de un tratamiento innecesario? [Sackett 2000]. El médico debe decidir si comienza o no la terapia anticoagulante basado en hallazgos clínicos, que como vimos suelen ser muy inespecíficos, y los resultados de los métodos auxiliares de diagnóstico disponibles.

2.5.1. Interpretación de los estudios CP V/Q planares

Los primeros intentos para definir criterios válidos de interpretación del CP provienen de estudios retrospectivos [Mc Neil 1974, Biello 1979]. En el estudio de Biello, la mayor parte de la población estaba compuesta por pacientes con diagnóstico dudoso, donde estaba justificada la realización de una arteriografía pulmonar. En su serie, prácticamente todo paciente con al menos un defecto de perfusión extenso en el CP tuvo confirmación arteriográfica de TEP; 88% de casos con TEP confirmado tuvieron dos o más defectos de perfusión.

Hull publicó resultados de estudios prospectivos en los que evaluó la capacidad diagnóstica de los criterios de McNeil y Biello [Hull 1979, Hull 1983]. Además de confirmar la necesidad de la ventilación para aumentar la especificidad, definió algunos conceptos básicos, como por ejemplo que los estudios de baja probabilidad no excluyen el TEP y que la existencia de defectos coincidentes de ventilación y perfusión no pueden asociarse siempre a baja probabilidad de TEP. Por otra parte, comparando todos los resultados positivos con la arteriografía y el seguimiento clínico a 12 meses, encontró una sensibilidad de 98%. Sin embargo, cuando los estudios fueron clasificados siguiendo los criterios de Biello y McNeil, considerando 'alta probabilidad' cuando existían uno o más defectos extensos de perfusión con discordancia ventilatoria o 'mismatch', la sensibilidad de este punto de corte fue inaceptablemente baja, entre 50 y 60% aunque como era de esperar, la especificidad fue mayor de 90%. La frecuencia de TEP en el grupo de pacientes catalogados como de baja probabilidad se ubicó entre 14 y 32% si se consideran negativos aquellos casos que no fueron sometidos a arteriografía, o entre 25 y 49% si se contemplan los casos con arteriografía negativa como estándar de referencia. Por tanto, aunque existen numerosos artículos en la literatura acerca del uso de técnicas radioisotópicas para el diagnóstico de TEP desde hace

décadas [Wagner 1964], el proceso real de validación mediante diseños adecuados de investigación comienza bastante más tardíamente [Hull 1983].

En la bibliografía se encuentran al menos tres estudios suficientemente rigurosos como para arribar a conclusiones válidas [PIOPED investigators 1990, Hull 1991, Miniati 1996] que en conjunto incorporan un total de 1.980 casos (tabla 2.3) y tres publicaciones sólidas que evalúan la implicancia pronóstica de un resultado normal en pacientes con sospecha de TEP [Kipper 1982, Hull 1990, Van Beek 1995]. En un total de 1.045 pacientes con estudio CP normal seguidos entre 6 y 12 meses, solamente un caso presentó evidencia de TEP; por tanto, es posible aseverar que un estudio CP normal excluye con razonable exactitud la posibilidad de TEP como causa del cuadro clínico del paciente (alto valor predictivo negativo).

Tabla 2.3. Estudios CP normales – publicaciones de validación.

Autor/estudio	Año	Nº de pacientes
Hull	1983	483
PIOPED	1990	887
PISA-PED	1996	610
Total		1980

La diferencia entre el criterio PIOPED revisado (tabla 2.4) y el Pisa-Ped (tabla 2.5) se manifiesta en la capacidad diagnóstica de cada uno de los puntos de corte seleccionados. A pesar de que la sensibilidad del criterio PIOPED para la categoría de ‘alta probabilidad’ es solamente de 41%, cuando se consideran conjuntamente todas las categorías anormales el valor asciende a 98% [PIOPED investigators 1990].

Tabla 2.4. Criterio PIOPED revisado para interpretación de estudios CP V/Q.

Probabilidad de TEP	Criterio
Alta	Más de 2 defectos segmentarios no coincidentes V/Q o su equivalente aritmético.
Intermedia	Hasta 2 defectos segmentarios no coincidentes o su equivalente aritmético. Defecto único no coincidente con Rx de tórax normal. Dificultad para catalogar como alta o baja probabilidad.
Baja	Cualquier defecto de perfusión con anomalía mayor en la Rx de tórax. Cualquier nº de defectos de perfusión pequeños con Rx normal. Defectos coincidentes V/Q.

El criterio Pisa-Ped se basa solamente en el patrón de perfusión sin tener en cuenta la ventilación; compara con los hallazgos de la radiografía simple de tórax, clasificando como anormal compatible con TEP (TEP+) aquellos estudios que presentan uno o más defectos de perfusión en forma de cuña, excluyendo los que se acompañan del signo de la banda o ‘stripe sign’ ya que este signo se asocia a menor frecuencia de TEP [Sostman 1992]. Se consideran como hallazgos anormales no compatibles con TEP (TEP-) cuando existen defectos de perfusión únicos o múltiples sin morfología triangular. La probabilidad post-test de TEP en pacientes con estudio de perfusión anormal fue de 91%; por el contrario, la proporción de

pacientes con TEP confirmado entre aquellos con estudio anormal no compatible con TEP fue 12%. Por otra parte, al comparar las categorías centellográficas con los hallazgos de la arteriografía, se encontró una sensibilidad de 91% (IC 95% 88-95) y una especificidad de 87% (IC 95% 80-92).

Tabla 2.5. Categorías y criterios de interpretación Pisa-Ped.

Categoría	Criterio
Normal	Sin defectos de perfusión
Casi normal	Defectos de perfusión iguales o más pequeños que las alteraciones radiológicas
Anormal compatible con TEP	Defectos de perfusión únicos o múltiples en forma de cuña con o sin anomalías radiológicas
Anormal no compatible con TEP	Defectos de perfusión únicos o múltiples sin forma de cuña con o sin anomalías radiológicas

El siguiente paso es analizar la probabilidad post-test de tener la enfermedad en un paciente definido como de alta probabilidad según el resultado del CP. Como puede apreciarse en la tabla 2.6, independientemente del criterio utilizado, esta probabilidad se sitúa siempre por encima del 85%. En consecuencia, es generalmente adecuado comenzar la terapia anticoagulante en pacientes con dicho resultado [Kelley 1991, Oudkrek 1993, Torbicki 2000]

Tabla 2.6. Probabilidad de TEP (%) según puntos de corte en los criterios de interpretación.

Probabilidad	Biello 1979	Hull 1983	Biello 1987	PIOPED 1990	PisaPed 1996
Alta	87-92	86	90	87	91
Intermedia	20-33	21-40	30	30	ND
Baja	0-8	13	10	14	12
Normal	0	0	0	4	0

ND = no disponible; Pisa-Ped no contempla una categoría de probabilidad intermedia.

En general, parece existir suficiente evidencia científica como para asegurar que alrededor de un 98% de pacientes con TEP mostrará alguna clase de defecto de perfusión en el CP de tipo segmentario o subsegmentario, que puede ser coincidente o, con más frecuencia, no coincidente con alteraciones de la ventilación. Como se ha expresado, tomar cualquier defecto de perfusión como positivo para TEP aumentará la sensibilidad aunque a expensas de la especificidad, mientras que requerir más de un defecto no coincidente con la ventilación, de morfología segmentaria o subsegmentaria, aumentará la especificidad a expensas de la sensibilidad. Un estudio bien diseñado y conducido para validar el criterio de interpretación Pisa-Ped mostró un valor predictivo positivo (VPP) de 91% y un valor predictivo negativo (VPN) de 87%, con una razón de verosimilitud positiva (LR+) de 7 [Miniati 1996].

Sin embargo, parece adecuado advertir que dos o más defectos segmentarios coincidentes con defectos ventilatorios o su equivalente aritmético no representa un criterio muy útil para descartar la enfermedad debido a que un alto porcentaje de pacientes con TEP tienen alteraciones menos extensas (subsegmentarias) en el estudio de perfusión [Perrier 2000]. Como se dijo anteriormente, esto cobra especial importancia pues se sabe que,

mediante un adecuado diagnóstico, la tasa de prevención de mortalidad se sitúa entre 27% y 68% [Torbicki 2000] y que la mortalidad puede ser de 17% sin tratamiento específico, tomando la población global independientemente de la gravedad clínica del cuadro [Goldhaber 1999].

En las tablas siguientes se expresan los resultados comparativos de la evaluación clínica y centellográfica respecto al diagnóstico final en dos estudios. Como puede verse en la tabla 2.7, con el criterio PIOPED un estudio normal prácticamente excluye la posibilidad de TEP independientemente de la probabilidad clínica, mientras que un resultado de alta probabilidad con el CP se asocia a presencia de TEP solamente si la probabilidad clínica es intermedia o alta. El problema es el elevado porcentaje de estudios de probabilidad intermedia alcanzado con este criterio, que se vinculan a presencia de TEP en el rango de 16% a 66% y por tanto no ayudan a la toma de decisiones clínicas. En tanto, la baja probabilidad centellográfica solamente es confirmatoria de la ausencia de TEP en pacientes con probabilidad clínica baja, no siendo útil cuando ésta es intermedia o alta.

Tabla 2.7. Evaluación combinando la clínica y el CP V/Q (estudio PIOPED).

Probabilidad clínica	Interpretación CP V/Q			
	Normal	Baja	Intermedia	Alta
Baja	2%	4%	16%	56%
Intermedia	6%	16%	28%	88%
Alta	0%	40%	66%	96%

El estudio de Perrier et al usando el mismo criterio obtiene resultados similares, en el sentido que un estudio centellográfico positivo sirve para confirmar TEP si la probabilidad clínica es intermedia o alta, y un resultado negativo descarta TEP solamente si la probabilidad clínica es baja (tabla 2.8). En todas las demás situaciones, el resultado del CP V/Q no parece de gran utilidad. En otro estudio del mismo grupo reclutando 308 pacientes con sospecha de TEP, el estudio CP V/Q fue normal en 43, de alta probabilidad en 63 e indeterminado o no diagnóstico en 202 casos [Perrier 1996]. Por tal motivo, el autor recomienda el uso de técnicas complementarias como el ultrasonido Doppler de miembros inferiores para detectar TVP y aboga además por modificar los criterios de interpretación del CP.

Tabla 2.8. Evaluación combinando la clínica y el CP V/Q [Perrier 2000].

Probabilidad clínica	Categoría centellográfica	Probabilidad TEP (%)
Alta	TEP+	99
Intermedia	TEP+	92
Baja	TEP+	59
Alta	TEP-	38
Intermedia	TEP-	20
Baja	TEP-	3

En la práctica clínica, es casi siempre engorroso aplicar el criterio PIOPED para establecer una probabilidad de TEP. En el estudio PIOPED, los resultados de probabilidad intermedia (y por tanto sin valor diagnóstico definido) representaron un 39%, lo cual parece

una cifra demasiado elevada que resta confiabilidad al método. Más aún, el resultado del estudio como correspondiendo a alta, baja o intermedia probabilidad, junto a la categoría de indeterminado suelen causar confusión al clínico responsable de decidir la conducta terapéutica. El médico nuclear encargado de la interpretación se ve más a menudo que raramente, enfrentado a un patrón de perfusión / ventilación que no encaja en ninguna de las categorías si se maneja con criterios estrictos según lo recomendado por este estudio. Es muy probable que el médico nuclear promedio apele a su impresión subjetiva y a su experiencia más que a aplicar dichos criterios a la hora de interpretar un CP y asignarle una determinada probabilidad de TEP.

Últimamente se ha propuesto dejar de lado los criterios rígidos y apelar simplemente a la experiencia e impresión del observador para establecer un diagnóstico a partir del estudio CP V/Q, a través de lo que se ha dado en llamar 'interpretación gestalt' [Hagen 2002, Kabrhel 2005]. El término 'gestalt' refiere generalmente a una escuela psicológica; proviene del alemán y no tiene una traducción única, aunque se lo entiende generalmente como 'forma', 'figura' o 'configuración'. La mente configura, a través de ciertas leyes, los elementos que llegan a ella a través de los canales sensoriales (percepción) o cognitivos (pensamiento, inteligencia y capacidad de resolución de problemas). En nuestra experiencia del medio ambiente, esta configuración adquiere un carácter primario por sobre los elementos que la conforman, y la suma de estos últimos por sí solos no podría llevarnos, por tanto, a la comprensión del funcionamiento mental. Este planteamiento se ilustra con el axioma: 'El todo es más que la suma de sus partes', con el cual se ha identificado con mayor frecuencia a esta escuela psicológica.

A fin de evaluar la eficacia de la llamada 'interpretación gestalt', o sea una integración de diferentes criterios con la propia experiencia del médico, se ha investigado la variabilidad inter e intra-observador y la exactitud diagnóstica del CP combinado con la radiografía simple de tórax y se ha analizado el impacto de adicionar el estudio de ventilación y la información clínica. Los resultados mostraron escasa variabilidad entre diferentes observadores, con similar concordancia intra-observador, así como buen desempeño diagnóstico usando el criterio de interpretación 'gestalt' [Hagen 2003]. Es interesante destacar que en esta serie, la adición de información clínica y del estudio de ventilación no modificaron significativamente los resultados.

2.5.2. Interpretación de los estudios CP V/Q SPECT

Aún con las limitaciones mencionadas en cuanto a alta proporción de estudios no diagnósticos, los criterios de interpretación usando imágenes bidimensionales (planares) de pulmón están bien establecidos y han sido extensamente validados y mejorados, pero la mejor manera de interpretación de los estudios SPECT V/Q está menos claramente definida.

Aunque los criterios tradicionales de interpretación (p. ej. el PLOPED modificado) pueden ser aplicados a estudios SPECT con razonable concordancia, debe recordarse que este criterio fue desarrollado para imágenes de perfusión planares en varias proyecciones y de ventilación con ^{133}Xe en una sola proyección, lo cual representa una técnica muy diferente al SPECT V/Q.

Según diferentes autores, la realización de los estudios de perfusión y ventilación pulmonar con la técnica de tomografía por emisión de fotón único (SPECT) puede representar una mejora significativa en el desempeño diagnóstico del método [Touya 1986, Corbus 1997, Larson 1997, Lemb 2001, Reinartz 2004]. La posibilidad de analizar en forma tridimensional la distribución de las micropartículas marcadas en los campos pulmonares permitiría una mayor capacidad de detección de pequeñas áreas hipoperfundidas, a la vez que caracterizar mejor las zonas patológicas en cuanto a topografía y extensión. Un estudio [Collart 2002] demuestra una sensibilidad similar del centellograma planar y SPECT para detección de TEP (80%), pero una superior especificidad del SPECT (96% vs. 78%, $p=0,01$). Los autores concluyen que el SPECT de perfusión pulmonar es de fácil realización, reproducible y de alto valor predictivo negativo obviando la necesidad de ventilación si el resultado es normal. Además, permite disminuir significativamente el número de resultados indeterminados o de probabilidad intermedia reportados con estudios planares.

Otro avance de interés en centellografía pulmonar es la incorporación del Technegas, un nuevo trazador para ventilación consistente en micropartículas de carbono radiomarcado que presenta una distribución más homogénea que los aerosoles en la vía aérea, con un mayor tiempo de residencia y dando lugar a resultados más reproducibles [Martel 1994]. Un estudio demuestra que los procedimientos de SPECT pulmonar de perfusión y ventilación usando Technegas lleva la sensibilidad y especificidad de la centellografía a valores de 96% y 97% respectivamente [Lemb 2001].

La mayoría de los autores recomiendan actualmente aplicar nuevos esquemas y criterios de interpretación diferentes para SPECT, aunque no se ha establecido alguno hasta el momento de manera definitiva [Roach 2010]. Utilizando un concepto simple que considera cualquier área de discordancia o 'mismatch' como TEP, se ha informado una alta sensibilidad (97%) sin perder especificidad (91%) para la detección de TEP en un estudio prospectivo con 83 pacientes [Reinartz 2004]. Otros investigadores han sugerido considerar positivo para TEP cualquier área de discordancia V/Q de límites bien definidos independientemente del tamaño, siempre que la morfología sea compatible con un defecto de perfusión vascular. La aplicación de estos esquemas a estudios SPECT ha resultado en una baja tasa de interpretaciones dudosas, en el entorno de 5%. Sin embargo, la especificidad puede estar comprometida y dependerá de la prevalencia de la enfermedad en el grupo estudiado.

Un principio general de características similares se ha manifestado recientemente por la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM), que ha publicado guías para la realización e interpretación de estudios SPECT V/Q (tabla 2.9). En estas guías se propone considerar como positivo un estudio que demuestre discordancia V/Q ('mismatch') en al menos 1 segmento o 2 subsegmentos y cuya morfología se ajuste a una distribución vascular (triangular o cuña). Se recomienda que los estudios sean informados como negativos para TEP si el patrón perfusional es normal y los límites de los pulmones se encuentran bien definidos, o si existen defectos coincidentes de perfusión y ventilación cualquiera sea su tamaño, o si un defecto no coincidente no presenta distribución lobar, segmentaria o subsegmentaria. Se propone una tercera categoría indeterminada (no diagnóstica) cuando existen múltiples anomalías de perfusión y ventilación no características de alguna patología específica.

Aplicando el principio de que un estudio debería reportarse como positivo para TEP cuando existen defectos de perfusión de base pleural conformando una distribución anatómica vascular segmentaria o subsegmentaria, se ha informado un VPN de 97-99%, sensibilidad de 96-99% y especificidad de 91-98% para el diagnóstico de TEP en una población de aproximadamente 3000 casos [Bajc 2004]. Usando estos criterios, la tasa de hallazgos indeterminados es muy baja, del orden de 1% a 3% [Corbus 1997, Lemb 2001, Reinartz 2004, Leblanc 2007, Bajc 2008].

Tabla 2.9. Criterios de la EANM para interpretación de CP V/Q SPECT.

Categoría	Criterios
Positivo para TEP	Al menos un defecto segmentario o 2 subsegmentarios moderados o extensos, de tipo vascular, no coincidentes con V
Negativo para TEP	Normal, límites pulmonares bien definidos Defectos coincidentes V/Q Defectos no coincidentes de tipo no vascular
Indeterminada	Múltiples defectos V/Q no característicos de patología alguna

Sobre la base de estos resultados, y con el probable uso creciente de los criterios de interpretación de la EANM, parece evidente que el reporte probabilístico múltiple desarrollado para estudios V/Q planares será reemplazado por un enfoque trinario simple adecuado para SPECT, llegando así a clasificar casi todos los estudios como positivos o negativos para TEP y dejando solamente un pequeño porcentaje en la categoría indeterminada o no diagnóstica. En la medida que este criterio sugerido sea validado en distintos centros e instituciones y pruebe ser suficientemente robusto, los informes de CP V/Q serán bien recibidos especialmente por los médicos referentes, muchos de ellos reticentes a guiar sus decisiones por un método cuyos resultados basados en criterios PIOPED o similares les infundía inseguridad o los forzaba a acudir a modalidades complementarias [Schoepf 2004, Strashun 2007, Roach 2008].

Con la utilización cada vez más frecuente de la angioCT y su enfoque de interpretación más bien binario, es importante que los estudios SPECT V/Q también sean mayoritariamente clasificados como positivos o negativos cuando sea posible. Autores con reconocida experiencia en estudios de SPECT pulmonar reconocen la necesidad de un mayor número de estudios prospectivos para definir y validar los criterios de interpretación, pero insisten en que se deben considerar los defectos de perfusión segmentarios o subsegmentarios moderados o extensos discordantes con la ventilación como embólicos, especialmente si son múltiples. En tanto, son más cautelosos con los defectos subsegmentarios muy pequeños que pueden ser vistos con SPECT en virtud del mayor contraste de esta técnica, ya que su significado clínico no es aún bien conocido [Roach 2010].

2.5.3. Conclusiones

- Un estudio normal de perfusión descarta con razonable exactitud la presencia de TEP.
- Un estudio claramente positivo, ya sea catalogado como de alta probabilidad o TEP+, confirma la presencia de TEP con adecuada especificidad.

- Los pacientes en el rango de probabilidad intermedia post-test deben ser enviados a estudio con otras modalidades.
- Como punto de corte, un defecto de perfusión en forma de cuña con ventilación conservada y radiografía de tórax normal es sensible y específico para diagnóstico de TEP.
- El criterio PIOPED debe ser reconsiderado; la interpretación por múltiples categorías fue el resultado de un grupo de trabajo y se considerara opinión de expertos, por tanto actualmente se ubicaría en el nivel de evidencia 5.
- El PISAPED es un estudio bien diseñado con adecuado tamaño de muestra incluyendo una comparación ciega contra un test de referencia bien seleccionado. El criterio de anormalidad compatible con TEP (TEP+) es encontrado con frecuencia 7 veces mayor que el PIOPED en pacientes con la enfermedad y posee buena capacidad para discriminar entre sujetos sanos y enfermos.
- El PIOPED completó la evaluación de 755 pacientes y el PISAPED enroló 660. La sensibilidad de 41% encontrada para el criterio de alta probabilidad en el PIOPED refleja lo inadecuado del punto de corte utilizado más que la debilidad de la técnica centellográfica.
- Los estudios de validación más extensos se han referido al centellograma usando la técnica planar, siendo necesario redefinir los criterios para SPECT, que se ha demostrado superior y es el estándar tecnológico actual en medicina nuclear para una gran variedad de procedimientos.
- Los criterios recomendados por la EANM y adoptados por muchas instituciones parecen conducir a una mayor aceptación del método y un mayor impacto en el manejo clínico del paciente.
- Existe espacio para refinamiento del método en términos técnicos y lograr resultados más consistentes incluyendo información cuantitativa de interés clínico.

2.6. Seguridad del paciente en imagenología para diagnóstico de TEP

2.6.1. Introducción

El crecimiento en el uso de la imagenología médica se ha acompañado de un aumento paralelo en la tasa de exposición a las radiaciones entre la población general. En los Estados Unidos, donde se cuenta con estadísticas más completas, la exposición ha crecido dramáticamente entre 1982 y 2006; la dosis per cápita ha aumentado de 0,54 a 3,0 mSv por año [UNSCEAR 2008]. La tomografía computada (TC) representa el 15% de los estudios usando radiaciones ionizantes pero es responsable de más de la mitad de la dosis colectiva. Los procedimientos de medicina nuclear, a su vez, contribuyen también a la tasa de exposición en

el orden de 26%, aunque constituyen solamente el 4% de los procedimientos diagnósticos con radiaciones ionizantes [Mettler 2008]. Otros autores reportan en un grupo de casi un millón de adultos, que 58% de los hombres y 79% de las mujeres fueron sometidos a un procedimiento médico con radiaciones ionizantes durante los últimos 3 años; entre los que recibieron dosis de al menos 20 mSv, 30% de los hombres y 40% de las mujeres eran menores de 50 años [Fazel 2009].

Dado que en el presente trabajo estamos proponiendo la aplicación diagnóstica de una técnica que implica la utilización de radiaciones ionizantes, entendemos que corresponde un análisis de los aspectos referidos a la seguridad del paciente, incluyendo además otras variables no vinculadas al uso de radiaciones. En este capítulo revisaremos los conceptos actuales referidos a los efectos biológicos de las radiaciones y examinaremos los riesgos específicos implicados en la imagenología pulmonar destinada al diagnóstico de TEP, basándonos en el completo trabajo de Schembri et al [Schembri 2010].

2.6.2. Efectos de las radiaciones ionizantes

Cuando la radiación ionizante atraviesa los tejidos biológicos, parte de su energía es transferida a los electrones del medio (ionización), provocando daño directo al ADN y en forma indirecta a través de la formación de radicales libres. En la gran mayoría de los casos, el daño es corregido por los mecanismos de reparación del organismo afectado. En imagenología médica, la ionización es causada principalmente por la radiación gamma generada por los materiales radioactivos administrados, y por los rayos X producidos por las fuentes de los equipos. Aparte de su origen, no existe diferencia entre los rayos gamma y los rayos X de energía similar en cuanto a sus efectos. El daño al ADN puede resultar en cambios biológicos observables, en ocasiones muchos años después de la exposición. La Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP) clasifica estos efectos en dos tipos: determinísticos y estocásticos.

Efectos determinísticos: Estos generalmente ocurren con exposiciones agudas elevadas excediendo los 100 mGy [Little 2003]. A altas dosis puede acontecer la muerte celular llevando a cambios fisiológicos evidentes como eritema cutáneo, falla orgánica y hasta la muerte del individuo. Para los efectos determinísticos existe un umbral de dosis por debajo del cual no se observa cambio alguno; por encima del umbral, la severidad de los efectos se incrementa a medida que la dosis aumenta. Los efectos determinísticos suelen ser de escaso interés en radiología y en medicina nuclear diagnóstica ya que en general se trabaja con niveles de exposición mucho menores; sin embargo, se han observado lesiones cutáneas en algunos procedimientos radiológicos intervencionistas como la hemodinamia y otros similares.

Efectos estocásticos: Se trata de efectos a largo plazo en poblaciones expuestas a radiaciones ionizantes. Los efectos predecibles más comunes son el desarrollo de cáncer y las mutaciones cromosómicas transmisibles genéticamente; de nuevo, la probabilidad de experimentar estos efectos aumenta con la dosis pero la existencia de un umbral es aún materia de debate entre los especialistas en el tema. En todo caso, se admite que dosis bajas son potencialmente causantes de efectos estocásticos y por tanto este tipo de efectos es el que más preocupa a los profesionales de la salud vinculados a procedimientos imagenológicos.

2.6.3. Medida de dosis de radiación

Cuando evaluamos las dosis de radiaciones ionizantes, la unidad básica se refiere a la dosis absorbida, definida como la energía depositada por unidad de masa. Se expresa en J/kg y 1 J/kg se conoce como gray (Gy). El gray es la unidad de dosis absorbida en el sistema SI y 1 Gy equivale a 100 rads en unidades CGS. Sin embargo, debido a que la relación entre dosis absorbida y efectos biológicos es más compleja, existen dos tipos de unidades adicionales que debemos conocer, ambas medidas en sieverts o, lo que es más frecuente en el área de la salud, en milisieverts (mSv).

La primera es la dosis equivalente (H), que se define como la dosis absorbida modificada por un factor de ponderación que depende del tipo de radiación; se calcula multiplicando la dosis absorbida en Gy por el llamado Factor de Calidad (Q) o factor de ponderación w_R . El w_R se basa en el tipo de radiación, siendo = 1 para los rayos gamma, X y las partículas beta, mientras que es = 20 para las partículas alfa. Esta forma de medida intenta tomar en cuenta la diferente transferencia lineal de energía de las partículas pesadas, que es mucho mayor por unidad de distancia que la de los fotones, los cuales a menudo atraviesan un cierto espesor de tejido sin siquiera interactuar con sus componentes. No se aplica ningún factor de ponderación para diferenciar, por ejemplo, entre las diferentes energías de los rayos X usados en medicina diagnóstica (en el rango aproximado de 50-140 kVp) y los que pueden afectar a víctimas de una explosión nuclear (fotones de hasta 3 MeV); sin embargo los fotones de menor energía poseen mayor potencial de interacción con los tejidos humanos.

La segunda unidad se refiere a la dosis efectiva (E); aunque la dosis equivalente es una mejor medida del potencial daño celular, no toma en cuenta ciertos factores específicos, como el hecho de que algunos órganos y tejidos son más sensibles que otros a los efectos de la radiación ionizante. La dosis efectiva intenta modelar estos factores y se calcula como la suma de las dosis equivalentes que reciben los órganos en forma individual, cada una multiplicada por el correspondiente factor de ponderación de ese tejido en particular, w_T . Este factor tisular se basa en los efectos observados en sobrevivientes de las bombas nucleares [publicación ICRP N° 103].

El hecho que el valor Q para rayos X y gamma sea igual a la unidad significa que las estimaciones en gray (exposición) y sievert (dosis equivalente) son idénticas, por ejemplo, 10 mGy multiplicado por (Q)1 = 10 mSv. Por tanto, estas unidades se usan a veces indistintamente en la literatura. Sin embargo, una dosis efectiva en sieverts puede no ser igual a la exposición en grays. Finalmente, a menudo se reporta la dosis como exposición de cuerpo total; esto puede ser confuso pues representa un promedio de la dosis a todo el organismo. Para muchos procedimientos, la dosis específica para un órgano o región puede ser el dato más relevante.

2.6.4. Estimación de riesgo

Al procurar una estimación de riesgo vinculado a la exposición radioactiva, surgen algunas complicaciones; una de ellas es que las poblaciones de referencia no están bien definidas. La información no provino de pacientes seleccionados al azar con controles normales pareados por edad en estudios prospectivos randomizados, sino más bien de personas que recibieron su exposición como resultado de guerras, accidentes o como

tratamiento de otras condiciones médicas. La tasa y frecuencia de exposición, edad, sexo y estado previo de salud de estos grupos era muy diferente, dificultando la estimación unificada de riesgo.

Los sobrevivientes a la explosión atómica en Japón forman uno de los grupos mejor caracterizados y estudiados durante más largo tiempo (estudio LSS), con adecuada distribución etaria y por género entre sus miembros. Aún así, este y otros grupos no han sido seguidos aún hasta el final de su vida y por tanto la estimación de riesgo total aún permanece incompleta. Para expresar el riesgo luego de una exposición radioactiva se utilizan fundamentalmente dos modelos: el modelo de riesgo relativo por exceso de tiempo constante (ERR) asume que si se administra una dosis de radiación a una población determinada habrá, luego de un período de latencia variable, un incremento en la incidencia de cáncer que es proporcional a la incidencia normal en esa población. En este modelo, si la incidencia espontánea de cáncer se duplica, el riesgo adicional también se duplicará. El modelo parece apropiado para el caso de varios tumores sólidos pero falla en otros tipos como la leucemia. Un modelo alternativo que parece funcionar mejor para el caso de la leucemia es el modelo de riesgo absoluto por exceso de tiempo constante (EAR), donde el incremento está determinado por la dosis recibida en forma independiente a la incidencia de fondo.

El ERR para tumores sólidos parece disminuir al aumentar la edad a la cual se recibe la exposición; adicionalmente, en personas expuestas antes de los 15 años el ERR es inicialmente alto pero va disminuyendo con la edad, o sea que el incremento de riesgo no es un dato estático durante la vida de la persona. Para estimar el riesgo de una exposición, los autores del BEIR VII usan el riesgo atribuible a la sobrevivida (*lifetime-attributable risk*, LAR). Este representa una estimación del riesgo de un individuo o población sobre su expectativa de vida remanente y se calcula mediante la sustracción de la tasa de incidencia de cáncer (o de mortalidad) de una población no expuesta de la tasa en la población expuesta. Estos autores reportan el LAR en tablas para una amplia gamma de tumores y edades, valores que son usados con frecuencia en la literatura para estimar el riesgo de procedimientos imagenológicos; el LAR es mayor cuanto menor la edad de la persona expuesta.

2.6.4.1. Dosis y tasa de dosis

Existe evidencia bastante sólida respecto a que las dosis fraccionadas poseen menos efecto que una exposición única equivalente al mismo total [Boucher 2004, Dardalhon 1994, Dhermain 1995]. Biológicamente, puede suponerse que al administrar una cierta dosis en forma fraccionada a lo largo de un cierto período, los mecanismos de reparación poseen tiempo suficiente para actuar antes de que ocurra la siguiente agresión, mientras que una exposición única y rápida supera la capacidad de estos mecanismos aumentando la probabilidad de que ocurra un daño permanente. La ICRP recomienda aplicar un factor de tasa de dosis efectiva (DDREF) para estimar el probable menor efecto de exposiciones repetidas de baja dosis. En las Publicaciones 60 y 103 [ICRP 2007] de la ICRP se sugiere un DDREF de 2, lo cual significa que el riesgo identificado para altas tasas de dosis debe dividirse por 2 para el cálculo de riesgo vinculado a bajas dosis. Por otra parte, el BEIR VII recomienda un valor de 1,5 y UNSCEAR un valor de hasta 3,11.

2.6.4.2. *El efecto lineal*

El enfoque más aceptado para evaluar el impacto de la exposición de bajo nivel ha sido el modelo lineal sin umbral (lineal, no-threshold model). La premisa básica respecto a este modelo consiste en que cualquier exposición radioactiva, no importa cuán pequeña sea, acarrea un cierto riesgo biológico sin que pueda establecerse un umbral. Se supone que el daño al ADN, que es reparado en forma incompleta o inapropiada, puede llevar a mutaciones que se van acumulando, algunas de las cuales predisponen a una proliferación celular anormal y desarrollo de neoplasias. El daño al ADN puede consistir en ruptura de una de las cadenas de la doble espiral (*single-strand breaks*, SSB) o ambas cadenas en la misma localización (*double-strand breaks*, DSB). Las SSB ocurren con frecuencia aún sin irradiación, y casi siempre son reparadas en forma efectiva por sistemas enzimáticos especializados. Por el contrario, las DSB son más complicadas y a menudo la reparación se cumple en forma incorrecta, llevando a aberraciones cromosómicas y mutaciones genéticas que pueden representar el inicio del largo y complejo proceso de la carcinogénesis, la que a su vez requiere otras mutaciones sucesivas para completarse, no necesariamente mediadas por radiación.

Podría inferirse que este daño genético se daría con igual frecuencia tanto en células reproductivas como de otros tejidos, sin embargo hasta el momento no existe evidencia directa de la existencia de efectos hereditarios de las radiaciones en el ser humano (ICRP 2007). Los defensores del modelo lineal sin umbral sugieren que cada exposición radioactiva conduce a un daño acumulativo del ADN [UNSCEAR 2000, Brenner 2009]; cuanto mayor sea ese daño acumulado, mayor el riesgo de desarrollo de cáncer. El argumento contrario se apoya en la existencia de los mecanismos de reparación del ADN, tomando en cuenta que la vida sobre el planeta se ha desarrollado en un ambiente sometido a radiación natural, perfeccionando métodos de protección frente a ella que hasta cierto punto deberían ser efectivos. Quienes defienden esta posición aseguran que existe un umbral por encima del cual estos mecanismos de reparación dejan de ser efectivos [Tubiana 2009]. El modelo lineal ha sido validado para exposiciones mayores a 0,1 Gray [Pierce 2000, ICRP 2006]; la polémica surge en realidad para exposiciones que se sitúan por debajo de este nivel [Tubiana 2009]. El asunto es de gran complejidad; para dar una idea, recientemente una revisión de los datos disponibles sobre cáncer inducido por radiación [Suit 2007] ha puesto de manifiesto que existen marcadas diferencias en la susceptibilidad al desarrollo de neoplasias entre distintas especies, entre individuos de la misma especie, y entre órganos del mismo individuo.

Existen argumentos a favor del modelo lineal sin umbral. La mayor parte de la información disponible sobre el riesgo de cáncer inducido por radiación, como se ha expresado más arriba, proviene de grupos muy dispares, el mayor de los cuales está representado por los sobrevivientes a la bomba en Japón, en quienes se ha investigado la posible existencia de un umbral. Este grupo fue expuesto trágicamente a una elevada tasa de dosis promediando los 200 mSv, aunque la mitad de los sobrevivientes recibieron dosis menores a los 50 mSv [Brenner 2003]. Los estudios en esta población indican que el desarrollo de diferentes neoplasias siguió un patrón descrito adecuadamente por el modelo de respuesta lineal a la dosis, con la excepción del cáncer de piel y la leucemia [Preston 2007]. Uno de los problemas para investigar los efectos de la radiación a baja dosis es la escasa magnitud del riesgo implicado y el gran tamaño de la muestra requerida para demostrarlo, o sea un grupo muy

numeroso de individuos a investigar. En efecto, el tamaño de la cohorte necesario para analizar los efectos de una dosis de 10 mSv se ha estimado en unos 5 millones de individuos. Pese a todo, se ha demostrado un aumento significativo en la incidencia de tumores sólidos en exposiciones de bajo nivel (5-125 mSv) comparado con poblaciones sometidas a exposiciones menores a 5 mSv [Brenner 2003].

La exposición de baja dosis a largo plazo ha sido también estudiada por numerosos autores. Un estudio retrospectivo en trabajadores ocupacionalmente expuestos de 15 países [Cardis 2005] demostró evidencia de riesgo adicional de 0,97 por cada Sievert, válido para todos los tipos de cáncer excepto leucemia; esta estimación equivale a un riesgo relativo de 1,10 para una exposición de 100 mSv.

También fue estudiado un grupo de niños tratados por *tiña capitis* (micosis del cuero cabelludo) con dosis fraccionadas de radiación [Ron 1989]. Los pacientes recibieron 5 dosis sucesivas proporcionando un total de 62 mSv a la glándula tiroides, demostrándose un riesgo relativo de cáncer tiroideo de 3,3 comparado con controles no irradiados. El riesgo fue mayor en niños menores de 5 años al momento de la exposición. La evidencia reunida luego del accidente nuclear de Chernobyl parece confirmar estos datos respecto al riesgo de cáncer de tiroides [Ron 1995]; es interesante la observación de que el riesgo disminuye rápidamente con la edad, siendo extremadamente bajo después de los 20 años.

2.6.4.3. Argumentos en contra del modelo lineal

Existen autores que opinan a favor de la existencia de un umbral por debajo del cual no existiría efecto de la radiación. Aún más, hay quienes creen que la radiación a bajo nivel podría ser incluso beneficiosa del punto de vista biológico. En 2005, la Academia Francesa publicó un informe en el cual se concluye que el uso del modelo lineal sin umbral para evaluar el riesgo asociado a la exposición radioactiva no se encuentra respaldado por evidencia científica sólida [Tubiana 2005]. En una reciente declaración [Tubiana 2009] se resumen varios de los argumentos en contra del modelo lineal, asegurando que la irradiación de las células puede estar protegida por diversos mecanismos de defensa y reparación, así como inducir respuestas adaptativas. Estos mecanismos incluyen la neutralización de radicales libres, la reparación de las cadenas de ADN y la eliminación de las células dañadas por apoptosis (muerte celular programada) o inhibición de la proliferación. Aunque muchos de estos procesos han sido demostrados en cultivos celulares y en animales de experimentación, lo mismo no ha ocurrido en sujetos humanos. En la mayoría de los casos, sin embargo, se ha comprobado que los efectos favorables son de corta duración. En todo caso, parece evidente que cualquier beneficio potencial de la exposición radioactiva debe ser balanceado contra los posibles efectos adversos, los cuales están bien documentados.

También se ha mencionado una mejoría en el desempeño del sistema inmunitario como consecuencia de irradiación a baja dosis, apoyando el modelo del umbral. Es interesante notar que la población de sobrevivientes a la bomba también aporta argumentos a los defensores de la teoría del umbral [Tubiana 2009]; en efecto, se sugiere que como el riesgo de cáncer es variable para los diferentes tumores, el análisis conjunto de todas las neoplasias es cuestionable metodológicamente, y que si se estudian por separado puede concluirse la existencia de un umbral situado entre los 40 y 60 mSv compatible con los datos recogidos.

También se aduce que la irradiación por la bomba fue sobre todo a expensas de exposición neutrónica, lo cual llevaría a sobreestimar los efectos carcinogénicos [Kellerer 2006]. Adicionalmente, se sugiere que la detonación nuclear liberó a la atmósfera toda una gran variedad de toxinas que pudieron ser en parte responsables del aumento en la incidencia de cáncer.

2.6.4.4. Estimación global de riesgo

En el documento ICRP 60 se define que para un adulto, el riesgo aproximado de desarrollar una neoplasia fatal es de 5% por encima del de la población general para una dosis de exposición de 1 Sv (la cual es mucho más alta que la entregada en la mayor parte de los procedimientos médicos). También afirma que no ha sido posible detectar un aumento significativo de incidencia de cáncer en poblaciones expuestas a dosis menores de 0,05 Sv. Se hace notar además que el riesgo en niños y adolescentes puede ser 2-3 veces más alto y en mayores de 60 años cerca de 50% menor. En el ICRP 103, el riesgo se revisa levemente hacia abajo, situándolo en 4,1%/sievert [ICRP 2007]. Otros cálculos más recientes [reporte BEIR VII] proporcionan estimaciones de número de casos adicionales de cáncer por órgano y edad en una población de 100.000 personas expuestas a 0,1 Gy, asumiendo un efecto lineal pero reconociendo a su vez la incertidumbre respecto a la extrapolación de datos procedentes de la información disponible, especialmente en dosis menores a 100 mSv donde puede existir una respuesta no lineal. Dado que cualquier intento de derivar un factor de riesgo a partir de datos existentes necesita asumir el cumplimiento de varias condiciones, en el mejor de los casos los cálculos no pasan de ser una estimación aproximada del riesgo real.

2.6.5. La exposición radioactiva en imagenología diagnóstica

En medicina, el principio ALARA (exposición tan baja como sea razonablemente posible) conduce a la necesidad ética de comparar las diferentes modalidades a fin de elegir aquella que proporcione una menor dosis al paciente manteniendo un rendimiento diagnóstico efectivo. A continuación examinaremos la exposición vinculada al uso de los dos principales métodos de diagnóstico por imagen para la evaluación del embolismo pulmonar.

2.6.5.1. Dosimetría de la angioCT y del centellograma V/Q

El advenimiento de la angiografía pulmonar por TC multicorte (angioCT) ha permitido contar con una herramienta para una evaluación rápida del paciente con sospecha de TEP. La tecnología TC ha experimentado avances continuos en cuanto a resolución espacial y temporal, con dosis reducidas de contraste intravenoso. El método ha demostrado un rendimiento diagnóstico elevado, con una sensibilidad reportada superior al 83% y una especificidad mayor de 89% [Qanadly 2000, Stein 2006, Winer-Muram 2004]; en muchas instituciones, representa hoy en día un examen de primera línea para el diagnóstico de embolia pulmonar. Sin embargo, esto resulta en una exposición radiante mayor en estos pacientes debido a que la angioCT entrega una dosis efectiva muy superior a la del centellograma V/Q, especialmente en lo que refiere a la glándula mamaria. La dosis efectiva estimada usando un equipo TC de 16 cortes o más para imagenología vascular del tórax se

sitúa en el orden de 8 a 20 mSv [Hurwitz 2009], lo cual es significativamente mayor que la dosis de 0,6-3 mSv típica de un CP V/Q (Tabla 2.3) [ICRP 1987, ICRP 1998, Stabin 1998]. Un número importante de pacientes estudiados mediante angioCT reciben un seguimiento con el mismo método semanas o meses más tarde. Otro trabajo muestra que al menos a una tercera parte de pacientes estudiados con angioCT ingresados por departamentos de emergencia se les realiza un segundo estudio dentro de un lapso de 5 años, y que un 20% de ellos son menores de 40 años [Kline 2009]. También se repiten estudios por razones técnicas, ya que entre 5 y 11% de los procedimientos son de resultado incierto debido a artefactos en la imagen [U-King-Im 2008, Ryu 2001], lo cual contribuye a una duplicación de la dosis de exposición.

Los resultados indeterminados o dudosos representan un problema clásico en el CP V/Q, especialmente usando la técnica planar. El cambio a protocolos de SPECT ha mejorado la categorización de los hallazgos, de modo que en la actualidad este tipo de resultados representan menos de 5% de los estudios, cifra que desciende aún más con los equipos híbridos SPECT/CT [Gutte 2009]. La angioCT entrega una dosis alta de radiación al tejido mamario y pulmonar debido a que estos órganos se encuentran directamente interpuestos en el haz de rayos X. En particular la mama, por ser un órgano superficial, absorbe radiación X de menor energía que contribuye a aumentar la dosis pero no a la formación de la imagen ya que no atraviesa todo el espesor del paciente. En el centellograma V/Q la mayor parte de la dosis es recibida por el pulmón, particularmente en los estudios de ventilación con Technegas; los aerosoles de ^{99m}Tc -DTPA son además absorbidos a la circulación y excretados por vía renal, dando lugar a cierto grado de exposición a la vejiga y aparato genital [ICRP 1987].

2.6.5.2. Exposición mamaria

La dosis a la mama derivada de estudios de angioCT se ha estimado en unos 10 a 70 mSv [Hurwitz 2006, Parker 2005, Hurwitz 2009]; esto equivale a unas 10 a 25 mamografías de dos vistas o a 100-400 radiografías simples de tórax. Comparativamente, la dosis a la mama en un estudio centellográfico V/Q, dependiendo de la técnica, es de unos 1,5 mSv [ICRP 1998] (tabla 2.10), o sea varias veces inferior. El uso de blindaje de bismuto para las mamas reduce la exposición entre 25 y 30% y al incorporar menor voltaje y modulación de corriente de tubo la reducción puede llegar a más de 57% [Hurwitz 2009]. Se están introduciendo nuevas técnicas de angioCT con parámetros que se traducen en una dosis mucho más baja sin comprometer la calidad de la imagen [Litmanovich 2009, Hoffman 1989].

Con una dosis de 20 mGy se ha estimado el riesgo de cáncer de mama en aproximadamente 1/1200 a la edad de 20 años, 1/2000 a los 30 y 1/3500 a los 40 (tabla 2.11). Por tanto, un estudio angioCT que entregue 20 mSv a una mujer de 30 años representaría un riesgo adicional de cáncer mamario de un nuevo caso cada 2000 pacientes, lo cual se compara desfavorablemente con un estudio V/Q de 1 mSv lo cual incrementa el riesgo en 1/40.000. Algunas revisiones recientes de antiguos datos disponibles sitúan el riesgo relativo entre 1 y 10 casos adicionales de cáncer mamario cada 10.000 mujeres expuestas a 20 mSv entre los 40 y los 59 años.

Tabla 2.10. Dosis efectivas (adultos) en angioCT y centellograma V/Q.

Técnica	Dosis efectiva (mSv)
AngioCT 4 cortes	4,2
AngioCT 16 cortes	14,4
AngioCT 64 cortes	19,9
Vent ¹³³ Xe (800MBq)	1,12
Vent ^{99m} Tc-DTPA (30MBq)	0,21
Vent ^{99m} Tc-Technegas (50MBq)	0,75
Perf ^{99m} Tc-MAA (200MBq)	2,4

Vent=ventilación; Perf=perfusión (Kuiper 2003; Hurwitz 2006; Hurwitz 2007; ICRP 53, ICRP 80).

Tabla 2.11. Riesgo de cáncer durante la vida atribuible a exposición radioactiva*.

Tipo de cáncer	Edad al momento de la exposición (años)				
	10	20	40	60	80
Pulmón (hombre)	2,16	1,49	1,04	0,89	0,34
Pulmón (mujer)	5,4	3,46	2,40	2,01	0,77
Mama	7,12	4,29	1,41	0,31	0,04

*Número de casos cada 10.000 personas expuestas a una dosis única de 10 mGy (adaptado de BEIR VII Table 12D-1).

2.6.5.3. Exposición pulmonar

Se han llevado a cabo estudios similares para evaluar el riesgo de cáncer de pulmón secundario a la exposición radioactiva. La dosis que reciben los pulmones en un estudio de angioCT es similar a la exposición mamaria; sin embargo el riesgo de cáncer es menor que para la mama hasta la edad de 30 años, para luego ser mayor y progresivamente creciente en forma relativa (Tabla 2.11) [US National Academy of Sciences 2006]. En un estudio CP V/Q, la dosis al pulmón es de aproximadamente 7 a 14 mSv [ICRP 1998], mientras que en un procedimiento de angioCT convencional es de unos 10 mSv [Resten 2003], por lo cual la diferencia no es significativa entre ambas técnicas.

2.6.6. Otros temas relativos a la seguridad del paciente

2.6.6.1. Respecto al CP V/Q

Virtualmente no existen contraindicaciones para la realización de un estudio pulmonar de medicina nuclear. Se han reportado solamente cinco casos de muerte súbita luego de la inyección endovenosa de MAA antes de 1979, todos ellos asociados con hipertensión pulmonar severa o tromboembolismo masivo [Child 1975, Ohyanagi 1979]. Desde entonces, la

literatura no registra accidentes fatales relacionados con la técnica. Considerando el gran número de estudios realizados en el mundo entero y aún la información limitada a los casos publicados, puede decirse que el método no se asocia a un riesgo significativo de efectos adversos. Debe considerarse sin embargo que un paciente con insuficiencia respiratoria severa descompensada o hipertensión pulmonar límite podría representar una contraindicación relativa ya que el estudio de perfusión estaría excluyendo transitoriamente un porcentaje muy pequeño de unidades de intercambio gaseoso y aumentando aunque casi imperceptiblemente la resistencia vascular pulmonar. Se han descrito algunas reacciones individuales como respuesta inmune al producto inyectado, pero se trata de efectos leves y no se conoce su frecuencia de modo oficial. Con los procedimientos de ventilación (ya sea usando Technegas o aerosoles de DTPA) no se conocen efectos indeseados. La tasa general de reacciones adversas a los radiofármacos en general es muy baja, del orden de 2-3 casos por cada 100.000 estudios [Sampson 1993].

2.6.6.2. Respecto a la angioCT

2.6.6.2.1. Reacción alérgica al contraste

Los estudios de angioCT requieren la administración intravenosa de un contraste yodado. La mayoría de las instituciones utilizan actualmente medios de contraste no-iónico, monomérico y de baja osmolaridad, los cuales se asocian a un muy bajo riesgo de reacciones alérgicas o a nefrotoxicidad. Sin embargo, hasta un 3% de pacientes experimentan respuestas adversas al contraste aunque la mayoría de ellas suele ser de escasa entidad sin llegar a requerir tratamiento alguno. Se ha calculado en 0,04% la proporción de casos que pueden experimentar reacciones graves con riesgo vital, con una tasa de accidentes fatales de 1 en 170.000 [Bush 2009]. Los factores de riesgo para estas reacciones son: historia de alergia o de asma, edad mayor de 65 años y antecedentes de respuesta adversa a los medios de contraste. Si bien la medicación previa con corticoides y bloqueantes de los receptores H1 y H2 disminuyen la probabilidad de reacciones, no eliminan totalmente el riesgo [Carchietti 2009].

2.6.6.2.2. Insuficiencia renal

La nefropatía inducida por medios de contraste ocurre aproximadamente en 1 a 3% de los casos con agentes modernos [McCullough 1997, Barrett 2006]. Los factores de riesgo para esta complicación incluyen la edad >70, la preexistencia de patología renal, la diabetes, la concomitancia de medicación nefrotóxica, la hipertensión y la deshidratación. En general, no se recomienda la administración de medio de contraste en pacientes con valores de creatinina sérica por encima de 1,8 mg/mL (normal hasta 1 mg/mL aunque puede variar según el método empleado). El volumen de contraste inyectado también es un factor de importancia; el mismo ha sido reducido en los últimos protocolos de angioCT, pasando de 120-150 mL a solamente 70-80 mL; cuanto más rápido sea el equipo en realizar el estudio, menos volumen de contraste es necesario emplear. La mayoría de los casos de nefrotoxicidad se resuelven espontáneamente dentro de las dos semanas pero una minoría progresa a insuficiencia renal crónica requiriendo diálisis [McCullough 2006]. Mediante una adecuada hidratación es posible reducir el riesgo pero la existencia de disfunción renal previa llega a contraindicar el estudio.

Sin embargo, en general el riesgo de TEP no diagnosticado supera el de una complicación por medio de contraste.

2.6.7. El procedimiento diagnóstico de elección

Al considerar la dosis relativa entregada por ambos tipos de estudio, debemos tomar en cuenta el beneficio relativo de llegar a un diagnóstico en un paciente con sospecha de embolia pulmonar, lo cual ya se ha mencionado antes. Del punto de vista logístico y de accesibilidad, en general la angioCT se encuentra disponible las 24 horas en la mayoría de las instituciones, mientras que el CP SPECT V/Q sólo se puede realizar dentro de las horas de trabajo rutinario y a veces bajo la modalidad de guardia de retén, o sea el personal es llamado fuera de hora a propósito de la presentación de un caso. Por tanto, la facilidad de acceso muchas veces dicta la elección de una técnica. Otro aspecto es la experiencia con que cuenta el equipo médico en la interpretación de los resultados, la calidad del estudio y la confiabilidad del mismo. En centros con gran volumen de casos y con adecuada organización, un procedimiento SPECT V/Q completo puede realizarse en menos de una hora, típicamente en unos 30 minutos como nosotros proponemos y hemos demostrado mediante nuestro protocolo.

Los resultados indefinidos como suelen ocurrir en pacientes con patología pulmonar crónica u otras condiciones previas pueden disminuirse en centellografía V/Q con técnicas especiales de imágenes paramétricas como las descritas en esta tesis, que poseen el potencial de aumentar la especificidad; o bien enviando directamente ese tipo de pacientes a una modalidad alternativa como la angioCT. Sin duda, comenzar con la dosificación de dímeros D, seguido por el ultrasonido de miembros inferiores para detectar TVP representa una estrategia rápida y económica que sirve para excluir un porcentaje no despreciable de casos debido al alto valor predictivo negativo de esos exámenes. A continuación puede realizarse cualquiera de los métodos imagenológicos mencionados dependiendo de la disponibilidad de equipo, aunque definitivamente en mujeres jóvenes o en pacientes en que no está indicada la administración de contraste, el CP SPECT V/Q será el método de elección frente a la angioCT siempre que sea posible.

2.6.8. El caso especial de la paciente embarazada

El TEP agudo es una causa importante de mortalidad materna [Bourjeily 2010]. Las mujeres presentan un riesgo de TEP 4 a 5 veces mayor durante el embarazo y el periodo periparto respecto a cuando no están cursando un embarazo [James 2009]. Esto se debe a varios factores, entre ellos la estasis venosa de los miembros inferiores, la mayor distensibilidad y capacidad venosa por efecto hormonal, los niveles de coagulación más elevados y los períodos prolongados de reposo en cama [Paha 2009].

La estrategia imagenológica óptima para investigación de TEP en la mujer embarazada se mantiene en el campo de la controversia. Al igual que en todas las situaciones clínicas, el uso de radiaciones ionizantes en el embarazo parece haber experimentado también un crecimiento; en efecto, los autores de una investigación que incluyó una revisión de 10 años de exámenes radiológicos en embarazadas desde 1997 a 2006 reportan un incremento de 107% en su uso [Paha 2009]. El debate sobre este punto se focaliza sobre todo en el tema complejo

de la dosis fetal y materna. El tejido fetal en rápido crecimiento se considera especialmente vulnerable a los efectos de la radiación ionizante, por tanto la limitación de la dosis al feto ha sido prioritaria frente a la protección de la madre.

2.6.8.1. Dosis fetal

Tanto el CP V/Q como la angioCT causan exposición radioactiva a la madre y al feto, aunque debe hacerse notar que ambos procedimientos provocan una exposición fetal a niveles mucho más bajos que el umbral aceptado como crítico para el riesgo de malformaciones o déficit intelectual. En realidad, la verdadera preocupación se vincula a la posibilidad de inducción de cáncer [McCollough 2007]. La dosis absorbida para la angioCT en equipos helicoidales de un solo corte reportada en 2002 varía entre 0,0033 y 0,13 mGy, con incrementos en cada trimestre a medida que el feto aumenta de tamaño y se coloca próximo al tórax [Winer-Muram 2002].

Otros investigadores estimaron la dosis fetal mediante estudios con fantasmas usando una técnica convencional con equipo CT multidetector de 16 cortes y mostraron niveles de 0,24 a 0,66 mGy desde el momento de la concepción hasta los 3 meses de gestación [Hurwitz 2006]. Los parámetros técnicos fueron de relativamente alta exposición, con 140kVp y una corriente de tubo de 380 mA. Es razonable inferir que la dosis fetal aumenta a medida que el útero se agranda, especialmente en los últimos meses. Doshi et al [Doshi 2008] en un modelo de tercer trimestre estimaron una dosis fetal de 0,06 a 0,23 mGy, donde el amplio rango refleja una gran variedad de equipos y protocolos técnicos, aunque usando siempre estrategias de reducción de dosis lo que explica los menores valores respecto a los de Hurwitz et al. Las estrategias mencionadas incluyeron la modulación de miliamperaje (reducción de 10% de la dosis), el blindaje del abdomen con plomo (35%) y la restricción del examen no incluyendo las bases ni los vértices pulmonares (55%) (Tabla 2.12).

Tabla 2.12. Estimación de la exposición fetal en angioCT (mGy).

	AngioCT (un corte)	AngioCT (16 cortes)
Precoz	ND	0,24-0,47
Primer trimestre	0,003-0,020	0,61-0,66
Segundo trimestre	0,008-0,077	ND
Tercer trimestre	0,051-0,131	0,06-0,23

Precoz = gestación reciente; ND = no disponible (Winer-Muram HT 2002, Hurwitz 2006, Doshi 2008).

El rango estimado de dosis fetal para la centellografía V/Q varía según el protocolo, el agente de ventilación utilizado y la dosis de MAA inyectada. Asumiendo una dosis de 100 MBq de MAA, la exposición fetal es de aproximadamente 0,35 mGy al inicio de la gestación, 0,48 mGy en el primer trimestre, 0,55 mGy en el segundo y 0,46 en el tercero [Russell 1997], lo cual se resume en la Tabla 2.6. Es evidente que también existe todo un rango de exposición fetal para la angioCT dependiendo del tipo de instrumento utilizado, los factores técnicos y la etapa

de la gestación. Como aparece en la Tabla 2.6, la evidencia actual sugiere la existencia de una dosimetría fetal comparable entre la centellografía V/Q y la angioCT usando tecnología moderna con protocolos estándar, sin embargo el riesgo adicional de cáncer infantil se estima en 1/17.000 por mGy y ambas modalidades se asocian con un riesgo que se sitúa en menos de la mitad del mencionado. Este riesgo podría considerarse insignificante comparado con el riesgo fetal derivado de la propia gestación. No obstante, ambas técnicas pueden ser modificadas para lograr una dosimetría aún más reducida. El protocolo que proponemos para CP SPECT V/Q si bien no cuenta con un modelo dosimétrico aún validado, sin duda tiende a optimizar la relación riesgo/beneficio también durante la gestación, especialmente mediante el uso de Technegas como agente de ventilación.

En el embarazo, el estudio centellográfico generalmente se realiza empleando la mitad de la dosis habitual del radiofármaco para la perfusión, y el estudio de ventilación no se realiza a menos que sea estrictamente necesario. Debe notarse sin embargo que para el Technegas la dosis fetal es menor que usando aerosoles de ^{99m}Tc-DTPA ya que éstos se absorben a la sangre y se excretan por vía urinaria. Omitir el estudio de ventilación puede ser contraproducente a menos que la perfusión sea totalmente normal, ya que si ello deriva en dudas diagnósticas la paciente es a menudo sometida a un estudio angioCT adicional para aclarar los hallazgos centellográficos. La utilización de Technegas se asocia con una exposición adicional mínima (tabla 2.13) y puede ayudar en la interpretación de manera significativa.

Tabla 2.13. Dosis absorbida (mGy) por la madre y el feto en angioCT y CP V/Q*.

	AngioCT 16 cortes	Ventilación ¹³³ Xe (800MBq)	Ventilación ^{99m} Tc-DTPA (20MBq)	Ventilación Technegas (20MBq)	Perfusión ^{99m} Tc-MAA (100MBq)
Mama	10-20	0,09	0,04	0,13	0,6
Pulmón	10	0,89	0,3	2,2	6,7
Feto precoz	0,24-0,47	0,18	0,12	0,008	0,35
Feto 1T	0,61-0,66	0,021	0,09	0,010	0,48
Feto 2T	ND	0,015	0,05	0,010	0,55
Feto 3T	0,06-0,23	0,012	0,06	0,012	0,46

Feto precoz = gestación reciente; 1T = primer trimestre; 2T = segundo trimestre; 3T = tercer trimestre.

*Calculada con datos de MIRDose y biocinéticos del ICRP 80 usando el modelo de embarazo (Russell 1997, ICRP Publications 53 & 80, Stabin 1998).

2.6.8.2. Dosis materna

Tanto las consideraciones dosimétricas a la glándula mamaria como al feto hacen que se deba tomar especial precaución al estudiar una mujer embarazada con sospecha de TEP y puede de hecho influir en la decisión del tipo de modalidad a utilizar. La mama es un órgano especialmente radiosensible durante el embarazo debido a la actividad glandular incrementada que induce la carga hormonal y como ya hemos señalado, se acepta que las

mujeres jóvenes se encuentran más expuestas al riesgo de cáncer de mama inducido por radiación. Como también se ha mencionado, la dosis mamaria en un estudio de angioCT se estima en el rango de 10 a 70 mSv dependiendo del tamaño de la glándula y la técnica utilizada [Hurwitz 2006, Parker 2005, Hurwitz 2009]. Comparativamente, la dosis de un estudio SPECT V/Q es mucho menor y se sitúa en 1,5 mSv [ICRP 1998]. La dosis al pulmón y la mama derivada de angioCT puede reducirse entre 20% y 40% utilizando blindajes protectores de bismuto, por lo cual son altamente recomendables [Hurwitz 2009] pero aún así, la dosis mamaria es alta comparada con el SPECT V/Q.

La estimación de riesgo de cáncer mamario es variable según las publicaciones. Una estimación basada en mujeres jóvenes expuestas a la bomba en Japón citada con frecuencia en la literatura [Land 1993], informa un riesgo relativo de cáncer precoz (antes de los 35 años) de 14,6/Sv, equivalente a un ERR de 13,6/Sv. El BEIR VII ha estimado que el riesgo de desarrollar cáncer derivado de una exposición de 20 mGy es de aproximadamente un caso en 1200 a los 20 años, 1/2000 a los 30 y 1/3500 a los 40. Estas cifras no son muy elevadas tomando en cuenta la frecuencia natural de aparición de cáncer mamario en el hemisferio occidental, que es de aproximadamente 1 caso por cada 10 mujeres. Por ejemplo, en el Uruguay una de cada ocho mujeres desarrolla la enfermedad; cada año se detectan 1.800 nuevos casos y mueren 650 pacientes por esa causa, según cifras oficiales aportadas por la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer. El país ocupa el primer puesto de América Latina en incidencia de cáncer de mama y se ubica cuarto en el ranking mundial. Aunque no existen estudios acerca de la influencia de las radiaciones como factor de riesgo en nuestro país, extrapolando datos puede estimarse como escasa, aunque significativamente mayor que el riesgo estimado para el feto cuando se trata de embarazadas. Otros investigadores estudiaron un grupo de mujeres tratadas con radioterapia por linfoma de Hodgkin y encontraron que la prevalencia de cáncer de mama fue 7 veces mayor en quienes cursaban un embarazo, lo que sugiere que el riesgo durante la gestación es mucho mayor que el calculado por BEIR VII para las mujeres no gestantes [Chen 2004].

En todo caso, al someter a una paciente a un estudio con radiaciones ionizantes se plantean cuestiones filosóficas y morales que deben ser discutidas cuidadosamente con los implicados, balanceando los riesgos y proporcionando la debida información. Muchas mujeres elegirían incrementar su propio riesgo frente al de su futuro hijo, pero cualquier tipo de enfermedad grave representa una situación de gran estrés ya sea para la madre cuando enferma su hijo o para éste cuando está en riesgo la vida de su madre. Curiosamente, el tema de la protección radiológica de la unidad madre-hijo no es tratado con la necesaria frecuencia o profundidad en la literatura, ni parece estar presente en la legislación moderna; solamente existen leyes que protegen a las mujeres profesionalmente expuestas.

2.6.8.3. Consideraciones técnicas en la paciente embarazada

Algunos factores vinculados al embarazo, como por ejemplo el estado hiperdinámico circulatorio y la hemodilución pueden afectar el grado de opacificación vascular causado por el contraste, necesario para evaluar la circulación pulmonar mediante angioCT. La limitada expansión pulmonar y la dificultad para contener la respiración debido a la compresión del diafragma por el útero grávido también pueden influir en la calidad técnica del estudio.

Recientemente se ha reportado una incidencia de 27,5% de procedimientos subóptimos de angioCT en embarazadas, comparado con 7,5% en pacientes no embarazadas [U-King-Im 2008].

En la mujer embarazada existe alta probabilidad de que un estudio SPECT V/Q sea normal aún con sospecha de TEP, y la probabilidad de un estudio francamente positivo es baja (74% vs. 2%). Comparado con la población general en el mismo escenario clínico, el porcentaje de estudios dudosos o no diagnósticos es menor probablemente a su edad promedio más baja y a menor incidencia de comorbilidades, pero aún así llega a un 24% [Chan 2002]. Sin embargo, estos datos se basan en estudios planares y no se cuenta con datos sobre la exactitud diagnóstica del SPECT. Es de esperar sin embargo, al menos extrapolando datos de otras publicaciones usando SPECT, que el número de resultados indeterminados en esta población se reduzca significativamente aplicando la técnica propuesta, lo cual se traduciría en menor necesidad de otros estudios con radiaciones ionizantes y una mayor tasa de diagnósticos correctos. Otros autores reportan un análisis de 304 pacientes embarazadas con sospecha de TEP de las cuales 108 fueron sometidas a angioCT (de 4 y 16 cortes) y 196 a centellograma V/Q planar usando ¹³³Xe para ventilación [Cahill 2009]. Estos autores encontraron una mayor tasa de estudios no diagnósticos para la angioCT (17% vs. 13%), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Por tanto, aplicando protocolos con las características propuestas en este trabajo de tesis, en principio la diferencia debería ser más favorable aún para el SPECT V/Q, aunque en nuestra población no existieron casos de pacientes gestantes como para analizar su potencial impacto.

2.6.8.4. Riesgos de la angioCT en el embarazo no relacionados a la radiación

El principal riesgo no radiológico para el feto es el compromiso circulatorio en caso de que la madre experimente una reacción anafiláctica al medio de contraste. De hecho, este riesgo es muy bajo y se sitúa en el rango de 1 en 2.500 a 1 en 170.000 [Bush 2009]. Es de hacer notar además que este riesgo es mucho menor que el derivado de un TEP no diagnosticado y por tanto no tratado. No existe evidencia de malformaciones fetales debidas a la administración de contraste; sin embargo existe la posibilidad, al menos teórica, de un hipotiroidismo neonatal por exposición a contrastes iodados durante la vida intrauterina [Dembinski 2000], por lo cual se recomienda verificar la función tiroidea del recién nacido durante la primera semana de vida si no existieran programas de tamizaje de hipotiroidismo neonatal en el lugar.

2.6.8.5. Conclusiones

Los riesgos asociados a estudios imagenológicos durante el embarazo deben ser considerados en perspectiva riesgo/beneficio. La embolia pulmonar es una condición grave con alta morbi-mortalidad, tanto para la madre como para el feto. Puede ser difícil de identificar, y los beneficios de un diagnóstico exacto seguido de un tratamiento eficaz son elevados mientras que los riesgos potenciales de la radiación por los estudios de imagen son, en comparación, relativamente pequeños.

El principio ALARA respalda el uso prioritario de técnicas que no emplean radiaciones ionizantes o de baja exposición como primera línea de investigación en todas las condiciones clínicas. Sin embargo, en el caso del TEP la mayoría de los pacientes requiere ser sometido a un procedimiento imagenológico de valor diagnóstico comprobado como son la angioCT o el SPECT V/Q; ambos estudios son seguros y efectivos cuando están apropiadamente indicados. La literatura indica que la dosis fetal es baja con cualquiera de ambas modalidades, al punto de no representar un tema de preocupación significativa especialmente si se compara con el riesgo de que el TEP pase inadvertido y no sea tratado. Sin embargo, la dosis a la glándula mamaria permanece mucho más alta para la angioCT que para el SPECT V/Q, aún utilizando técnicas actuales de limitación dosimétrica. El riesgo para la madre, entonces, es real especialmente considerando la radiosensibilidad mamaria durante el embarazo. Además, la tasa de resultados indeterminados de la angioCT se ve aumentada en esta situación, por lo cual el SPECT V/Q debe considerarse como primera línea de investigación imagenológica cuando se sospecha TEP en una mujer embarazada, especialmente si la radiografía de tórax es normal excluyendo patología pulmonar previa [Russell 1997].

Metodología

3.1. El fantoma virtual NCAT

A fin de evaluar la factibilidad técnica y proceder a la validación preliminar del método, se utilizó primeramente un fantoma virtual 3D NCAT para simular estudios clínicos de SPECT pulmonar 'normales' y 'patológicos' y en segundo lugar fue utilizado el fantoma virtual 4D NCAT [Segars 1999, Segars 2001a, Segars 2001b].

Gran parte de la investigación actual en imagenología médica se basa en fantasmas generados por computadora y técnicas de simulación que permiten modelar distintas situaciones anatómicas y fisiológicas a fin de analizar objetivamente el desempeño de nuevos métodos. El fantoma NCAT representa una de estas nuevas herramientas que se utiliza ampliamente para caracterizar, evaluar y optimizar sistemas de imagenología médica, y se ha transformado en un complemento importante de los planteos teóricos y los métodos experimentales (figuras 3.1 y 3.2).

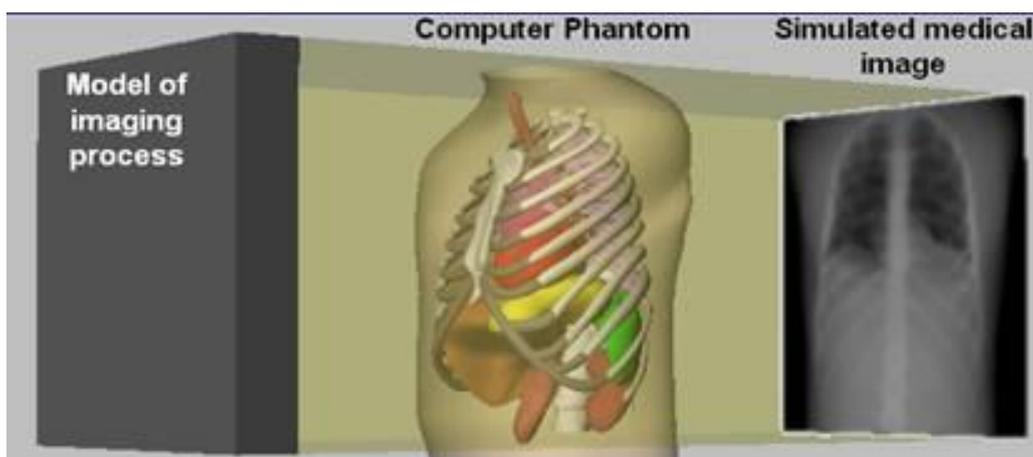


Figura 3.1: Simulación de imagenología médica basada en métodos computacionales (tomada de <http://www.bme.unc.edu/~wsegars/>)

La ventaja fundamental de utilizar fantasmas virtuales es que las variables anatómicas y funcionales son conocidas con exactitud dado que son generadas por el operador, proporcionando una referencia contra la cual comparar diversas técnicas de reconstrucción y procesamiento de imágenes. Es posible introducir una gran cantidad de variables cuya combinación simule todas las situaciones clínicas posibles, algo impensable con sujetos voluntarios o pacientes, y aún con fantasmas físicos. Las simulaciones incluyen diferentes condiciones de imagen en procedimientos radiológicos y de medicina nuclear. El método es particularmente útil para la investigación de imágenes obtenidas mediante CT, SPECT y PET. Para cada procedimiento de imágenes se pueden simular diferentes condiciones mediante el modelado de la resolución, la radiación dispersa, la atenuación, efecto del volumen parcial, movimiento del paciente, etc.

El fantoma 4D NCAT (figura 3.2) fue desarrollado originalmente por Paul Segars [Segars 1999, Segars 2001a, Segars 2001b], a fin de proporcionar un modelo realista y flexible de la anatomía y la fisiología humanas, para su uso en investigación en medicina nuclear, específicamente en SPECT y PET. Se utilizaron para su desarrollo superficies no uniformes (NURBS, acrónimo inglés de la expresión 'Non Uniform Rational B-Splines'), modelo matemático muy empleado en computación gráfica para generar y representar curvas y superficies a fin de reproducir la morfología de los órganos en el fantoma NCAT basándose en el conjunto de datos de CT del *Three-dimensional Visible Human Project* (Ackerman, 1998). Las superficies NURBS pueden ser alteradas fácilmente para modelar las variaciones anatómicas y el movimiento del paciente. El fantoma NCAT se amplió a cuatro dimensiones para modelar los procesos fisiológicos dinámicos tales como los movimientos cardíacos y respiratorios utilizando respectivamente datos de MRI 4D y datos de CT 4D gatillando el ciclo respiratorio; ambos conjuntos de datos fueron adquiridos de pacientes voluntarios normales. Con su base en datos humanos y la flexibilidad inherente de las NURBS, el resultado es un fantoma generado por computadora que se parece mucho a las estructuras anatómicas y los movimientos cardíaco y respiratorio de un humano normal.

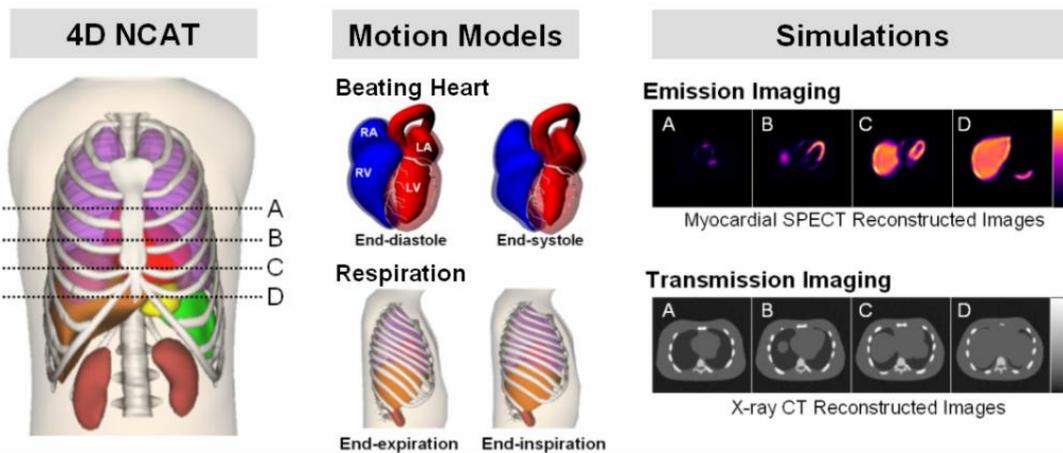


Figura 3.2: Izquierda: vista anterior del fantoma original 4D NCAT. Centro: Modelos de movimiento cardíaco y respiratorio del fantoma NCAT. Derecha: Simulaciones de emisión y transmisión realizadas con el fantoma (tomada de <http://www.bme.unc.edu/~wsegars/>).

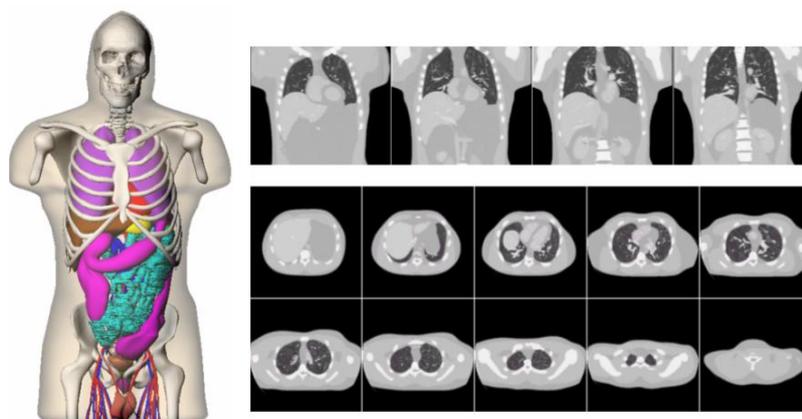
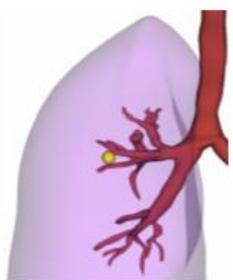


Figura 3.3: Izquierda: Extensión de la anatomía del fantoma 4D NCAT. Derecha: Simulación de imágenes de CT de tórax del fantoma 4D NCAT. Se muestran los cortes reconstruidos, coronales (fila superior) y transaxiales (2 filas inferiores) (tomada de <http://www.bme.unc.edu/~wsegars/>).

El software del NCAT consiste en programas individuales que corren desde la línea de comandos. En esta investigación fueron utilizadas las siguientes rutinas:

dncat_bin: Es el programa principal del fantoma. Dado un archivo de parámetros, este programa produce un fantoma voxelizado almacenado como archivos binarios crudos sin *header*. Los valores en cada voxel de la imagen del fantoma son números de 4 bytes de punto flotante (Little Endian). Se generan archivos con extensión *_act* que son los fantomas de actividad y con extensión *_atn* que son fantomas de coeficientes de atenuación. El archivo general de parámetros contiene numerosas opciones para definir los fantomas producidos por el programa, incluyendo el tamaño de voxel, movimiento del paciente, variaciones en la anatomía, proporción de captación del radionucleido en los fantomas de actividad, energía de los fotones para definir los coeficientes de atenuación, etc.



NCAT lung with spherical lesion

Figura 3.4: Simulación de la anatomía pulmonar a la que se adicionó una pequeña lesión esférica (tomada de <http://www.bme.unc.edu/~wsegars/>).

resp_lesn_bin: Este programa se utilizó para modelar lesiones esféricas en los pulmones como se muestra en la figura precedente. Produce fantomas voxelizados con variables de actividad o atenuación solamente referidas a la lesión. Las lesiones son modeladas como esferas simples, siendo posible definir el tamaño, localización y captación de las mismas.

Para representar las imágenes binarias crudas del fantoma se necesita un visualizador de imágenes. Durante el transcurso de esta investigación se han realizado un gran número de simulaciones (algunos ejemplos se muestran en las figuras 3.5, 3.6 y 3.7) para las distintas situaciones que se fueron explorando y que se irán discutiendo en el transcurso de esta tesis. En muchos casos se utilizó el programa *ImageJ* (*Image Processing and Analysis in Java*, <http://rsbweb.nih.gov/ij/>) para la visualización y/o cuantificación de las imágenes y en otros se utilizaron rutinas propias desarrolladas en lenguaje IDL (Interactive Data Language, Boulder, CO, USA).

Las distintas simulaciones realizadas con el fantoma NCAT se irán describiendo en los capítulos correspondientes.

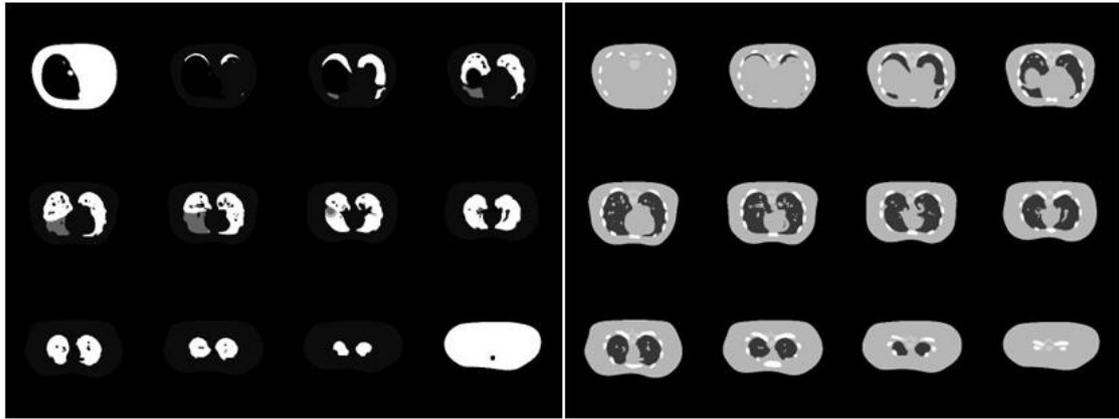


Figura 3.5: Simulación de pulmón generada con el fantoma NCAT. Izquierda: imágenes de la distribución de actividad en el fantoma. Derecha: mapa de atenuación correspondiente a la imagen de la izquierda.

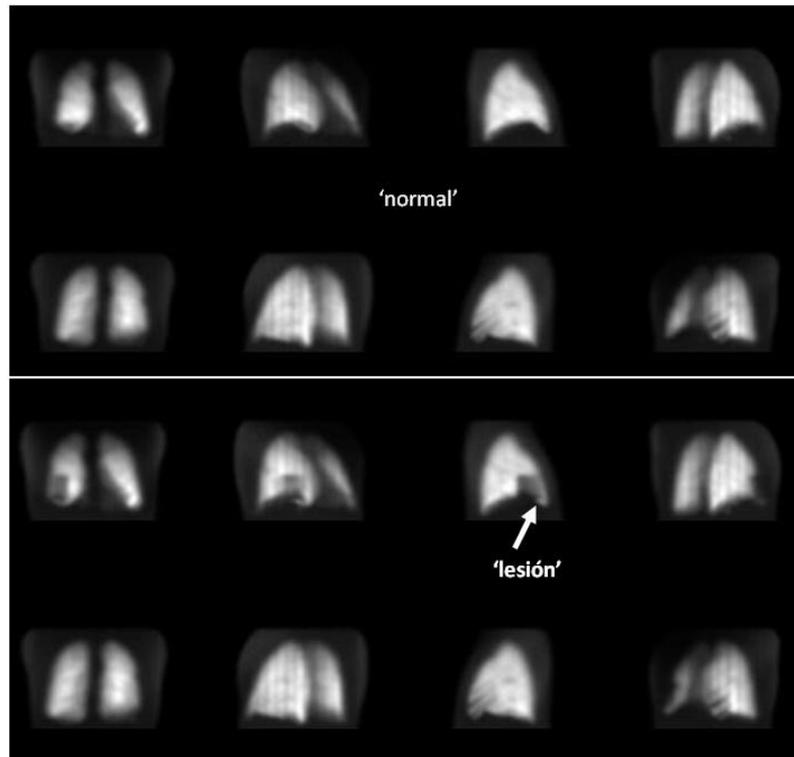


Figura 3.6: Proyecciones 'crudas' de pulmón generadas a partir de la simulación que se muestra en la imagen previa. Las imágenes superiores representan una distribución 'normal' mientras que a las imágenes inferiores se les incorporó un defecto o 'lesión'.

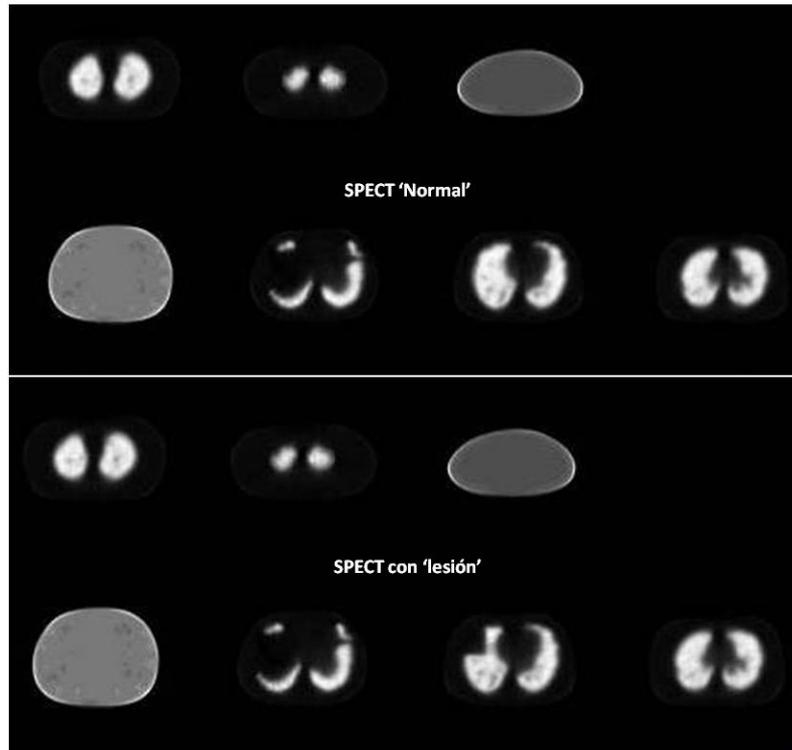


Figura 3.7: Cortes transversales del estudio SPECT reconstruido, correspondiente a las proyecciones mostradas en la imagen anterior.

3.2. Simulación Montecarlo

Con el nombre de métodos Monte Carlo (MC) se agrupan un conjunto de técnicas matemáticas que tienen en común la utilización de números generados aleatoriamente para el cálculo de magnitudes. El método MC es una técnica no determinística o estadística numérica, usada para aproximar expresiones matemáticas complejas y costosas de evaluar con exactitud. El método se llamó así en referencia al Casino de Montecarlo (Principado de Mónaco) por ser 'la capital del juego de azar', al ser la ruleta un generador simple de números aleatorios. El nombre y el desarrollo sistemático de los métodos MC datan aproximadamente de 1944 y se mejoraron enormemente con el desarrollo de la computadora.

El uso de los métodos MC como herramienta de investigación, proviene del trabajo realizado en el desarrollo de la bomba atómica durante la Segunda Guerra Mundial en el Laboratorio Nacional de Los Álamos en EE.UU. La invención del método MC se asigna a Stanislaw Ulam y a John von Neumann, quienes se referían a su trabajo con ese nombre clave. Este trabajo trataba la simulación de problemas probabilísticos concernientes a la difusión de neutrones en el material de fisión; esta difusión posee un comportamiento predominantemente aleatorio. En la actualidad, el método MC es parte fundamental de los algoritmos para la generación de imágenes 3D.

El método MC proporciona soluciones aproximadas a una gran variedad de problemas matemáticos, posibilitando la realización de experimentos con muestreos de números pseudo-aleatorios en una computadora. El método es aplicable a cualquier tipo de problema, ya sea estocástico o determinístico cuyo comportamiento global se pueda modelar mediante una función de distribución de probabilidad. Debido a la naturaleza estocástica de la emisión

radioactiva, de la interacción y de los procesos de detección, las técnicas de imagen de medicina nuclear como el PET y el SPECT pueden ser modelados mediante simulaciones.

En los procesos de interacción de la radiación con la materia existe una gran cantidad de variables que definen el recorrido de una partícula. El trayecto que recorre una partícula antes de interactuar puede ser tratado de manera estadística con un conocimiento previo de las secciones eficaces de interacción de la partícula con el medio que atraviesa. Una vez decidido el punto de interacción, se debe escoger el tipo de interacción que ocurrirá [Crespo 2008]. Para realizar las distintas simulaciones hay disponibles códigos MC generales (diseñados para un amplio rango de aplicaciones) y códigos MC específicos (diseñados para aplicaciones concretas, como puede ser de sistemas PET o SPECT).

La utilidad de un programa MC en medicina nuclear consiste en la posibilidad de estudiar en detalle las razones por las cuales las imágenes se degradan. En el caso de los sistemas de imagen de medicina nuclear, la simulación MC es una herramienta muy importante que puede ser utilizada para las siguientes finalidades: diseñar y seleccionar detectores y colimadores (características del cristal, del colimador o de la geometría del detector), modelar la respuesta del sistema colimador/detector (PSF), estudiar el efecto de los procesos físicos que degradan la imagen (como la radiación dispersa, la atenuación, la PSF y la no colinearidad), desarrollar y evaluar métodos de corrección de scatter, y diseñar y evaluar protocolos de cuantificación.

Para nuestra investigación utilizamos el código de simulación MC SIMIND [Ljungberg 1998]. Este código describe una gammacámara SPECT estándar y puede modificarse fácilmente para casi cualquier tipo de cálculo o medición encontrado en imágenes de SPECT. El código está escrito en FORTRAN-90 e incluye versiones para los sistemas Linux(86), Mac con Unix, y Windows (x86).



Figura 3.8: Serie de simulaciones MC efectuadas con el código SIMIND. La primera imagen corresponde a una situación en la que no hubo movimiento del paciente y la cámara tiene una resolución perfecta. La segunda imagen incluye movimientos del paciente (respiración y latidos del corazón). La tercera es una imagen con una resolución habitual de un sistema SPECT para los movimientos del paciente. Las dos imágenes siguientes muestran degradación debido a la atenuación de los fotones (cuarta imagen) y debido a la atenuación y contribución de la radiación dispersa (quinta imagen). En la última imagen se añadió además un nivel realista de ruido (tomado del manual de usuario de SIMIND).

El sistema SIMIND contiene dos programas principales, llamados CHANGE y SIMIND. El programa CHANGE proporciona una forma de definir el sistema a ser simulado y de escribir los datos a archivos externos. La simulación MC es realizada por el programa SIMIND, que lee los archivos de entrada creados por el CHANGE y presenta los resultados en la pantalla o en ficheros de datos. De esta manera, pueden ser preparados varios ficheros de entrada y cargados en un archivo de comandos para el envío a una cola (*batch queue*). Esta es una manera muy conveniente de trabajar, dado que por defecto, las simulaciones MC consumen gran cantidad de tiempo.

Otra ventaja que ofrece el programa SIMIND es la posibilidad de proporcionar como datos de entrada los mapas de actividad y atenuación creados por el NCAT; el programa contiene rutinas que facilitan la entrada de tales datos. Esta opción fue la que utilizamos en nuestra investigación: se generaron dos juegos de imágenes con el NCAT, un estudio 'normal', que simula la ventilación y un estudio 'anormal' que simula la perfusión patológica. Al estudio de ventilación se le colocaron 100 cts por pixel en los pulmones, mientras que a la perfusión se le asignaron 300 cts por pixel, agregándose una lesión en el pulmón derecho con una concentración de actividad de 60 cts por pixel.

Los datos generados con el NCAT fueron ingresados al programa CHANGE, donde se definieron las condiciones de la simulación. Se utilizaron los datos correspondientes a una gammacámara SPECT estándar en cuanto a las características del sistema (cristal, colimador, geometría del detector y respuesta del sistema colimador/detector - PSF) a fin de estudiar el efecto del 'scatter' o radiación dispersa. En tal sentido, se realizaron 2 simulaciones (que se repitieron para la ventilación y la perfusión completando un total de 4 simulaciones), una incluyendo radiación dispersa y otra sin incluir esta variable en el modelo. El efecto de la atenuación fue incluido en las dos situaciones; las condiciones de las imágenes generadas coinciden con las dos últimas representadas en la figura 3.8.

El objetivo de esta simulación fue calcular los niveles de umbral (*threshold*) para segmentar los pulmones y las lesiones en los estudios clínicos en presencia de radiación dispersa y determinar cómo se comparan con una situación ideal sin presencia de *scatter*. Partiendo de datos simulados en los que conocíamos los volúmenes pulmonares y de la lesión incluida, obtuvimos los valores de umbral requeridos para calcular esos volúmenes con la mayor exactitud posible, utilizando el mismo método descrito en la sección 4.9 para detectar TEP en estudios clínicos.

El cálculo de los umbrales se realizó en forma interactiva con un programa desarrollado para este propósito en lenguaje IDL (*pe_montecarlo.pro*).

3.2.1. Datos simulados en el fantoma NCAT

VPD = 1533,03 ml

VPI = 1317,26 ml

VPT = PD + PI = 2850,29 ml

VL = 39,58 ml

Volumen del voxel = (ancho del pixel)² x espesor del corte = 0,442² x 0,442 = **0,086 ml**

VPT en voxels = 2850,29 ml / 0,086 ml = 33143 voxels

VL en voxels = 39,58 ml / 0,086 ml = 460 voxels

% VL = 33143 / 460 = 1,39% del VPT

VPD = volumen pulmón derecho; VPI = volumen pulmón izquierdo; VPT = Volumen pulmonar total; VL = volumen de la lesión.

3.2.2. Cálculo del umbral sin radiación dispersa

El umbral (*threshold*) fue calculado en relación al pixel con máximas cuentas (al igual que para los estudios clínicos – sección 4.9).

$$VP = (\text{máximo de VP} * 0,098) = 33131 \text{ voxels}$$

$$VL = (\text{máximo de L} * 0,39) = 460 \text{ voxels}$$

El valor de umbral (calculado en relación al máximo) que dio por resultado un volumen más semejante al real fue 0,098 y 0,39 para segmentar los pulmones y la lesión respectivamente, en una situación en la cual no se incluyó radiación dispersa al modelo. El VL en relación al VPT calculado fue de 1,39% (figura 3.9).

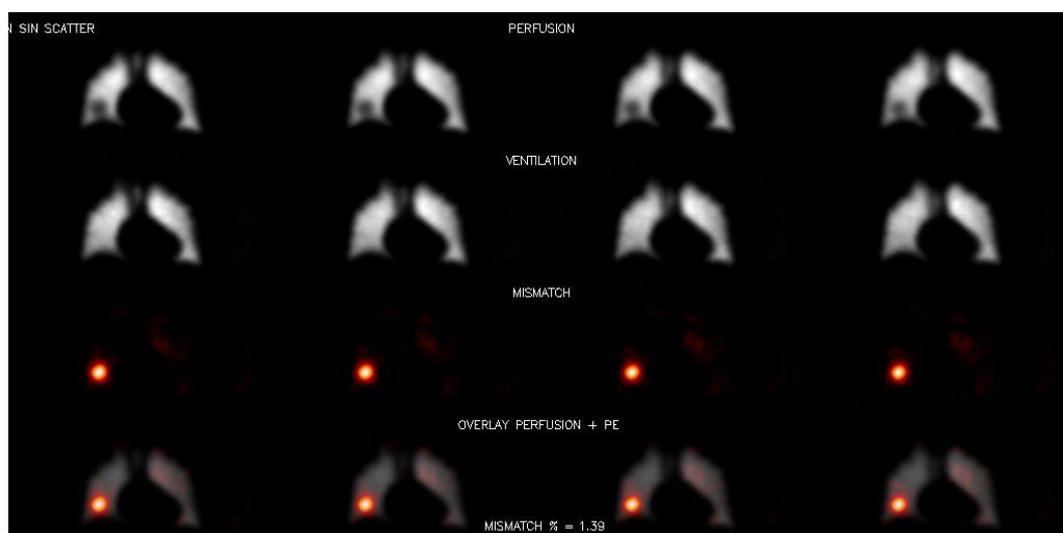


Figura 3.9: Simulación MC de pulmón efectuada con SIMIND utilizando las imágenes generadas con el fantoma NCAT, sin incluir radiación dispersa en el modelo. Se presentan cortes coronales. Primera fila: estudio de perfusión que muestra un defecto circular basal derecho. Segunda fila: imágenes normales de ventilación. Tercera fila: identificación del defecto mediante técnica de sustracción con el nivel de umbral calculado para esta situación. Cuarta fila: fusión de la imagen de perfusión con el defecto. Se reporta el defecto encontrado en relación al volumen pulmonar ($VPT / VL * 100$), indicando un valor de 'mismatch' de 1,39%, coincidente con el volumen real del defecto.

3.2.3. Cálculo de umbral con radiación dispersa

$$VP = (\text{máximo de VP} * 0,15) = 33401 \text{ voxels}$$

$$VL = (\text{máximo de L} * 0,36) = 466 \text{ voxels}$$

El valor de umbral (calculado en relación al máximo) que nos dio por resultado un volumen más similar al real fue 0,15 y 0,36 para segmentar los pulmones y la lesión respectivamente, en la situación en la cual se incluyó radiación dispersa al modelo. El VL en relación al VPT calculado fue de 1,40% (figura 3.10).

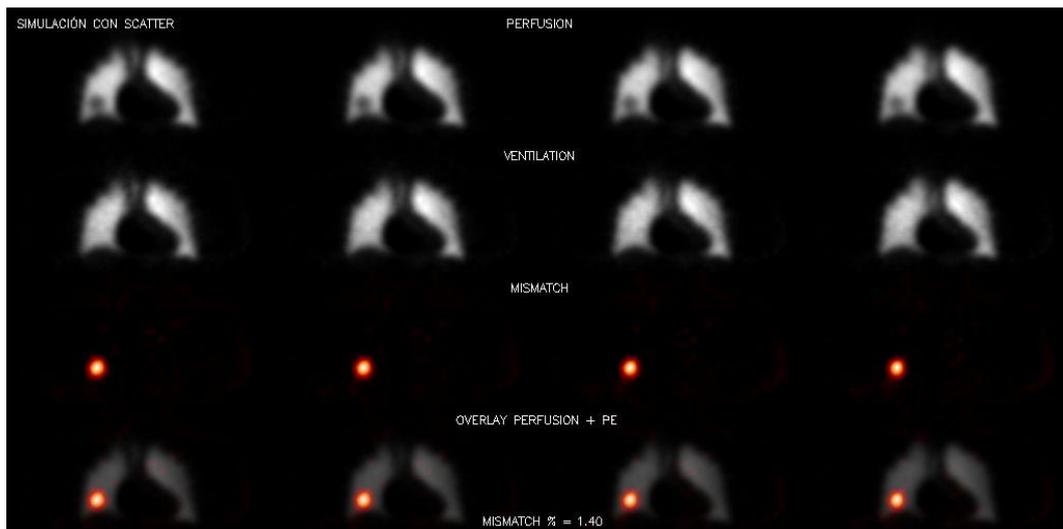


Figura 3.10: Igual que la imagen anterior, pero en este caso en la simulación MC se incluyó radiación dispersa. La inclusión de scatter causa menor contraste en el 'defecto' (imágenes superiores).

En esta situación, la diferencia de valores de umbral requeridos para el cálculo correcto de los volúmenes fue mayor para la detección de los contornos pulmonares y menor para la segmentación de la lesión comparado con la situación en que no se incluyó *scatter* en el modelo. Esto tiene sentido si pensamos que, en presencia de radiación dispersa, habrá un aumento de las cuentas de fondo (*background*) lo que obliga a escoger un valor de umbral más alto para separar el órgano de interés del fondo. Por el contrario en el caso de la lesión, al tratarse de un área más 'fría' que el pulmón normal (20% de las cuentas incluidas en pulmón), habrá cuentas de fondo que 'se incluyen' en la lesión disminuyendo el contraste, lo que requerirá un valor de umbral menor para poder detectar toda el área patológica.

Estos valores de umbral calculados (0,15 para pulmón y 0,36 para la lesión) son los que se utilizaron en los estudios clínicos para la segmentación de pulmones y las áreas de TEP respectivamente (sección 4.9).

3.3. Plantilla anatómica (PA)

El co-registro de los datos de imágenes médicas con una plantilla anatómica estándar de los órganos de interés o '*template*' es una técnica diagnóstica de gran alcance. La investigación del TEP mediante centellografía requiere un modelo de la arquitectura interna de los segmentos en el pulmón. La utilización de un modelo tridimensional permite la identificación de los segmentos en los estudios SPECT y facilita la interpretación [Magnussen 1998]. Mientras que en el pasado el conocimiento de las proyecciones de superficie de la anatomía segmentaria de los pulmones ha sido adecuado para la investigación centellográfica del TEP, al disponer de una mayor sofisticación de las imágenes existe la necesidad de modelos tridimensionales de la disposición de los segmentos.

La plantilla anatómica utilizada en esta investigación fue desarrollada por J. Fleming de la Universidad de Southampton, Reino Unido [Fleming 2002] consistiendo en la definición de un modelo pulmonar segmentario. Este modelo fue generado en base a la anatomía pulmonar de un sujeto masculino promedio con función respiratoria normal y un volumen pulmonar

cercano a la media de acuerdo a la capacidad funcional residual. Fueron segmentadas imágenes de RMN del tórax del sujeto para obtener el contorno de pulmón y luego se le asignó un valor a cada voxel, en función del segmento de pulmón al cual pertenecía (existen diez segmentos en cada pulmón). Esto se logró mediante la digitalización de fotografías de una muestra de las vías respiratorias, en la que los diferentes segmentos se denotaban por diferentes colores, y registrando luego estos segmentos a los contornos pulmonares del modelo estándar (figura 3.11). La técnica fue validada con datos simulados [Fleming 2002], habiéndose utilizado posteriormente en estudios clínicos para la evaluación de la distribución segmentaria de aerosoles inhalados en imágenes de PET y SPECT [Fleming 1996, Fleming 2000] y en imágenes simuladas de ventilación / perfusión pulmonar en un proceso de auditoría realizado en el Reino Unido para investigar la confiabilidad del software utilizado para determinar la función pulmonar [Fleming 2004].

El modelo no intenta representar todas las posibles variaciones en la anatomía segmentaria de los pulmones. Por el contrario, desafortunadamente, el modelo actual no representa ni todas las variaciones posibles en la anatomía segmentaria ni las variaciones en el tamaño y la forma del tórax humano, ni tampoco las variaciones que se presentan como resultado de diferentes estados patológicos (como la hiperinsuflación por enfisema o el desplazamiento del volumen pulmonar por cardiomegalia). A pesar de estas limitaciones conocidas, creemos que el modelo puede ser de utilidad en la interpretación objetiva de las imágenes centellográficas ayudando a definir los patrones de los distintos segmentos en presencia de defectos de perfusión.

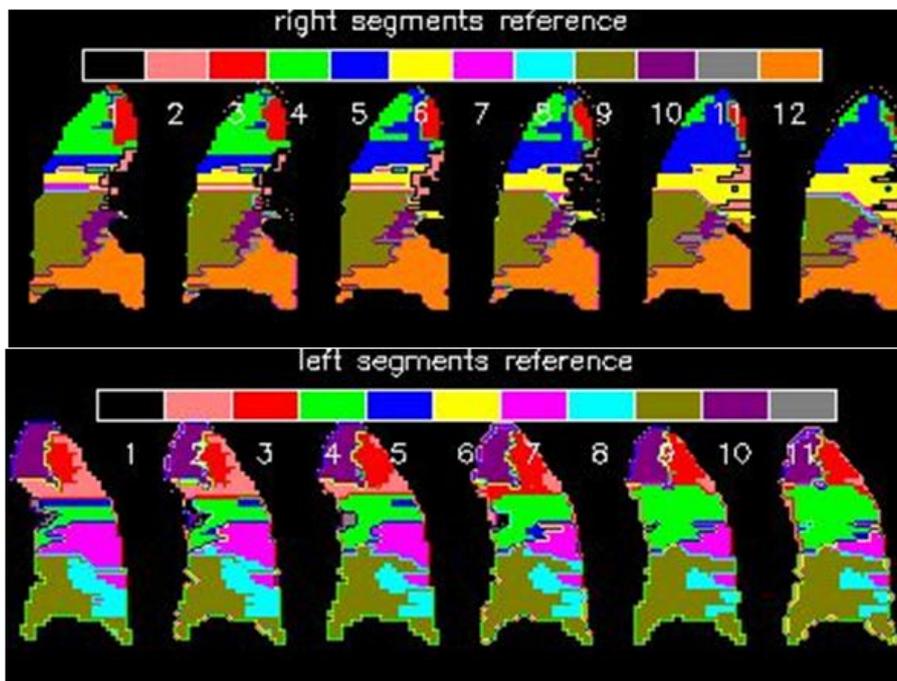


Figura 3.11: Cortes coronales de la plantilla anatómica de Fleming utilizada en la investigación. Arriba pulmón derecho, abajo pulmón izquierdo. Se muestra la escala de color utilizada para identificar cada uno de los segmentos.

Otros autores [Magnussen 1998] han desarrollado un modelo segmentario de los pulmones que incluye además información anatómica subsegmentaria. Cabe destacar que este

modelo también es genérico y no considera la variabilidad individual en la anatomía segmentaria.

La PA fue utilizada en esta investigación con diferentes propósitos. En primer lugar fue, en todos los casos, co-registrada al estudio clínico según se describe en la sección 4.5.3. Cabe señalar que todas las transformaciones necesarias para optimizar el registro fueron aplicadas sobre la plantilla y en ningún caso sobre el estudio clínico. Los propósitos de su uso fueron los siguientes:

- Utilizar la PA como máscara para delimitar las áreas pulmonares.
- Ayudar en la identificación del/los segmento/s pulmonar/es afectados.
- Utilizar los segmentos como referencia para la cuantificación de los defectos. Aún sabiendo que el modelo de ninguna manera representa la anatomía específica de cada individuo, luego de las transformaciones para adaptarlo al sujeto en particular, puede tomarse como referencia para estimar el porcentaje afectado de cada pulmón / segmento en relación al volumen de los pulmones / segmentos en la plantilla.

3.4. Estudios clínicos V / Q: protocolo de adquisición

Se realizaron estudios planares y SPECT de ventilación y perfusión en pacientes referidos para investigación de posible TEP. Los pacientes fueron primeramente evaluados clínicamente por personal médico del servicio para asegurarse de su capacidad para tolerar el procedimiento y para confirmar la ausencia de contraindicaciones al mismo. Se realizó la adquisición en posición supina colocando los brazos del paciente por encima de la cabeza siempre que esta posición fuera bien tolerada (figura 3.12); de lo contrario, se procedió a la adquisición con los brazos a los lados. Se mantuvo idéntica posición para los estudios V/Q SPECT y planares.



Figura 3.12: Gamacámara SPECT de doble cabeza (Elscint modelo HR). Estudio SPECT pulmonar realizándose en un paciente posicionado con los brazos hacia arriba (SMN Asociación Española).

Los datos de SPECT fueron adquiridos usando 120 proyecciones en 360° (60 con cada cabezal), utilizando una matriz de 128x128 (tamaño del pixel = 4,42 mm). El tiempo de adquisición fue de 10 segundos por paso tanto para el estudio de perfusión como para el de ventilación, lo cual insumió un tiempo total promedio del orden de los 12 minutos para cada estudio. Las adquisiciones SPECT se realizaron utilizando tres ventanas energéticas posicionadas sobre el espectro del tecnecio-^{99m}, una ventana correspondiente al fotopico del isótopo, de 20% de ancho centrada en 140 keV (126-154 keV) y dos ventanas posicionadas sobre la porción de espectro correspondiente a la radiación dispersa: una ventana ancha centrada sobre 87±31 keV (60–114 keV) y una ventana angosta en 120±5 keV (114–126 keV).

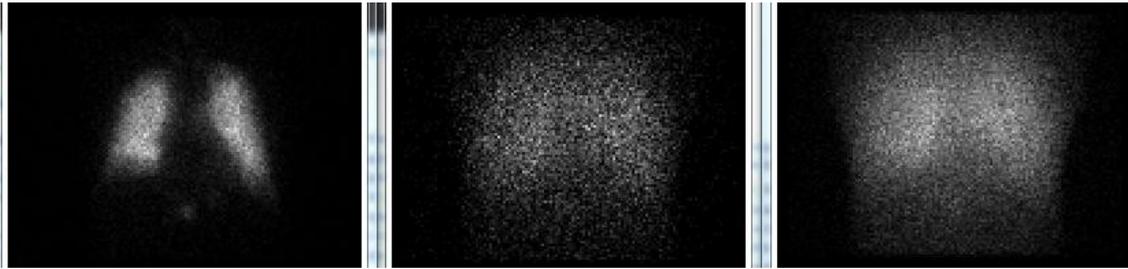


Figura 3.13: Imágenes ‘crudas’ de SPECT que muestran la proyección anterior en las 3 ventanas adquiridas. Izquierda: fotopico; centro: ventana de scatter angosta; derecha: ventana de scatter ancha.

En esta etapa de la investigación se obtuvieron en todos los casos, además del estudio SPECT, las imágenes planares. La secuencia de adquisición fue: imágenes planares de ventilación, SPECT de ventilación, SPECT de perfusión e imágenes planares de perfusión. De acuerdo a la metodología propuesta, las imágenes de SPECT brindarían toda la información necesaria para el diagnóstico de TEP, evitando el tiempo adicional de la realización de las imágenes planares con lo cual se acorta considerablemente el tiempo de estudio (figura 3.14).

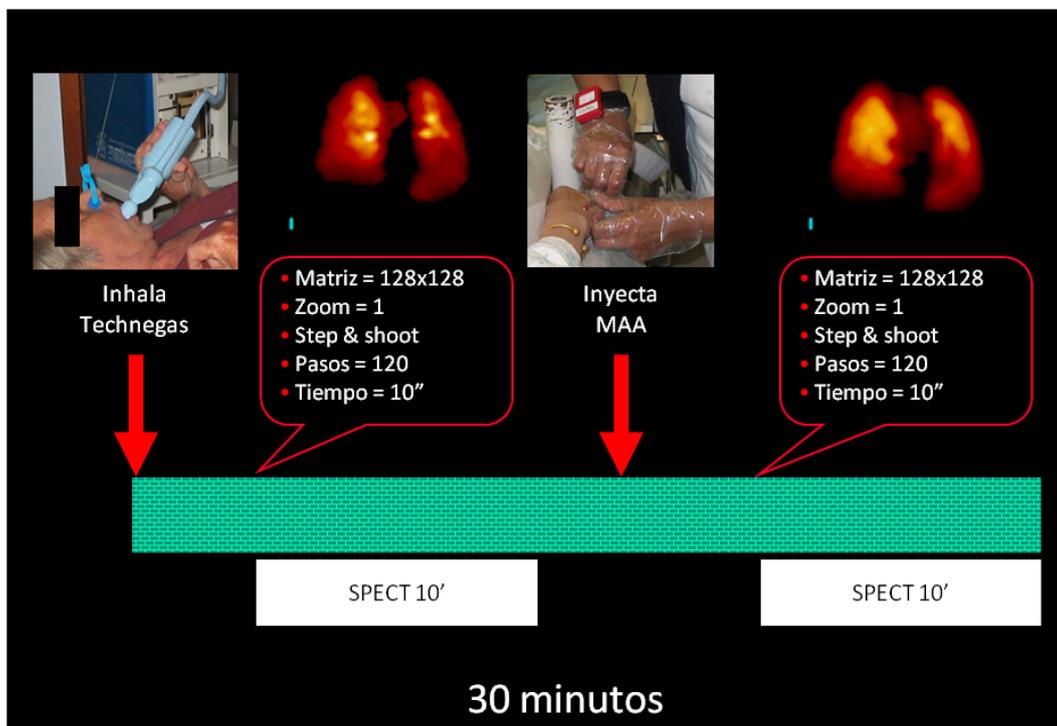


Figura 3.14: Diagrama del protocolo de adquisición de imágenes propuesto. Al evitar la realización de imágenes planares, el tiempo de estudio se reduce a la mitad.

3.4.1. Ventilación

La adquisición de las imágenes de ventilación fue realizada luego de la inhalación de microaerosoles de nanocompuestos de carbono encapsulado y marcado con ^{99m}Tc (sección 2.5.2.3). Para la generación de Technegas se requirió 740 MBq (20 mCi) de ^{99m}Tc pertechnetato de sodio en un volumen de 0,1 mL instilado en un crisol de carbono, estimándose en 10% la actividad efectivamente inhalada [Kawakami 1990]. El producto radiomarcado fue administrado a los pacientes a través de un circuito cerrado descartable de tubuladuras respiratorias. Durante la inhalación, la actividad en el tórax fue monitoreada para asegurar la correcta deposición de las partículas marcadas a nivel pulmonar, hasta alcanzar una dosis aproximada de unos 2 mR/h sobre el hemitórax derecho. A continuación se muestran las proyecciones 'crudas' de un estudio SPECT de ventilación (figura 3.15).

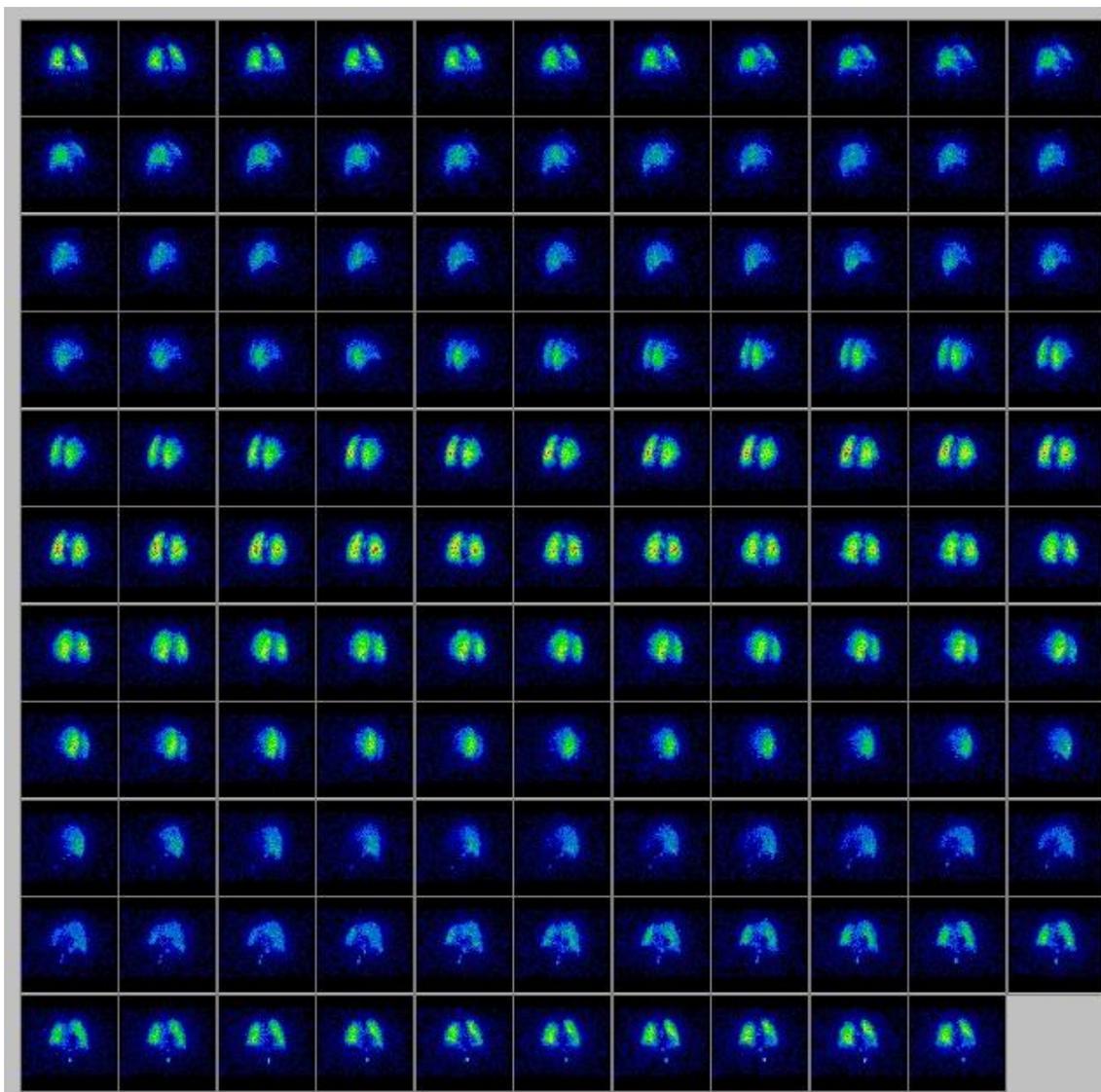


Figura 3.15: Proyecciones 'crudas' de un estudio SPECT de ventilación con ^{99m}Tc -Technegas.

3.4.2. Perfusión

Inmediatamente después de finalizado el estudio de ventilación se procedió a la inyección por vía endovenosa de 220 MBq (6 mCi) de ^{99m}Tc -MAA (sección 2.5.3.1) y a la adquisición de las imágenes de perfusión.

A fin de minimizar los gradientes verticales de ventilación y perfusión, tanto la inhalación de ^{99m}Tc -Technegas como la inyección intravenosa de ^{99m}Tc -MAA se realizó con el paciente en decúbito supino. A continuación se muestran las proyecciones crudas de un estudio SPECT de perfusión (figura 3.16).

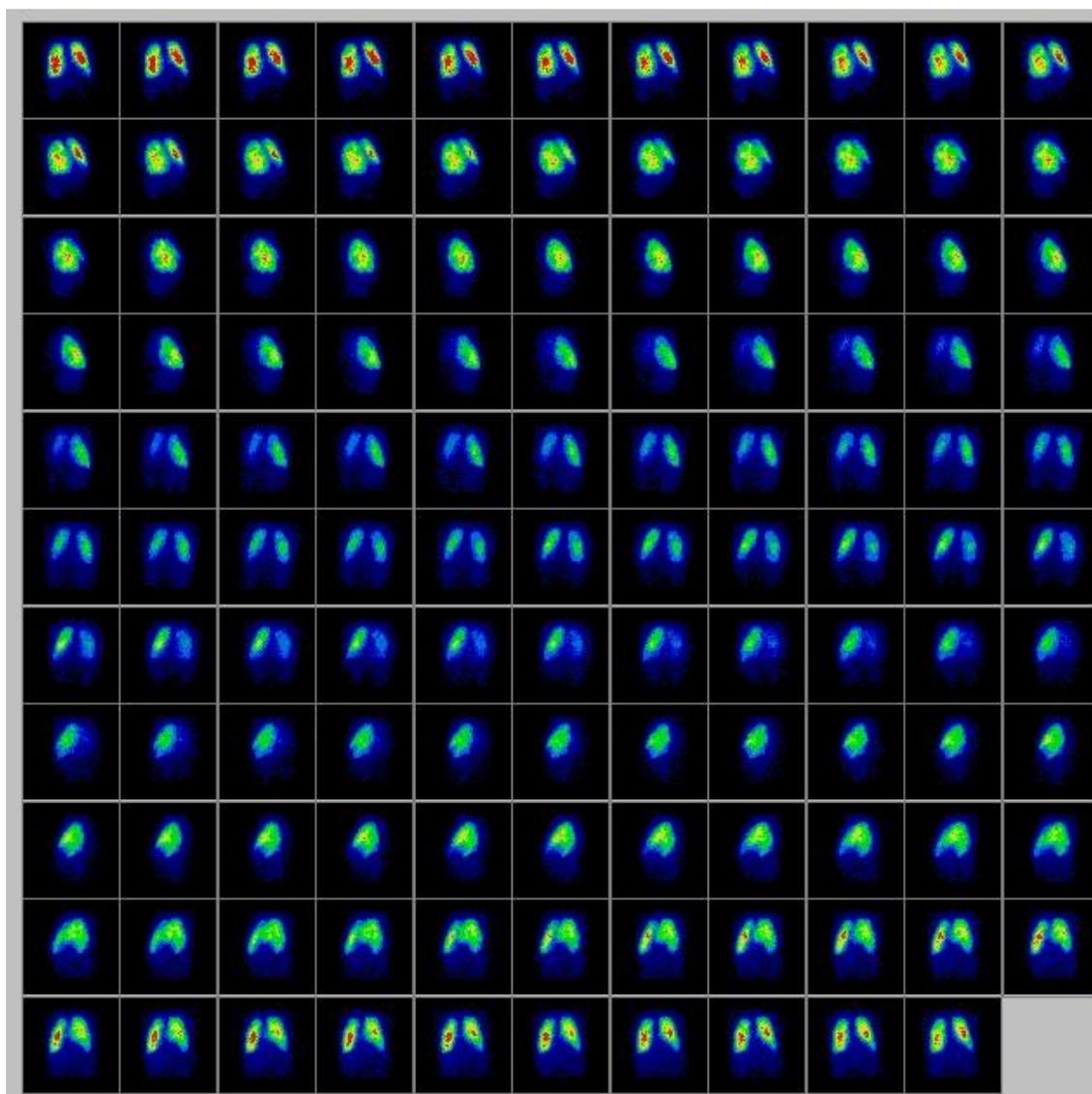


Figura 3.16: Proyecciones 'crudas' de un estudio SPECT de perfusión con ^{99m}Tc -MAA.

3.4.3. Validación del protocolo clínico

El protocolo descrito fue validado en una serie de 27 pacientes referidos para investigación de TEP [Núñez 2006]. En 10 casos se realizó solamente un estudio por perfusión mientras que en los 17 restantes también se efectuó inhalación de Technegas. En todos los

casos se obtuvieron además imágenes planares convencionales que sirvieron para elaborar el informe. Se utilizaron los mismos parámetros descritos anteriormente variando el número de pasos entre 60 y 120, y el tiempo de adquisición entre 5 y 10 segundos por paso para la perfusión, y entre 10 y 20 segundos por paso para la ventilación. Para permitir la adquisición sucesiva inmediata de estudios V/Q, se procuró que la actividad total del último estudio tuviera una relación de 3:1 respecto al primero.

El número total de cuentas acumulado fue de 2452K a 12675K para la perfusión (promedio 6479K), y de 677K a 3803K para la ventilación (promedio 2361K), lo cual arrojó una relación media de 2,74:1. Los parámetros preferidos para lograr una buena calidad diagnóstica, un conteo absoluto adecuado y una correcta relación perfusión:ventilación fueron 120 pasos (60 con cada detector) y 10 segundos por paso para ambos estudios. El protocolo de adquisición insumió un tiempo total promedio de 20 min, lo que sumado al tiempo de colocación del paciente, inhalación y luego inyección del radiotrazador implicó unos 25-30 min para todo el procedimiento.

4

Desarrollo de métodos de procesamiento

Para llevar a cabo la metodología propuesta se debió implementar una nueva estrategia de adquisición (ya referida antes) y de procesamiento. Teniendo en cuenta las degradaciones físicas que sufren las imágenes es necesario, si se desea obtener algún tipo de dato cuantitativo, emplear correcciones tendientes a mejorar estos procesos. En ese sentido, nuestra propuesta fue realizar corrección de *scatter*, corrección de atenuación, corrección de movimiento y eliminación de puntos calientes (*'hot-spots'*). Para poder realizar todas estas correcciones en ambos estudios pulmonares (ventilación y perfusión) fue necesario efectuar co-registro y segmentación de las imágenes.

El primer paso fue la adquisición de las imágenes de acuerdo al protocolo clínico de adquisición descrito en la sección 3.4. Luego de la adquisición se llevaron a cabo las siguientes etapas (figura 4.1):

- Separación de las ventanas energéticas de adquisición.
- Reconstrucción primaria de las proyecciones de perfusión y ventilación.
- Segmentación de las imágenes de perfusión.
- Creación del mapa de atenuación sintético.
- Co-registro de la perfusión, la ventilación y la plantilla anatómica.
- Reconstrucción final de las imágenes de perfusión y ventilación.
- Corrección de los *'hot-spots'*.
- Reproyección de las imágenes de perfusión y ventilación.
- Sustracción de las imágenes de ventilación y perfusión reconstruidas y re proyectadas.
- Análisis cuantitativo.
- Generación del reporte.

4.1. Separación de las ventanas de adquisición

Los estudios clínicos fueron adquiridos en dos gamacámaras SPECT diferentes de acuerdo a lo descrito en la sección 3.4; ambos equipos generan un único archivo con las proyecciones provenientes de las 3 ventanas energéticas descriptas. Inmediatamente después de la adquisición, los archivos fueron exportados en formato *Interfile* (cámara Elscint) o DICOM (cámara Siemens); todo el proceso que se describirá a continuación fue realizado utilizando rutinas de software propias, desarrolladas para el propósito específico utilizando lenguaje IDL, excepto para el co-registro de las imágenes.

Como se ha mencionado, las imágenes fueron adquiridas utilizando 3 ventanas de energía, una sobre el fótópico y dos sobre el *scatter*, consistentes en:

- 140 keV \pm 10%, ventana fótópico (PH)
- 120 keV \pm 5%, ventana *scatter* angosta (SC)
- 87 keV \pm 31%, ventana *scatter* ancha (CC)

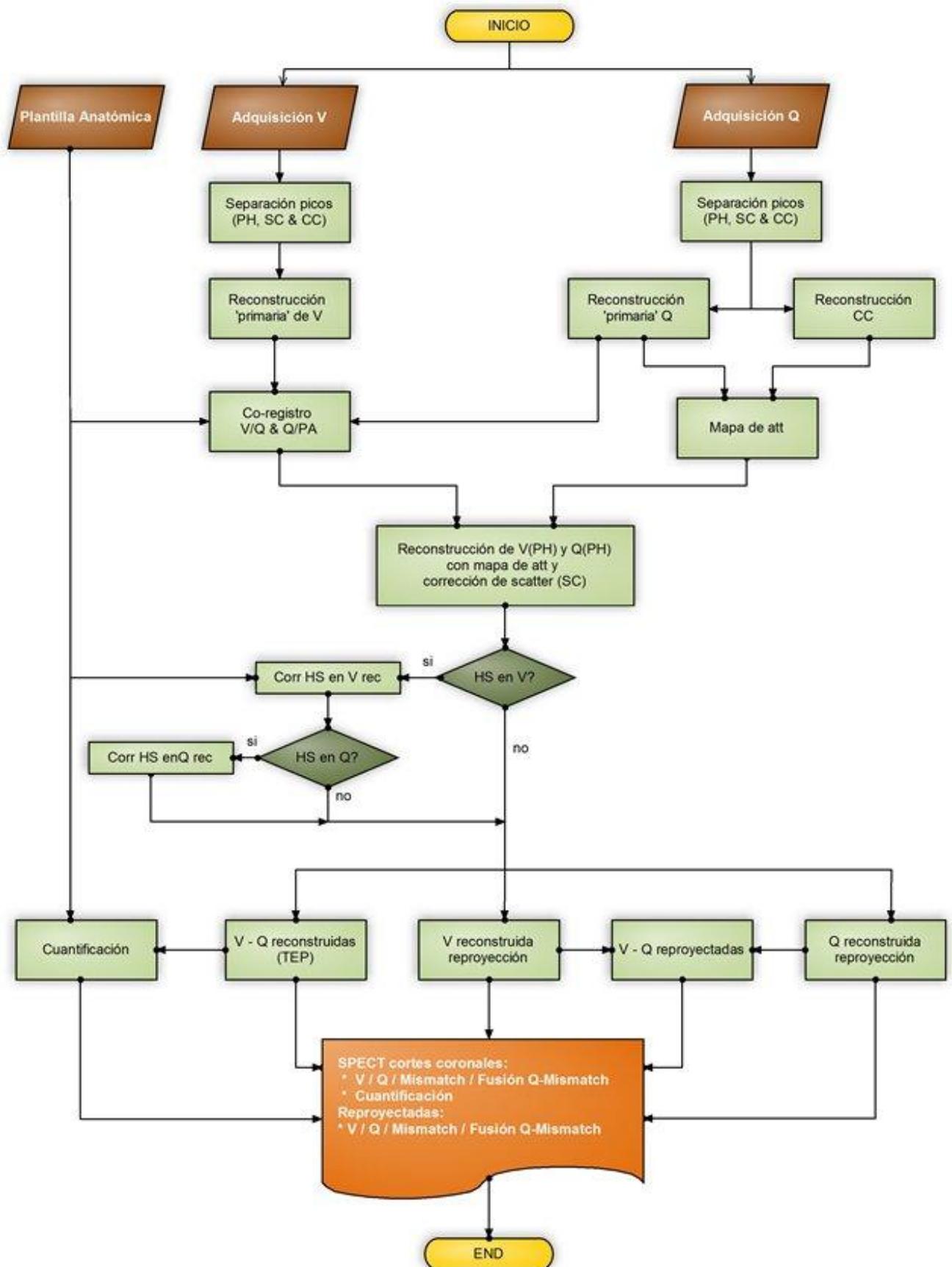


Figura 4.1: Metodología de procesamiento.

Las imágenes adquiridas en la ventana centrada sobre el fotopico constituyen las imágenes de emisión de la distribución del radiotrazador en el órgano de interés. El objetivo del uso de 2 ventanas adicionales de radiación dispersa fue obtener, por un lado, una ventana angosta (SC) que pudiera ser utilizada posteriormente para la corrección de *scatter*, y una ventana ancha que permitiera recolectar suficientes cuentas para la obtención del mapa de atenuación. Las ventanas de *scatter* angosto SC y de *scatter* ancho CC fueron adicionadas para obtener las proyecciones sobre todo el espectro de *scatter* (ventana resultante CC = SC + CC). Para la separación de las imágenes y suma de las proyecciones crudas de *scatter* se utilizó una rutina desarrollada en IDL (*transformar_imagenes.pro*). Las imágenes resultantes son en formato *Interfile*.

4.2. Reconstrucción 'primaria' de las proyecciones

Una vez separadas las ventanas de adquisición se procedió a la reconstrucción de las proyecciones del fotopico (ventana PH) y de *scatter* ancha (CC) del estudio de perfusión (figura 402). La reconstrucción de las imágenes se realizó mediante método iterativo, para lo cual se utilizó una versión de OSEM para Linux basada en el algoritmo de R. Larkin, Macquarie University [Hudson 1994, Hutton 1997]. Para la reconstrucción de CC se utilizaron 10 iteraciones, 8 subsets y se incluyeron opciones de recuperación de resolución (*-Collconst:1.5 -CollScale:0.02 -PSxWidth:3 -PSzWidth:3*) con la intención de 'borronear' la imagen para obtener una apariencia menos ruidosa y más suavizada. Las proyecciones PH fueron reconstruidas con una iteración y 8 subsets. El objetivo de esta reconstrucción primaria es generar el mapa de atenuación a partir de los datos de emisión.

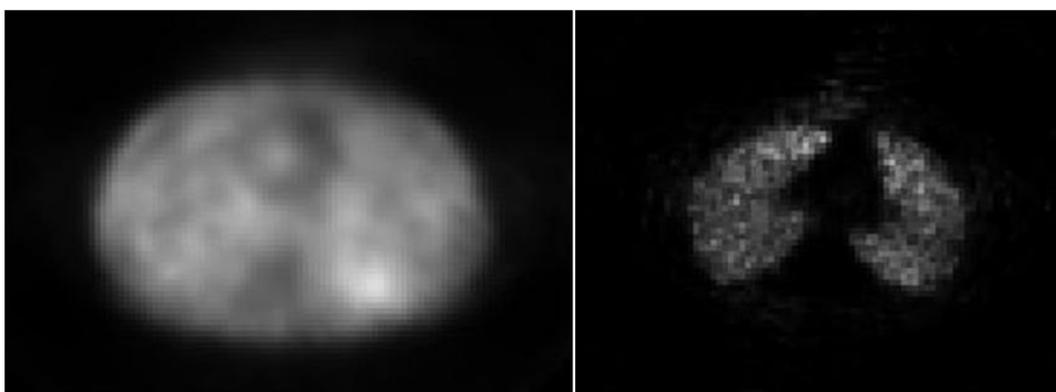


Figura 4.2: Reconstrucción 'primaria' de las proyecciones. Izquierda: *scatter* reconstruido, derecha: fotopico reconstruido.

Las imágenes de ventilación también se reconstruyen en forma preliminar en esta etapa con el sólo propósito de co-registrarlas a la perfusión para poder aplicar en la reconstrucción definitiva el mapa de atenuación generado.

4.3. Segmentación de las imágenes de perfusión

Una vez reconstruidas las proyecciones de las ventanas de PH y CC de la perfusión, se procede a la segmentación de las mismas mediante la aplicación de umbrales.

4.3.1. Aspectos generales sobre segmentación

La segmentación es el proceso por el cual se dividen las partes de una imagen agrupando los píxeles que mantienen una homogeneidad respecto a cierto criterio [Pham 2000]. Los grupos no deben cruzarse ni superponerse y deben ser heterogéneos al compararlos entre sí. Estos grupos de píxeles son denominados segmentos. Se habla de segmentación global cuando se aplica a la totalidad de la imagen, mientras que la segmentación local concierne a porciones o ‘ventanas’ de la imagen total.

El criterio de homogeneidad utilizado para la segmentación es variado, pero habitualmente se basa solamente en la similitud de la intensidad de los píxeles. Sin embargo, este criterio puede ser insuficiente para lograr una segmentación adecuada en imágenes que contienen gran cantidad de ruido en una estructura determinada. En esos casos, se requiere alguna información acerca de la relación espacial de las estructuras a segmentar y por tanto de la ubicación topográfica de los grupos de píxeles. En particular, se asume que los píxeles pertenecientes a un mismo segmento poseen una cierta correlación espacial. No obstante, los píxeles correspondientes a un segmento determinado no necesariamente estarán interconectados en forma espacial. Las técnicas de segmentación que utilizan un criterio de homogeneidad sin considerar información espacial se denominan de ‘agrupamiento’ o ‘*clustering*’. Los segmentos definidos mediante algoritmos de agrupamiento son llamados ‘grupos’ o ‘*clusters*’, pero aún así representan segmentos legítimos.

La imagen ‘cruda’ generalmente se ve contaminada por una o más formas de ruido. El atributo fundamental de un algoritmo de segmentación debe ser el de lograr preservar la mayor parte posible de la estructura original de la imagen (información útil) y suprimir o remover la mayor cantidad de ruido posible (información inútil). Estos objetivos deben ser complementarios e inseparables; la capacidad para identificar estructuras implica capacidad para identificar componente de ruido, y viceversa.

4.3.2. Ruido

La adquisición de imágenes es el proceso por el cual se obtienen imágenes digitalizadas procedentes de un objeto real. En cada paso del proceso de adquisición pueden introducirse cambios aleatorios a los valores de píxeles de la imagen; estas modificaciones se conocen como ruido lo cual constituye un elemento indeseable pues altera la exactitud con que se produce la representación del objeto real en una matriz digital. En imágenes médicas, el ruido puede disminuir la capacidad diagnóstica de un método al dificultar la interpretación de los resultados o inducir a una lectura errónea de los mismos. El componente de ruido de una imagen es muy variable y depende de factores implicados directa o indirectamente en la adquisición de datos [Tsui 1981]. Sin embargo, es posible clasificar el ruido en tres modelos estandarizados que describen el tipo de modificación encontrada en la mayoría de las imágenes:

Ruido aditivo: Se caracteriza por ser independiente de los valores del píxel en la imagen original y típicamente es simétrico alrededor del cero. Tiene la propiedad de no alterar

el brillo promedio de la imagen, o al menos de gran parte de ella. El ruido aditivo es un modelo adecuado para describir el efecto del calor en sensores fotoeléctricos.

Ruido multiplicativo: También llamado ruido ‘salpicado’, es un tipo de ruido dependiente de la señal cuya magnitud está en relación al valor original del pixel. El ruido multiplicativo es una aproximación al tipo de ruido encontrado en imágenes fotográficas o de radar.

Ruido impulsivo: Este tipo de ruido tiene la propiedad de producir efectos extremos; o bien deja el pixel inmodificado, o bien reemplaza completamente sus valores. Generalmente aparece como resultado de errores en la transmisión de los datos o por disturbios en el proceso de adquisición generados por la intervención humana.

4.3.3. Umbral (*‘Thresholding’*)

La colocación de un umbral o ‘thresholding’ asume que los pixeles de diferentes segmentos forman poblaciones separadas solamente en base a la disparidad de sus intensidades. El método funciona bien en imágenes que contienen relativamente pocos objetos con bajo nivel de ruido. Si existe un mayor número de objetos a segmentar o si hay gran variabilidad entre ellos, es probable que se encuentre superposición de valores de pixeles, con separación menos nítida entre los distintos segmentos. El método del umbral se aplica bien a la segmentación local ya que en una escala espacial reducida se espera la presencia de escaso número de objetos. También se aplica a una variedad de criterios de homogeneidad para definir poblaciones de pixeles, pero con una advertencia: el nivel de intensidad usado para definir un grupo no puede ser utilizada para otro grupo.

La aplicación de umbrales es uno de los métodos más antiguos, más simples y más utilizados en procesamiento de imágenes [Mut 1988]. La mayoría de las publicaciones referidas a los umbrales se refieren a la clasificación de pixeles en pertenecientes al objeto o al fondo (*‘background’*). Esto se conoce como umbral binario o de dos niveles; los algoritmos que establecen tres o más clases de pixeles son denominados técnicas multinivel. A escala local o regional de una imagen, se espera que porciones de la misma sean bastante homogéneas, por lo cual en general aplica favorablemente el método de umbral binario.

La segmentación es un proceso fundamental en imagenología médica. Los pixeles que forman un segmento se identifican por pertenecer a cierta categoría predeterminada por el operador según el criterio más favorable para el caso. Por tanto, el algoritmo aplicado puede también resultar en una eliminación del ruido preservando la estructura original. Los límites entre los segmentos se corresponden directamente con discontinuidad en las estructuras, por lo cual el mismo proceso implica además una detección de bordes.

Evidentemente, las imágenes con mejor resolución se prestan mejor para una segmentación ya que los límites entre las estructuras serán más nítidos. En consecuencia, los métodos estructurales como el CT y la RMN poseen ventajas frente a la medicina nuclear y todo algoritmo de segmentación usado con esta última metodología debe de preferencia validarse contra modalidades anatómicas.

4.3.4. Aplicación de la técnica de segmentación mediante umbrales

Para generar el mapa de atenuación se segmentaron los datos reconstruidos de las ventanas de PH y CC. El contorno corporal se obtuvo de los datos reconstruidos de CC, mientras que los contornos pulmonares se obtuvieron a partir de los datos reconstruidos de PH. La segmentación completa tridimensional del tejido pulmonar y las partes blandas fue realizada utilizando un software propio desarrollado para este propósito (en lenguaje IDL) basado en umbral de conteo [Núñez 2009]. Por defecto, los niveles de umbral se establecieron en 10% del conteo máximo global de un pixel para los contornos del cuerpo y 25% para los contornos pulmonares [Palmer 2001, Bailey 2008, Younes 1988], aunque el programa permite la intervención del operador cuando se considera necesaria una modificación del umbral para conseguir una más adecuada definición de bordes.

4.4. Creación del mapa de atenuación

Una vez obtenidos los contornos corporal y pulmonar, se genera un volumen en el cual se combinan ambos segmentos y se asigna un valor constante de μ a cada una de las aéreas definidas como segmentos corporal y pulmonar respectivamente (figura 4.3). El programa prevé la corrección de *scatter* por lo cual asigna un valor de μ de haz angosto (salvo especificación de lo contrario). Fue asignado un valor de μ de 0,15/cm para el segmento correspondiente a tejidos blandos y de 0,045/cm para pulmón. Luego de generado el mapa, se aplica un filtro tridimensional gaussiano de 12 mm de FWHM a fin de suavizar los bordes de los segmentos. Los datos de salida del programa son en formato interfile.

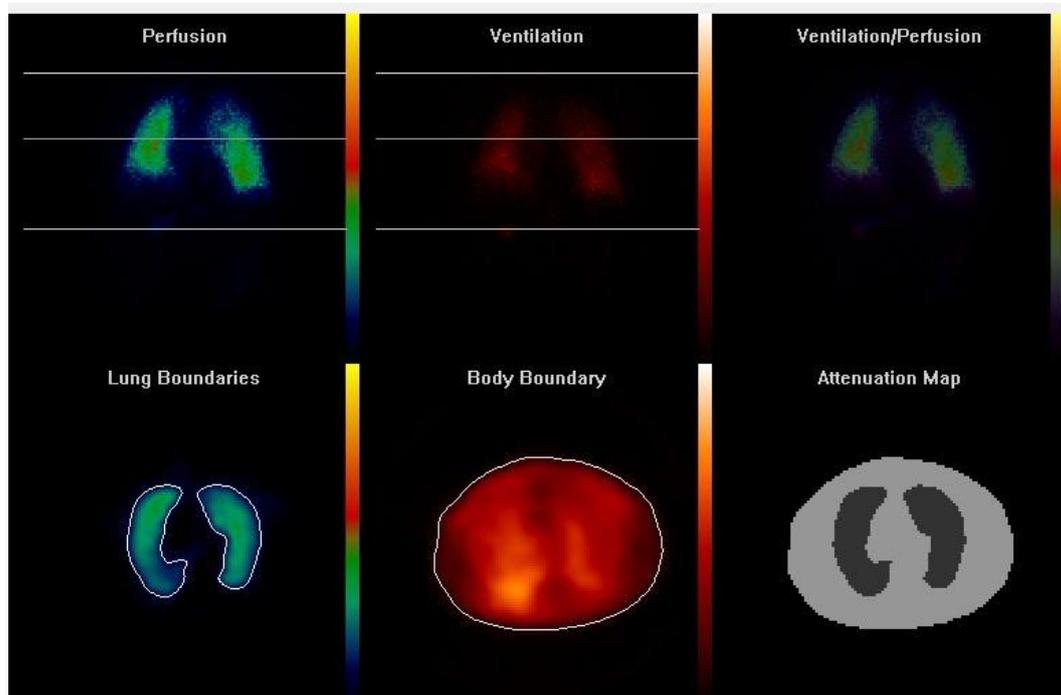


Figura 4.3: Pantalla del programa para obtención del mapa de atenuación que muestra arriba: a la izquierda las imágenes 'crudas' de perfusión (fotopico); al centro, imágenes 'crudas' de ventilación (fotopico) y a la derecha, la fusión de la ventilación y la perfusión. Abajo: izquierda, corte transversal de

la perfusión (fotopico); centro, corte transversal de la ventana Compton de la perfusión y derecha, corte transversal del mapa de atenuación generado.

La validación del mapa de atenuación generado a partir de los datos de emisión, realizada por comparación con el mapa de atenuación obtenido de un CT, así como la demostración de la necesidad de CA se describe en la sección 5.

4.5. Co-registro de las imágenes

Existen varias razones por las cuales se requiere disponer de las imágenes alineadas espacialmente. Si bien los estudios de ventilación y perfusión son adquiridos uno a continuación del otro sin modificar la posición del paciente, no puede asumirse que no exista movimiento entre una y otra situación, lo cual hace necesario el co-registro de las imágenes para múltiples propósitos:

- a) El mapa de atenuación es generado a partir de los datos de emisión de la perfusión, por lo cual su aplicación al estudio de ventilación hace necesario el co-registro previo de los datos.
- b) En nuestra estrategia de procesamiento estamos proponiendo una sustracción de datos como forma de identificar los defectos de TEP; nuevamente, para la aplicación de esta técnica aritmética es necesario que los datos a ser sustraídos estén co-registrados.
- c) Estamos utilizando una plantilla anatómica para la identificación de los segmentos pulmonares afectados; para la utilización de la misma se requiere co-registrarla con el estudio clínico a analizar.

4.5.1. Generalidades sobre co-registro de imágenes

Dada la importancia de contar a la vez con información anatómica y fisiológica que ha dado lugar al desarrollo de métodos estructurales y funcionales, a veces simultáneamente incorporados en equipos híbridos tales como PET/CT, SPECT/CT y recientemente también PET/RMN, la fusión de imágenes de diferentes modalidades está cobrando gran interés para el diagnóstico médico no invasivo y para guiar la terapia. Debe realizarse una distinción entre fusión y registro de imágenes; en términos generales, la fusión implica un aprovechamiento sinérgico de imágenes relacionadas espacialmente. Los ejemplos incluyen no solamente la presentación combinada de estudios anátomo-funcionales sino el uso de datos registrados para definición de regiones de interés, corrección de atenuación o del efecto del volumen parcial, etc. Sin embargo, todas las aplicaciones de la fusión dependen del desarrollo y empleo de algoritmos para el correcto registro espacial de las imágenes.

Existen numerosos algoritmos para el registro, todos los cuales incluyen la optimización de la similitud entre una imagen a la que se asignan parámetros móviles (imagen flotante) y una imagen fija de referencia (figura 4.4). El algoritmo de registro debe necesariamente contar con una o más medidas de similitud entre las imágenes a registrar; estas medidas determinan la robustez y flexibilidad del algoritmo utilizado. Se han sugerido varios tipos de medidas de similitud, que generalmente incluyen 3 categorías: basadas en marcas externas, basadas en

contornos o superficies, y basadas en intensidad de voxels. La elección de la medida de similitud depende, de alguna manera, de su aplicación [Hutton 2002].

La mayoría de los problemas prácticos iniciales con respecto al registro de imágenes se han superado y existe actualmente amplia disponibilidad de software comercial para este propósito. Diversos estudios han demostrado que puede lograrse una exactitud del orden de medio píxel para imágenes de diferentes modalidades y para todo registro en general [Hutton 2002, Hutton 2003]. Aunque el registro basado en el hardware utilizando instrumentos híbridos es prácticamente automático y muy preciso, el uso de herramientas de software para manipular y fusionar imágenes procedentes de equipos remotos (o adquiridos en diferentes momentos) continuará jugando un importante papel en medicina nuclear.

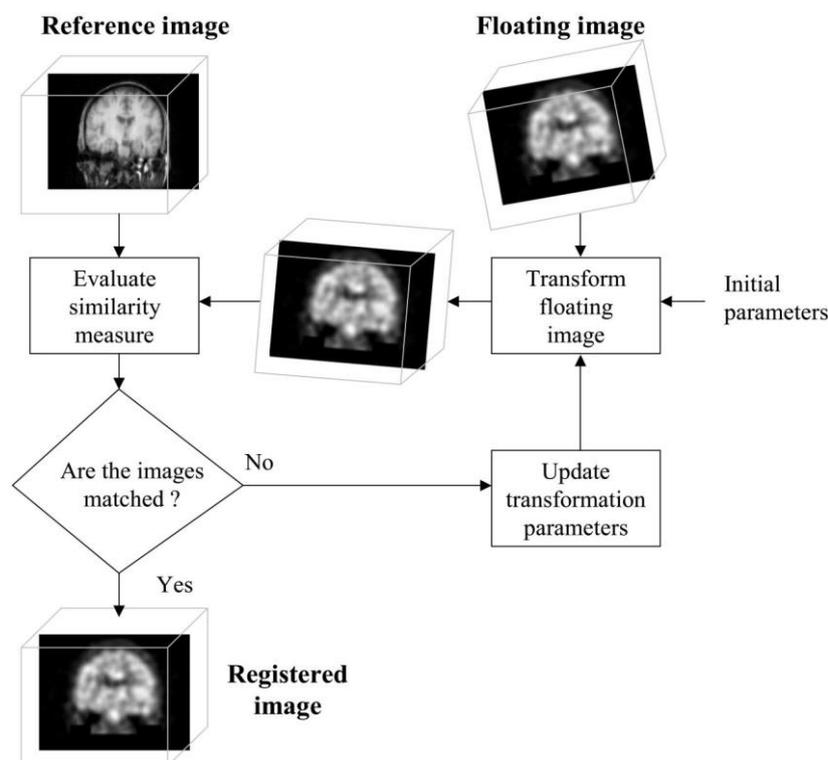


Figura 4.4: Esquema general del algoritmo de registro de imágenes (tomado de Hutton 2003).

4.5.2. Algoritmos disponibles para el co-registro de imágenes

Dados dos juegos de imágenes (normalmente 3D), el registro requiere la determinación de transformaciones que deben ser aplicadas a una imagen (conocida como imagen flotante) para conseguir su alineación con la segunda imagen (conocida como imagen de referencia). Para determinar las transformaciones necesarias, normalmente se requiere una búsqueda iterativa mediante la cual se intenta optimizar una medida de la similitud entre la imagen flotante transformada y la imagen de referencia. Esto generalmente se logra usando un algoritmo de optimización automático.

Existen dos tipos básicos de transformaciones que pueden ser aplicadas para la alineación de imágenes [Hutton 2002]:

- *Rígidas*: se asume que sólo es necesaria la traslación y/o rotación. La escala relativa de los factores a lo largo de los ejes generalmente se determina de forma independiente basado en las dimensiones conocidas del voxel.
- *No rígidas*: es aplicable cuando no se puede asumir la rigidez de las estructuras a registrar. Una transformación no-rígida puede tomar la forma de una transformación 'affine' (que permite cambiar la forma a través de una acción de deformación 'shearing') o de transformaciones más complejas, en las cuales el cambio de forma se ajusta global o regionalmente.

En cuanto a su aplicación práctica, se distinguen 3 clases de registro de imágenes:

- *Intra-modalidad, intra-sujeto*: es la comparación de estudios seriados de la misma modalidad, usando algoritmos relativamente simples que se adaptan bien para transformaciones rígidas. Un ejemplo de aplicación de este tipo de registro es la comparación de estudios de SPECT cerebral ictal e interictal.
- *Intra-modalidad, inter-sujeto*: la alineación de estudios de múltiples pacientes es bastante común para el establecimiento de un rango normal o para la realización de análisis poblacionales. Sin embargo, la coincidencia de imágenes entre individuos no es trivial y requiere transformaciones no-rígidas. Un ejemplo es la evaluación de activación cerebral en grupos de pacientes usando el mapeo estadístico paramétrico (*statistical parametric mapping* o SPM).
- *Inter-modalidad, intra-sujeto*: es probablemente el área de mayor interés y consiste en el registro de imágenes de un mismo paciente provenientes de distintas modalidades, donde los parámetros a alinear pueden tener valores bien diferentes. Esto requiere algoritmos más sofisticados que aquellos que manejan una comparación directa de valores. Debe asumirse un modelo rígido o no rígido, dependiendo de la aplicación; el registro de imágenes PET o SPECT con CT o RMN caen en esta categoría.

Es fundamental una medida de similitud entre las imágenes para el algoritmo de registro; esta medida determina la robustez y la flexibilidad del algoritmo. Han sido sugeridas una serie de medidas de similitud, que generalmente se dividen en tres categorías: medidas basadas en marcadores, medidas de superficie o de bordes y medidas de la intensidad del voxel [Hutton 2003].

Sólo nos referiremos a las medidas basadas en la intensidad del voxel, dado que son las más utilizadas en medicina nuclear y las que hemos empleado en esta investigación. La medida más simple compara la intensidad de valores en las imágenes a ser alineadas. Sin embargo, las intensidades obtenidas con diferentes modalidades generalmente están poco correlacionadas, por lo cual para el registro inter-modalidad son más apropiadas medidas más generales que no dependan de la intensidad. Las medidas de similitud basadas en el análisis del histograma conjunto de intensidad (representando la co-ocurrencia de valores de intensidad) se han convertido en el método más popular [Hutton 2003].

Algunos de los métodos disponibles para la medida de similitud basada en la intensidad del voxel son:

- *Ejes principales*: se puede determinar el centro de masa (cuentas) y la orientación (ejes principales) de cada juego de imágenes y utilizar esta información para alinear la imagen flotante a la imagen de referencia [Alpert 1990]. Aunque esta técnica es relativamente rápida, se limita a situaciones en las que el área de imagen y la distribución de intensidades son similares. Su aplicación se limita también a las transformaciones rígidas.
- *Diferencia mínima de intensidad*: es un enfoque simple que se aplica al registro intra modalidad y que utiliza la suma ya sea de las diferencias absolutas o del cuadrado de las diferencias de las intensidades de ambas imágenes. Para el caso de las imágenes que difieren en intensidad sólo debido al ruido gaussiano, éste ha demostrado ser un método de registro óptimo [Viola 1995]. Aunque la técnica se limita al registro de imágenes similares, se han encontrado numerosas aplicaciones en medicina nuclear y puede ser considerado como el método de elección para el registro intramodalidad en medicina nuclear [Hutton 2003].
- *Correlación cruzada*: es una técnica útil que se ha aplicado al registro inter e intra modalidad, ya sea directamente a las imágenes o a las características extraídas.
- *Varianza mínima*: esta medida se adecua mucho para el registro de datos de medicina nuclear con modalidades de alta resolución. Se define una transformación que minimiza la varianza en las regiones del estudio funcional que se alinea solamente con regiones de 'un tejido' definidas por segmentación de la imagen anatómica [Hutton 2003].
- *Histograma de intensidad del voxel*: la mayoría de las técnicas anteriores implica una correspondencia espacial entre los valores de intensidad en las imágenes a ser alineadas. Una clase de medidas de similitud separada puede ser definida como la co-ocurrencia de pares de intensidad específicos independientes de la localización. Se puede contruir un histograma de intensidad conjunto para un par de imágenes, a fin de estimar la probabilidad de ocurrencia de cada par de intensidades. El principal atractivo de estos algoritmos es que no se basan en una correlación directa entre las intensidades de ambas imágenes, por lo tanto se pueden aplicar en el registro intermodalidad donde las imágenes a registrar pueden ser muy diferentes.

4.5.3. Algoritmo utilizado para el co-registro

Para el co-registro de las imágenes se utilizó el paquete software *Multi-modality Medical Image Registration* (MIR), desarrollado por el Departamento de Física Médica y el Departamento de Medicina Nuclear del Hospital Westmead de Sydney y el Departamento de Física Aplicada de la University of Technology, Sydney, Australia.

Para el propósito de este trabajo se realizaron dos tipos de registro.

- a) Registro intra-modalidad intra-sujeto para co-registrar los estudios clínicos entre sí (ventilación/perfusión y ventilación/mapa de atenuación).
- b) Registro inter-modalidad inter-sujeto para co-registrar los estudios clínicos con la plantilla anatómica 3D.

En el software MIR utilizado, el registro de imágenes se basa en una función de costos basada en la información del voxel (*'voxel-based cost function'*) junto con un método de optimización para estimar la mejor alineación posible entre las imágenes.

Para el caso a) se utilizó solamente un registro rígido con 6 parámetros (3 rotaciones y 3 traslaciones) para alinear el estudio de ventilación con el estudio de perfusión; no se utilizaron factores de escala por tratarse del mismo sujeto y la misma metodología de imagen. Los parámetros de registro fueron almacenados y luego trasladados al mapa de atenuación para ser éste luego utilizado en la reconstrucción de la ventilación.

Para el caso b) el co-registro fue más complicado, pues se trata de registrar los estudios clínicos a una plantilla 3D conteniendo información anatómica del pulmón (sección 3.3). Para mejorar el registro se aplicó primero a la plantilla un filtro gaussiano con un FWHM de 12 mm, para intentar igualar la resolución a la de los estudios clínicos. Luego se utilizó un registro rígido con 9 parámetros (3 rotaciones, 3 traslaciones y 3 escalamientos), lo cual sitúa a la plantilla en las mismas coordenadas del estudio clínico y ajusta el tamaño a los pulmones del paciente en cuestión. A continuación se realizó un registro no-rígido. El MIR contiene, dentro de la modalidad de registro no rígido, una opción inter-sujeto; esta opción maximiza la medida local de similitud basada en la intensidad del voxel (*local voxel-based similarity metric*), aplica una versión simétrica de la relación de correlación (*correlation ratio*) y un filtro mediano. El registro no-rígido utiliza 12 parámetros (3 rotaciones, 3 traslaciones, 3 escalamientos y 3 deformaciones).

El cálculo de los parámetros de registro puede consumir bastante tiempo, pero una vez que estos parámetros han sido calculados el registro de las imágenes es rápido. Por esa razón se utilizó la opción brindada por el programa de almacenar los parámetros de registro (rígido y no-rígido) para su posterior recuperación y utilización en la alineación de nuevos grupos de imágenes provenientes de los mismos juegos de datos.

4.6. Reconstrucción final de las proyecciones

Los estudios clínicos de perfusión y ventilación fueron reconstruidos mediante método iterativo utilizando el algoritmo OSEM (versión mencionada en la sección 4.2) [Hudson 1994, Hutton 1997] utilizando 5 iteraciones y 8 subsets con diferentes opciones:

- Sin aplicar corrección alguna (noATT)
- Con corrección de atenuación (ATT)
- Con corrección de atenuación y de *scatter* (SCTT+ATT)

Se obtuvieron por tanto 3 juegos de datos SPECT reconstruidos para cada paciente.

4.6.1. Reconstrucción sin correcciones

En esta situación, los datos fueron reconstruidos como se realiza habitualmente en la rutina clínica, sin incorporar correcciones físicas de ningún tipo.

4.6.2. Reconstrucción con corrección de atenuación

Para la corrección de atenuación se incluyó en la reconstrucción iterativa el mapa de atenuación generado a partir de los datos de emisión. Cuando se efectuó corrección de atenuación y *scatter*, se utilizó el mapa de corrección tal cual lo genera el programa mencionado previamente (μ de 0,15/cm para tejidos blandos y de 0,045/cm para pulmón). Cuando la opción escogida fue solamente corrección de atenuación sin corrección de *scatter* se debieron modificar los coeficientes de atenuación para los de haz ancho. Para este propósito se desarrolló una rutina en IDL (*sm_scale.pro*) que escala los valores del mapa asignando a tejidos blandos un valor de μ de 0,12/cm y al pulmón 0,04/cm.

4.6.3. Reconstrucción con corrección de scatter

Para la corrección de radiación dispersa (*scatter*) se utilizaron las proyecciones adquiridas en la ventana angosta de *scatter* angosto (SC). Para ello fue necesario escalar estas proyecciones de acuerdo a la fórmula:

$$\text{factor de escala} = \frac{\left(\frac{\text{ancho del fotopico}}{\text{ancho del scatter}}\right)}{2}$$

En nuestro caso:

$$\text{factor de escala} = \frac{\left(\frac{28 \text{ keV}}{12 \text{ keV}}\right)}{2} = 1,167$$

Las proyecciones de SC fueron escaladas utilizando un factor de corrección de 1,167. Para esta corrección se utilizó una rutina de IDL desarrollada para este propósito (*scatterscale.pro*) cuyos datos de salida son en formato interfile. Luego de escaladas las proyecciones, fueron incluidas en el modelo de reconstrucción iterativa OSEM utilizando la opción *-AddOff*: Esta opción incluye el modelo solamente en el paso de *'forward projection'* lo que mejora notoriamente los tiempos de cálculo. La inclusión del *scatter* en el modelo de reconstrucción no genera ruido en la imagen como ocurre con la simple sustracción de *scatter* de los datos del fotopico.

4.7. Corrección de los 'hot-spots'

La visualización de puntos calientes, comúnmente referidos como *'hot-spots'* (HS) es bastante frecuente en los estudios de ventilación pulmonar. La impactación de las partículas de aerosol conduce a la formación de puntos calientes, en especial en pacientes con EPOC y cuando las partículas de aerosol son relativamente grandes, como cuando se utiliza ^{99m}Tc -DTPA. Sin embargo, los puntos calientes son mucho menos frecuentes utilizando ^{99m}Tc -Technegas, por lo cual este método se considera óptimo para el centellograma de ventilación [Bajc 2009].

Pocos estudios han comparado sistemáticamente la ventilación con ^{99m}Tc -DTPA y ^{99m}Tc -Technegas [Coghe 2000, Magnant 2006, Bajc 2010] y de acuerdo a estos autores, la desigualdad global de la deposición del radiotrazador y el grado de depósito central fueron

más pronunciados con ^{99m}Tc -DTPA que en los estudios con ^{99m}Tc -Technegas. Si bien la utilización de ^{99m}Tc -Technegas ha minimizado el problema de los HS en pacientes con EPOC [Jogi 2010], y de acuerdo a la experiencia clínica, se muestra superior al mejor de los aerosoles convencionales, aún es posible visualizar HS sobre todo en pacientes con EPOC (figura 4.5).

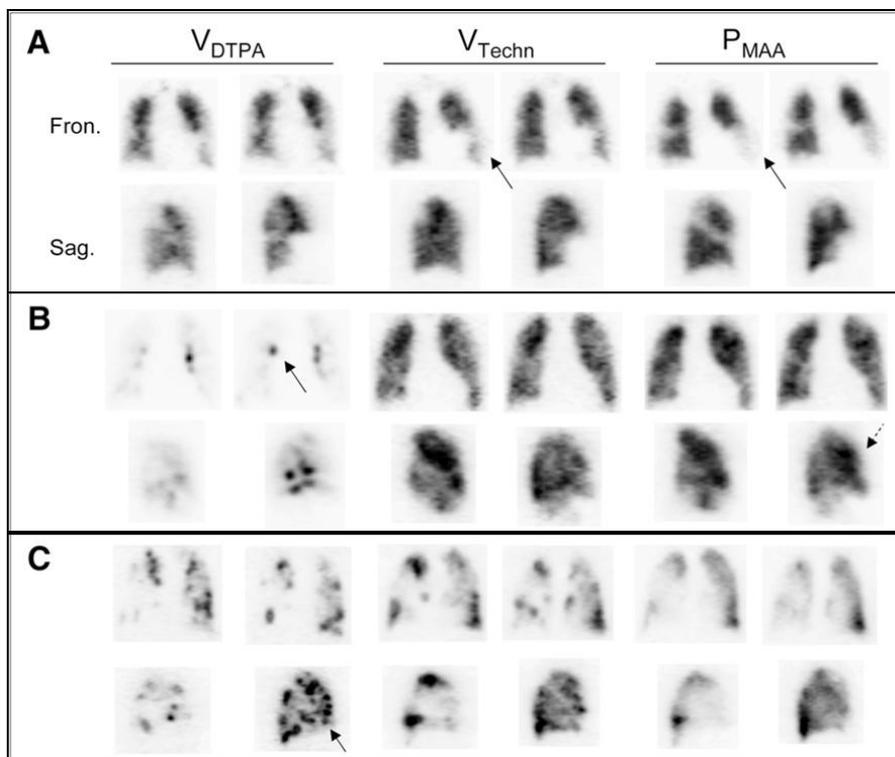


Figura 4.5: Estudio SPECT V / Q de tres pacientes con EPOC. (A) Enfermedad pulmonar obstructiva leve. Signos de neumonía en segmentos de la llingula en la TC con captación reducida casi coincidente en el estudio V / Q (flechas). Sospecha clínica de TEP confirmada con las imágenes de Technegas. (B) EPOC moderado y cardiopatía congestiva. Los médicos expresaron dificultad en la interpretación del estudio con DTPA a causa de la severa deposición central (flecha sólida). La flecha punteada muestra redistribución de la perfusión en la parte anterior de los pulmones como signo de falla cardíaca (inyección en decúbito supino). (C) Perfusión y ventilación reducida debido a enfisema. Deposición periférica considerable de los radiofármacos de ventilación (flecha) (adaptado de Bajc 2010).

La presencia de HS dificulta la interpretación de los estudios de ventilación al ‘enmascarar’ el típico patrón de mismatch correspondiente al TEP, pudiendo conducir a un mal diagnóstico. Es importante ser capaces de diagnosticar el TEP en los pacientes con EPOC, dado que dicha patología es común en este grupo y el TEP representa hasta el 10% de las muertes en pacientes con EPOC estable [Tillie-Leblond 2006].

Si bien utilizamos el ^{99m}Tc -Technegas para la investigación, nuestra población incluyó un alto número de pacientes con EPOC, por lo cual consideramos que era necesario efectuar la corrección de los HS en los casos en que se presentaran. La corrección se realizó luego de la reconstrucción de las proyecciones.

El método original propuesto para la corrección de los HS fue el siguiente: se utiliza la plantilla anatómica co-registrada con los estudios clínicos como una máscara, fuera de la cual toda la información contenida en la matriz volumétrica es eliminada. Esto nos permite ‘deshacernos’ de todas las acumulaciones extra-pulmonares del radiotrazador, las cuales, por

su alta concentración de actividad, interfieren con la visualización de las zonas de interés en las imágenes. Antes de utilizar la plantilla como máscara, se realiza una 'dilatación' de píxeles. Esto nos asegura que si existiera algún pequeño error de co-registro no estaremos eliminando parte de los pulmones.

Luego de la aplicación de la máscara, se normalizan las cuentas de la ventilación en relación al número de cuentas presentes en la perfusión y se escalan a un máximo de 1000. La razón para ello es expandir la escala de forma de separar los HS de la imagen propiamente dicha. Se calcula la media y el desvío estándar (DS) del volumen, utilizando nuevamente la máscara para tener en cuenta solamente los píxeles que contienen información de los pulmones. A continuación se identifican como HS todos los píxeles que se aparten de la media + 2DS, se calculan las coordenadas de posición de los mismos, se calcula el valor de los píxeles vecinos (no HS) y se sustituye el valor de los HS por el valor de los píxeles vecinos.



Figura 4.6: Cortes coronales de un estudio SPECT de ventilación. Izquierda: imagen de ventilación mostrando HS. Centro: HS identificado en esa imagen. Derecha: misma imagen de la izquierda ya corregidos los HS.

Generalmente, cuando hay presencia de HS en el estudio de ventilación, los mismos son visibles también en el estudio de perfusión a pesar de la mayor densidad de cuentas de este último, ya que se realiza a continuación; surge de ahí la necesidad de efectuar la corrección en ambos estudios. Para ello se utilizó la información de las coordenadas de posición de los HS en el estudio de ventilación (dado que ambos estudios están co-registrados), se buscó el valor de píxeles vecinos en el estudio de perfusión y se procedió a sustituir en el estudio de perfusión el valor de los píxeles correspondientes a los HS por el valor de los píxeles vecinos (figuras 4.6 y 4.7).

Para esta corrección se utilizó una rutina desarrollada para este propósito en lenguaje IDL (*hotspots_template.pro*).



Figura 4.7: Estudio SPECT de ventilación correspondiente a otro paciente. La secuencia de imágenes es igual que en la figura 4.6.

4.8. *Reproyección de las imágenes reconstruidas*

Dado que en general existe poca experiencia en la interpretación de imágenes tomográficas de pulmón en medicina nuclear, necesitándose una curva de aprendizaje de lapso variable para alcanzar un grado adecuado de entrenamiento clínico, en general al incorporar un protocolo de SPECT a un servicio diagnóstico se mantiene simultáneamente la adquisición de imágenes planares. De ese modo, es posible evaluar la nueva información de carácter tridimensional comparándola con los datos bidimensionales más comunes del estudio convencional. Sin embargo, esta metodología suele consumir demasiado tiempo y ha sido una de las causas fundamentales de la falta de aceptación de la modalidad SPECT en la práctica clínica. Por tanto, sería deseable que el especialista pudiera contar con un estudio completo de CP V/Q en el formato planar al cual está habituado, sin renunciar a la información complementaria que aporta el SPECT y sin el tiempo adicional requerido para ambas modalidades. Esto es posible dado que el estudio de SPECT reconstruido se encuentra contenido en un volumen del cual se puede extraer información que, una vez reproyectada en matrices bidimensionales, represente una o más imágenes de los pulmones en cualquiera de los planos del espacio, sin perder la información tridimensional de la cual se originan [Núñez 2007a, Núñez 2007b, Núñez 2008, Harris 2008, Bailey 2008, Núñez 2009].

La reproyección de los datos se realiza luego de la reconstrucción de las proyecciones SPECT. Cabe destacar que este método permite generar tantas imágenes 'símil planares' como se desee, a diferencia del método planar verdadero con el cual la realización de mayor número de imágenes implica prolongar el tiempo de adquisición; en este caso se puede realizar sin que ello insuma mayor tiempo, ya que los datos volumétricos originales se encuentran ya disponibles. La retroproyección implica la utilización en dos instancias del mapa de atenuación generado: durante la reconstrucción de los datos (corrección de la atenuación) y durante la reproyección de los mismos (re-atenuación). La razón de atenuar nuevamente los datos es evitar que los pulmones 'brillen' exageradamente uno a través del otro ('*shine through*') en las proyecciones en que ambos órganos se superponen (figura 4.8, 4.9), a la vez que proporcionar a la imagen sensación de profundidad. Sin re-atenuar los datos, el pulmón distante se observa con la misma intensidad que el pulmón próximo, por lo cual la imagen luce como 'aplanada' (figuras 4.10, 4.11 y 4.12) y dificulta la identificación de las distintas proyecciones, resultando confuso para el médico a la hora de interpretar el estudio.

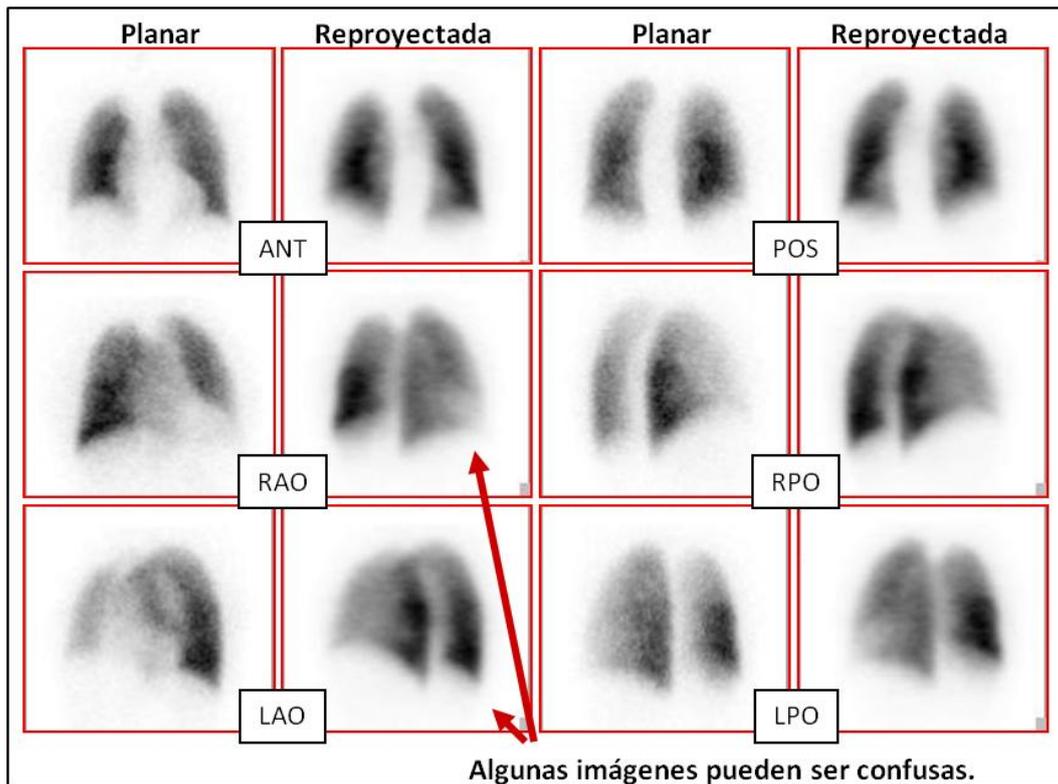


Figura 4.8: Imágenes planares y reproyectadas de perfusión. En las vistas oblicuas de las imágenes reproyectadas se puede ver el pulmón distante con mucho más intensidad de lo que se lo visualiza en las verdaderas planares resultando confusa la identificación de la proyección.

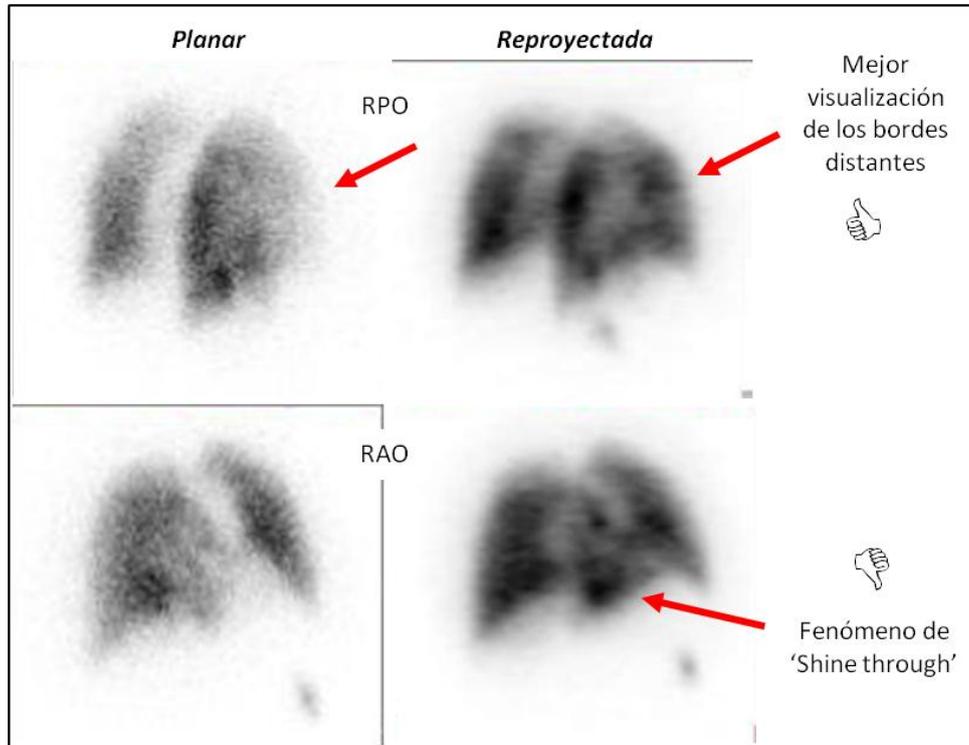


Figura 4.9: Imágenes planares y reproyectadas de perfusión en proyecciones oblicuas. Las imágenes de arriba muestran una mejor definición de los bordes distantes (flechas) en las imágenes reproyectadas en comparación con las planares mientras que las inferiores presentan el fenómeno de 'shine through' (flecha) lo cual dificulta la visualización de la imágenes.

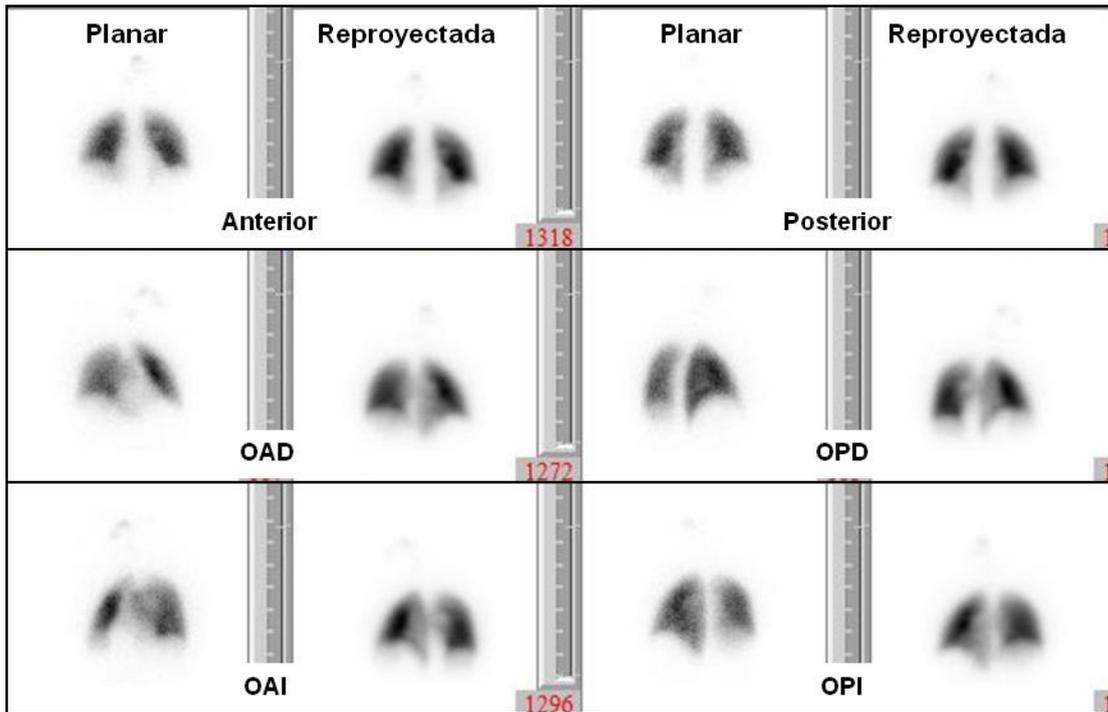


Figura 4.10: Imágenes planares y reproyectadas de perfusión. Estudio normal que muestra en las reproyectadas al pulmón distante con la misma intensidad que el próximo, lo que dificulta la interpretación de las vistas oblicuas.

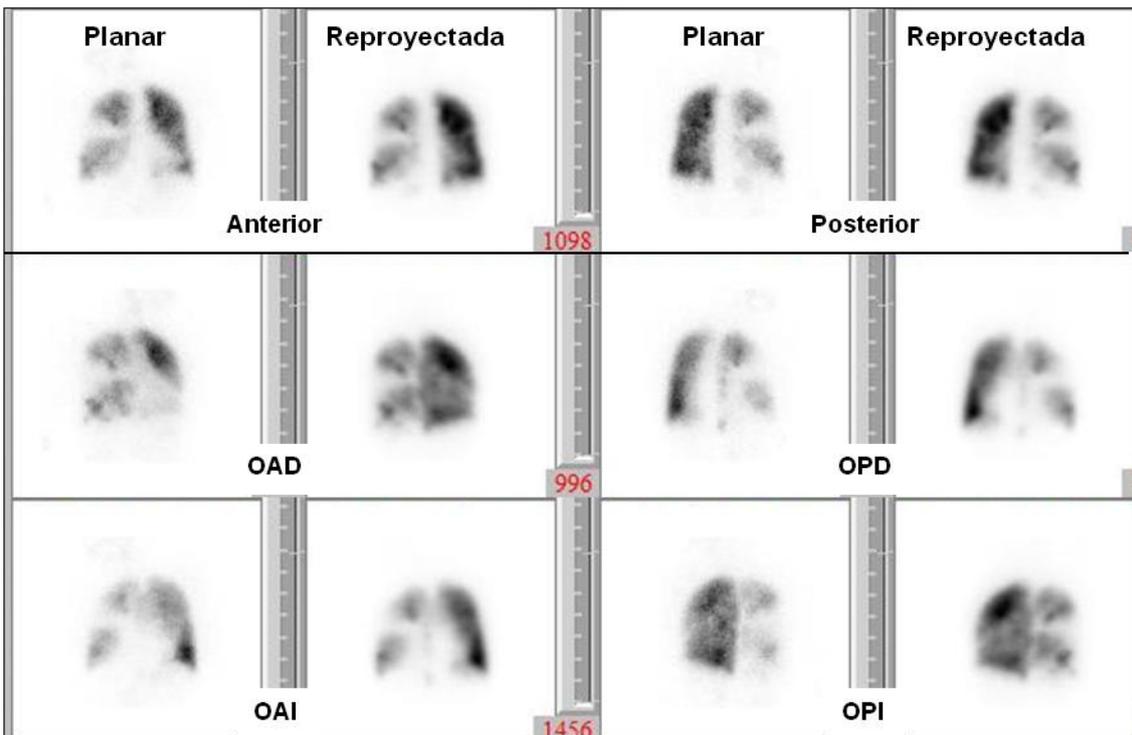


Figura 4.11: Imágenes planares y reproyectadas de perfusión. El estudio muestra un defecto de perfusión triangular en el pulmón derecho. Igual que en el ejemplo anterior, muestra el pulmón distante con la misma intensidad que el próximo, lo que dificulta la interpretación de las vistas oblicuas.

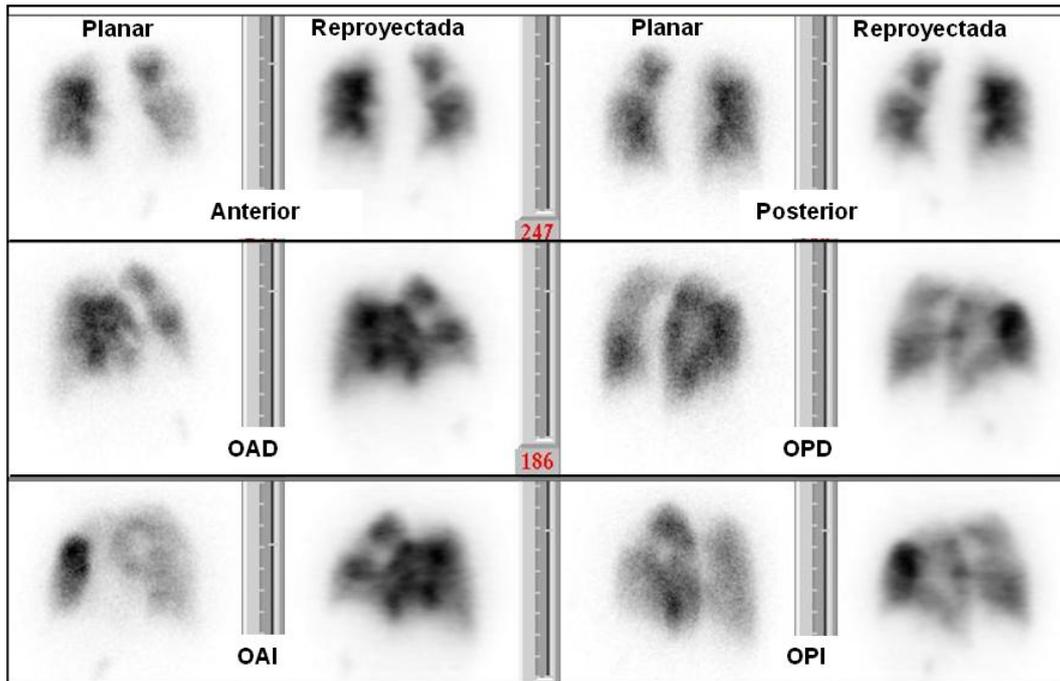


Figura 4.12: Estudio de perfusión que muestra varios defectos segmentarios. Es evidente la superior calidad de las imágenes reproyectadas por la mayor densidad de cuentas que contienen; sin embargo el 'shine through' del pulmón distante dificulta la interpretación de las vistas oblicuas.

Es importante notar la mejora en el contraste que muestran las imágenes reproyectadas debido al mayor número de cuentas y a la mejor relación señal/ ruido (figura 4.13).

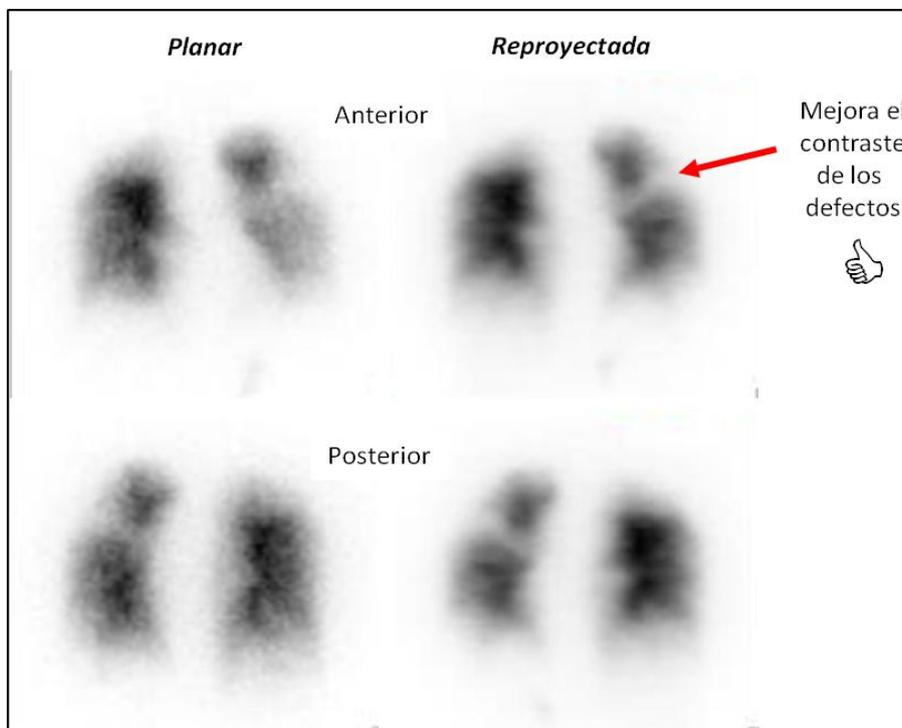


Figura 4.13: Imágenes planares y reproyectadas de perfusión en proyección anterior y posterior. Se puede ver el mejor contraste mostrado por las imágenes reproyectadas (flecha).

Hemos demostrado que el método de reconstrucción con CA y reproyección con mapa de atenuación es el que produce imágenes más similares a las verdaderas planares [Núñez 2009] (figura 4.14). Las distintas opciones posibles de inclusión del mapa de atenuación, así como las propiedades de ruido de las imágenes reproyectadas en comparación con las planares, se discuten en la sección 5. La validación clínica de las imágenes reproyectadas se discute en la sección 6.

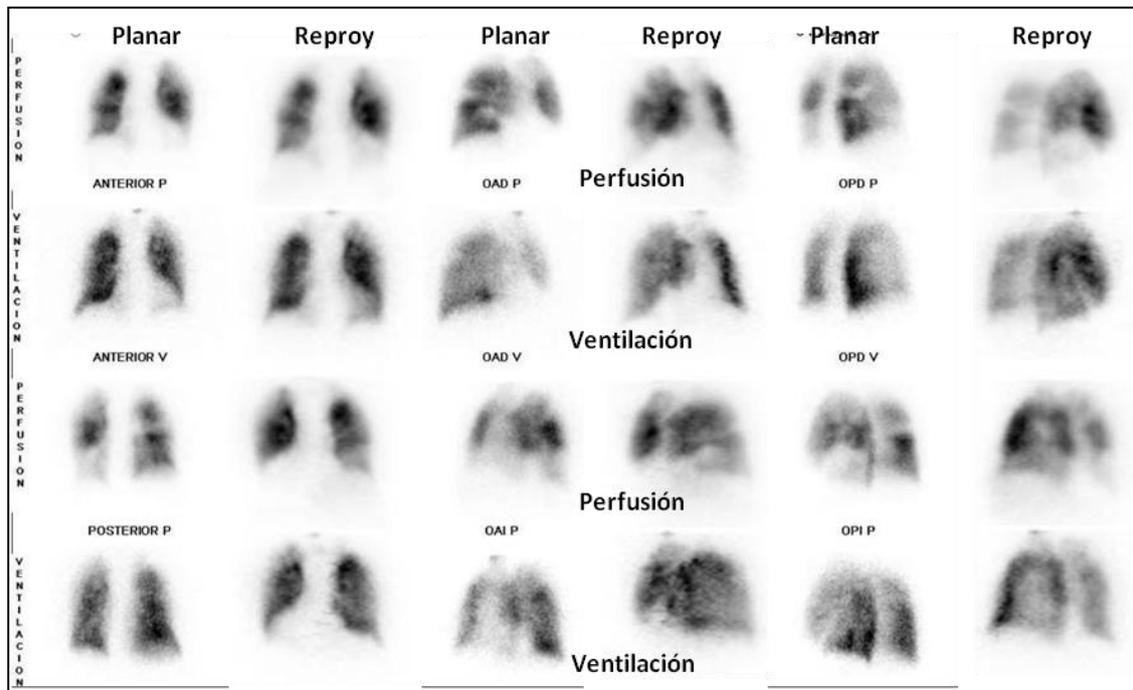


Figura 4.14: Estudio de V/Q positivo para TEP que muestra la superior calidad de las imágenes reproyectadas sobre las planares, una vez reincorporada la atenuación para anular el fenómeno de 'shine through'. Las imágenes reproyectadas poseen mayor densidad de cuentas por provenir del volumen completo del estudio SPECT.

Cabe destacar que el método permite reproyectar individualmente los datos correspondientes a cada pulmón [Harris 2008, Bailey 2008, Núñez 2009]; esto es posible de realizar dividiendo el volumen a nivel de la línea media entre los dos pulmones. Al reproyectar individualmente los pulmones, es posible evaluar la cara hiliar de los mismos (figura 4.15), lo cual no es viable con las técnicas habituales planares y SPECT.

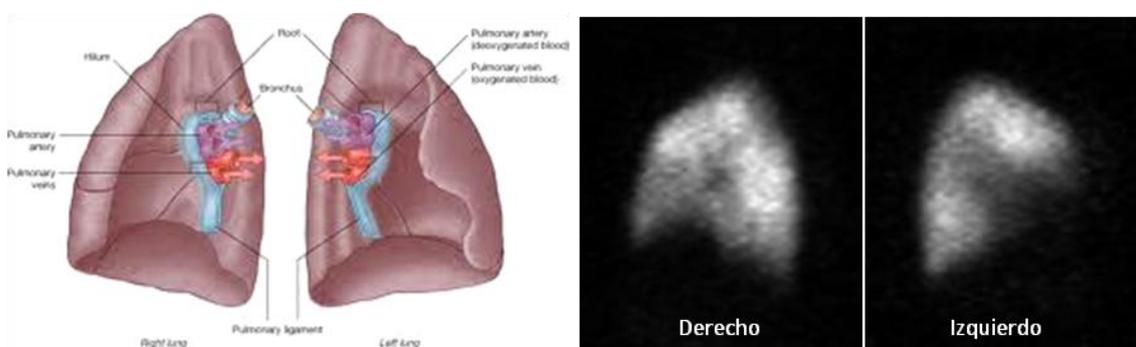


Figura 4.15: Esquema de la cara hiliar de ambos pulmones e imágenes reproyectadas de un estudio clínico de perfusión. Se destaca la impresión cardíaca en el pulmón izquierdo.

Para la reproyección de los datos fue desarrollado un software en lenguaje IDL (*projector_att.pro*) basado en un modelo de proyector desarrollado previamente por B. Hutton (datos no publicados). El modelo original no contemplaba la atenuación de los datos, lo que fue incluido en nuestro programa. El software permite definir el número de ángulos a reproyectar (por ejemplo: 8, 12, 16,... n.). El programa calcula el intervalo angular del cual extraerá cada imagen basado en el número de proyecciones 'planares' requeridas por el usuario. Ambos volúmenes (emisión y transmisión) son rotados en forma simultánea y se calcula para cada proyección deseada la atenuación de forma aditiva para cada pixel, por lo cual se requiere información exacta sobre el tamaño del mismo (Nota: el tamaño del pixel es extraído del *header* del archivo, pero es importante considerarlo si por alguna razón se altera dicha información).

Para el caso de la reproyección individual de cada pulmón, también se desarrolló un programa en lenguaje IDL (*lungs_split.pro*), que divide la matriz generando dos volúmenes, uno para cada órgano. La línea media entre los pulmones no siempre coincide con el centro de la matriz (dependiendo de cómo haya sido posicionado el paciente en la camilla), por lo cual el programa divide la matriz en forma interactiva. Para ello presenta una imagen con una línea vertical en el centro de la matriz y se solicita al operador que la desplaze a la línea mediastinal entre ambos pulmones, tomando luego la posición marcada por el usuario como referencia para efectuar la división de los volúmenes (figuras 4.16 y 4.17). Esta misma referencia es tomada para efectuar la división del mapa de atenuación correspondiente. Luego de este paso, se utiliza el proyector como se describió anteriormente.

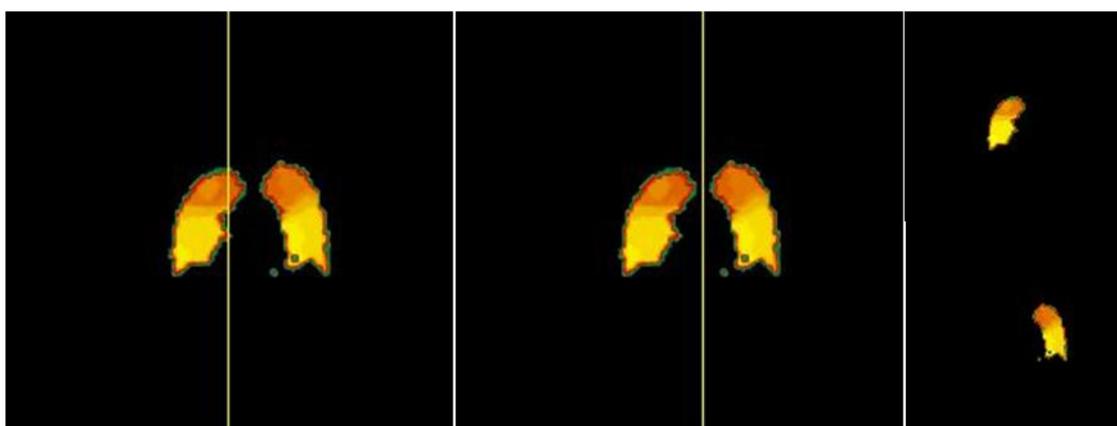


Figura 4.16: Izquierda, imagen presentada por el programa con línea vertical en el centro de la matriz. Centro, reposicionamiento de la línea divisoria entre ambos pulmones. Derecha, separación de los volúmenes pulmonares.

Las imágenes 'tipo planar' generadas por el proyector quedan almacenadas en un único archivo, como si fueran n imágenes planares concatenadas; en el caso de nuestro programa, la opción de visualización las despliega de esta manera. Por tanto, si se desean utilizar opciones de *display* de los programas habituales de medicina nuclear ofrecidos por los distintos fabricantes, ello no es posible, por lo cual las imágenes se deben separar en proyecciones estáticas individuales. Esta situación también fue contemplada y se desarrolló para ese propósito una rutina en lenguaje IDL (*separate_reprojected.pro*) que separa las imágenes y las almacena en forma individual en formato *Interfile*, utilizando como identificación el ángulo de proyección correspondiente. Este programa también almacena

dentro del *header* de la imagen el nombre de la proyección a fin de ser identificada al ser leída por otro software.

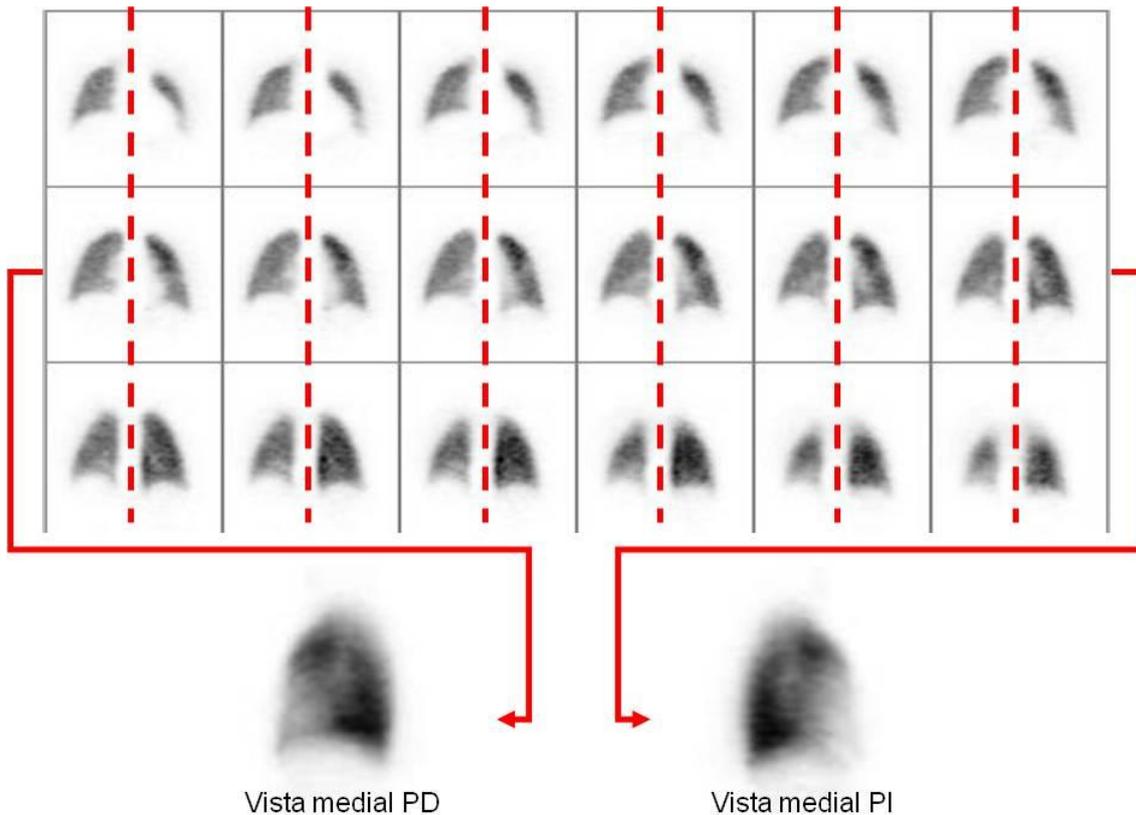


Figura 4.17: Ejemplo que ilustra la división de la matriz a la altura de la línea media entre ambos pulmones a fin de reproyectar cada órgano separadamente. Se muestra además la reproyección de cada uno exhibiendo su cara hilar.

Hay una serie de aspectos que deben ser tenidos en cuenta para que las imágenes puedan ser rotuladas correctamente en forma automática. Dado que los diferentes fabricantes de gamacámaras utilizan distintas referencias, la secuencia de imágenes producidas no siempre es la misma; por ejemplo, el 0º del equipo puede ser definido en situación anterior (detector a 0º) o en proyección posterior (detector a 180º), en cuyo caso la primera imagen proyectada puede ser la anterior o la posterior. Si el detector rota en sentido horario (CW) las imágenes siguientes a la primera serán las oblicuas derechas (anteriores o posteriores dependiendo de donde esté ubicado el 0º), mientras que si rota en sentido anti-horario (CCW) las imágenes siguientes a la primera serán las izquierdas. Pero esto es así solamente si el paciente fue colocado con los pies hacia el gantry; si fue posicionado con la cabeza hacia el gantry será la situación contraria. Si bien la definición del 0º del detector no depende del usuario, el sentido de la rotación (CW o CCW) así como el posicionamiento del paciente sí lo son. Todo esto debe ser especificado correctamente para que no se produzcan errores a la hora de identificar las distintas proyecciones.

4.9. *Sustracción de las imágenes reconstruidas y re proyectadas*

En esta investigación se propone como método de evaluar objetivamente la presencia de defectos en la perfusión no coincidentes con la ventilación, la sustracción aritmética de las imágenes. Para proceder a la sustracción aritmética es necesario llevar a cabo algunos pasos previos como son el co-registro espacial de los volúmenes y la corrección de los HS como fue mencionado en las secciones anteriores 4.5 y 4.7 respectivamente. Cabe señalar que la corrección de HS es fundamental para este paso dado que los mismos, además de interferir en la visualización de las imágenes como se mencionó anteriormente, durante el proceso de sustracción pueden ser identificados como defectos de perfusión al existir una gran diferencia en la densidad de cuentas de esas regiones entre la ventilación y la perfusión. De ahí que su corrección previa al paso de sustracción sea indispensable.

El proceso de sustracción consta de varios pasos: el primero es la utilización de un filtro para disminuir el ruido de las imágenes; se utilizó para ello una función de suavizado con un *kernel* de 3. Cabe recordar que, como se mencionó anteriormente, la relación de cuentas perfusión:ventilación es generalmente de 3-4:1, lo que significa que la densidad de cuentas del estudio de perfusión es mayor. Luego del paso de filtrado se procedió a la normalización de las imágenes, para lo cual se calculó un factor de normalización (fn_v) de la ventilación basado en la relación de cuentas perfusión:ventilación.

$$fn_v = \frac{\max(Q)}{\max(V)}$$

Donde $\max(Q)$ son las cuentas máximas de la perfusión y $\max(V)$ son las cuentas máximas de la ventilación. Para obtener las cuentas máximas dentro de los pulmones se utilizó la plantilla anatómica como máscara, igual que se realizó en el procedimiento de identificación de los HS. Una vez normalizada la ventilación, ambos volúmenes fueron escalados a un valor máximo común de 1000 cuentas. Luego se procedió a la sustracción aritmética de ambos volúmenes, identificando como defecto de perfusión la diferencia entre la ventilación y la perfusión de acuerdo a lo siguiente:

$$TEP = V - Q > 0$$

La relación >0 implica que sólo tendremos en cuenta para el proceso de identificación de TEP la diferencia positiva de esta sustracción. La diferencia negativa (< 0) sería el proceso que se conoce como discordancia inversa (*'reverse mismatch'*), lo cual implica que en ese territorio la ventilación es peor que la perfusión y por tanto no tiene significado para el diagnóstico de TEP.

El volumen identificado como TEP es desplegado para su visualización en forma individual, así como fusionado a las imágenes de perfusión (figura 4.18).

Las opciones de visualización en pantalla en general escalan las imágenes de acuerdo al valor máximo encontrado en las mismas. Este proceso, en el caso de la visualización de las imágenes de TEP, puede dar la falsa impresión que las áreas identificadas como TEP sean más importantes de lo que en realidad son, como se muestra en la figura 4.12. Por esa razón se

contempló una opción de display en la cual se incluye en la matriz volumétrica de TEP un pequeño cubo (5,5,128) con 1000 cuentas, en el ángulo superior derecho de la matriz. Dado que las imágenes de perfusión y ventilación fueron escaladas a un máximo de 1000 cuentas luego de su normalización, el incluir dentro de la matriz de TEP esta información conteniendo también un máximo de 1000, obliga a expandir la escala de visualización de modo que la 'intensidad' de las áreas de TEP guardarán relación con la intensidad de las imágenes, de forma de poder ofrecer a simple vista una idea de la importancia del 'mismatch' (figura 4.19).

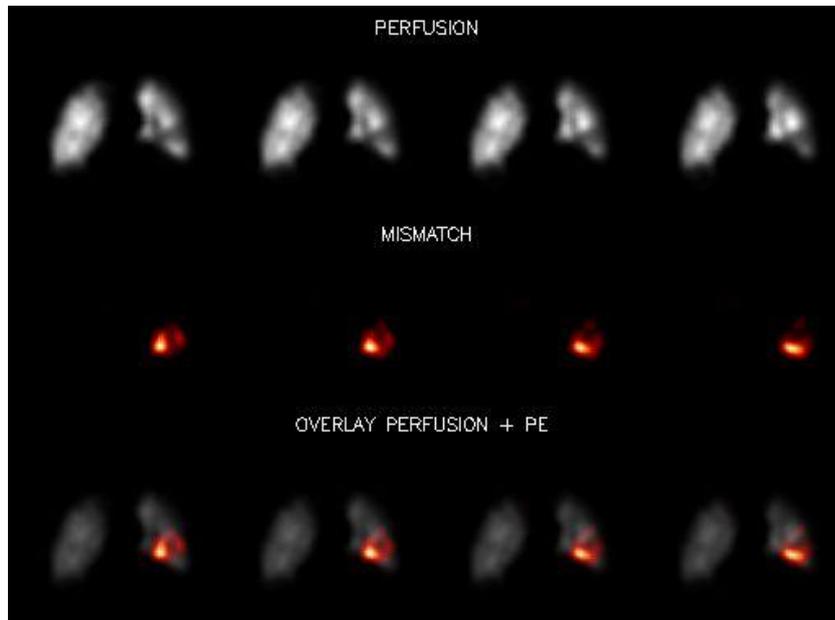


Figura 4.18: Cortes coronales de estudio SPECT reconstruido. Fila superior: imágenes de perfusión que muestran defectos en el pulmón izquierdo. Fila central: área identificada como TEP por la sustracción de imágenes de ventilación - perfusión. Fila inferior: fusión de las imágenes de perfusión y áreas de discordancia o 'mismatch'.

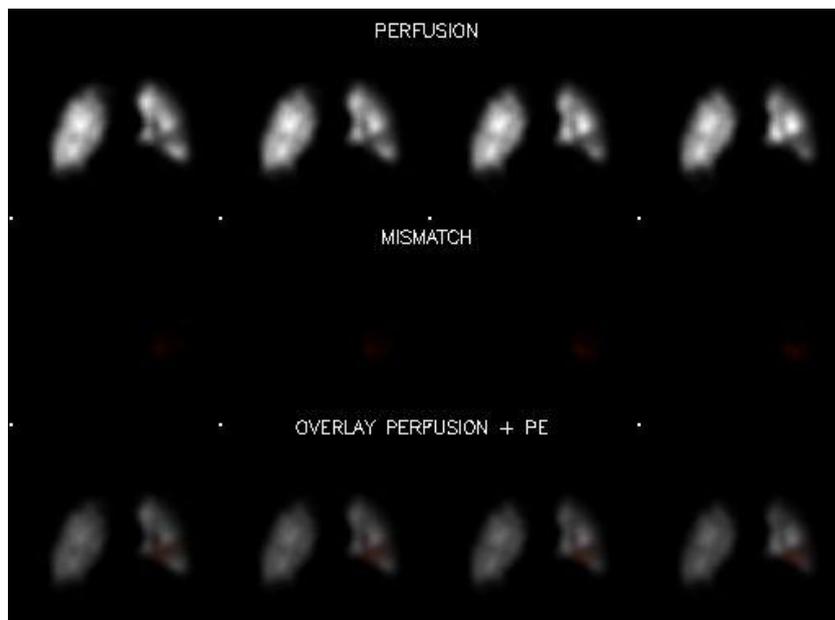


Figura 4.19: Se muestra el mismo estudio de la figura 4.18 pero en este caso el área identificada como TEP fue escalada a 1000 cts (se puede ver el punto brillante en el ángulo superior derecho). El defecto de 'mismatch' mostrado es el mismo que el de la imagen anterior, aunque como puede observarse la intensidad del defecto en la pantalla previa hace pensar en un defecto de mayor magnitud.

La sustracción de imágenes se efectúa del mismo modo para las imágenes reproyectadas, con la única diferencia que los cálculos y las opciones de display se cumplen en base bidimensional en vez de hacerlo en forma volumétrica. Se evaluó adicionalmente la posibilidad de sustraer los volúmenes y reproyectar la diferencia (TEP). Esta opción es posible cuando el paciente presenta un área de TEP lo suficientemente grande, de lo contrario las imágenes reproyectadas son muy ruidosas y en muchas oportunidades generan artefactos. Por esta razón, preferimos la opción de sustraer las imágenes luego de que ya han sido reproyectadas.

El volumen identificado como TEP es almacenado para su posterior cuantificación.

Para todo este proceso se desarrollaron dos rutinas en lenguaje IDL, una para la sustracción volumétrica (*pe_ident.pro*) y otra para la sustracción de las imágenes tipo planar (*restar_reprojected.pro*) que ejecutan toda la secuencia de operaciones descrita en este apartado.

4.10. Análisis cuantitativo

La cuantificación del defecto de perfusión se realiza de dos maneras: en relación al volumen pulmonar del paciente y en relación a la plantilla anatómica.

4.10.1. En relación al pulmón

Se identifica como volumen pulmonar a la suma de la matriz volumétrica de perfusión con la de ventilación. Esto nos asegura considerar el mayor volumen pulmonar posible, ya que pueden existir áreas de perfusión no vistas en la ventilación y viceversa. Basándonos en la técnica ya descrita de umbrales, el volumen pulmonar es segmentado (a partir de la matriz suma de V+Q) y el volumen de TEP es obtenido en el paso previo de sustracción (sección 4.9). Para la segmentación del volumen pulmonar se utilizó un valor de 15% del pixel con máximas cuentas y para el volumen de TEP un valor de 36% del pixel máximo. Estos valores fueron calculados por simulación Monte Carlo de acuerdo a lo que se describe en la sección 3.2. A partir de esta segmentación se calcula el volumen pulmonar y el de TEP de acuerdo al número de voxels contenido en cada una de las áreas segmentadas. El volumen de pulmón embolizado en relación al volumen pulmonar total se calcula como:

$$\% TEP = \frac{\text{volumen TEP}}{\text{volumen pulmón}} * 100$$

El mismo cálculo se realiza también en forma binaria; para ello se procede a la binarización de los volúmenes pulmonares de ventilación (V_b) y de perfusión (Q_b) utilizando la técnica de umbral y el mismo valor mencionado previamente (15% del máximo) para la identificación de los mismos. Luego de la binarización de ambos volúmenes, se realiza la sustracción como se describió en la sección anterior (4.9) definiendo en este caso como volumen del defecto de perfusión (TEP_b) a todos los voxels cuyo contenido es igual a 1:

$$TEP_b = V_b - Q_b \text{ eq 1}$$

Para la cuantificación también se siguen los mismos pasos: el volumen pulmonar será igual a la suma de $V_b + Q_b$ cuyos voxels valgan 1, y el porcentaje de pulmón embolizado (%TEP_b) será calculado en relación al volumen pulmonar total según sigue:

$$\% TEP_b = \frac{TEP_{eq 1}}{V_b + Q_b_{eq 1}}$$

La razón para realizar esta doble sustracción (con la información real de los voxels y en forma binaria) es poder comparar ambos valores (%TEP y %TEP_b) de manera de no sobreestimar ni minimizar el volumen del defecto.

El volumen puede ser sobreestimado cuando se realiza el cálculo sobre los valores reales contenidos en los voxels; esto puede ocurrir debido a diferencias en la distribución del radiotrazador. Si bien ambos estudios son escalados a un valor máximo común, no necesariamente la distribución del trazador es la misma en las dos situaciones de estudio. Si hubiera un área de elevada captación en la ventilación, correspondiente a patología respiratoria (por ejemplo EPOC con acumulación bronquial) y el mismo patrón no es visto en la perfusión (distribución homogénea en esa área), la región puede ser interpretada como un defecto de perfusión simplemente porque habrá una diferencia positiva de cuentas entre V y Q, aunque no exista TEP (figura 4.20).

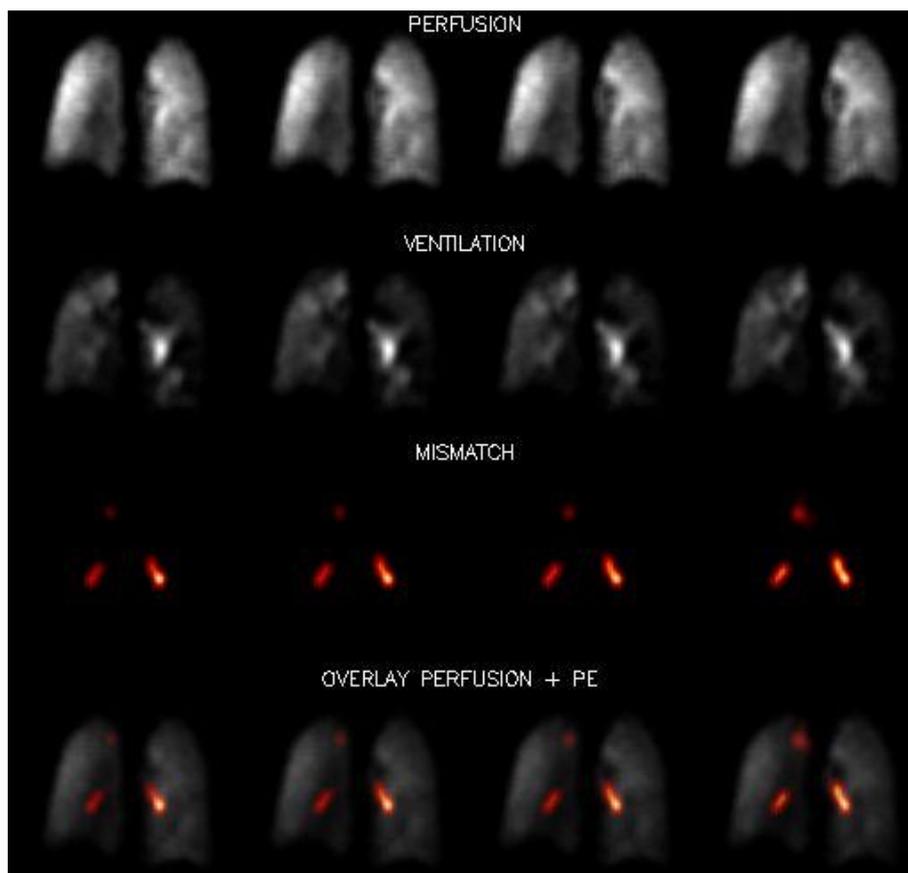


Figura 4.20: Paciente con EPOC. La sustracción de imágenes identifica como ‘mismatch’ áreas de concentración aumentada del ^{99m}Tc -Technegas en el árbol bronquial.

Cuando se realiza el cálculo sobre las imágenes binarias, el defecto puede ser subestimado. Recordemos que el estudio de ventilación se realiza en primer lugar y a

continuación sigue el estudio de perfusión. Aunque de acuerdo a lo que dijimos, la relación de cuentas Q:V es de 4-3:1, existirá una actividad residual (aproximadamente 25%) en las imágenes de perfusión provenientes del estudio ventilatorio. Si además se trata de un defecto de perfusión pequeño, con bajo contraste, habrá influencia del efecto del volumen parcial. Esto significa que aún en presencia de un defecto de perfusión, existirán algunas cuentas que ‘contaminan’ los pixeles ocupados por el TEP. Esto puede hacer que al definir el volumen de perfusión utilizando un umbral, identifiquemos como ‘normal’ esa pequeña área patológica. Una vez que se procede a la binarización, el área está o no presente y su densidad de información ya no existirá, por lo cual en el proceso de sustracción ya no será identificada. Por tanto, estimamos conveniente calcular y reportar el porcentaje de TEP utilizando los dos métodos, para que el médico pueda evaluar la cuantificación en forma conjunta con las imágenes al momento de tomar una decisión diagnóstica.

Para la cuantificación de las áreas de ‘mismatch’ se desarrolló un programa en lenguaje IDL (*tep_quantification.pro*).

4.10.2. En relación a la plantilla anatómica

En relación a la plantilla anatómica (PA), realizamos dos procedimientos: la identificación del segmento (más probablemente) comprometido y la cuantificación del TEP en relación al/los segmento/s identificado/s.

Para este procedimiento se tiene en cuenta la PA previamente co-registrada al estudio clínico. En primer lugar se re-escalan los valores de PA, asignándoles un valor de voxel conocido a cada uno de los 21 segmentos para su fácil identificación. Se segmentan cada una de las áreas en base a la información conocida del voxel; se calcula el volumen pulmonar total (VPT), el volumen del pulmón derecho (VPD) e izquierdo (VPI) y el volumen de cada uno de los segmentos (VS).

Para identificar a qué segmento (más probablemente) puede corresponder el defecto multiplicamos la matriz volumétrica binaria de TEP (TEP_b) por PA. Esto significa que todos aquellos voxels de PA en los cuales no haya *mismatch* serán ‘borrados’ (multiplicados por 0) y conservaremos inalterados los voxels que coincidan con las áreas de *mismatch* (multiplicados por 1). Después simplemente ‘buscamos’ cuántos voxels existen con la información conocida correspondiente a cada uno de los segmentos (volumen comprometido del segmento - VCS) y esto lo comparamos con el VS. El % de TEP puede entonces calcularse en relación al VS, en relación al pulmón correspondiente (VPD o VPI) y en relación al VPT.

La técnica tiene limitaciones derivadas del co-registro de la PA con el estudio clínico, por lo cual la identificación de los segmentos y los valores reportados deben ser tomados con precaución. Como una medida del ‘grado de confiabilidad’ de los datos extraídos, reportamos el porcentaje de superposición (*overlap*) de la PA con el estudio clínico (paciente), calculado de acuerdo al índice de Jaccard (*coeficiente de similitud de Jaccard*) como:

$$overlap(PA, pte) = \frac{PA \cap pte}{PA \cup pte}$$

El propósito de evaluar el TEP en relación a la PA es ayudar al médico a identificar el segmento pulmonar afectado, aunque de acuerdo a los porcentajes mostrados será él quien

deba tomar una decisión sobre la mayor o menor probabilidad de que un segmento esté o no comprometido. Es necesario establecer un nivel de corte en relación a cuándo se considera o no un segmento como comprometido (por ejemplo, un valor de afectación de al menos un 15% del volumen del mismo), pero para eso será necesario observar una gran población de estudios positivos y con distintos segmentos afectados, tratando de encontrar un consenso entre los observadores y el programa a fin de poder automatizarlo.

Para la cuantificación del TEP en relación a los segmentos del PA y la identificación de los mismos se desarrolló un programa en lenguaje IDL (*tep_segments.pro*).

4.11. Generación de un reporte automatizado

Como se acaba de detallar en los pasos anteriores, la metodología propuesta de procesamiento implica la realización de varios pasos que se pueden resumir en: generación de un mapa de atenuación a partir de los datos de emisión, corrección de los 'hot-spots', reproyección, sustracción de las imágenes y análisis cuantitativo. El objetivo de estos procesamientos previos es optimizar la calidad de las imágenes abordando todas las degradaciones presentes (ya descritas) relacionadas con la técnica, de forma de poder obtener información confiable y optimizada desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo. La generación de un reporte automatizado implica la condensación de toda la información descripta en los pasos anteriores en pantallas organizadas de forma tal que resulten intuitivas para su interpretación.

Todas las rutinas de software desarrolladas han sido agrupadas en un proyecto con una interfase de usuario, también utilizando lenguaje IDL (*Lung.prj*) de manera que sea de fácil interacción para el operador pudiendo alcanzar los resultados finales en pocos pasos.

Las imágenes que se muestran a continuación resumen los hallazgos encontrados en un estudio SPECT V/Q positivo para el diagnóstico de TEP. Se identifican y cuantifican las áreas de discondancia tanto sobre las imágenes reproyectadas (figura 4.21), como sobre los cortes coronales del SPECT (figura 4.22). Adicionalmente se fusionan las áreas de discordancia con la plantilla anatómica de forma de facilitar la localización de los segmentos afectados (figura 4.23).

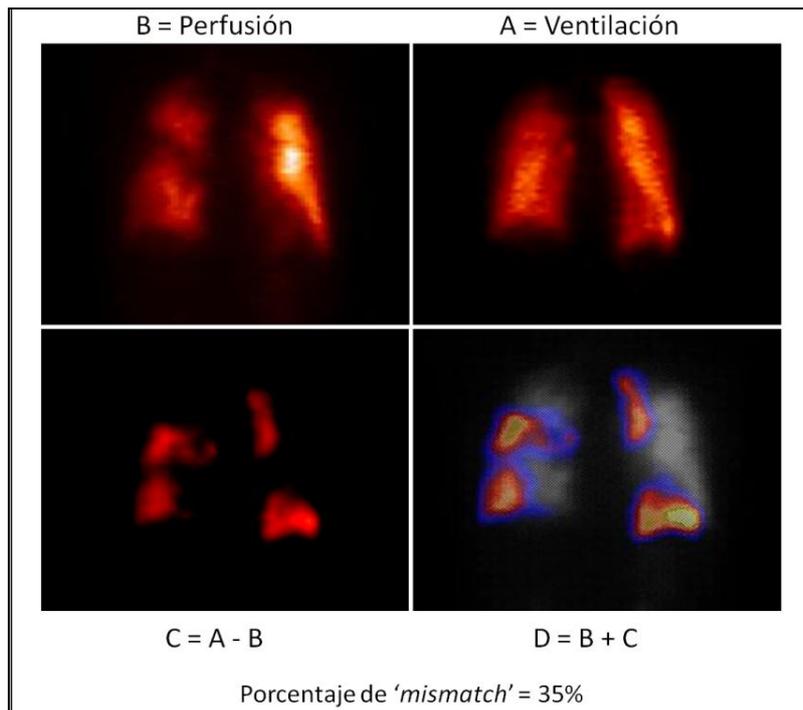


Figura 4.21: Reporte automatizado a partir de las imágenes re proyectadas.

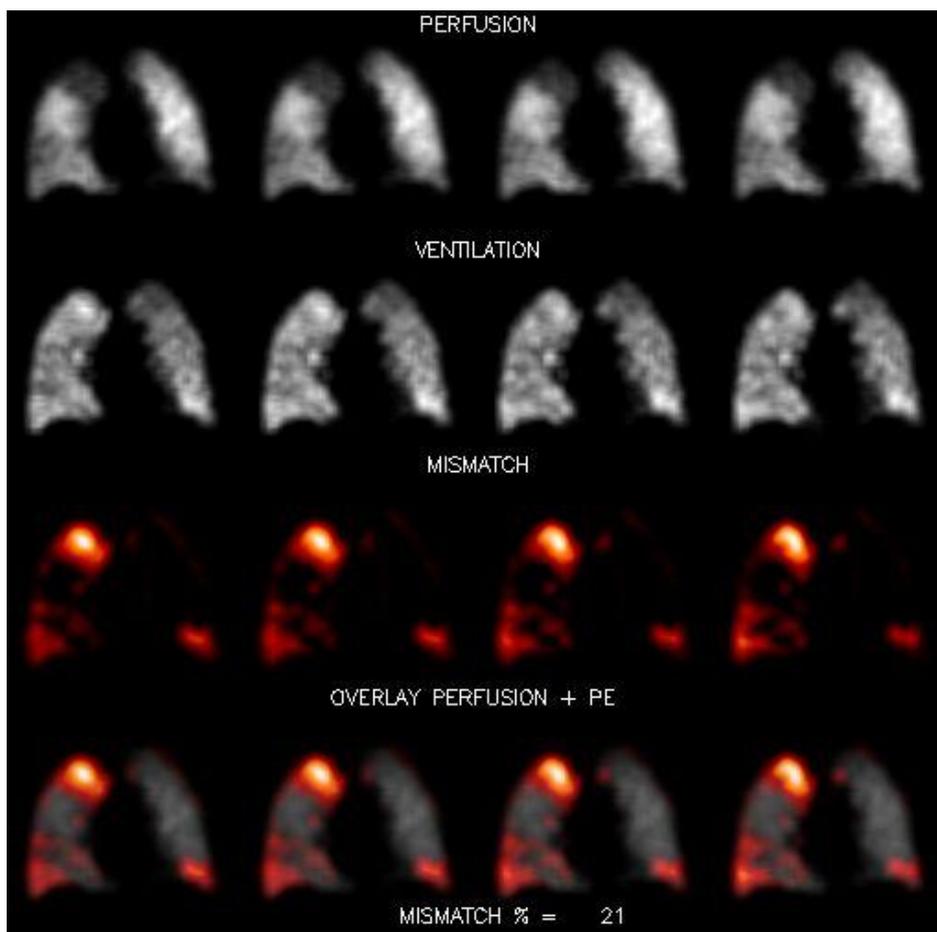


Figura 4.22: Cortes coronales de un estudio SPECT V/Q positivo para el diagnóstico de TEP mostrando las áreas de discordancia y la cuantificación de las mismas.

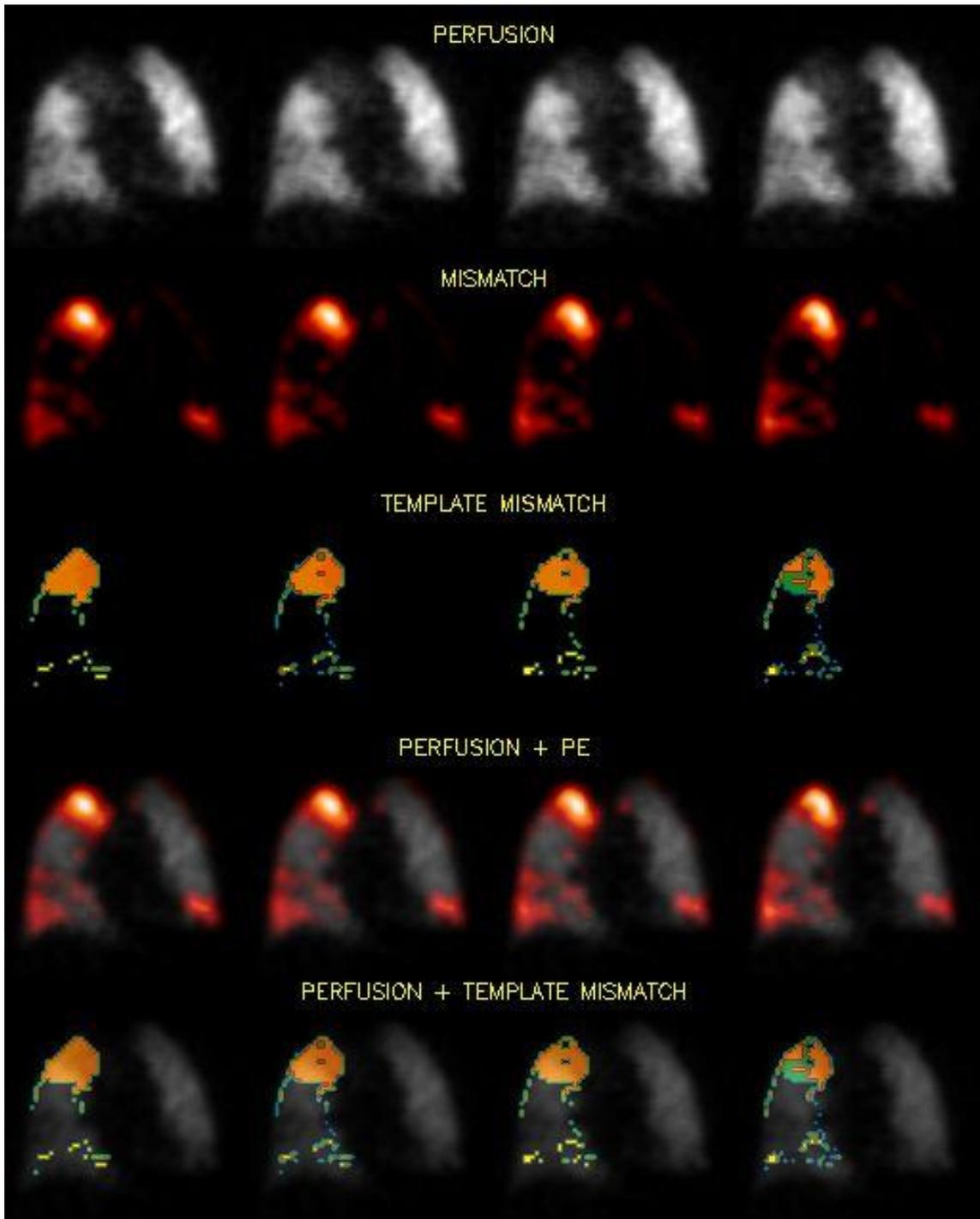


Figura 4.23: Cortes coronales del mismo estudio de las imágenes anteriores en el cual se muestra además la fusión de las áreas de mismatch a la plantilla anatómica (3ra y 5ta filas).

Corrección de atenuación

5.1. Introducción

Los estudios de perfusión y ventilación (V/Q) pulmonar han sido utilizados desde hace largo tiempo para el diagnóstico no invasivo del tromboembolismo pulmonar (TEP). Aún en la era de la angiografía pulmonar por TC multicorte (angioCT) y a pesar de las continuas controversias sobre cuál debería ser el examen de primera línea en pacientes con sospecha de TEP [Bajc 2002, Burkill 1999, ACCP 1998, Stein 2004, Gottshalk 1993, Woodard 1997], el papel de los estudios de medicina nuclear ha permanecido en un sitio importante debido a la gran experiencia acumulada con su uso, la naturaleza funcional de la evaluación, la amplia disponibilidad del método, la menor dosis de radiación que recibe el paciente y su relativamente bajo costo [Burkill 1999, ICRP 1998, Parkers 2005, Freeman 2008]. Según una encuesta, en el año 2011 en los Estados Unidos se realizaban más estudios de CT que de medicina nuclear para TEP (36% vs 32%) pero aún así, en muchas instituciones tomadas individualmente la mayoría de casos era sometido a estudios centellográficos [Stein 2004]. De hecho, la mayoría de los estudios que comparan la exactitud diagnóstica de la centellografía V/Q y la angioCT han usado centellografía con técnica planar la cual no es tecnología de última generación [Reinartz 2004]. La aplicación de la tecnología SPECT que permite la detección de defectos subsegmentarios con mayor precisión que las imágenes planares [Bajc 2002, Reinartz 2004, Collart 2002, Corbus 1997, Magnussen 1999], junto a la introducción de microaerosoles radiomarcados de partículas finas (Technegas) con mayor definición de las estructuras periféricas del pulmón [Reinartz 2004, Martel 1994, Lemb 2001, Senden 1997], han mejorado sensiblemente las posibilidades diagnósticas de la medicina nuclear en esta área, llevando a un renovado interés en el uso de esta metodología. Además, se ha demostrado que es posible conseguir imágenes de buena calidad con las dosis estándar y una adquisición SPECT rápida [Palmer 2001, Núñez 2006].

Una de las principales limitaciones de los estudios pulmonares en medicina nuclear continúan siendo la interpretación y el informe del procedimiento. El hallazgo característico en el TEP es la presencia de defectos de perfusión segmentarios o subsegmentarios con ventilación preservada, configurando el patrón llamado de discordancia o 'mismatch'. Sin embargo, una versión pura de este patrón, que es altamente específico para TEP [Hartmann 2000, Briët 1993] no se encuentra frecuentemente en la práctica clínica haciendo difícil la interpretación especialmente para los médicos menos experimentados (Sostman 1994, Christiansen 1996). De hecho, en varias publicaciones se reconoce que la reproducibilidad inter-observador es lejos de ser óptima en los estudios de V/Q pulmonar [Hagen 2003, Christiansen 1997, Webber 1990, Sullivan 1983]. Se han intentado varias estrategias para estandarizar los criterios de reporte de estos estudios a fin de superar estos problemas [PIOPED 1990, Freitas 1995, Pistolesi 2002, Hagen 2002], pero la mayoría de los criterios propuestos clasifican los resultados en baja, intermedia y alta probabilidad de TEP. Los estudios clasificados como de probabilidad intermedia o indeterminada para TEP no son de

utilidad diagnóstica y pueden representar hasta un 40% de los casos [Martel 1994, PIOPED 1990, Rathbun 2004, Hull 1985]. Por tanto, la disponibilidad de un método objetivo con capacidad semicuantitativa para evaluar los estudios de V/Q pulmonar sería deseable ya que permitiría facilitar la interpretación minimizando el porcentaje de resultados indeterminados [33]. Sin embargo, para lograr este propósito resulta esencial poder medir la distribución de la actividad en la imagen con la mayor precisión posible, eliminando la posibilidad de artefactos significativos derivados de la falta de corrección de ciertos factores físicos inherentes a la técnica [Gustafsson 1998, Gustafsson 2003, Zaidi 2003, Willowson 2008, Meikle 1994, Buvat 1994, Kashiwagi 2002, Larsson 2003, Vandervoort 2007, Núñez 2006].

Aunque los beneficios de la técnica SPECT en términos de sensibilidad, especificidad y reproducibilidad inter-observador para los estudios pulmonares ha sido demostrada [Bajc 2002, Freeman 2008, Collart 2002, Corbus 1997, Palmer 2001], el uso del SPECT también incrementa el volumen de datos que deben ser analizados por el médico especialista para intentar llegar a un diagnóstico. Tanto el volumen de información como la falta de familiaridad del médico especialista con esta aplicación del SPECT probablemente han contribuido a dificultar la transición de las imágenes planares al SPECT respecto a esta aplicación en particular, la cual no ha recibido la misma atención que el SPECT cardíaco o cerebral para su desarrollo y aceptación en la clínica diaria. Además, el criterio sugerido en el PIOPED y también otros típicamente usados para reportar estudios centellográficos pulmonares fueron establecidos para su uso con imágenes planares, siendo esencial para el médico analizar el mismo tipo de imágenes si esperan aplicar los mismos criterios. Por tanto, un método que presente los datos de una manera más condensada como si fuera un juego de imágenes planares aunque preservando el avanzado potencial diagnóstico del SPECT luce atractivo, aunque la aplicación de los criterios clásicos de interpretación en estos casos necesitaría aún su validación clínica. La reproyección de datos de SPECT reconstruidos dando lugar a imágenes 'similar planares' representa una forma de aplicar esta estrategia [Núñez 2008, Harris 2008, Bailey 2008].

La importancia de una compensación exacta de los efectos de la atenuación en SPECT es algo ampliamente reconocido [Gustafsson 1998, Gustafsson 2003, Pan 1996, Celler 2005]. Se conoce bien que la atenuación es capaz de producir artefactos e inexactitudes en las imágenes reconstruidas, los cuales son particularmente problemáticos en el tórax debido a la presencia de tejidos atenuantes distribuidos de manera muy inhomogénea. Se han propuesto varios métodos de corrección con la finalidad de eliminar este efecto en la región de tórax; sin embargo dichas correcciones se han aplicado más frecuentemente a estudios cardíacos y raramente a SPECT pulmonar [Pan 1996, Pan 1997, Fukuchi 2000].

La corrección de atenuación no homogénea requiere la construcción de un mapa de atenuación que contenga información sobre la distribución de la densidad de los tejidos en el tórax. La mayor parte de las técnicas usadas en la clínica para compensar la atenuación utilizan mapas derivados de datos obtenidos por estudios de transmisión que son generados ya sea mediante tomografía computada (TC) o fuentes de transmisión externas [Gustafsson 2003, Willowson 2008, Pan 1996]. Sin embargo, ambos de estos procedimientos requieren de adquisiciones separadas, pueden reducir el campo de visión debido al uso de colimadores en abanico o en cono para el estudio de transmisión o pueden introducir contaminación por

fotones de transmisión. La adquisición del estudio por transmisión se asocia a dosis adicional de radiación al paciente, sin mencionar que, en el caso de las Fuentes externas, las mismas son costosas y deben ser periódicamente reemplazadas.

La idea de asignar valores predeterminados de μ (coeficiente de atenuación) en regiones identificadas en los cortes transversales para una corrección de atenuación no uniforme fue sugerida inicialmente a principios de los ochenta [Budinger 1980] y más tarde fue propuesto un método para detectar el contorno corporal utilizando los datos de radiación dispersa Compton [Younes 1988]. En los noventa, se publicaron trabajos de investigación segmentando los pulmones en los estudios de emisión para su aplicación a estudios cardíacos [Madsen 1993, Fleming 1990]. Posteriormente aparecieron trabajos en los que se investigó la posibilidad de construir mapas de específicos de atenuación para cada paciente, utilizando solamente los datos de emisión a partir de la adquisición usando la ventana energética del fopico junto a una segunda ventana sobre el Compton, lo cual fue aplicado para corregir estudios de SPECT cardíaco [Pan 1996, Pan 1997]. Los autores demostraron la factibilidad de producir mapas sintéticos de atenuación a partir exclusivamente de los datos de emisión, mediante la segmentación de las imágenes de SPECT reconstruidas correspondientes al fopico y a la radiación dispersa y asignando valores constantes de coeficientes de atenuación para los pulmones y para los tejidos blandos. En una publicación reciente [Bailey 2008], se aplicó el mismo procedimiento a estudios de SPECT pulmonar aunque la exactitud del método no fue validada por los autores.

El objetivo principal del presente estudio fue investigar la importancia de la corrección de atenuación (CA) en SPECT pulmonar. Se realizaron estudios de simulación para evaluar la influencia de la CA sobre las cuentas acumuladas en los estudios de ventilación y de perfusión y para demostrar la influencia de errores en los valores del mapa de corrección usados para la corrección de atenuación. También evaluamos la aplicación de un mapa sintético para CA y comparamos los resultados con los obtenidos mediante datos derivados de la TC en un intento para validar su aplicación. Adicionalmente, investigamos el papel de la atenuación en los datos re proyectados de SPECT a fin de mantener la apariencia de las proyecciones planares habituales a la vez que se preserva el potencial de la información tridimensional.

5.2. *Método*

La investigación incluyó los siguientes pasos:

- a) Comparación del cociente defecto/normal (D/N) con y sin corrección de atenuación usando un mapa de atenuación ‘verdadero’ y un mapa de atenuación sintético.
- b) Evaluación de la influencia de la variación en los coeficientes de atenuación del pulmón.
- c) Evaluación de la influencia de errores en la detección de los bordes pulmonares.
- d) Validación del mapa sintético comparado con un mapa verdadero de atenuación derivado de la TC.
- e) Evaluación del efecto de la CA en las imágenes ‘símil planares’ re proyectadas.

El estudio fue realizado utilizando el fantoma virtual NCAT (sección 3.1) [Segars 1999, Segars 2001a, Segars 2001b] y procedimientos clínicos en diez pacientes referidos para evaluación por sospecha de TEP.

5.2.1. Adquisición de datos

5.2.1.1. Estudios con fantomas

El fantoma NCAT 3D fue utilizado para simular estudios clínicos de SPECT representando perfusión anormal y ventilación normal (patrón de TEP). Para simular estudios anormales, se colocaron en el fantoma tres defectos 'fríos' de perfusión con ausencia total de cuentas. Los defectos de perfusión (de tamaño 21x21x21mm) fueron ubicados profundamente en los pulmones, uno en el centro del pulmón derecho (PD) y dos en el pulmón izquierdo (PI) en posición anterior y posterior (figura 5.1). Aunque la morfología de los defectos no es la típica del TEP, en el cual suelen presentar forma de cuña o triangular, esto no modifica el propósito de la investigación. En realidad, las herramientas informáticas disponibles para trabajar sobre el fantoma NCAT no permiten la reproducción exacta del modelo deseado. Se generaron proyecciones simulando tanto estudios pulmonares 'normales' como 'anormales' basados en los correspondientes mapas de atenuación con un coeficiente de atenuación (μ) para pulmón de 0,045/cm y parámetros correspondientes a un colimador de alta resolución de orificios paralelos. A fin de minimizar el componente de ruido estadístico, los estudios simulados incluyeron alta densidad de cuentas, dentro de lo esperable en estudios clínicos habituales. No se incluyó en el algoritmo proyector el componente de radiación dispersa (*scatter*) pero fueron asignados los valores de coeficiente de atenuación tanto durante la proyección como la reconstrucción para aproximarse a una situación de 'haz ancho'.



Figura 5.1: Ubicación de los tres defectos 'fríos' de perfusión (cuadrados negros) en el fantoma NCAT localizados en regiones anterior, central y posterior. De izquierda a derecha: vistas coronal, transversal y sagital. LL= pulmón izquierdo; RL= pulmón derecho. Flecha señalando uno de los defectos en LL (Núñez 2009).

Adicionalmente fueron generados 6 juegos de estudios pulmonares 'normales' con un nivel de ruido similar al encontrado en estudios clínicos. Con este propósito, los valores fueron obtenidos de regiones de interés dibujadas sobre los pulmones en estudios de perfusión (90 ± 16 cts/pixel) y ventilación (25 ± 6 cts/pixel). En las proyecciones fue agregado ruido de Poisson.

5.2.1.2. Estudios clínicos en pacientes

Fueron también estudiados diez pacientes referidos para investigación de posible TEP. Los pacientes fueron primero evaluados clínicamente por personal médico del servicio para asegurarse de su capacidad para tolerar el procedimiento y para confirmar la ausencia de contraindicaciones al mismo. Se realizó la adquisición en posición supina con el paciente habiendo colocado sus miembros superiores por encima de la cabeza siempre que esta posición fuera bien tolerada; de lo contrario se procedió a la adquisición con los brazos del paciente a los lados. Se mantuvo idéntica posición del paciente para los estudios V/Q SPECT y la TC. La ventilación fue realizada luego de la inhalación de microaerosoles de nanocompuestos de carbono encapsulado y marcado con ^{99m}Tc (Technegas, Cyclomedica, NSW, Australia) [Senden 1997]. La generación de Technegas requirió 740 MBq de ^{99m}Tc pertecneciato de sodio en un volumen de 0,1 mL instilado en un crisol de carbono. El producto radiomarcado fue administrado a los pacientes a través de un circuito cerrado descartable de tubuladuras respiratorias hasta alcanzar una dosis de radiación estimada de unos 2 mR/h en el tórax. A continuación de la inhalación, se obtuvo un estudio TC de baja dosis a fin de generar un mapa de atenuación real. Inmediatamente después, se inyectaron por vía endovenosa 200 MBq de ^{99m}Tc -MAA y se adquirió un estudio SPECT de perfusión pulmonar.

Las adquisiciones SPECT y TC fueron realizadas mediante un sistema SPECT/CT de doble cabezal (Infinia-Hawkeye; GE Healthcare, Haifa, Israel) equipado con colimadores de alta resolución y orificios paralelos. Los datos de SPECT fueron adquiridos usando 120 proyecciones en 360° , en una matriz de 128×128 (tamaño del pixel = 4,42 mm). El tiempo de adquisición fue de 10 segundos por paso tanto para el estudio de perfusión como para el de ventilación, lo cual insumió un tiempo total promedio del orden de los 12 minutos para cada estudio. Como fue descrito previamente [Núñez 2006], este protocolo permite un cociente promedio de conteo entre la perfusión y la ventilación de aproximadamente 4:1, minimizando la interferencia de la actividad proveniente de la ventilación (que se realiza en primer lugar) con la parte del estudio correspondiente a la perfusión. Se establecieron dos ventanas energéticas: una ventana correspondiente al fotopico del ^{99m}Tc , de ancho 20%, centrada en 140 keV (126-154 keV) y una ventana ancha correspondiente a la radiación dispersa centrada sobre los 103 ± 23 keV (80-126 keV). La TC fue realizada usando 140 kVp y 2,5 mAs en una matriz de 512×512 (tamaño del pixel = 1,105 mm), con un espesor de corte de 5 mm. El tiempo total de adquisición para el estudio de transmisión por TC fue de 5 minutos.

Adicionalmente, se obtuvieron 6 imágenes planares para la perfusión y otras tantas para la ventilación en proyecciones anterior, posterior, oblicuas anteriores y oblicuas posteriores derechas e izquierdas. La información fue adquirida en matrices de 256×256 acumulando 500 y 350 kcts por imagen para la perfusión y para la ventilación respectivamente. La secuencia de adquisición fue: imágenes planares de ventilación, SPECT de ventilación, TC de

baja dosis, SPECT de perfusión e imágenes planares de perfusión. Tanto el SPECT como la TC fueron realizados sin cambiar de posición al paciente.

5.2.2. *Análisis de los datos*

5.2.2.1. *Estudios en fantomas: reconstrucción*

Los datos obtenidos mediante el fantoma NCAT fueron reconstruidos usando el algoritmo iterativo OSEM con 15 subgrupos y 1, 5 y 10 iteraciones. En el algoritmo de reconstrucción fue incluido un modelo de resolución asumiendo un ‘borroneo’ de 3,5 mm a nivel de la superficie del colimador y una pérdida lineal de resolución con la distancia del detector de 0,047 mm/cm. Las reconstrucciones fueron realizadas con y sin CA usando los valores asignados de coeficientes de atenuación (0,12/cm para tejidos blandos y 0,045/cm para el pulmón, representando las condiciones de ‘haz ancho’). Fue determinado el cociente defecto/normal (D/N) mediante regiones de interés (ROIs) de 17x17 mm centradas sobre los defectos en los cortes transversales que correspondían a la ubicación original del defecto (D) y sobre el estudio ‘normal’ (N) usando las mismas coordenadas.

Fue investigada la influencia de errores en la CA introducidos por asignar un coeficiente de atenuación predeterminado a los pulmones. Para tal propósito, las imágenes fueron reconstruidas mediante el método OSEM como se mencionó más arriba, reemplazando el valor verdadero de μ pulmonar (0,045/cm) por un valor 33% menor (0,030/cm) y otro 33% mayor (0,060/cm). Adicionalmente, para investigar el efecto de errores en la segmentación en el mapa de atenuación, los datos del fantoma fueron reconstruidos simulando situaciones en las cuales las regiones pulmonares fueron definidas erróneamente al hacer los límites más pequeños (*erosionados*) o más grandes (*dilatados*) respecto a los límites reales. Los datos del fantoma fueron reconstruidos usando el coeficiente de atenuación de referencia de 0,045/cm con las regiones pulmonares erosionadas (ER) o dilatadas (DI). Tanto para la erosión como para la dilatación, fue aplicado tres veces un *kernel* de 3x3x3 (tamaño del voxel = 4,42 mm). El cociente D/N también fue determinado para estas situaciones anteriormente descriptas.

5.2.2.2. *Estudios en fantomas: reproyección*

Los datos reconstruidos correspondientes al estudio simulado de emisión fueron luego reproyectados a intervalos angulares de 30° a fin de generar imágenes ‘símil planar’ de alto conteo en las vistas usuales anterior, posterior, laterales y oblicuas usando 3 métodos diferentes con y sin aplicación de un mapa de atenuación (MA). En el método 1 (CA, MA), las imágenes fueron reconstruidas con CA y luego reproyectadas incluyendo el MA. El método 2 (CA, noMA) consistió en reconstruir las imágenes con CA y luego reproyectarlas sin incluir el MA. En el método 3 (no CA, no MA) las imágenes fueron reconstruidas sin CA y luego reproyectadas sin aplicarles MA.

Se calcularon los cocientes D/N en las imágenes reproyectadas y en las imágenes planares convencionales y se compararon entre sí; los cocientes fueron calculados a partir de las cuentas contenidas en regiones de interés (ROIs) de 17x17 mm colocadas sobre las lesiones y sobre las mismas coordenadas correspondientes al estudio ‘normal’. También se calculó la suma de las diferencias absolutas de las imágenes reproyectadas en relación al estudio

verdadero planar normal luego de efectuar una normalización de cuentas entre ambos pares de imágenes.

También investigamos la influencia del ruido en los datos. Para esta evaluación, los juegos de datos simulados fueron reconstruidos y re proyectados de la manera descrita anteriormente. Las cuentas totales de los datos simulados fueron 557 y 341 kcts para la perfusión y para la ventilación respectivamente, mientras que para la reconstrucción estos valores fueron de 10076 y 3075 kcs respectivamente. El nivel de ruido en las imágenes re proyectadas fue evaluado en comparación con el ruido contenido en las imágenes planares. Para tal propósito, fue medido el número de cuentas en pixeles individuales representativos de 4 diferentes regiones del pulmón en las imágenes planares (lóbulos superior y medio del pulmón derecho, lóbulos superior e inferior del pulmón izquierdo) y en cada uno de los 6 juegos de imágenes normales simuladas. El ruido fue calculado como el desvío estándar de las cuentas de cada juego de datos para cada pixel en particular, dividido por el valor medio. Los valores promedio de ruido para la perfusión y la ventilación fueron calculados para cada número de iteraciones y comparados con los valores de los datos planares tanto en los datos corregidos como en los no corregidos por atenuación.

5.2.2.3. Estudios clínicos en pacientes: reconstrucción

Los datos de los pacientes fueron reconstruidos utilizando el algoritmo OSEM (15 subgrupos, 1 iteración) con y sin CA, sin incluir modelo de resolución o de radiación dispersa. Para CA, se utilizaron dos mapas diferentes de densidad: un mapa de atenuación generado a partir del estudio de transmisión (CTM) donde los valores de μ fueron calculados de los números de la TC (unidades Hounsfield) y un mapa sintético de atenuación (MS) generado desde el propio estudio de emisión [Bailey 2008, Pan 1996, Pan 1997, Fukuchi 2000, Younes 1988]. Para generar el MS, los límites del corte transversal del cuerpo fueron obtenidos usando los datos reconstruidos de la perfusión correspondientes a la ventana Compton (radiación dispersa) mientras que los límites de los pulmones fueron obtenidos a partir de los datos reconstruidos del SPECT con ventana energética centrada en el fotopico. La segmentación completa tridimensional del tejido pulmonar y las partes blandas fue realizada utilizando un software desarrollado a propósito basado en umbral de conteo. Por defecto, los niveles de umbral se establecieron en 10% del conteo máximo global de un pixel para los contornos del cuerpo y 25% para los contornos pulmonares [Palmer 2001, Bailey 2008, Younes 1988]. Aunque en la mayoría de las situaciones este umbral automático se correspondió exactamente con los contornos de acuerdo a una evaluación visual, en un 5% de los casos fue necesaria una intervención del operador para conseguir una adecuada definición de bordes. Se asignó un valor constante de μ a las aéreas definidas como segmentos corporal y pulmonar. Típicamente se asigna un valor de μ de 0,12/cm para CA en estudios cerebrales; sin embargo, es común usar un valor menor de μ en el cuerpo debido a la presencia de radiación dispersa adicional. Por tanto, decidimos usar un valor pre-asignado de haz ancho para tejidos blandos de 0,11/cm, y un tercio de este valor asignado fue usado para pulmón (0,036/cm).

La camilla de la cámara se incluye en la detección de bordes durante el proceso de segmentación [Younes 1988] y le fue asignado un valor de μ de 0,031/cm. El valor de coeficiente de atenuación para la camilla fue calculado usando el cociente entre las unidades

Hounsfield promedio de la camilla segmentada y el pulmón según puede derivarse de la TC. Tanto el mapa de atenuación de la TC como el sintético fueron suavizados usando un filtro tridimensional gaussiano de 12 mm de FWHM a fin de aproximar la resolución espacial a la de las imágenes reconstruidas de SPECT.

Para la validación del MS, se colocó una ROI sobre cada pulmón en un corte transversal seleccionado de los datos reconstruidos. Se compararon mediante análisis de regresión lineal las cuentas totales de cada una de estas áreas en los diez pacientes, cuyas imágenes fueron reconstruidas con CA usando el mapa TC y el sintético.

5.2.2.4. Estudios clínicos en pacientes: reproyección

Fueron generadas las imágenes reproyectadas 'símil planares' con y sin CA. Como en el caso del fantoma virtual, los datos de emisión correspondientes al fotopico fueron reproyectados a intervalos angulares de 30° a fin de producir vistas 'tipo planar' de alto conteo en las proyecciones habituales anterior, posterior, laterales y oblicuas anteriores y posteriores. Se compararon mediante análisis de regresión lineal las cuentas de las imágenes verdaderas planares y las reproyectadas. No se realizó una evaluación clínica completa ya que esto hubiera requerido un gran número de pacientes con un amplio rango de defectos V/Q a fin de obtener una comparación estadística válida.

5.2.3. Análisis estadístico

Se aplicó el test t de Student pareado a fin de establecer la significación estadística de las diferencias en los valores cuantitativos. Fue considerado significativo un valor de $p < 0,05$. El análisis de regresión lineal se aplicó como se describe más arriba. Para el análisis estadístico, se utilizó un software dedicado (GraphPad V 6.0, San Diego, CA).

5.3. Resultados

5.3.1. Estudios en fantomas: imágenes reconstruidas

La tabla 5.1 muestra el total de cuentas en una ROI colocada sobre el 'defecto' (D) y en la misma ubicación sobre el 'tejido pulmonar normal' (N) en el fantoma NCAT luego de reconstruir los datos con y sin CA usando cuatro diferentes coeficientes de atenuación para la región pulmonar. El cociente defecto/normal también se muestra en la tabla. Como era de esperar, existió un aumento en las cuentas de las imágenes reconstruidas con CA en comparación con los datos sin CA. Aunque las cuentas de las imágenes reconstruidas en el defecto también aumentan cuando se aplica CA, el cociente D/N se incrementa modificando los resultados en más de 50% respecto a la situación en que la CA no se realiza o cuando se han usado valores de μ correspondientes a tejidos blandos. Esto mejora el contraste sugiriendo que la CA demostraría con mayor exactitud el cociente V/Q en los estudios de SPECT pulmonar en situaciones clínicas. Las variaciones en los valores de μ características de aquellas encontradas en estudios clínicos ($0,045/\text{cm} \pm 33\%$) produjeron cambios relativamente pequeños en los resultados. Para un valor de μ de $0,030/\text{cm}$, el cociente D/N fue subestimado

en menos de 7% comparado al valor de referencia de pulmón de (0,045/cm) mientras que con un mayor μ de 0,060/cm el cociente D/N fue sobreestimado en 9%.

Tabla 5.1: Influencia de la variación de los coeficientes de atenuación pulmonares en la relación defecto / normal.

Coeficiente de atenuación	Defecto (cuentas)	Normal (cuentas)	D/N
noAC	301	2010	0,1498
$\mu=0,030$	587	6502	0,0903
$\mu=0,045$	698	7184	0,0972
$\mu=0,060$	838	7899	0,1061
$\mu=0,150$	2280	12787	0,1783

Defecto = cuentas totales en el ROI sobre el defecto en la perfusión; Normal =cuentas totales sobre el ROI en la misma región del estudio normal; D/N = relación defecto normal; noAC = sin corrección de atenuación; μ = coeficiente de atenuación (cm^{-1}).

La tabla 5.2 muestra los resultados de la cuantificación del fantoma NCAT, realizada del modo mencionado más arriba, cuando la reconstrucción se realizó con CA usando como referencia el valor μ de pulmón de 0,045/cm bajo condiciones de ER y DI. Los resultados indican que las condiciones de ER y DI no causan un efecto significativo sobre el cociente D/N, modificando los resultados en menos de 2%. Esto es lo esperado, ya que las cuentas totales en la ROI colocada sobre el defecto y sobre la región normal se afectan de manera similar.

Tabla 5.2: Influencia sobre la relación defecto / normal de los errores en la detección de los bordes.

Coeficiente de atenuación	Defecto (cuentas)	Normal (cuentas)	D/N
$\mu=0,045$	698	7184	0,0972
E $\mu=0,045$	753	7686	0,0980
D $\mu=0,045$	649	6554	0,0990

Defecto = cuentas totales en el ROI sobre el defecto en la perfusión; Normal =cuentas totales sobre el ROI en la misma región del estudio normal; D/N = relación defecto normal; μ = coeficiente de atenuación (cm^{-1}); E = borde erosionado; D = borde dilatado.

Los resultados mostrados en las tablas 5.1 y 5.2 sugieren que el uso de un valor μ exacto no es esencial, y que aún pequeños errores en la detección de bordes puede ser tolerada y por lo tanto no existe la necesidad de contar con un mapa verdadero de atenuación siendo posible la utilización de un mapa sintético con coeficientes de atenuación predefinidos.

5.3.2. Estudios con fantomas: imágenes re proyectadas

En la tabla 5.3 se muestran los resultados del cociente D/N obtenido sobre los 3 defectos en las imágenes planares comparado con las imágenes re proyectadas usando los tres métodos ya descritos y diferente número de iteraciones durante el proceso de

reconstrucción. El cociente calculado se correlaciona mejor con las verdaderas imágenes planares cuando se utilice un mayor número de iteraciones. Como indica el resultado de la medida del contraste y la suma de las diferencias absolutas, el método CA+MA es el que mejor se corresponde con los datos planares verdaderos aunque el cociente es peor para la mayoría de las lesiones. Estas diferencias en el cociente D/N probablemente se deban a la diferente resolución que se obtiene con la distancia en las imágenes planares y en los estudios SPECT re proyectados.

Los resultados de la tabla 5.3 también indican que las imágenes re proyectadas reconstruidas con 10 iteraciones se corresponden mejor con las imágenes planares. Dado que al aumentar el número de iteraciones también se incrementa el ruido de las imágenes reconstruidas y re proyectadas, este aspecto también fue analizado y se resume en la tabla 5.4. En ésta se muestra el nivel de ruido en las imágenes re proyectadas de ventilación y de perfusión comparadas con los datos verdaderos planares (el ruido se expresa como el desvío estándar dividido por la media sobre las seis simulaciones de ruido). Los resultados muestran que el ruido se reduce por un factor de 4 en la perfusión y por un factor de 3 en la ventilación en las imágenes re proyectadas debido a un total de cuentas más elevado. La ganancia en términos de ruido es similar a la esperada por la simple comparación de cuentas recogidas en un estudio planar convencional respecto a un estudio SPECT.

Tabla 5.3: Comparación de la relación defecto / normal entre las imágenes planares verdaderas y los diferentes métodos de reconstrucción y reproyección.

DEFECTO	Planares Verdaderas					
	Ant	Left Lat				
LL (ant)	0,856	0,809				
RL (center)	0,885	0,971				
LL (post)	0,943	0,841				
	AC+AM					
	1 iteración		5 iteraciones		10 iteraciones	
	Ant	Left Lat	Ant	Left Lat	Ant	Left Lat
LL (ant)	0,905	0,887	0,884	0,856	0,875	0,844
RL (central)	0,921	0,974	0,910	0,980	0,904	0,977
LL (post)	0,959	0,913	0,947	0,874	0,942	0,866
SAD/1000	40,562	52,113	11,059	9,572	8,499	6,117
	AC+noAM					
	1 iteración		5 iteraciones		10 iteraciones	
	Ant	Left Lat	Ant	Left Lat	Ant	Left Lat
LL (ant)	0,918	0,923	0,900	0,909	0,893	0,904
RL (central)	0,923	0,942	0,912	0,930	0,907	0,921
LL (post)	0,941	0,933	0,929	0,909	0,925	0,902
SAD/1000	56,027	30,900	39,057	25,777	38,063	25,784
	noAC+noAM					
	1 iteración		5 iteraciones		10 iteraciones	
	Ant	Left Lat	Ant	Left Lat	Ant	Left Lat
LL (ant)	0,927	0,927	0,899	0,904	0,891	0,896
RL (central)	0,931	0,946	0,914	0,931	0,911	0,926
LL (post)	0,954	0,946	0,935	0,908	0,927	0,901
SAD/1000	74,086	58,547	32,940	20,123	31,959	19,219

LL (ant) = defecto en posición anterior en el pulmón izquierdo; RL (center) = defecto en posición central en el pulmón derecho; LL (post) = defecto en posición posterior en el pulmón izquierdo; SAD = suma de las diferencias absolutas; AC+AM = corrección de atenuación durante la reconstrucción y reproyección a través de un mapa de atenuación; AC+noAM = corrección de atenuación durante la reconstrucción sin incluir mapa de atenuación durante la reproyección; NoAC+noAM = reconstrucción sin corrección de atenuación y reproyección sin incluir mapa de atenuación; Ant = vista anterior; Left Lat = vista lateral izquierda.

Tabla 5.4: Ruido estimado para las imágenes reprojectadas de ventilación y perfusión en comparación con las planares verdaderas.

Iteraciones	Perfusión		Ventilación	
	AC	noAC	AC	noAC
1	0,489	0,377	1,316	0,813
5	0,694	0,618	2,009	1,411
10	0,899	0,832	2,115	1,888
Planar verdadera	4,294		6,203	

AC = corrección de atenuación; noAC = sin corrección de atenuación. El ruido es expresado como desvío estándar.

5.3.3. Estudios clínicos en pacientes: reconstrucción

Como validación del método de CA utilizando el mapa sintético fueron usados estudios clínicos adquiridos con SPECT/CT, y comparados los resultados con los valores obtenidos por corrección de atenuación directamente usando mapas de TC. La figura 5.2 muestra un juego de cortes transversales de los mapas de atenuación obtenidos en un paciente usando el método sintético (SM) y la TC (CTM). Puede apreciarse la imagen segmentada de la camilla en la parte inferior de cada imagen. Existe gran similitud entre los bordes de los tejidos blandos y de los pulmones en ambos tipos de mapas de atenuación, aunque como es de esperar, los contornos del cuerpo del paciente son más amplios con el MS que con el CTM.

Aunque la evaluación clínica del método no se encontraba dentro del objetivo en esta fase de la investigación, la influencia de la CA en las imágenes clínicas fue muy evidente en algunos casos. Las imágenes reconstruidas de un estudio SPECT de perfusión con y sin CA usando CTM & MS pueden verse en la figura 5.3. La paciente era una mujer de 72 años que consultó por tos y dolor torácico. Los dímeros D estaban elevados y la radiografía de tórax reveló una zona de opacidad difusa en la base pulmonar izquierda. Sin CA, puede observarse baja captación del radiotrazador en las regiones basales del pulmón izquierdo (flechas), mientras que este defecto parece más homogéneo con CA usando tanto el MS como el CTM. Aunque el defecto no presentaba la forma de cuña característica del TEP, debido a que el estudio de ventilación era normal el hallazgo podría haber sido interpretado como un defecto discordante si no se hubiera realizado CA. De hecho, el estudio fue catalogado como indeterminado mediante las imágenes no corregidas. La paciente fue finalmente diagnosticada como portadora de neumonía y no existió evidencia de TEP en el seguimiento clínico.

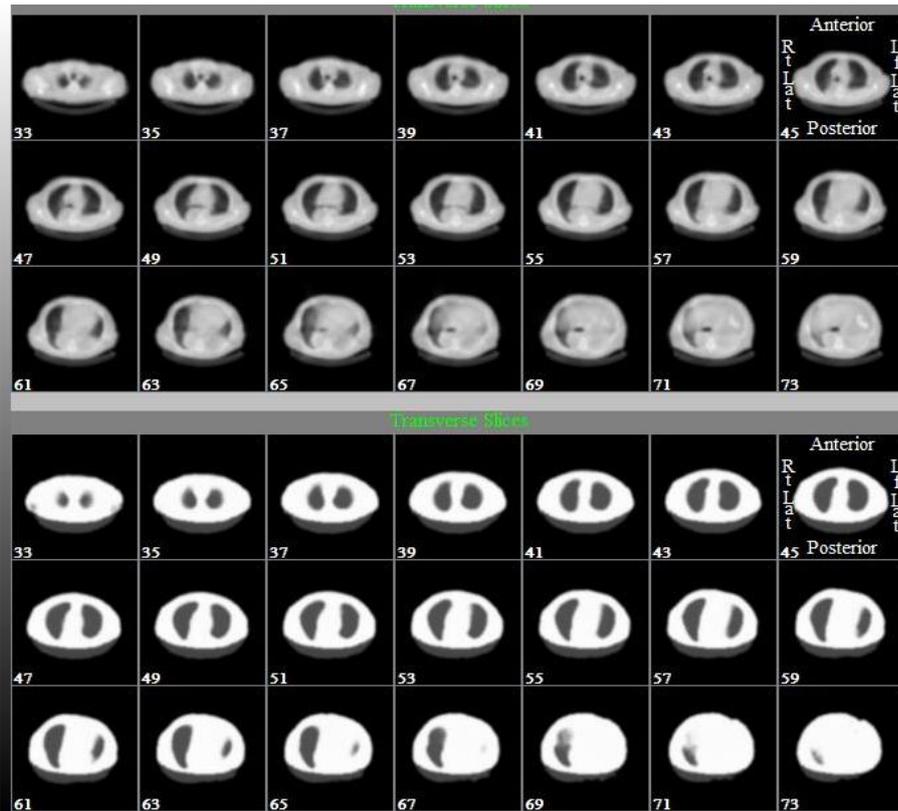


Figura 5.2: Mapas de atenuación de un estudio clínico: CTM (grupo superior) SM (grupo inferior). Hay una estrecha similitud entre los bordes pulmonares y corporales en ambos mapas de atenuación; sin embargo, el contorno corporal con el SM es un poquito mayor. La imagen segmentada de la camilla puede ser vista posteriormente (Núñez 2009).

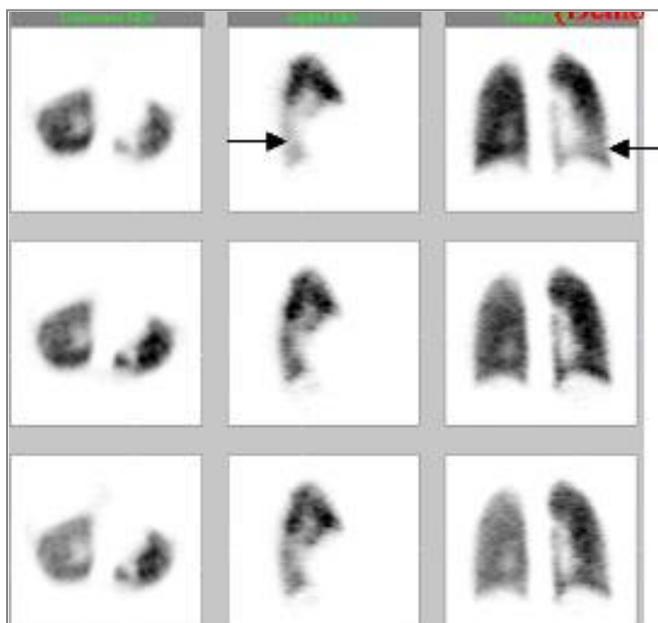


Figura 5.3: Estudio SPECT clínico de perfusión: corte seleccionado transversal, coronal y sagital. Fila superior: imágenes sin CA; fila central: imágenes con CA utilizando CTM; fila inferior: imágenes con CA utilizando SM. Sin CA existe una baja captación en la región basal del pulmón izquierdo (flechas), mientras que esa región se ve más homogénea con CA ya sea utilizando CTM o SM. Dado que la ventilación fue normal, sin CA el resultado fue indeterminado para TEP, sin embargo con CA el resultado

es claramente normal demostrando que había un artefacto de atenuación. No hubo evidencia de TEP en el seguimiento clínico de la paciente (Núñez 2009).

La figura 5.4 muestra una gráfica de cuentas en las imágenes reconstruidas con y sin CA usando CTM & MS. Como es de esperar, las cuentas son mayores luego de la CA pero sin existir una diferencia significativa entre el uso de CTM y MS.

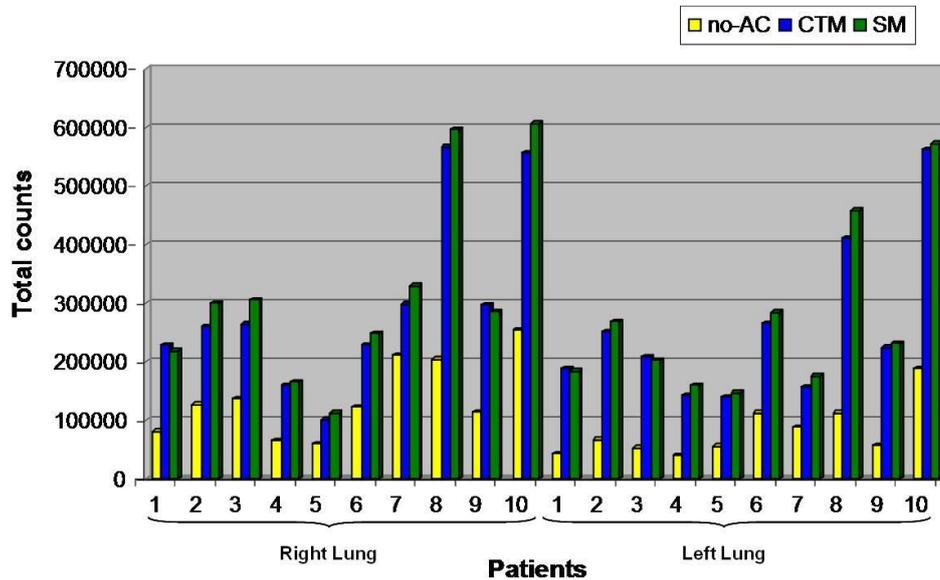


Figure 5.4: Cuentas totales de las imágenes de SPECT reconstruidas para regiones sobre el pulmón derecho (RL) y el pulmón izquierdo (LL) de 10 pacientes en corte transversal seleccionado sin CA y con CA utilizando CTM y SM. Como cabe esperar, las cuentas aumentan luego de la CA con ambos métodos ($p < 0,05$ respecto a la no CA), pero no hay diferencia significativa en el uso de CTM y SM.

En la figura 5.5 se presentan las cuentas totales en cada pulmón correspondientes a un corte transversal seleccionado. Como puede verse en la gráfica, la correlación entre ambos métodos es $> 0,98$ mientras que la pendiente es de 1,06 y la intercepción de 836.

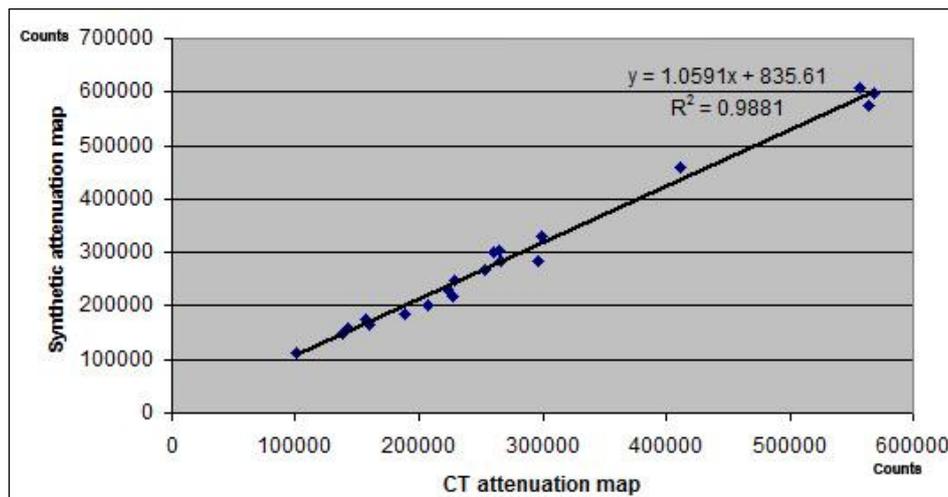


Figure 5.5: Correlación entre las cuentas totales reconstruidas en cada pulmón, en un corte transversal SPECT seleccionado, para 10 pacientes ($n = 20$ pulmones) utilizando CTM y SM para la CA.

La gráfica de Bland-Altman (figura 5.6) no demostró una tendencia apreciable en los datos.

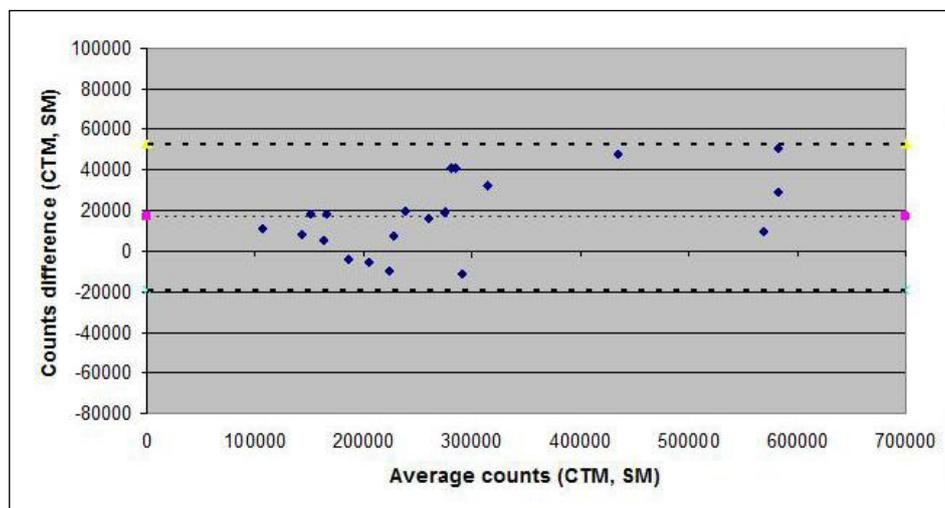


Figure 5.6: Gráfico de Bland-Altman para el mismo juego de datos de la figura 5.5. No se identifica una tendencia en los datos.

5.3.4. Estudios clínicos en paciente: reproyección

La figura 5.7 ilustra las imágenes reproyectadas de perfusión con y sin CA usando CTM y MS en un paciente referido para investigación de un posible TEP. Los segmentos basales del pulmón izquierdo son apenas visibles en la imagen no corregida (flechas negras), pero se ven mejor con CA ya sea con CTM o MS. Existen defectos de perfusión en forma de cuña en el pulmón derecho, observados sobre todo en la vista oblicua posterior derecha (OPD, puntas de flecha) con mejor contraste y resolución en las imágenes con CA; también están presentes otros defectos menores. Al paciente se asignó una alta probabilidad de TEP, que fue luego confirmada en el seguimiento clínico.

En la figura 5.8 se presentan las cuentas totales de las imágenes reproyectadas en vista anterior con CA y MA usando CTM y MS. La correlación entre ambos métodos es >99% con una pendiente de 0,98 y una intercepción de 8957. La correspondiente gráfica de Bland-Altman se muestra en la figura 5.9.

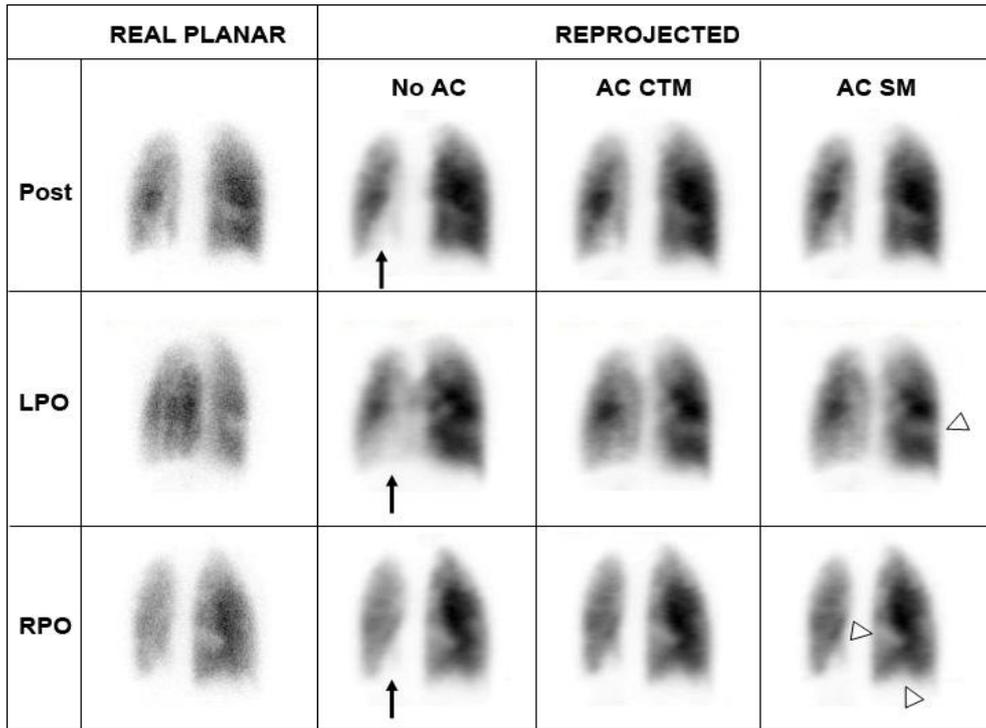


Figure 5.7: Imágenes de perfusion planares y re proyectadas en proyección posterior (Post) (fila superior), oblicua postero izquierda (LPO) (fila central) y oblicua postero derecha (RPO) (fila inferior) de un paciente referido para evaluación de posible TEP. Los segmentos basales del pulmón izquierdo son escasamente visibles en las imágenes NoAc (flecha negra), pero se observan mejor con CA (CTM y SM). Dos defectos en forma de cuña en el pulmón derecho (punta de flecha) así como otros defectos menores muestran mejor contraste y definición con CA. El paciente tuvo TEP confirmado (Núñez 2009).

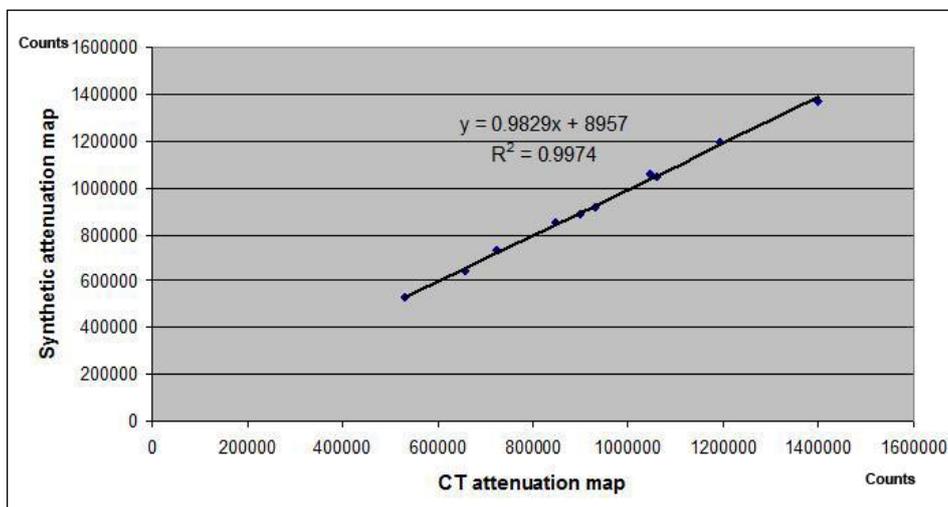


Figure 5.8: Correlación entre las cuentas totales de una imagen re proyectada en proyección anterior, de 10 pacientes utilizando el método AC+AM con CTM y SM.

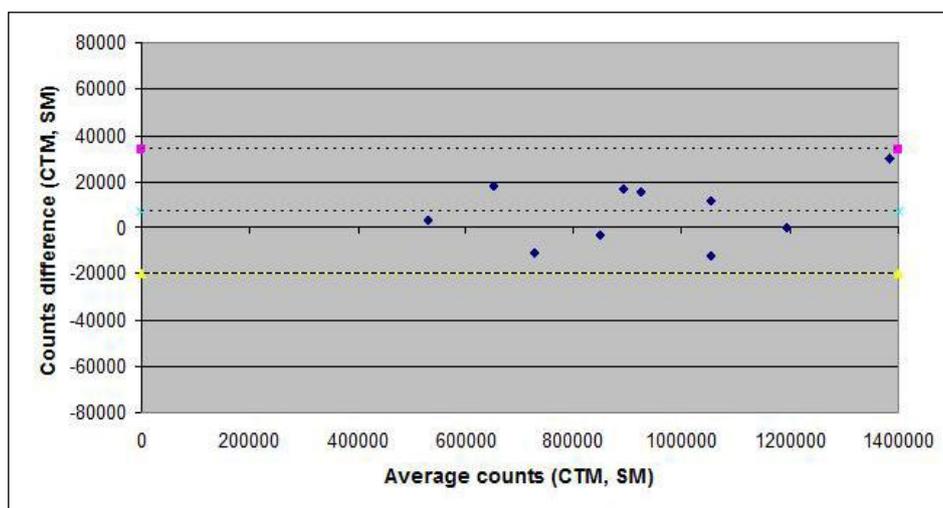


Figure 5.9: Gráfico de Bland-Altman para le mismo juego de datos de la figura 5.8.

5.4. Discusión

Existe creciente interés en el uso de SPECT para investigar la ventilación y la perfusión pulmonar así como evidencia sólida acerca de que esta metodología puede mejorar la sensibilidad y la especificidad para detectar embolia pulmonar [Touyá 1986, Bajc 2002, Freeman 2008, Reinartz 2004, Collart 2002, Corbus 1997]. No es una práctica habitual aplicar corrección de atenuación a estudios de SPECT pulmonar, parcialmente debido a la complejidad que se adiciona al procedimiento y también probablemente debido a la creencia de que el efecto de la atenuación se produce tanto para el estudio de ventilación como para el de perfusión y por tanto no modificaría la eventual presencia de una discordancia que permitiera el diagnóstico de TEP. En consecuencia, no se ha dedicado mayor atención a la necesidad de CA en SPECT pulmonar. En esta investigación hemos demostrado que el contraste de los defectos en el estudio es afectado de modo significativo por la CA y por tanto este hecho desafía la opinión tradicional acerca de la importancia de realizar esta corrección.

Como dato interesante derivado del trabajo, la relación D/N en los estudios simulados mejoró más de un 50% luego de realizarse CA, lo cual sugiere que la CA en SPECT pulmonar podría ser importante del punto de vista clínico. En presencia de atenuación no homogénea como ocurre en el tórax, durante el proceso de reconstrucción tomográfica las cuentas son adjudicadas a posiciones erróneas en la matriz de imagen, debido a que las cuentas adquiridas transmitidas a través de áreas de baja atenuación son interpretadas incorrectamente como provenientes de dicha región (este fenómeno fue explicado en la sección 2.5.5.1). En consecuencia, la redistribución de cuentas se vuelve compleja y no necesariamente se reproduce de la misma manera para la ventilación y la perfusión. Las soluciones usando corrección multiplicativa simple (como el método de Chang) no son apropiadas para corregir este efecto. Hemos notado que las cuentas registradas en la zona correspondiente al defecto de perfusión no eran nulas luego de la CA; esto es probablemente atribuible al efecto de volumen parcial por el pequeño tamaño relativo del defecto (21 mm).

Hemos explorado posibles causas de error en la corrección de atenuación motivados principalmente por el atractivo práctico de utilizar un mapa sintético de atenuación que evitaría un estudio separado de transmisión. En estudios clínicos, el coeficiente de atenuación en pulmón puede variar significativamente dependiendo de la presencia de patología pulmonar del paciente. Hemos evaluado la variación del cociente D/N que resulta de asignar un valor incorrecto de μ en el rango de $0,045/\text{cm} \pm 33\%$; los errores obtenidos fueron siempre menores a 10%. Otra causa posible de errores es la identificación incorrecta de los contornos pulmonares y corporales a partir de los datos de emisión. Introdujimos deformaciones al modelo en términos de erosión y dilatación de los contornos exactos a fin de evaluar los errores resultantes. El cociente D/N se comportó de manera relativamente insensible a las variantes en la definición de los contornos, lo cual apoya el uso de mapas sintéticos en vez de requerir un estudio de transmisión separado para cada paciente. Esto representa claramente una consideración práctica, ya que los sistemas híbridos son de limitada disponibilidad y el registro de datos de sistemas remotos provenientes de diferentes equipos posee inconvenientes bien conocidos, sin mencionar la dosis adicional de radiación aportada por la TC.

Hemos demostrado una excelente correspondencia entre la reconstrucción con CA usando tanto el MS como el basado en TC; la correlación entre ambos métodos fue $>98\%$ mientras que la pendiente fue 1,06 con una intercepción aceptablemente baja. De modo similar, demostramos resultados concordantes para los datos re proyectados. En ausencia de corrección de radiación dispersa (*scatter*), hemos escogido un coeficiente de atenuación para tejidos blandos de $0,11/\text{cm}$, valor usado comúnmente para estudios de cuerpo entero, y un coeficiente para pulmón equivalente a $0,33$ de ese valor ($0,036/\text{cm}$). Estos valores de μ deberían ser alterados si se procediera a realizar corrección de radiación dispersa.

Debe tenerse en cuenta que el método para obtener un mapa sintético de atenuación posee ciertas limitaciones. Una de ellas consiste en la dificultad para identificar con precisión los contornos pulmonares en presencia de distribución inhomogénea del trazador en los mismos [Bailey 2008]. Hemos usado el estudio de perfusión para definir los contornos debido al hecho que la estadística de conteo es mayor, aunque también podría usarse el estudio de ventilación o una combinación de ambos para intentar superar el problema mencionado. Se ha catalogado como de grado mínimo el impacto derivado de asignar erróneamente valores de μ [Bailey 2008], sin embargo, en presencia de amplios defectos coincidentes de ventilación y perfusión como los observados en pacientes con EPOC u otras patologías, el uso de mapas de atenuación derivados de la TC es una mejor solución si se requiere una cuantificación exacta. Otra importante limitación es la necesidad de intervención del operador en vez de aplicar un umbral automático para definir los contornos en algunos casos. La reproducibilidad de la detección de contornos aplicando un método manual de establecimiento de umbrales deberá estudiarse en una variedad de casos clínicos reales incluyendo algunos con enfermedad pulmonar severa. Entendemos conveniente un ulterior desarrollo de software para mejorar la exactitud del algoritmo automático apuntando a minimizar la necesidad de intervención del operador.

Nos interesó conocer si la atenuación también desempeñaba un papel en el proceso de re proyección destinado a generar imágenes 'símil planares'. Demostramos que el cociente

óptimo D/N se obtiene utilizando en conjunto la CA y nuevamente un mapa de atenuación durante la reproyección. Es recomendable utilizar un modelo lo más parecido posible a las condiciones reales. Las imágenes reproyectadas no se ajustaron exactamente a las imágenes planares verdaderas; esto es principalmente debido a los efectos de la variación de la resolución con la distancia del colimador, lo cual no puede ser fácilmente modelado en los datos reconstruidos. La resolución espacial de las imágenes planares solamente está definida por el desempeño del equipo de detección, mientras que los datos reconstruidos de SPECT, por definición, ya poseen una cierta pérdida de resolución derivada del método de retroproyección. Hemos intentado compensar este efecto al menos parcialmente mediante la incorporación de un modelo de resolución en el algoritmo de reconstrucción OSEM. Asumiendo que la resolución de los datos reconstruidos puede ser estimada aproximadamente a través de la pérdida de resolución planar con la distancia al centro de rotación (independientemente de la posición angular del detector), estimamos la diferencia entre la resolución planar y la tomográfica para incorporar el dato en la reproyección, logrando de esa manera cierta mejoría en el contraste de las lesiones más distantes, aunque la concordancia general con los datos planares calculada a través de la suma de las diferencias absolutas, fue algo peor (los datos no se presentan aquí).

En general, el cociente calculado mejoró al aumentar el número de iteraciones. Esta observación es consistente con datos recientemente publicados que recomiendan al menos 60 iteraciones usando el algoritmo MLEM para reconstrucción de SPECT pulmonar [Norberg 2007]. Nosotros encontramos que 10 iteraciones con el algoritmo OSEM produjeron los mejores resultados, lo cual equivale a 80 iteraciones con el algoritmo MLEM con nuestras condiciones de adquisición y procesamiento. La concordancia con las imágenes planares verdaderas podría optimizarse investigando otros filtros y parámetros de reconstrucción, aunque este método alternativo de presentación de imágenes puede representar una ventaja diagnóstica aún cuando no se logre una exacta concordancia con los datos planares (por ejemplo, la proyección de ambos pulmones por separado a fin de evitar el efecto de superposición de actividad entre ambos órganos, y la presentación de la cara hiliar del pulmón, lo cual es imposible con adquisiciones planares) [Harris 2008, Bailey 2008]. La optimización de este tipo de presentación de datos para uso clínico será motivo de una futura investigación.

Los resultados indican que el ruido se reduce en las imágenes reproyectadas debido al elevado número de cuentas que contienen. Existen más cuentas en cada imagen reproyectada pues la totalidad de información adquirida en el estudio SPECT contribuye a la formación de las imágenes reproyectadas. Hemos demostrado una mejoría de las condiciones de ruido >4 para la ventilación y ~ 3 para la perfusión, similar a lo que sería predecible al comparar la diferencia de cuentas entre un estudio planar y SPECT [Harris 2008, Bailey 2008]. Es importante destacar entonces que las imágenes reproyectadas, que pueden generarse para cualquier posición angular, poseen menos ruido que aquellas obtenidas en un estudio planar convencional; por tanto, la generación de imágenes 'símil planar' como medio de condensar la información contenida en el estudio de SPECT pulmonar representa una opción de interés clínico.

El beneficio general de la corrección de atenuación en SPECT del punto de vista clínico se encuentra más allá de los objetivos de esta sección. Se esperaría sin embargo una ventaja muy limitada en los estudios normales o en casos con extensas áreas patológicas de

discordancia entre ventilación y perfusión, donde probablemente el diagnóstico no se vería afectado. En cambio, probablemente se percibiría una mayor capacidad para identificar pequeños defectos, lo cual incrementaría la sensibilidad del método propuesto para el diagnóstico de TEP.

Adicionalmente, nuestro estudio demuestra que todos los esfuerzos destinados a cuantificar la distribución de un radiotrazador en el pulmón deben incluir la corrección de atenuación. Esto puede ser importante no solamente para evaluar la severidad del TEP y para el seguimiento clínico evolutivo, sino para ser aplicado en otros escenarios clínicos. Un ejemplo es la evaluación de la terapia con aerosoles donde la cuantificación de la distribución regional es potencialmente importante [Itti 2004]. El SPECT cuantitativo bien puede constituir una herramienta de gran interés para la creación de modelos farmacocinéticos usando análisis compartimental y para mejorar el cálculo de dosis absorbida, ayudando así a optimizar el tratamiento en pacientes con cinética alterada. El método propuesto puede llevar al desarrollo de nuevos modelos dosimétricos para órganos y tejidos basados en simulaciones Monte Carlo de la distribución de actividad derivada de sistemas imagenológicos [He 2008]. Optimizar la terapia de cada paciente individualmente basándose en una dosimetría exacta mejoraría tanto la eficacia terapéutica como la seguridad del paciente. Además, la evaluación cuantitativa en el seguimiento de pacientes que fueron tratados por enfermedades malignas permitiría la detección de cambios relativamente pequeños en la concentración de trazadores oncológicos reflejando así el grado de respuesta al tratamiento [Schuster 2002, Danielsson 2005].

Finalmente, el no ser necesario contar con datos de la TC para la CA reduce la exposición radioactiva y el consiguiente riesgo para el paciente, lo cual es un tema importante cuando es indispensable reducir al mínimo la exposición como en el caso de las embarazadas (asumiendo que el beneficio potencial del estudio pulmonar supera los riesgos implícitos en un procedimiento que emplea radiaciones ionizantes), pacientes muy jóvenes o los que son sometidos a estudios repetidos para seguimiento clínico, entre otros.

El método propuesto de CA no está diseñado para reemplazar la TC sino que más bien debería ser visto como una alternativa válida cuando esta técnica no está disponible o en aquellas situaciones clínicas, como las mencionadas más arriba, que hacen conveniente limitar al máximo la exposición.

5.5. Conclusiones

De los resultados expresados anteriormente, se puede concluir que:

- En los estudios de SPECT pulmonar la corrección de atenuación mejora la relación D/N, lo que podría potencialmente mejorar la capacidad diagnóstica del método mediante la mejora del contraste.
- Es posible la utilización de un mapa sintético para la CA, evitando la necesidad de un procedimiento adicional (estudio de transmisión o CT) y la dosis de radiación adicional que supone. En algunos estudios puede ser necesaria la intervención del operador para generar el mapa sintético.

- Utilizando la medida de cuentas totales, la exactitud de la CA con el mapa sintético es comparable a la obtenida utilizando el CT. Se requiere profundizar en la investigación para verificar la exactitud en la medida de la distribución regional de cuentas.
- Se pueden utilizar valores predefinidos de coeficiente de atenuación para pulmón dado que la aplicación de valores exactos de μ no parece ser crítico para la medida de contraste de los defectos.
- Las imágenes 'tipo planar' generadas a partir de los datos de SPECT reproyectados se corresponden bien con las imágenes planares convencionales siempre que se realice CA y se incluya el mapa de atenuación en la reproyección.
- La generación de imágenes 'tipo planar' puede continuar siendo atractivo como un medio de condensar la información SPECT para su revisión, así como para dar continuidad en la forma típica de interpretación. Las imágenes reproyectadas tienen ventajas claras en relación al ruido comparadas con las imágenes planares convencionales; sin embargo su utilidad clínica debe ser evaluada.

Imágenes re proyectadas

6.1. Introducción

En esta etapa nos propusimos investigar la aplicación clínica de una técnica para obtener imágenes en formato similar al planar a partir de los datos reconstruidos de SPECT, con el objetivo de evitar la realización de ambos estudios lo que llevaría a tiempos de adquisición demasiado prolongados. De este modo intentamos facilitar la etapa de entrenamiento necesario para establecer la transición de la técnica planar a la de SPECT en estudios pulmonares.

6.2. Método

6.2.1. Adquisición de datos: fantoma virtual

A fin de proceder a evaluar la factibilidad técnica y proceder a la validación preliminar del método, se utilizó primeramente un fantoma virtual 3D (NCAT) para simular estudios clínicos de SPECT pulmonar 'normales' y 'patológicos'. Para simular los estudios patológicos (positivos para el diagnóstico de TEP), se adicionaron 'lesiones' al fantoma correspondiente al estudio de perfusión, dejando sin 'lesiones' el estudio de ventilación de modo de reproducir un patrón de no concordancia (*mismatch*) característico del TEP. Las proyecciones de los estudios 'normal' y 'anormal' fueron construidas basadas en el uso de un colimador de alta resolución para bajas energías y agujeros paralelos y se construyó el mapa de atenuación correspondiente utilizando un coeficiente de atenuación (μ) para pulmón de 0.045/cm (Kacperski 2006). Se simuló estudios de alto conteo para minimizar el ruido, y no se incluyó el efecto de radiación dispersa (*scatter*) para simplificar los cálculos en esta etapa de la investigación.

6.2.2. Adquisición de datos: estudios clínicos

Se estudiaron 50 pacientes consecutivos que fueron referidos para diagnóstico de TEP. En todos los casos se realizó estudio de ventilación y perfusión adquiriéndose imágenes planares y SPECT. La secuencia de estudios fue: a) ventilación planar, b) ventilación SPECT, c) perfusión SPECT y d) perfusión planar.

Para el estudio de ventilación se utilizó ^{99m}Tc -Technegas (sección 2.4.2.3). El paciente realizó la inhalación en posición supina hasta alcanzar una dosis de 2mR/h en tórax. Inmediatamente después de la ventilación se efectuó el estudio de perfusión inyectándose una dosis de 6 mCi de ^{99m}Tc -MAA (macroagregados de albúmina) (sección 2.4.3.1) en forma intravenosa, con el paciente en decúbito supino. Los estudios fueron adquiridos en una cámara de doble cabezal equipada con colimadores de alta resolución para bajas energías y orificios paralelos, con el paciente en posición supina. Las imágenes planares en proyecciones anterior, posterior y oblicuas anteriores y posteriores fueron adquiridas en matriz de 128x128, con

zoom, recolectándose 200.000 cuentas en cada una de las proyecciones para el estudio de ventilación y 350.000 cuentas para el estudio de perfusión.

Las adquisiciones de SPECT para ambos estudios fueron realizadas utilizando 120 proyecciones sobre los 360°, matriz de 128x128 (4,42 mm por pixel) y 10 segundos por paso, con detección automática de contorno corporal. Las dosis y tiempos de adquisición seleccionados permiten una relación de cuentas promedio entre el estudio SPECT de perfusión y ventilación de 3:1 aproximadamente, a fin de que no exista interferencia en la interpretación por el hecho de realizarse los estudios de manera sucesiva en un corto lapso. Estos datos fueron extraídos de un estudio previo efectuado por nuestro grupo, en el que se establecieron los parámetros de adquisición que mejor condujeran al resultado deseado [Núñez 2006].

6.2.3. Procesamiento de los datos

Los datos del fantoma virtual NCAT y los estudios clínicos fueron reconstruidos utilizando el método iterativo OSEM (15 subconjuntos, 1 iteración). Cada estudio reconstruido fue re proyectado a intervalos angulares apropiados para generar imágenes ‘tipo planar’ en las proyecciones habituales anteriores, posteriores y oblicuas. Esta operación implica la re proyección de la totalidad del volumen reconstruido hacia una matriz bidimensional, de modo que se obtienen imágenes de alta densidad de cuentas (figura 6.1). La metodología utilizada para la re proyección de datos se discute en la sección 5 junto a la validación de la necesidad de efectuar CA y la metodología propuesta para su realización. Las imágenes fueron documentadas de la siguiente manera: a) un juego de imágenes tomográficas de perfusión con cortes transversales, coronales y sagitales del tórax; b) un juego de imágenes tomográficas de ventilación, en los mismos planos que la perfusión; c) un juego de 8 imágenes ‘planares’ obtenidas por re proyección, simulando las vistas anterior, posterior, oblicuas anteriores y oblicuas posteriores; d) un juego de 8 imágenes ‘verdaderas planares’, conteniendo las mismas vistas antedichas. Para el propósito de esta investigación, solamente fueron tomados en cuenta los juegos de imágenes c) y d).

Las imágenes planares verdaderas fueron comparadas contra las re proyectadas, analizándose un total de 51 juegos o 408 pares de imágenes V/Q (8 planares y re proyectadas provenientes del fantoma virtual y de 50 estudios clínicos). Para comparación visual, 2 observadores independientes analizaron cualitativamente las imágenes, mientras que a los fines de obtener una evaluación cuantitativa se obtuvo el número de cuentas totales de cada imagen re proyectada correspondiente a la vista anterior y se comparó con la correspondiente imagen planar verdadera.

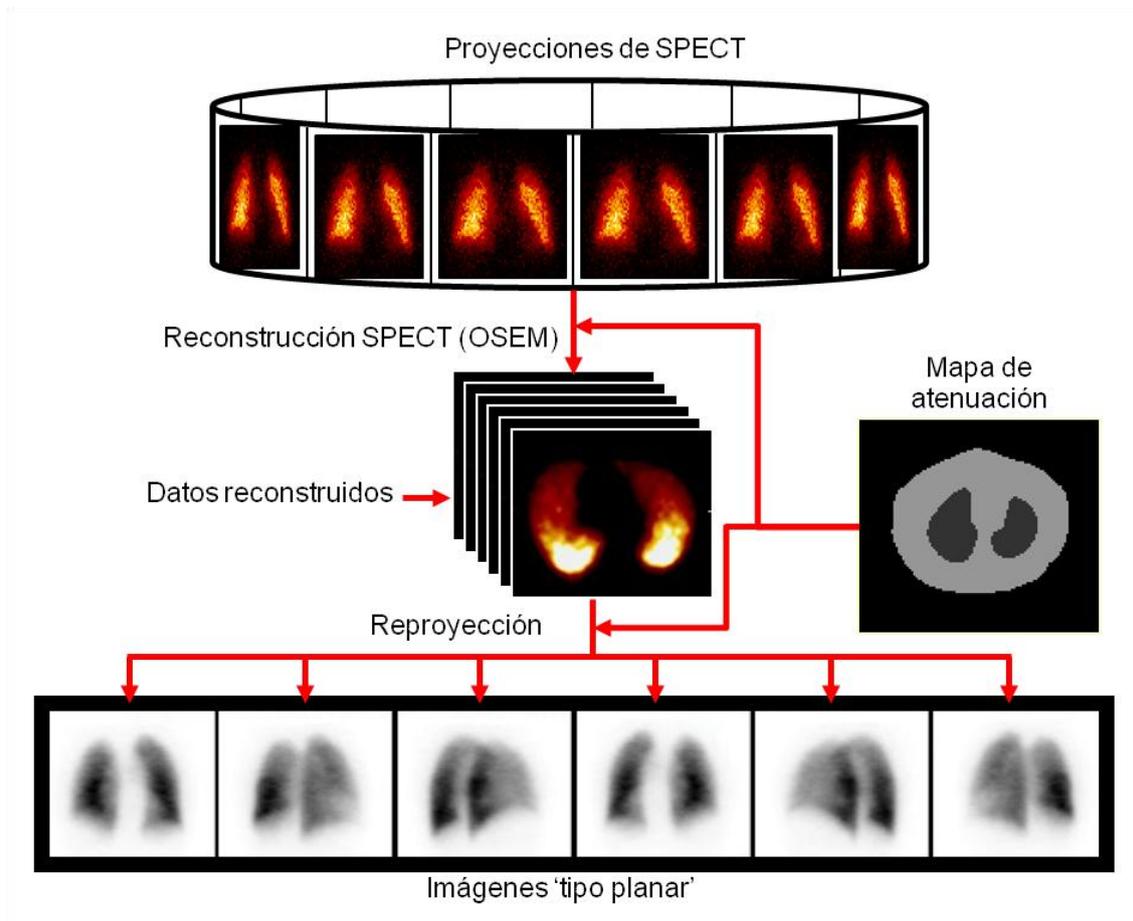


Figura 6.1: Proceso de generación de imágenes 'planares' a partir del estudio SPECT mediante la reproyección de datos provenientes del volumen reconstruido.

6.3. Resultados

6.3.1. Análisis cualitativo

Para el análisis visual, las imágenes 'planares' reproyectadas fueron muy similares en apariencia a las verdaderas planares. En todos los casos, la calidad de las imágenes reproyectadas evaluada subjetivamente fue superior o al menos igual a la de las imágenes planares convencionales, según consenso entre los dos observadores. Esto fue así tanto para el estudio generado a partir del fantoma virtual NCAT (figura 6.2) como para la totalidad de estudios clínicos (figura 6.3 y 6.4).

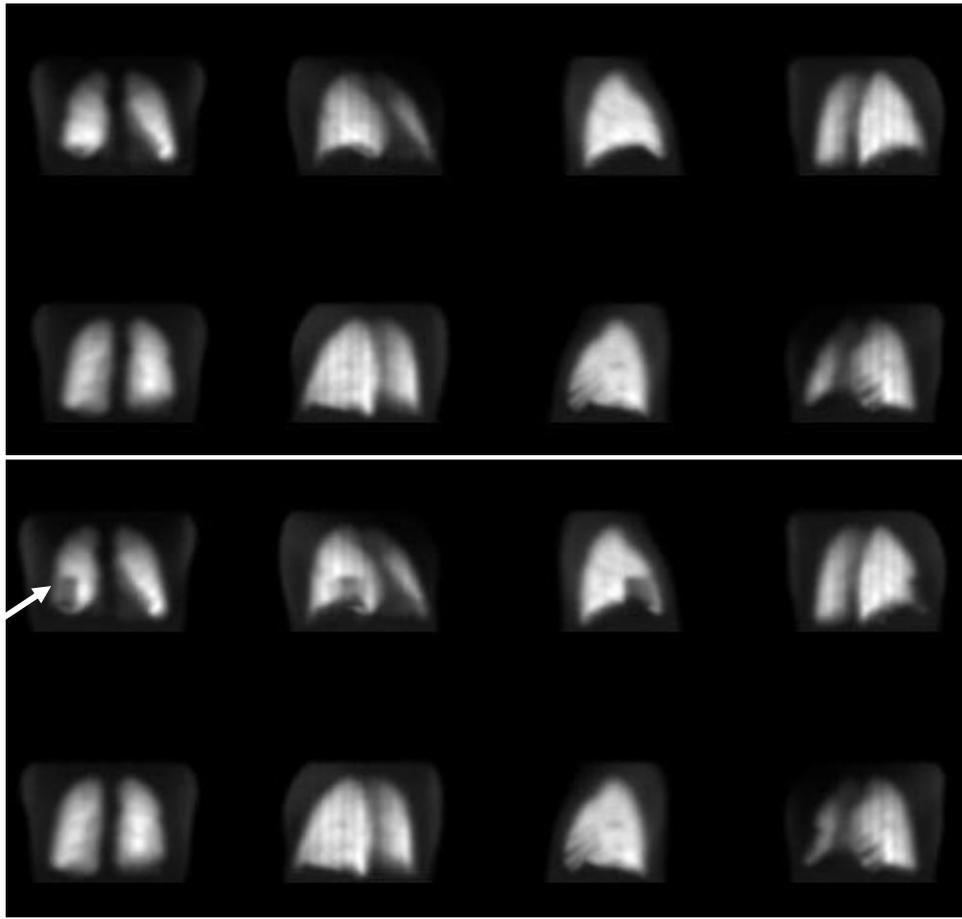


Figura 6.2: Imágenes reproyectadas generadas mediante el fantoma virtual NCAT. En el grupo superior se simula un estudio normal, mientras que en el inferior se ha insertado una 'lesión' en la base del pulmón derecho (flecha). Nótese que las condiciones casi ideales de imagen reproducidas en el fantoma permiten visualizar la atenuación debida a la parrilla costal en lugares en que el espesor del parénquima pulmonar es mínimo, como en las 2 últimas imágenes de cada grupo, correspondiente a la vista lateral izquierda y oblicua anterior izquierda.

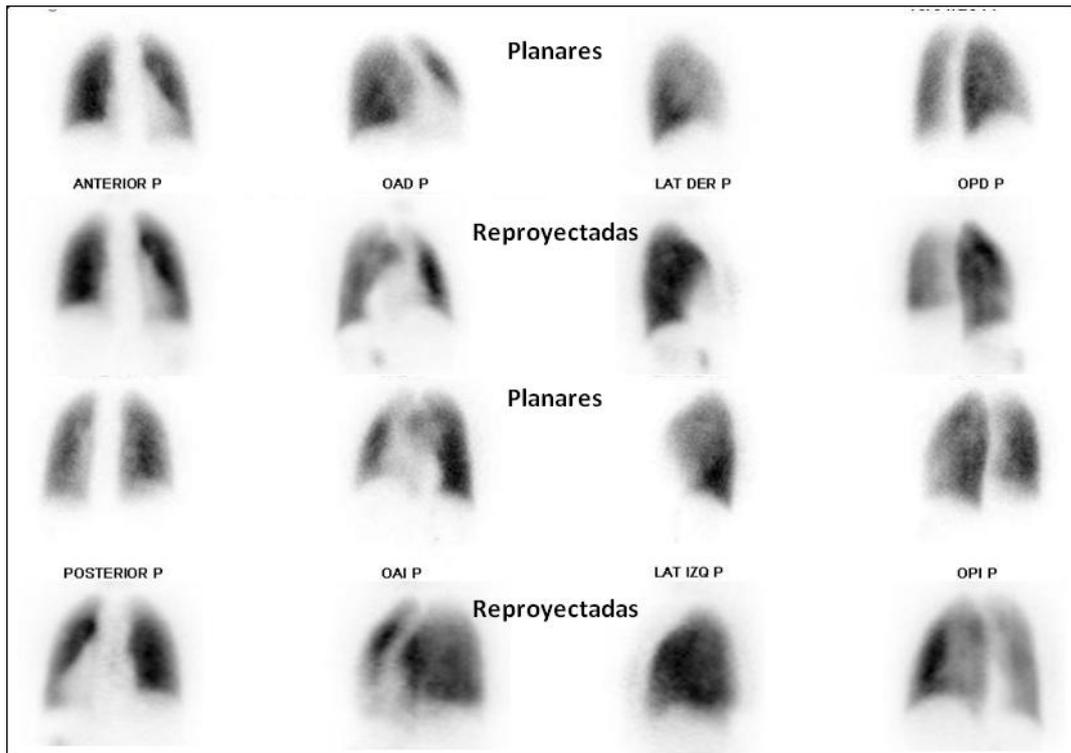


Figura 6.3: Imágenes de perfusión planares y reproyectadas de un estudio SPECT clínico.

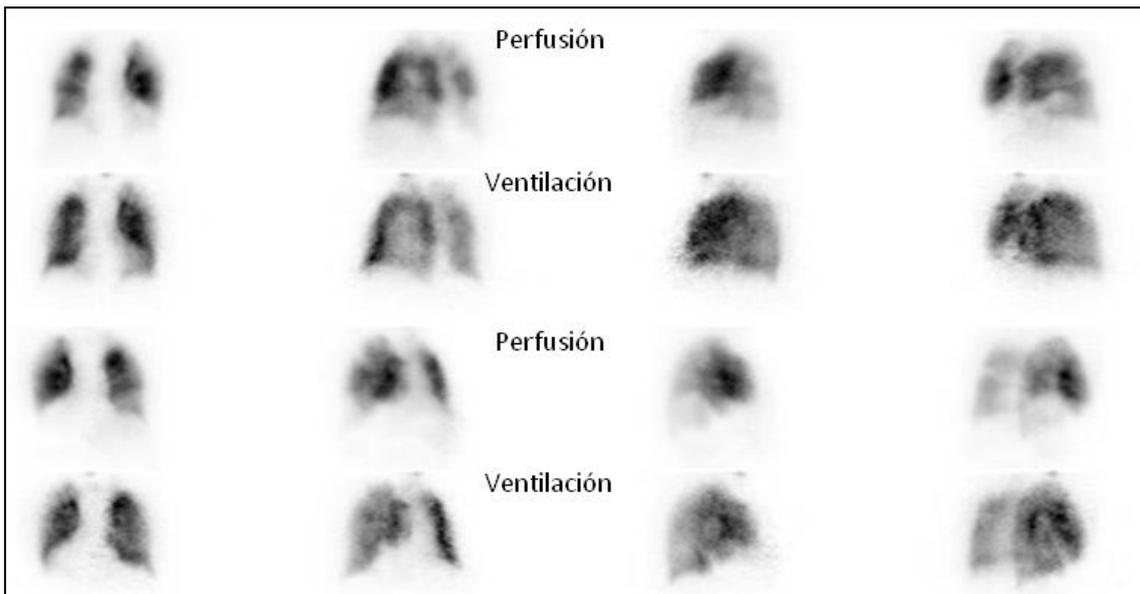


Figura 6.4: Imágenes de perfusión y ventilación reproyectadas a partir de un estudio SPECT clínico positivo para diagnóstico de TEP.

6.3.2. Análisis cuantitativo

En lo referente al análisis cuantitativo, el número de cuentas recogido para el estudio de SPECT de perfusión fue de $8.630.302 \pm 1.953.943$ (promedio \pm 1DS), mientras que para la ventilación fue de $3.109.254 \pm 1.755.376$. Esto arrojó una relación promedio Q/V de 2,78, muy cercana a la relación óptima teórica buscada de 3. En cuanto a los datos reproyectados, las

imágenes 'tipo planar' de perfusión en vista anterior tuvieron un promedio de cuentas de 904.321 ± 155.039 y las de ventilación de 290.867 ± 45.076 . Considerando que las imágenes verdaderas planares fueron adquiridas con un total de 350.000 cuentas para la perfusión y 200.000 para la ventilación, la relación promedio de cuentas de las imágenes re proyectadas vs. las planares fue de 2,58 para la perfusión y 1,45 para la ventilación.

6.4. *Discusión*

Aunque la centellografía pulmonar (CP) ha retrocedido en muchas instituciones debido a la mayor disponibilidad de TCH, no existe un consenso respecto al mejor método no invasivo a utilizar para el diagnóstico de TEP. Los resultados de varios estudios son inconsistentes y conducen a recomendaciones y conclusiones contradictorias. Al parecer, el CP posee mayor sensibilidad y la TCH mayor especificidad, siendo de gran valor un CP negativo para excluir el diagnóstico. La mayor parte de estudios comparativos entre ambos métodos han utilizado la técnica planar, aunque la evidencia disponible indica que el SPECT y la incorporación de radiaerosoles ultrafinos tipo Technegas para los estudios de ventilación, mejoran significativamente el rendimiento diagnóstico de las técnicas centellográficas.

Collart et al demostraron una sensibilidad similar del CP planar y el SPECT para detección de TEP (80%), pero con superior especificidad del SPECT (96% vs 78%, $p=0,01$). Los autores concluyen que el SPECT de perfusión pulmonar es de fácil realización, reproducible y de alto valor predictivo negativo obviando la necesidad de un estudio por inhalación si el resultado es normal. Además, permite disminuir significativamente el número de resultados indeterminados o de probabilidad intermedia reportados con estudios planares [Collart 2002]. Corbus et al en un estudio realizado con 985 pacientes, concluyen que el SPECT pulmonar brinda información diagnóstica confiable en el 96% de los casos y la especificidad es mucho mayor que la reportada para estudios planares (92% vs 52%), encontrando además una importante reducción de la necesidad de angiografía pulmonar con la consiguiente disminución de costos operativos [Corbus 1997].

Reinartz et al estudiando pacientes sometidos a CP V/Q planar y SPECT, así como TCH, concluyen que ambas modalidades presentan alta exactitud diagnóstica para TEP, siendo la CP más sensible y la TCH más específica. La técnica de SPECT y los radioaerosoles ultrafinos para ventilación representan para estos autores un avance sustancial y prevén la total sustitución de las imágenes planares clásicas por las de SPECT debido a la superioridad de esta técnica para la detección de alteraciones subsegmentarias [Reinartz 2004]. Un estudio de Lemb et al demuestra que los procedimientos de SPECT pulmonar de perfusión y ventilación usando Technegas en vez de los métodos clásicos llevan la sensibilidad y especificidad del CP a valores de 96% y 97% respectivamente [Lemb 2001].

La TCH posee limitaciones vinculadas a ciertas condiciones clínicas como patología pulmonar previa y falta de resolución de episodios tromboembólicos antiguos que afectan su capacidad diagnóstica, así como condiciones que contraindican el uso de medios de contraste y aspectos dosimétricos no favorables [Bajc 2002]. Por tales motivos, y por el hecho de que simplemente la TCH puede ser inexistente en muchas instituciones con servicios establecidos de medicina nuclear, así como la frecuencia de presentación y potencial gravedad del TEP,

merece la pena profundizar en esta área diagnóstica buscando optimizar el rendimiento de la técnica.

La metodología de SPECT posee la ventaja de contener información tridimensional que al ser desplegada permite una mayor capacidad para detectar lesiones en un órgano que la brindada por las imágenes planares, principalmente (pero no solamente) en virtud del mayor contraste entre áreas normales y patológicas inherente al método [Bajc 2002, Meignan 2002]. Si bien se trata de un procedimiento altamente demandante del punto de vista técnico, ya que la multitud de variables implicadas en la adquisición y el procesamiento pueden afectar significativamente el resultado final, en general se ha logrado establecer una estandarización adecuada para investigaciones cardiovasculares, cerebrales y óseas, entre otras, llegando a representar la modalidad de elección en algunas de estas aplicaciones. Sin embargo, en lo que respecta a pulmón la técnica no ha ganado la popularidad que merece a pesar de contar ya con décadas desde sus primeras descripciones. El pulmón es un órgano de características particularmente adecuadas para estudios de SPECT, pues se alcanza alta relación señal/ruido y una apropiada densidad de conteo. Las cámaras multicabezal permiten adquisiciones rápidas y en general tolerables por el paciente aún en condiciones clínicas inestables. Con los actuales sistemas de computación es posible el procesamiento y almacenaje de gran cantidad de información en tiempos razonables, sin representar un peso significativo en el trabajo clínico de rutina. Como en todo nuevo procedimiento, sin embargo, es preciso cumplir con una fase de entrenamiento para lo cual es necesario un proceso de transición. Este proceso puede ser tedioso si implica la adquisición del estudio con la nueva modalidad pero conservando la técnica anterior, ya que duplica el tiempo insumido para el estudio lo cual puede complicar la operación de servicios con elevada demanda, desestimulando la incorporación de nuevas técnicas.

La extracción de imágenes 'planares' a partir de un estudio SPECT permite contar simultáneamente y sin necesidad de tiempo adicional, con información tanto en formato bidimensional como tridimensional. En este sentido, existen dos métodos posibles: uno de ellos, aprovechando que la adquisición de un estudio SPECT implica obtener una sucesión de imágenes planares en distintos ángulos alrededor del paciente (proyecciones), consiste en seleccionar de este conjunto de imágenes 'crudas' o no procesadas, aquellas que corresponden a las vistas planares deseadas: anterior, posterior, oblicuas y/o laterales [Reinartz 2004, Spevack 1996]. Las imágenes son extraídas de la serie adquirida y presentadas en un formato tal que simula un estudio planar convencional. El problema con este método es que, cada una de estas proyecciones posee un número de cuentas muy escaso, dado que representa una adquisición de corto tiempo, típicamente menos de 30 segundos (en nuestro protocolo serían 10 segundos). Para superar esta limitación, se ha sugerido la suma de tres imágenes para generar las 'planares', esto es, seleccionar la proyección angular requerida y adicionarle a ésta las proyecciones inmediatamente contiguas [Reinartz 2004]. Este procedimiento logra triplicar el número de cuentas conseguido pero agrega un efecto de 'borroneo' de la imagen final, ya que se está sumando información proveniente de proyecciones en tres posiciones angulares levemente diferentes con lo cual se pierde resolución espacial. El otro método posible es el empleado en el presente trabajo y consiste en la reproyección del volumen reconstruido hacia las posiciones angulares deseadas, según fue explicado más arriba, con lo cual se consigue generar imágenes de un elevado conteo.

6.5. Conclusiones

Las imágenes 'planares' re proyectadas son muy similares en apariencia a las verdaderas planares. En todos los casos, la calidad de las imágenes re proyectadas evaluada subjetivamente fue superior o al menos igual a la de las imágenes planares convencionales. La relación señal: ruido es mucho mejor en las imágenes re proyectadas que en las verdaderas planares debido al mayor número de cuentas totales contenido en la imagen.

La técnica contiene el potencial adicional de poder generar proyecciones 'planares' laterales y mediales de cada pulmón por separado sin la contribución del pulmón opuesto, lo cual no es posible conseguir del modo convencional. Aunque dicha posibilidad no fue contemplada en el actual trabajo, estas imágenes permitirían aumentar la sensibilidad del método para detectar lesiones ubicadas en el sector medial ayudado por un mayor contraste al eliminar la contribución de la actividad superpuesta del órgano contralateral.

Las imágenes re proyectadas 'tipo planares' no pretenden sustituir los cortes tomográficos de SPECT, cuyo análisis conlleva el máximo rendimiento en sensibilidad y especificidad según la literatura disponible hasta el momento. Sin embargo, el método ofrece la posibilidad de incorporar a la rutina clínica la técnica de adquisición de SPECT V/Q sin sacrificar las imágenes planares y evitando el tiempo adicional que insumiría la adquisición de las mismas. Más aún, las imágenes 'tipo planar' extraídas del SPECT resultan en general de calidad superior a las planares convencionales debido a la mayor densidad de cuentas que contienen. Asimismo, esta metodología permite al médico informante utilizar la experiencia ya existente en la lectura de las imágenes planares mientras desarrolla la curva de aprendizaje y adquiere confianza en la interpretación de los cortes de SPECT.

Corrección del movimiento respiratorio

7.1. Introducción

El movimiento respiratorio (MR) es un conocido factor de degradación de la calidad de las imágenes en medicina nuclear. Particularmente, los órganos torácicos como el corazón y los pulmones, o las lesiones tumorales intratorácicas se ven afectados por la respiración, provocando pérdida de la resolución y el contraste que pueden influir en la capacidad diagnóstica, introducir artefactos que lleven a una interpretación errónea de los hallazgos, o proporcionar datos cuantitativos inexactos.

Los mayores esfuerzos para corregir el MR se han realizado en relación a los estudios PET, ya que es la causa más común de artefactos con esta técnica [Li 2009] y puede influir tanto en la cuantificación de la actividad metabólica de lesiones para caracterización de un tumor o valoración de respuesta al tratamiento (SUV), como en el cálculo del volumen tumoral con fines de planificación de terapia radiante [Bettinardi 2010]. En efecto, la sobreestimación del volumen tumoral que suele observarse por el artefacto de movimiento respiratorio lleva a que el área a irradiar incluya tejidos sanos adyacentes al tumor.

Por otra parte, en aplicaciones cardiológicas de PET/CT, la corrección del MR permite un aumento de la resolución y un co-registro más exacto entre ambas modalidades, lo cual se acompaña de una corrección de atenuación más precisa y menor incidencia de artefactos técnicos [Wells 2010, Alessio 2010].

Sin embargo, pocas comunicaciones se han centrado en el efecto del MR sobre las imágenes tridimensionales en SPECT, aunque la popularización de equipos híbridos SPECT/CT hace también necesario un co-registro exacto tanto para estudios pulmonares como cardíacos y por ende una adecuada corrección.

El fenómeno fisiológico de la respiración implica un movimiento complejo sincrónico del diafragma y la caja torácica, con expansión rítmica de los pulmones en las tres dimensiones del espacio. Por tal motivo, el desplazamiento que sufren los órganos intratorácicos es difícil de caracterizar, aunque este paso es esencial para desarrollar algoritmos que permitan la corrección de dicho movimiento en un intento por minimizar sus efectos sobre la imagen. Se han propuesto diversos métodos que implican dispositivos externos como cinturones para gatillado, filmación del desplazamiento toráco-abdominal y referencias electrónicas entre otros, todos ellos de variada complejidad, costo y eficacia [Esser 1985, Bruyant 2002, Beach 2004, Bruyant 2005, Kovalski 2007, McNamara 2008, McNamara 2009].

Nos propusimos evaluar objetivamente el efecto del MR mediante un modelo virtual y desarrollar un método novedoso para caracterizar dicho movimiento en estudios clínicos, así como generar un algoritmo que permita la corrección sin necesidad de dispositivos externos. El método se basa en realizar una adquisición SPECT 'dinámica' de perfusión pulmonar con

registro de información de varios ciclos respiratorios en cada paso angular, definiendo las fases del ciclo mediante el cálculo del centro axial de masa de cada imagen.

7.2. Método

7.2.1. Estudio con fantomas

7.2.1.1. Simulación del MR

Se generaron tres juegos de imágenes de SPECT de perfusión pulmonar usando un fantoma virtual dinámico de torso (NCAT 4D phantom), con y sin movimiento respiratorio. A fin de simular un patrón respiratorio fisiológico normal se utilizó una longitud de ciclo de 5 segundos generándose 8 frames por ciclo con una expansión torácica de 1,2 cm y se incluyó un desplazamiento diafragmático de 2 y 4 cm, obteniéndose un total de tres situaciones diferentes, a saber: a) ausencia de movimiento respiratorio; b) desplazamiento diafragmático de 2 cm; c) desplazamiento diafragmático de 4 cm. Se incluyeron en el fantoma siete 'lesiones hipocaptantes' con la intención de simular un defecto de perfusión como el observado en el tromboembolismo pulmonar; los defectos fueron colocados en los sectores superior, medio e inferior de cada pulmón (figura 7.1) y acompañaron el movimiento del fantoma siguiendo el patrón respiratorio. Se generaron las proyecciones basadas en el mapa de atenuación correspondiente, definiendo el coeficiente de atenuación (μ) para pulmón a 0,045/cm y simulando un 'blurring' del colimador equivalente a un colimador de alta resolución y orificios paralelos. Se simularon estudios de alto conteo para minimizar el ruido y no se incluyó corrección de *scatter*.

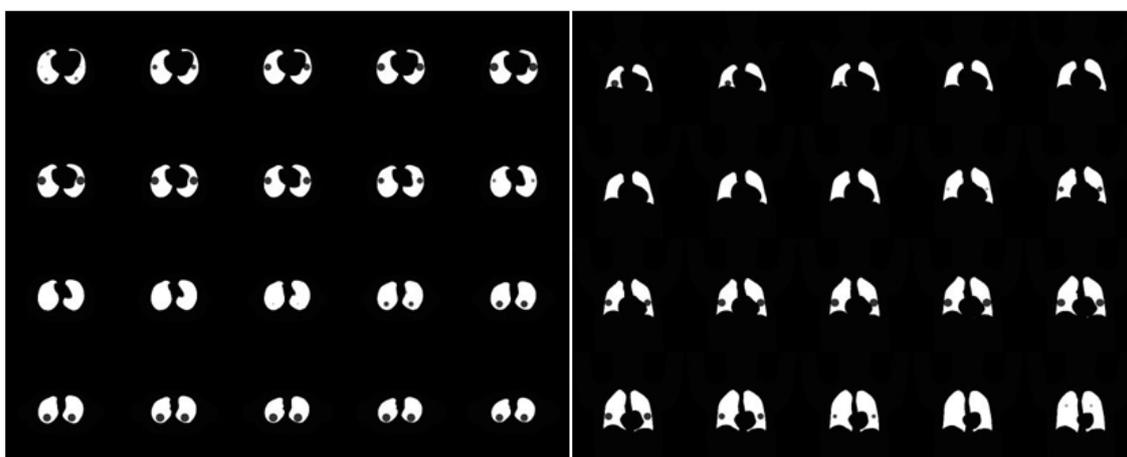


Figura 7.1: Cortes transversales (izquierda) y coronales (derecha) del fantoma NCAT generado mostrando los distintos defectos incorporados.

Los cortes tomográficos fueron reconstruidos mediante algoritmo iterativo OSEM empleando 15 subconjuntos y 1 iteración, incluyendo corrección de atenuación. Luego de la reconstrucción se realizó reproyección de las imágenes tomográficas según método descrito anteriormente [Bailey 2008, Núñez 2009, Roach 2010]. Para evaluar el efecto del MR sobre el contraste de los defectos, se calculó el contraste de las lesiones en los modelos a), b) y c),

considerando el total de defectos y luego, en forma separada, tomando en cuenta solamente los defectos de ubicación más basal.

7.2.1.2. *Análisis del MR*

El fantoma genera 8 archivos con 120 *frames* cada uno; cada archivo contiene el equivalente a un estudio SPECT por cada *bin* del ciclo respiratorio. Para ello se reformatearon los datos a fin de obtener 8 *bins* por cada posición angular (8 *frames* por ciclo respiratorio), lo que es igual a adquirir un estudio SPECT con 120 pasos y 8 imágenes por paso (un total de 960 imágenes). Para realizar este procedimiento se desarrolló una rutina en lenguaje IDL (*reagrupar_phases.pro*). Para cada *bin* se analizaron los pulmones en forma independiente, dividiendo la matriz a la altura de la línea media entre ambos órganos (descrito en sección 4.8). Para cada pulmón se sumaron las cuentas por cada fila de píxeles con la finalidad de evaluar la amplitud del MR. Para llevar a cabo estas operaciones se desarrolló un programa en lenguaje IDL (*motion_correction.pro*).

Adicionalmente, se realizaron sustracciones de imágenes ‘normales’ sin y con movimiento respiratorio, y de imágenes ‘normales’ y con defectos. La técnica de sustracción empleada fue la descrita en la sección 4.9.

7.2.1.3. *Aproximación a un modelo lineal*

Como se mencionó anteriormente, se generan dos volúmenes (uno para cada pulmón) y se calcula la suma de las filas y el centro de masa (CM) para el pulmón derecho e izquierdo respectivamente. El CM de un sistema es el punto geométrico que dinámicamente se comporta como si recibiera la resultante de las fuerzas externas al sistema. Con estos datos, se grafican los 8 *bins* y se calcula el punto máximo de la curva escalando todos los valores a ese máximo. Se realiza un ajuste de la curva al modelo lineal según:

$$y = A + Bx$$

El programa devuelve los valores de A y B, correspondientes al intercepto y la pendiente respectivamente. El valor de la pendiente nos dará la amplitud del movimiento respiratorio, el cual en el caso del fantoma es conocido. El objetivo del cálculo del CM fue demostrar que es posible utilizar el mismo para caracterizar el ciclo respiratorio en situaciones clínicas en las cuales no se dispone de esta información. El análisis de la amplitud del movimiento permite derivar la magnitud del ascenso y descenso diafragmático; la idea de linealizar el modelo parte de la observación que las bases pulmonares muestran el mayor movimiento, en tanto los vértices permanecen casi fijos. Esta observación fue también confirmada en estudios clínicos de RMN en los cuales se sincronizó el ciclo respiratorio con la adquisición de datos. A partir de estos datos fue calculado el desplazamiento de los pulmones para cada voxel, en relación al final de la fase inhalatoria, en las distintas fases del ciclo respiratorio. Los datos fueron proporcionados por J. McClelland (*Centre for Medical Image Computing, UCL*) y fue analizada la información correspondiente a 4 pacientes (un total de 8 pulmones).

7.2.2. Caracterización del MR en estudios clínicos

Para lograr una caracterización del MR real en estudios clínicos, se realizaron adquisiciones de SPECT dinámico en 9 pacientes referidos para gammagrafía pulmonar por sospecha de TEP. Luego de la inyección endovenosa de 6 mCi de ^{99m}Tc MAA, efectuamos primeramente la adquisición estándar según los protocolos vigentes en el servicio, consistente en obtener imágenes planares del tórax en proyecciones anterior, posterior y oblicuas, mediante una gammacámara de doble cabezal (Siemens e-Cam) provista de colimadores de orificios paralelos y alta resolución para bajas energías. Habitualmente se procede inmediatamente a realizar un estudio SPECT, cuyos parámetros fueron en este caso modificados para conseguir lo que denominamos *SPECT dinámico*. El mismo consiste en una adquisición ‘manual’ simulando la modalidad tomográfica de ‘paso y disparo’, dado que la opción dinámica no está disponible en el software estándar de adquisición del equipo. En realidad, se obtuvieron 60 adquisiciones dinámicas sobre los 360° (equivalentes a un estudio SPECT de 60 pasos angulares con intervalos de 6°); en cada parada angular del detector se adquirieron 40 imágenes dinámicas de 0,5 segundos cada una (20 segundos por parada) utilizando una matriz de 128x128. Este tipo de adquisición es similar a la realizada para los estudios de SPECT cardíaco ‘gatillado’, con la diferencia que aquí no se utiliza una marca fisiológica como el ECG sino que el muestreo temporal de datos en cada paso angular está calculado para abarcar dos o más ciclos respiratorios.

Luego de la adquisición fue necesario reformatear los datos iniciales (60 estudios dinámicos de 40 imágenes cada uno) para obtener un estudio SPECT dinámico de 60 pasos con 40 *frames* por paso (total de 2400 imágenes). Para este propósito se desarrolló un programa en lenguaje IDL (*reagrupar_phases_pt.pro*).

Seguidamente, se calculó el CM en sentido axial de cada una de las 40 imágenes de la serie y se generaron curvas que reflejan el desplazamiento del CM durante el ciclo respiratorio en cada posición angular, analizándose el total de 2400 imágenes.

7.2.3. Corrección del MR

Para la corrección del MR, se analizó la serie de imágenes (n=40) adquiridas en cada paso angular, cuyo CM describe una curva senoide con varios picos y valles correspondiendo respectivamente a la espiración (ascenso del diafragma) e inspiración (descenso del diafragma). Identificamos para cada parada angular el valor máximo y mínimo del CM en relación a lo cual definimos dos límites (superior e inferior) y formamos dos grupos de imágenes, uno en inspiración y otro en espiración, de acuerdo a lo siguiente:

$$\text{límite superior} = \text{máximo} - 0,25$$

$$\text{límite inferior} = \text{mínimo} + 0,25$$

El grupo de imágenes de espiración estuvo formado por todas aquellas cuyo CM se sitúa a partir del 75% del máximo, mientras que para la inspiración, se consideraron las imágenes cuyo CM se sitúa hasta un 25% por encima del mínimo. La información

correspondiente al número de *frames* identificados en cada paso angular como inspiración y espiración se almacena en un vector ($n^{\circ} fr_{(j)}$), mientras que las imágenes también son agrupadas tomando la media para conservar una única imagen por paso para cada grupo.

Sin embargo, este proceso resulta en un número desigual de imágenes identificadas como inspiración o espiración en cada secuencia dinámica, por lo cual cada paso angular terminará en un número de cuentas diferentes dependiendo de cuántas imágenes sean identificadas en cada paso. Esto sería equivalente a adquirir durante un intervalo de tiempo diferente en cada paso angular, por lo cual se torna necesario normalizar los grupos resultantes de inspiración y espiración. Para realizar esta corrección, se obtiene la media de los *frames* detectados en cada paso sobre las paradas angulares en los 360° (*media fr 360°*) y se calcula un factor de normalización (fn) para cada grupo de imágenes, consistente en:

$$fn_{(j)} = \frac{n^{\circ} \text{ de } fr_{(j)}}{\text{media } fr \text{ } 360^{\circ}}$$

Por este fn (consistente en un vector que contiene un valor de normalización para cada paso angular), multiplicaremos las imágenes resultantes. Cabe destacar que todos los parámetros (fn , $n^{\circ} \text{ de } fr$, *media fr 360°*) fueron calculados independientemente para las imágenes de inspiración y espiración.

De este modo, se obtuvo una imagen bidimensional por cada paso angular generando un estudio SPECT que representaba la espiración y otro correspondiente a la inspiración, en un intento por lograr un compromiso entre la estadística (densidad de cuentas) y la resolución temporal del fenómeno. Para realizar todos los pasos descritos anteriormente, se desarrolló un programa en lenguaje IDL (*motioncorr_analysis_pts.pro*). Los dos grupos de imágenes (inspiración y espiración) fueron reconstruidos independientemente mediante algoritmo iterativo OSEM empleando 15 subconjuntos y 1 iteración.

Posteriormente, se tomaron las imágenes reconstruidas de inspiración y espiración, se detectaron los contornos pulmonares y se calculó el movimiento de cada columna en un volumen en relación al otro volumen. Luego, sobre la imagen de *inspiración* (con máxima expansión) se aplicó un algoritmo de ajuste lineal moviendo cada columna para ajustarla a la imagen reconstruida de *espiración*. La búsqueda de la transformación geométrica no rígida que consigue el valor óptimo de la función, y consecuentemente registra las dos imágenes, se realizó mediante un método de optimización iterativo que asegura la convergencia a un valor de registro ideal; por su robustez, en nuestro caso hemos escogido el método de Powell [Press 1992] que permite alcanzar una rápida convergencia. Las imágenes reconstruidas de espiración fueron sumadas a las imágenes reconstruidas y corregidas de inspiración, generándose así un *estudio reconstruido de SPECT corregido por movimiento*. Para comparación, se obtuvieron además estudios no corregidos, simplemente sumando distinto número de imágenes: se generó un estudio con las 40 imágenes por parada angular sumadas, equivalente a un estudio de 20 segundos por frame, y estudios con 2, 5 y 10 frames tratando de igualar el número de cuentas a las obtenidas luego de la corrección de movimiento. Se procedió luego a la reconstrucción tomográfica con idénticos parámetros. Para realizar la corrección de

movimiento se desarrolló un programa en lenguaje IDL (*motioncorr_recons.pro*) y otro para generar un SPECT convencional a partir de los datos dinámicos (*respmotion_corr_eval.pro*).

7.2.4. Análisis cuantitativo en defectos pulmonares

En los estudios de SPECT dinámicos de perfusión pulmonar considerados anormales, fueron seleccionadas regiones de interés circulares de idéntico tamaño (21 píxeles de área) y posicionadas sobre las zonas patológicas focales más evidentes, colocando además regiones idénticas sobre el tejido pulmonar adyacente, considerado normal. De este modo calculamos el índice defecto/normal (D/N) y el contraste de los defectos sobre los cortes coronales de SPECT correspondientes al estudio corregido y no corregido por movimiento. Para la selección de los defectos a evaluar, un observador con experiencia clínica identificó los pacientes con alteraciones en el estudio de perfusión, escogiendo el corte coronal con óptima visualización del defecto. Las alteraciones fueron divididas en tres grupos: superior, medio e inferior al separar el campo pulmonar en tres partes iguales y observar el efecto de la corrección de movimiento a diferentes alturas del órgano. Se realizaron los cálculos mencionados sobre el corte escogido y luego se repitió la operación sumando el corte inmediatamente anterior y el posterior, a fin de conseguir mayor densidad de cuentas. Para la cuantificación se utilizó el programa *ImageJ*.

7.3. Resultados

7.3.1. Influencia del MR sobre el contraste de los defectos en el fantoma virtual

El CM refleja el patrón de movimiento a lo largo del ciclo respiratorio (figura 7.2). De acuerdo a lo esperado desde el punto de vista teórico, se observó que el mayor movimiento se produce en las bases, mientras que los vértices permanecen casi fijos (figura 7.3).

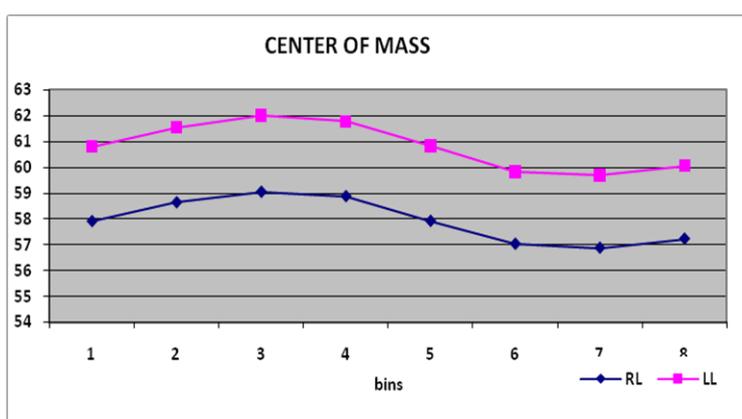


Figura 7.2: Patrón de movimiento respiratorio derivado del centro de masa para una proyección. RL=pulmón derecho, LL=pulmón izquierdo.

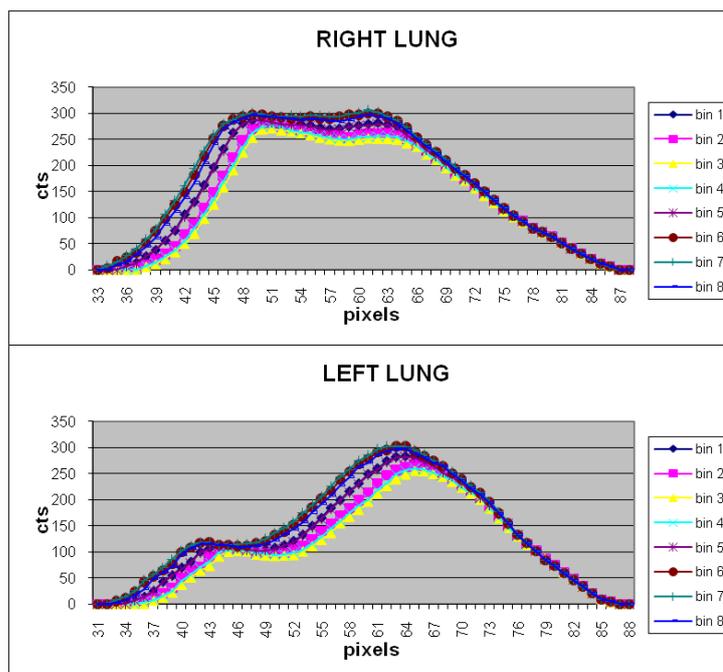


Figura 7.3: Amplitud de movimiento en los pulmones (derecho arriba e izquierdo abajo) obtenida por la suma de las columnas de píxeles z.

La tabla 7.1 muestra los resultados del total de 20 defectos analizados. El contraste del conjunto de defectos usando el fantoma virtual (expresado en promedio \pm 1DS) fue de $0,22 \pm 0,08$, $0,20 \pm 0,07$ y $0,15 \pm 0,04$ para el modelo sin MR, con MR de 2 cm y con MR de 4 cm respectivamente, siendo la diferencia significativa ($p < 0,05$) entre los valores. Separadamente, se analizaron las 8 lesiones de ubicación basal, cuyo contraste fue de $0,26 \pm 0,06$, $0,23 \pm 0,05$ y $0,17 \pm 0,04$ respectivamente. La diferencia fue significativa ($p < 0,05$) entre los valores de las lesiones basales y los correspondientes al conjunto total de lesiones.

Tabla 7.1: Contraste obtenido en el fantoma, con modelos sin MR y con MR de 2 y 4 cm.

	N = 20 defectos totales	N = 8 defectos basales	
	Promedio \pm DS	Promedio \pm DS	
Sin MR	$0,22 \pm 0,08$	$0,26 \pm 0,06$	$p < 0,05$
MR 2 cm	$0,20 \pm 0,07$	$0,23 \pm 0,05$	$p < 0,05$
MR 4 cm	$0,15 \pm 0,04$	$0,17 \pm 0,04$	$p < 0,05$
	$p < 0,05$ entre 1-2, 1-3 y 2-3	$p < 0,05$ entre 1-2, 1-3 y 2-3	

Las imágenes de sustracción del estudio normal menos el estudio con defectos sin inclusión de movimiento muestran en positivo las imágenes correspondientes a los defectos (simulación de patrón de TEP). Los defectos esféricos se pueden ver claramente definidos (figura 7.4); al realizar la sustracción de dos estudios normales en los cuales en uno de ellos no se incluyó MR y en el otro se incluyó un desplazamiento diafragmático de 2 cm, podemos apreciar claramente las bases y el contorno de la silueta cardíaca identificando un artefacto de movimiento (figura 7.5).

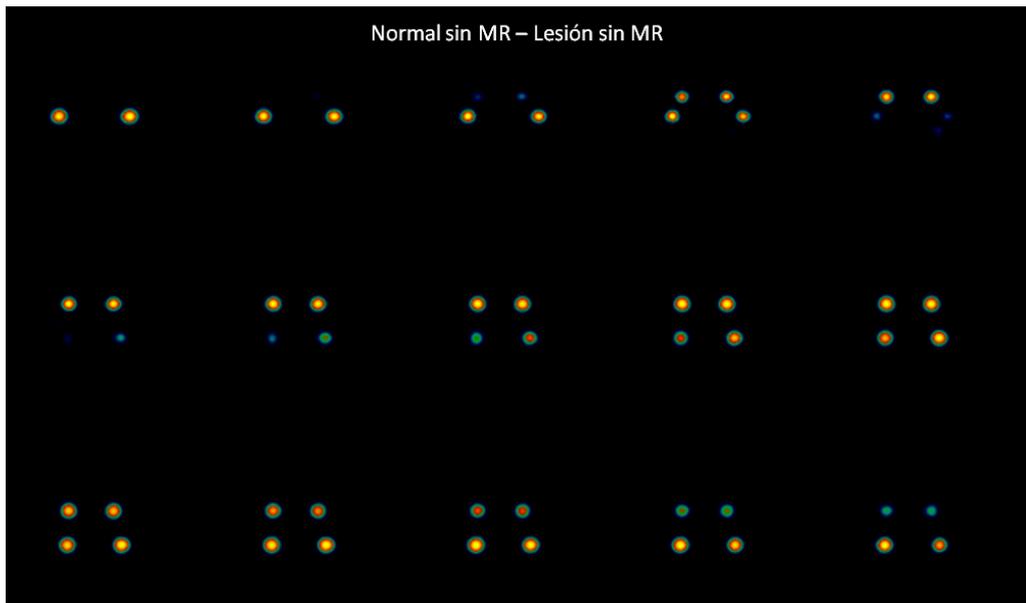


Figura 7.4: Cortes coronales de la imagen de sustracción del estudio normal menos el estudio con defectos, en el cual sólo se visualizan los defectos. En ninguno de los dos casos se incluyó movimiento respiratorio.

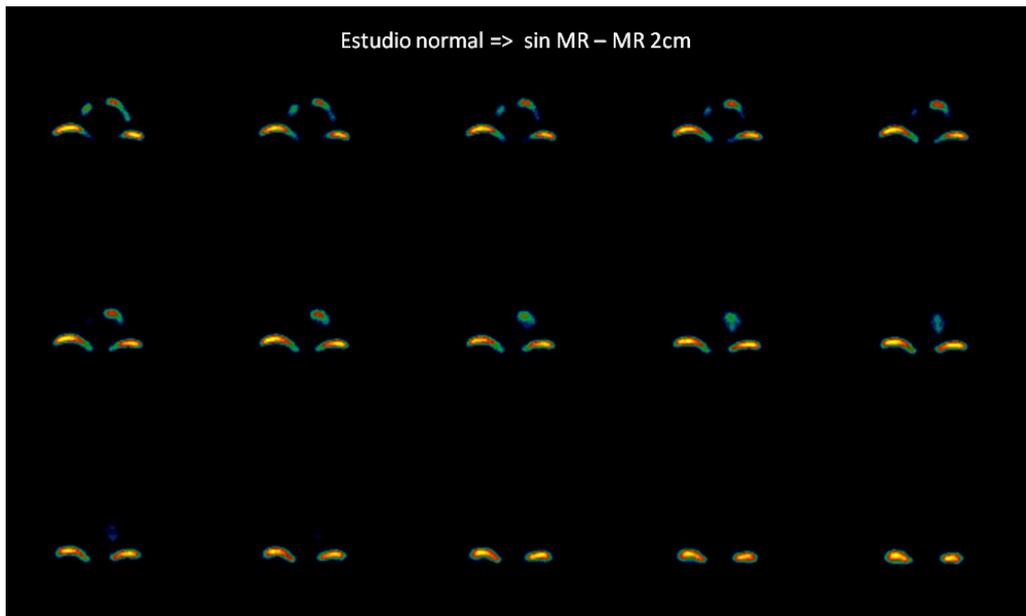


Figura 7.5: Cortes coronales de la imagen de sustracción de dos estudios normales. Al estudio sin movimiento se le sustrajo el estudio con movimiento respiratorio de 2 cm. Es posible visualizar las bases pulmonares y el contorno cardíaco.

La figura 7.6 muestra un estudio normal sin MR al que se le sustrajo un estudio anormal con MR de 2 cm. Es posible apreciar en forma tenue las bases y vale la pena destacar la degradación de los defectos, cuya morfología ya no es perfectamente esférica, sobre todo en los defectos más basales. La misma figura también muestra la situación inversa, en la cual al estudio normal con MR de 2 cm, se le sustrajo el estudio con las lesiones en el cual no se incluyó movimiento respiratorio. En este caso, la aparición de las bases es más evidente. Es

importante notar como en este caso los defectos no han sufrido deformación, dado que han permanecido estacionarios.

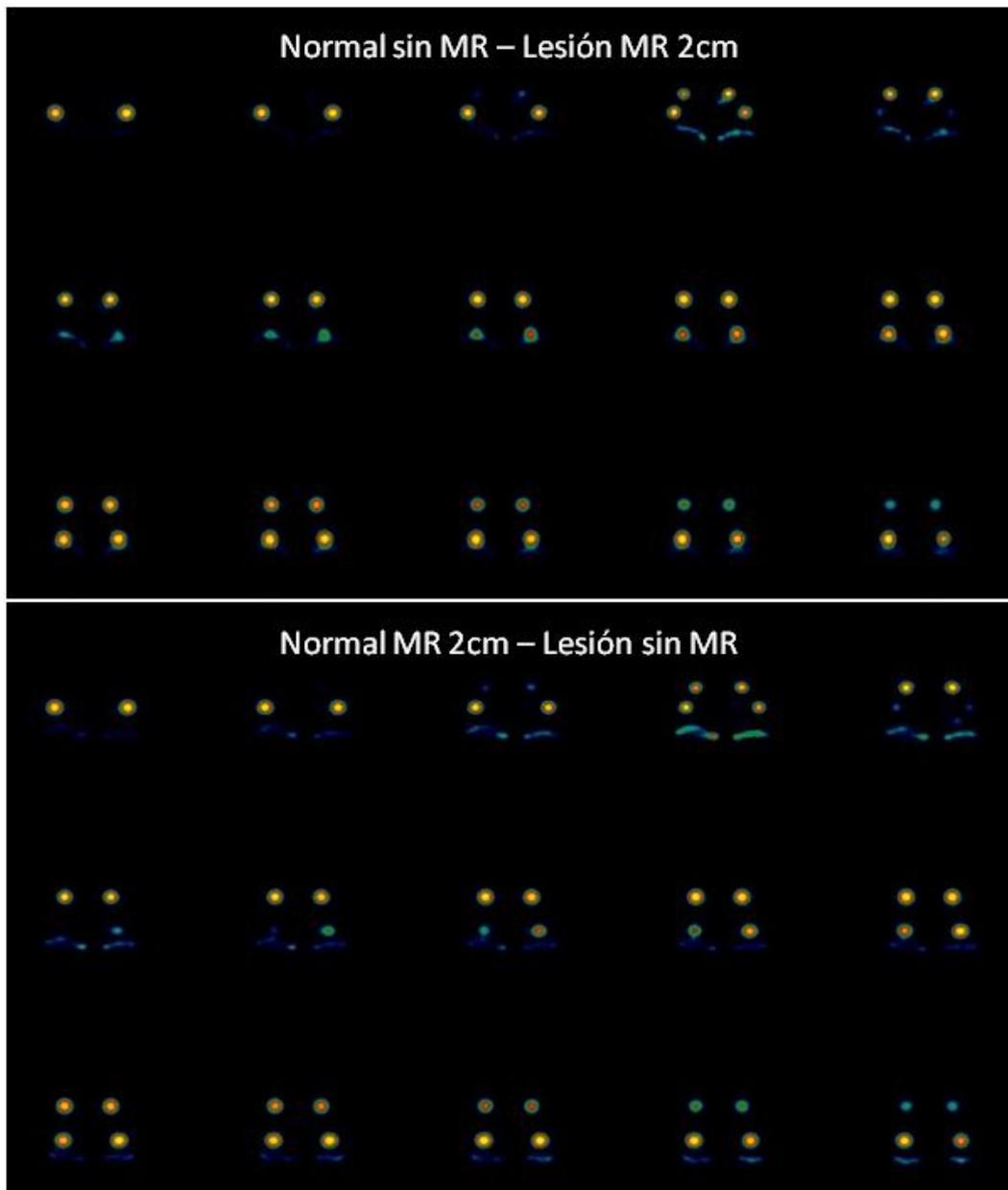


Figura 7.6: Cortes coronales de sustracción. Arriba: estudio normal sin movimiento respiratorio menos estudio con defecto incluyendo un desplazamiento diafragmático de 2 cm. Abajo: estudio normal con movimiento respiratorio de 2 cm al que se le sustrajo el estudio con defecto, sin movimiento respiratorio.

La figura 7.7 muestra las mismas situaciones descritas para la figura 7.6 con la diferencia que, en este caso, el desplazamiento diafragmático fue equivalente a 4 cm, por lo cual los mismos efectos mencionados son aún más notorios. Es importante mencionar aquí, además del aumento en la visualización de las bases, la mayor deformación de las 'lesiones' especialmente las basales que llegan a perder totalmente su forma esférica.

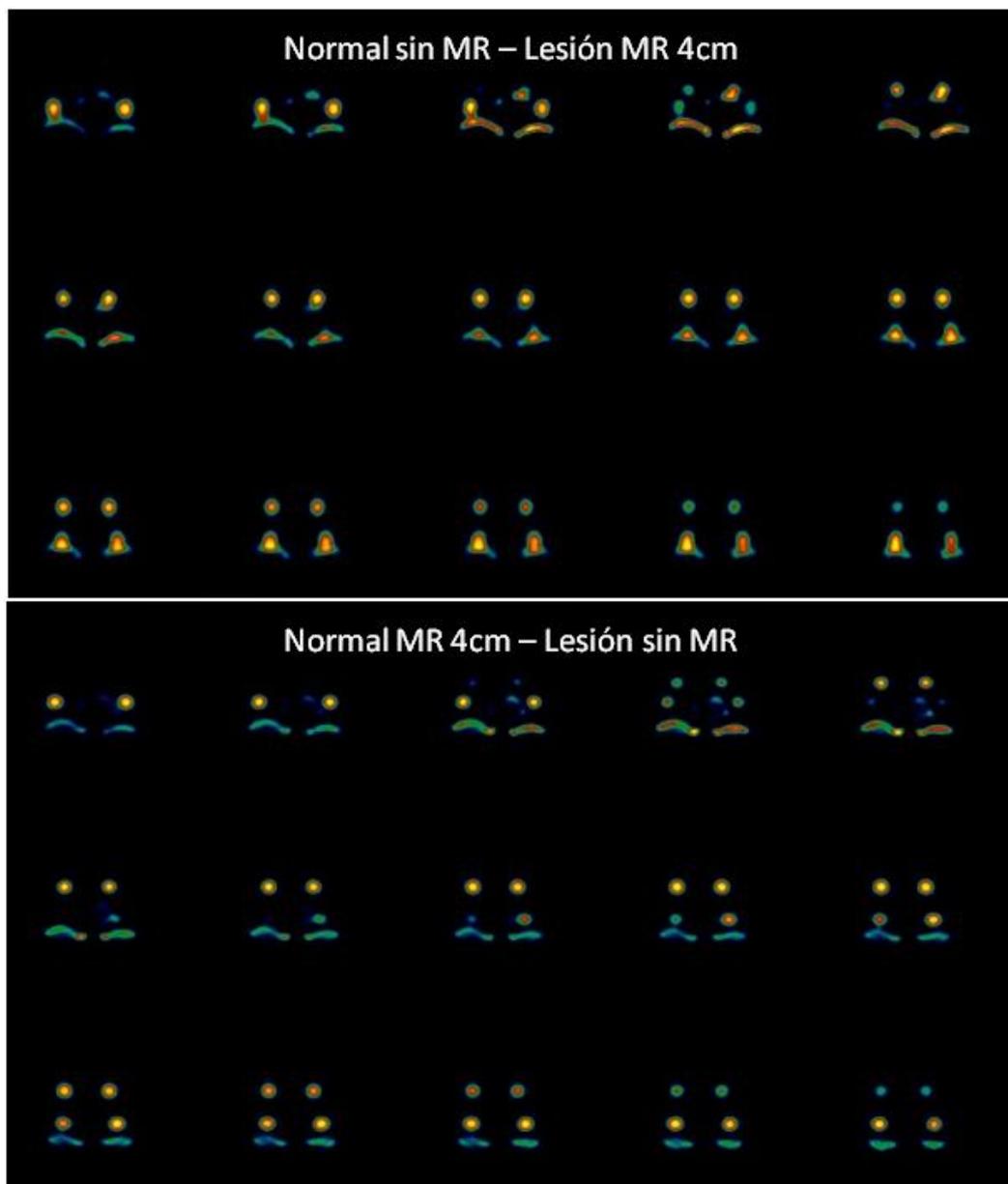


Figura 7.7: Cortes coronales de sustracción. Idéntica a la situación descrita en la figura 7.6 pero en este caso el desplazamiento diafragmático fue de 4 cm.

7.3.2. Caracterización del MR en estudios clínicos de RMN

A partir de los datos obtenidos de los estudios clínicos de RMN fue graficado, en forma independiente para cada pulmón, el desplazamiento en relación al corte para cada uno de los 9 bins en que se dividió el ciclo respiratorio. La información obtenida contenía 76 cortes correspondiendo el primero a los sectores más basales del pulmón y el último a los más apicales, no siempre incluyendo la totalidad del pulmón (figura 7.8) aunque se considera que los sectores apicales permanecen fijos durante el ciclo respiratorio.

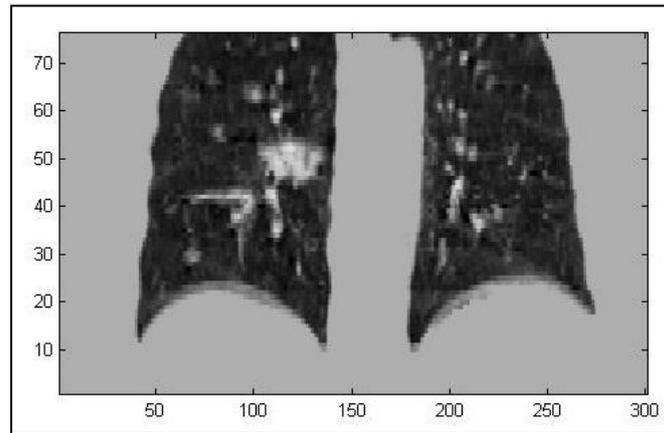


Figura 7.8: Imagen de RMN que muestra el rango de cortes para la evaluación del desplazamiento pulmonar en relación al ciclo respiratorio (cortesía J. McClelland, UCL).

En los 8 pulmones estudiados mediante imágenes de RMN sincronizadas (gatilladas) con la respiración, se observó el mismo patrón de comportamiento lineal variando la amplitud del movimiento para los distintos cortes y/o pacientes (figura 7.9 y 7.10).

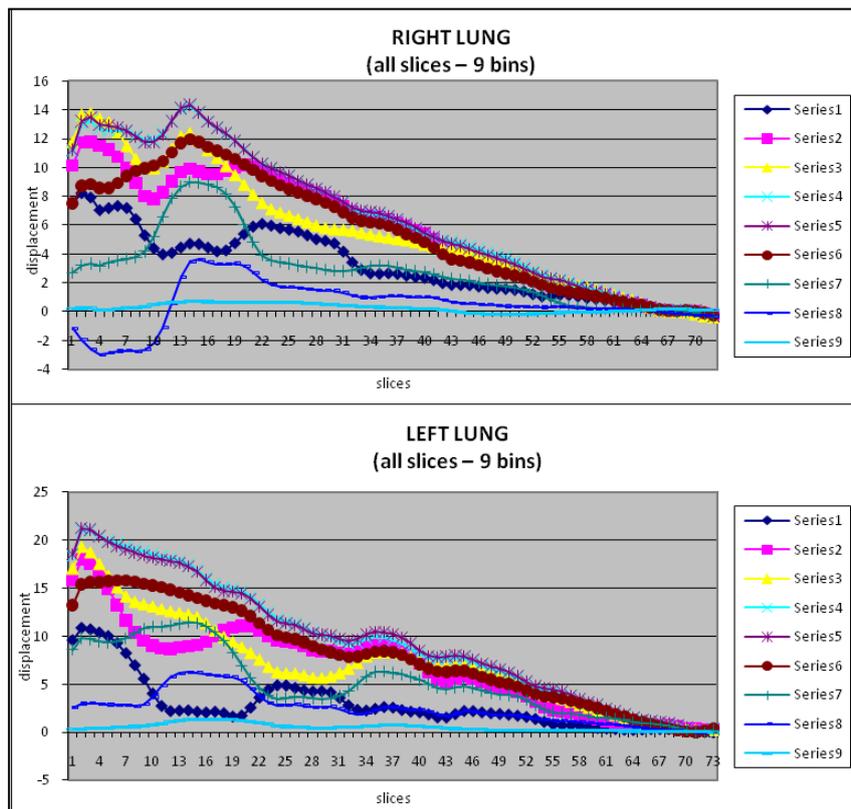


Figura 7.9: Gráficos que muestran el desplazamiento de los pulmones durante la fase del ciclo respiratorio. Cada curva corresponde a cada uno de los 9 bins (series) en que se dividió el ciclo respiratorio. Arriba: pulmón derecho; abajo: pulmón izquierdo.

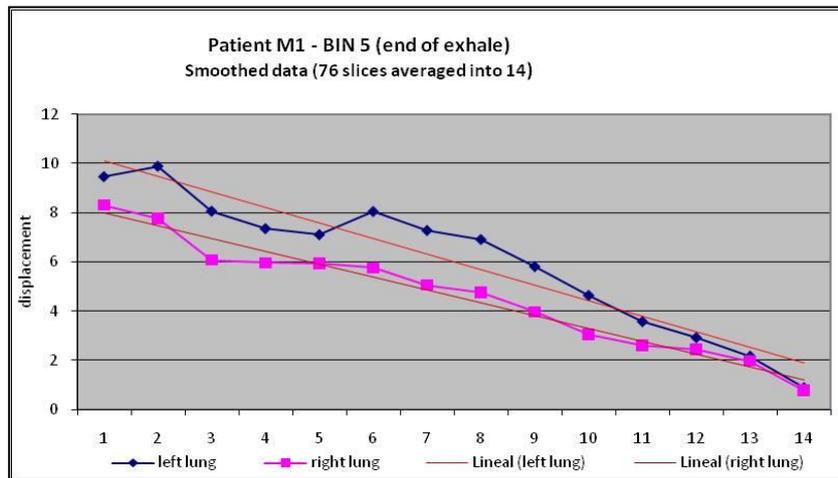


Figura 7.10: Gráfico que muestra el desplazamiento de los pulmones durante la fase del ciclo respiratorio correspondiente a la finalización de la espiración (bin 5). Left lung=pulmón izquierdo, right lung=pulmón derecho, lineal (left lung)=línea de tendencia para el pulmón izquierdo y lineal (right lung)=línea de tendencia para pulmón derecho.

7.3.3. Caracterización del MR en estudios clínicos de SPECT dinámico

Fue posible la caracterización de la señal respiratoria usando el SPECT dinámico en estudios clínicos y calculando el CM. Se generaron curvas sinusoidales reflejando el desplazamiento del CM durante el ciclo respiratorio para cada paso angular, abarcando típicamente 4 ciclos de amplitud levemente variable (figura 7.11). Como era de esperar, la amplitud del desplazamiento de los pixeles de la imagen a lo largo del ciclo fue más pronunciada en las regiones basales del pulmón, decreciendo progresivamente hacia los vértices, los que permanecieron prácticamente inmóviles. Esta observación se refleja en el contraste de las lesiones del fantoma virtual, el cual se ve más deteriorado para las lesiones basales.

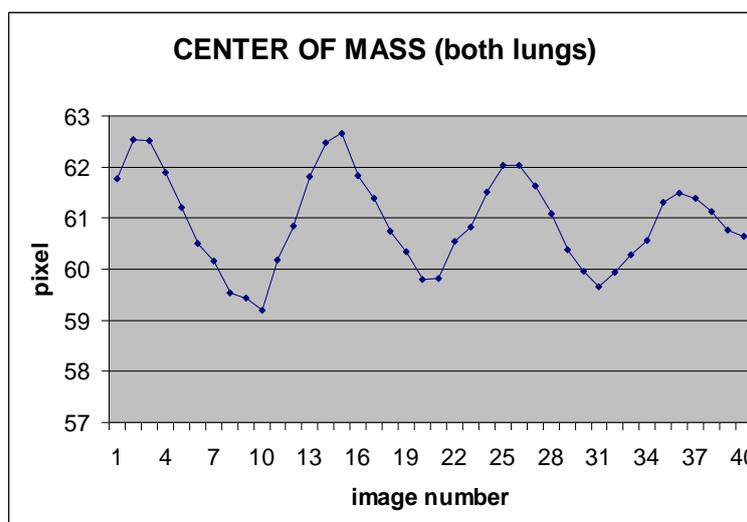


Figura 7.11: Desplazamiento del CM durante el ciclo respiratorio. La curva representa la captura de 4 ciclos y corresponde a una de las proyecciones de SPECT que contiene 40 frames por parada angular.

7.3.4. Corrección del MR

La tabla 7.2 muestra el número de cuentas totales obtenidas en los distintos estudios generados. A pesar de la diferencia en el total de cuentas que muestra el estudio corregido en comparación con el SPECT convencional, los estudios corregidos presentaron buena calidad diagnóstica del punto de vista visual. La figura 7.12 muestra cortes coronales de SPECT de los distintos tipos de estudio generados con y sin corrección de movimiento.

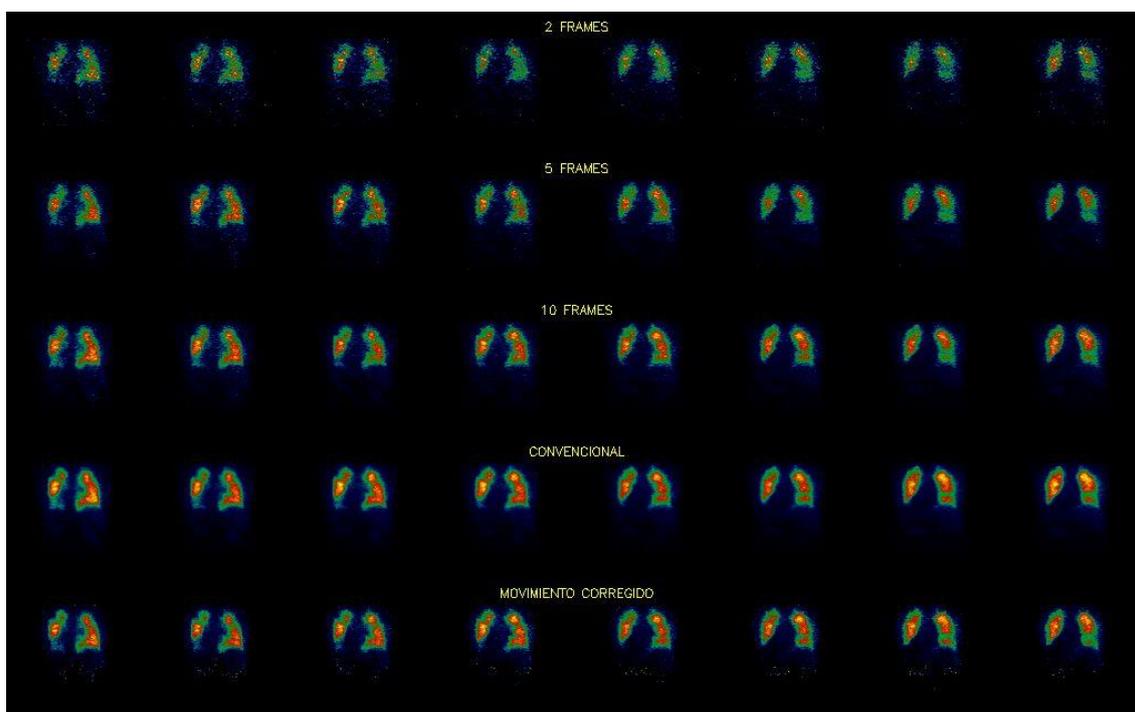


Figura 7.12: De arriba abajo: Cortes coronales de los distintos estudios de SPECT originados con 2, 5 y 10 frames, estudio convencional SPECT y estudio corregido por movimiento, respectivamente.

Tabla 7.2: Cuentas totales obtenidas en los distintos estudios generados.

Paciente	CUENTAS TOTALES						
	Espiración	Inspiración	Corr Mov	SPECT conv	2 frames	5 frames	10 frames
1	857082	1014134	1570085	34846065	1720603	4322072	8662029
2	500389	413013	918358	28927021	1422400	3568062	7203570
3	521555	585359	975482	27007317	1315245	3327803	6716067
4	1156530	1105404	2215784	23258702	1138124	2893325	5806040
5	2076780	894060	3927024	36137542	1784336	4489690	9006782
6	864366	505393	1531523	22899586	1118001	2829750	5699894
7	248291	475538	495862	21119590	1051613	2626177	5251292
8	921875	696277	1712574	39198135	1943316	4872680	9777899
media	893359	711147	1668337	29174245	1436705	3616195	7265447

Corr Mov = corregido por movimiento; SPECT conv = SPECT convencional.

7.3.5. Influencia de la corrección del MR sobre las lesiones pulmonares

Un total de 8 pacientes (5 hombres, edad promedio 65,2 años) presentaron estudios de SPECT dinámico de perfusión anormal. Se identificaron 28 defectos de perfusión focales, 14 de ellos del lado derecho y otros tantos del izquierdo; 7 estaban ubicados en el tercio superior, 7 en el tercio medio y 14 en el tercio inferior. En la tabla 7.3 se presentan los valores de contraste y los índices D/N de los defectos en los cortes tomográficos coronales de los estudios SPECT con y sin corrección de movimiento respiratorio (figura 7.13).

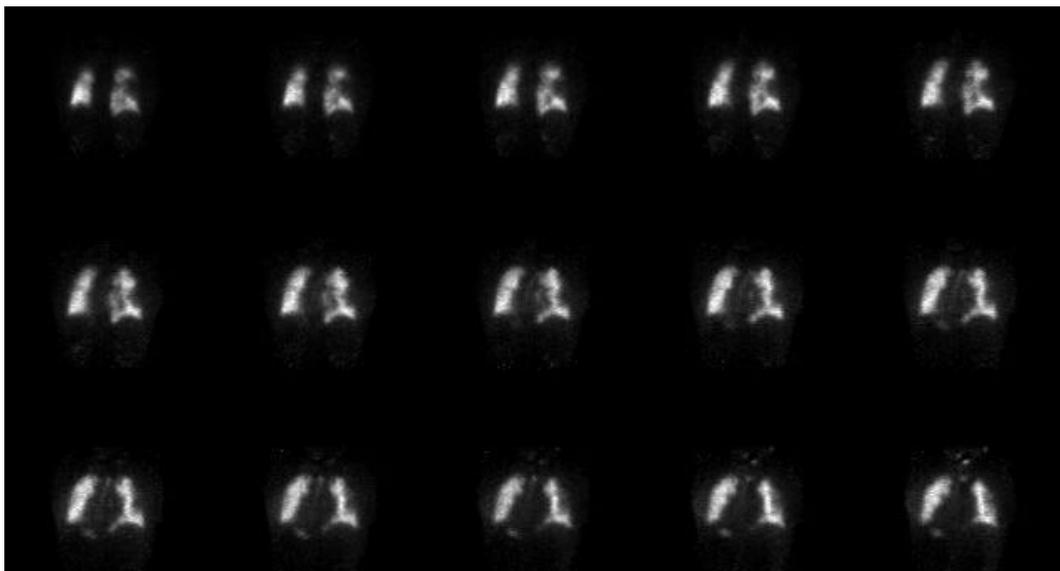


Figura 7.13: Cortes coronales de un estudio SPECT clínico de perfusión, positivo para el diagnóstico de TEP, corregido por movimiento.

Los defectos se agruparon por regiones (superiores, medios y basales) y se analizó la variación del contraste de los mismos en los distintos estudios generados. Se aplicó el test de T para todas las poblaciones en comparación con el estudio de espiración y en comparación con el estudio corregido por movimiento. Los datos muestran que la media del contraste para cada una de las regiones es siempre mayor en los datos corregidos por movimiento; esta diferencia es significativa desde el punto de vista estadístico cuando se comparan las imágenes convencionales con las imágenes corregidas por movimiento (tabla 7.4).

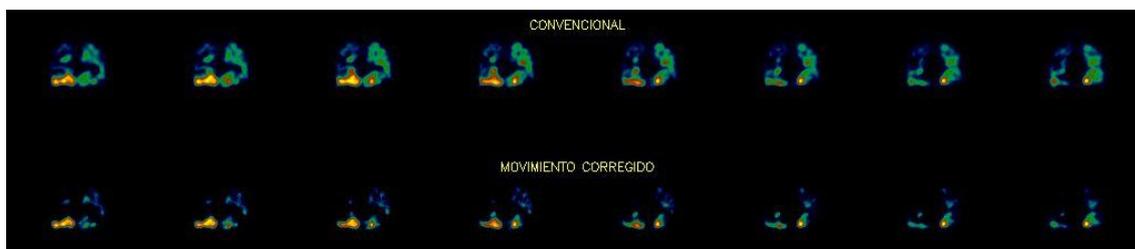


Figura 7.14: Cortes coronales de las imágenes de sustracción. Arriba: $V - Q$ sin corrección de MR en ninguno de los dos estudios. Abajo: V sin corrección de MR - Q corregida.

Adicionalmente, se calculó la mejora del contraste para todos los defectos promediados por región en relación al estudio original con 40 frames por paso (tabla 7.5). Los datos

muestran que el mejor contraste de las lesiones se obtiene con las imágenes corregidas por movimiento, las que evidencian una mejora entre 3 y 4 veces respecto al contraste obtenido con las imágenes convencionales.

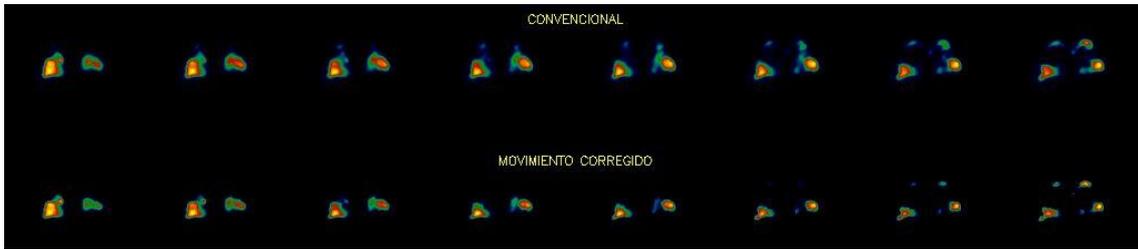


Figura 7.15: Cortes coronales de las imágenes de sustracción. Arriba: V – Q sin corrección de MR en ninguno de los dos estudios. Abajo: V sin corrección de MR – Q corregida.

En las figuras 7.14 y 7.15 se muestran las imágenes de sustracción de dos casos positivos para TEP. La sustracción fue realizada de forma convencional (V-Q) sin corrección de MR y se comparó con la sustracción realizada al aplicar corrección de MR a las imágenes de perfusión. Cabe destacar que las imágenes de V no fueron corregidas por MR en ninguno de los casos por no contarse con adquisiciones dinámicas de V.

Tabla 7.3: Contraste de los defectos (n=28) en 8 pacientes, promediando 3 cortes, tomando un corte de SPECT coronal de máxima visualización del defecto, y cociente entre el defecto y el tejido adyacente normal (D/N).

Lesión	Contraste (promedio 3 cortes)		Contraste (1 corte)		D/N	
	corr mov	convenc	corr mov	convenc	corr mov	convenc
Sup der	0,401	0,360	0,403	0,374	0,427	0,471
Inf der	0,572	0,522	0,600	0,538	0,272	0,314
Sup izq	0,279	0,251	0,291	0,262	0,563	0,599
Inf izq	0,184	0,181	0,190	0,180	0,689	0,693
Inf izq	0,203	0,180	0,219	0,189	0,662	0,695
Med izq	0,226	0,208	0,246	0,224	0,632	0,655
Med der	0,212	0,206	0,228	0,213	0,650	0,659
Inf der	0,503	0,495	0,512	0,503	0,330	0,338
Med der	0,421	0,402	0,420	0,410	0,408	0,426
Inf izq	0,387	0,385	0,398	0,393	0,442	0,444
Inf der	0,511	0,488	0,525	0,496	0,324	0,344
Inf der	0,453	0,445	0,475	0,458	0,377	0,384
Inf der	0,326	0,274	0,337	0,270	0,509	0,570
Sup izq	0,502	0,456	0,505	0,458	0,331	0,374
Med izq	0,467	0,399	0,476	0,396	0,363	0,430
Inf der	0,482	0,458	0,466	0,457	0,350	0,371
Sup der	0,443	0,421	0,458	0,432	0,386	0,408
Sup izq	0,498	0,472	0,521	0,490	0,335	0,359
Sup izq	0,520	0,438	0,535	0,441	0,316	0,391
Inf izq	0,612	0,557	0,616	0,555	0,241	0,284
Med izq	0,416	0,398	0,417	0,402	0,412	0,430
Inf der	0,282	0,236	0,290	0,242	0,560	0,618
Inf izq	0,331	0,305	0,340	0,317	0,503	0,532
Sup der	0,376	0,320	0,394	0,333	0,453	0,515
Inf der	0,286	0,276	0,268	0,265	0,555	0,568
Med izq	0,654	0,602	0,657	0,608	0,209	0,248
Inf izq	0,396	0,316	0,419	0,326	0,433	0,519
Med der	0,536	0,486	0,545	0,498	0,302	0,346
media	0,410	0,376	0,420	0,383	0,430	0,464
SD	0,13	0,12	0,13	0,12	0,13	0,13
test T (p)	0,000000021		0,000000076		0,000000013	

Sup = superior; Med = medio; Inf = inferior; der = derecho; izq = izquierdo; corr mov = corregido por movimiento; convenc = convencional.

Tabla 7.4: Contraste de los defectos (n=28) en 8 pacientes, agrupados en superiores, medios o basales, para los distintos estudios generados. Se realizó el test T para cada grupo en comparación con la espiración (T test espiración) y con el estudio corregido (T test corr mov).

Defecto	CONTRASTE (sobre 1 corte)						
	Espiración	Inspiración	Corr mov	2 frames	5 frames	10 frames	40 frames
1 supder	0,380	0,344	0,414	0,387	0,423	0,424	0,396
2 supizq	0,291	0,265	0,291	0,303	0,291	0,264	0,262
3 supizq	0,528	0,423	0,497	0,523	0,483	0,454	0,458
4 supder	0,442	0,408	0,463	0,492	0,456	0,486	0,432
5 supizq	0,476	0,528	0,523	0,472	0,483	0,485	0,490
6 supizq	0,489	0,501	0,536	0,430	0,424	0,428	0,441
7 supder	0,382	0,375	0,397	0,387	0,325	0,345	0,333
Media	0,427	0,406	0,446	0,428	0,412	0,413	0,402
SD	0,08	0,09	0,09	0,08	0,08	0,08	0,08
T test (espiración)	x		0,1191	0,9374	0,3838	0,4601	0,0911
T test (corr mov)			x	0,3588	0,0908	0,0853	0,0045
1 medizq	0,245	0,258	0,255	0,192	0,245	0,256	0,224
2 medder	0,232	0,208	0,226	0,208	0,183	0,205	0,213
3 medder	0,402	0,426	0,418	0,406	0,367	0,400	0,410
4 medder	0,546	0,480	0,529	0,465	0,496	0,494	0,496
5 medizq	0,434	0,408	0,476	0,369	0,394	0,394	0,396
6 medizq	0,391	0,419	0,420	0,362	0,389	0,396	0,402
7 medizq	0,647	0,639	0,668	0,642	0,590	0,601	0,608
8 medder	0,513	0,499	0,534	0,486	0,475	0,511	0,498
Media	0,426	0,417	0,441	0,391	0,392	0,407	0,406
SD	0,14	0,14	0,15	0,15	0,13	0,13	0,14
T test (espiración)	x		0,0651	0,0110	0,0028	0,0696	0,0340
T test (corr mov)			x	0,6720	0,0008	0,0110	0,0052
1 infder	0,542	0,576	0,600	0,569	0,532	0,547	0,526
2 infizq	0,163	0,205	0,188	0,151	0,181	0,161	0,180
3 infizq	0,186	0,235	0,219	0,113	0,165	0,165	0,189
4 infder	0,316	0,255	0,290	0,252	0,324	0,308	0,309
5 infizq	0,425	0,407	0,417	0,291	0,317	0,353	0,393
6 infder	0,504	0,431	0,463	0,426	0,450	0,464	0,458
7 infder	0,291	0,326	0,316	0,086	0,281	0,267	0,270
8 infder	0,451	0,485	0,469	0,401	0,468	0,467	0,457
9 infizq	0,588	0,559	0,618	0,610	0,604	0,582	0,555
10 infder	0,318	0,236	0,302	0,247	0,272	0,247	0,242
11 infizq	0,266	0,380	0,328	0,282	0,319	0,336	0,317
12 infder	0,278	0,258	0,296	0,315	0,305	0,295	0,265
13 infizq	0,366	0,391	0,433	0,304	0,299	0,312	0,326
Media	0,361	0,365	0,380	0,311	0,348	0,346	0,345
SD	0,13	0,13	0,13	0,16	0,13	0,13	0,12
T test (espiración)	x		0,0703	0,0236	0,2930	0,2011	0,0969
T test (corr mov)			x	0,1182	0,0272	0,0089	0,0035

Tabla 7.5: Contraste de los defectos (n=28) en 8 pacientes, agrupados de acuerdo a su ubicación superiores, medios o basales. La mejora del contraste fue calculada en relación al estudio convencional (40 frames).

Defecto	Mejora del contraste						
	Espiración	Inspiración	Corr mov	2 frames	5 frames	10 frames	40 frames
Superiores	2,51	0,48	4,43	2,61	1,05	1,09	0,00
Medios	2,02	1,11	3,47	-1,48	-1,38	0,12	0,00
Basales	1,59	1,96	3,46	-3,39	0,23	0,12	0,00

7.4. *Discusión*

El SPECT de perfusión pulmonar se ha utilizado para el diagnóstico de TEP y otras afecciones respiratorias y su aplicación se prefiere actualmente frente a la técnica planar [Roach 2008, Bajc 2010]. La introducción de instrumentos híbridos SPECT/CT ha permitido el análisis combinado de la perfusión pulmonar con la anatomía detallada del tórax, lo cual ha demostrado incrementar la especificidad y la exactitud global de los estudios de ventilación/perfusión, así como permitir a menudo la localización anatómica del trombo [Roach 2008]. En pacientes con cáncer de pulmón, el SPECT/CT puede desempeñar un papel en la selección óptima de los campos a irradiar, así como mejorar la cuantificación preoperatoria de la función pulmonar. Sin embargo, la calidad de las imágenes puede ser afectada por el MR e influir en el diagnóstico, especialmente cuando se utilizan herramientas cuantitativas. El MR puede distorsionar el co-registro de imágenes SPECT con las del CT, además de disminuir la sensibilidad para detectar lesiones e introducir errores en la cuantificación, incluyendo eventualmente la corrección de atenuación [Roach 2008].

La influencia del MR no ha sido investigada en profundidad en estudios SPECT, y la mayoría de los autores han puesto énfasis en la repercusión del MR sobre estudios de SPECT cardíaco. Se ha demostrado que el MR ejerce efecto significativo sobre los parámetros de función ventricular en gated-SPECT, y que la distorsión sufrida por las imágenes depende de la amplitud del movimiento diafragmático [Bitarafan-Rahabi 2009]. Otros autores trabajando con fantasmas virtuales también describen efectos del MR sobre la imagen cardiaca y proponen diversos métodos de corrección, ya sea dedicados a mejorar la calidad de la imagen diagnóstica o a optimizar la alineación y co-registro en SPECT/CT [Dey 2009, Segars 2009, Chen 2006].

Nosotros hemos demostrado en un trabajo previo cómo la corrección de atenuación de las imágenes de SPECT pulmonar es capaz de aumentar el contraste de las lesiones en un fantoma virtual y en estudios clínicos, y por tanto mejorar potencialmente la capacidad diagnóstica del procedimiento [Núñez 2009].

La mayoría de los autores, en cambio, ha centrado los esfuerzos en demostrar la manera como es afectada la información cuantitativa en PET, lo cual se encuentra ampliamente documentado [Riegel 2010, Liu 2009, Wells 2010]. Usando métodos de

simulación por software validados mediante fantomas reales en un sistema PET, se ha investigado el efecto de varios grados de MR sobre lesiones de diferente tamaño y se ha indicado que una excursión diafragmática de 11 mm puede causar subestimación de 28% en el valor estándar de captación (SUV) de una lesión torácica de 1 cm de diámetro, así como una sobreestimación de 130% en el volumen de la lesión [Liu 2009]. Los errores de cálculo fueron directamente proporcionales a la amplitud del MR e inversamente proporcionales al tamaño de la lesión. Los autores concluyen que la compensación del MR es esencial para determinar con precisión la respuesta al tratamiento y para la planificación de la radioterapia.

Nuestros resultados indican que el MR es capaz de modificar los valores del contraste de lesiones hipocaptantes simuladas en los estudios SPECT de perfusión pulmonar. En efecto, el contraste empeora entre un 9% y un 32% al incluir en el fantoma un desplazamiento diafragmático de 2 y 4 cm respectivamente. Las lesiones, similares a las encontradas en el TEP, presentan una modificación más significativa del contraste cuando se encuentran próximas a las bases pulmonares. Por tanto, y del punto de vista teórico, la corrección del MR posibilitaría un mejor contraste de las lesiones y facilitaría la detección de las mismas, especialmente las de ubicación basal que es precisamente la topografía más habitual de la embolia pulmonar.

Se han desarrollado diversos métodos para compensar el MR y minimizar su efecto negativo sobre la resolución espacial, particularmente en PET. El gatillado respiratorio (GR) es un enfoque del problema basado en la determinación inicial del MR del paciente durante el estudio, por lo general utilizando componentes de hardware. La mayor parte de estas técnicas (llamadas 4D por el agregado del componente temporal) requieren en general de un equipamiento PET/CT de última generación, un sistema de monitoreo respiratorio y protocolos dedicados de adquisición y procesamiento; además, el entrenamiento del paciente es particularmente importante para obtener un patrón respiratorio regular [Bettinardi 2010]. Estos métodos se acompañan de un significativo aumento del nivel de ruido en las imágenes reconstruidas, a menos que el tiempo de adquisición sea más prolongado [Grotus 2009]. Se ha propuesto una técnica de GR para equipos PET/CT cuya implementación requiere dispositivos de hardware y software específicamente diseñados para operar en interfase con sistemas comerciales de gatillado [Chang 2010]. Otros investigadores idearon un método basado en un algoritmo de flujo óptico, con buenos resultados aunque de compleja implementación en la práctica [Dawood 2008]. También se han reportado resultados de una técnica que utiliza GR mediante CT, demostrando un co-registro más exacto de imágenes PET/CT aunque a expensas de un cierto incremento en la exposición radioactiva [Fin 2008].

Últimamente, se han desarrollado algoritmos para extraer las señales fisiológicas de forma automática directamente de los datos contenidos en la adquisición tomográfica. Se ha utilizado una videocámara para capturar la señal respiratoria en PET (modo video) y se compararon los resultados con los obtenidos reformateando los datos del modo lista en imágenes de 50 ms y determinando el número de eventos coincidentes (modo sensibilidad) o calculando el centro axial de masa en las mismas imágenes (modo centro de masa) [Büther 2009]. La información fue usada para reconstruir las secuencias de gatillado respiratorio y cardíaco, y se calculó la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) como parámetro para validar el método. Tanto el modo video como el de sensibilidad o el centro de masa detectaron adecuadamente la señal respiratoria y permitieron una corrección mejorando la resolución

espacial; la correlación de la FEVI con la calculada por gatillado convencional fue excelente. Este importante estudio permitió demostrar la factibilidad de un gatillado respiratorio simplemente analizando la información en modo lista contenida en el estudio PET. Otro informe posterior del mismo grupo demostró que el gatillado derivado del modo lista también es aplicable a estudios oncológicos, calculando el desplazamiento respiratorio del centro de masa tanto en caso de tumores pulmonares como hepáticos [Büther 2010].

Otros autores proponen un método de adquisición de la señal respiratoria en PET basada en la recomposición de los datos del sinograma en estructuras más discretas, analizando luego el comportamiento de la actividad en función del tiempo en estas estructuras [Kesner 2010].

En nuestro caso, la adquisición de datos del SPECT de perfusión pulmonar en modo dinámico y calculando el centro axial de masa de cada una de las imágenes permitió una suerte de gatillado retrógrado, posibilitando caracterizar la señal respiratoria en forma sencilla a través de la generación de curvas sinusoidales. A partir de estas curvas, fue posible identificar con exactitud las imágenes de inspiración y espiración máximas estableciendo un rango de hasta un 25% de desplazamiento a partir de las mismas, a fin de generar un juego de imágenes representativas de cada fase del ciclo respiratorio y aplicar una deformación elástica para superponer los datos en una sumatoria a lo largo del ciclo.

Calculado el contraste de las lesiones en los estudios clínicos se observó que, aunque en grado leve (situado en el orden de 3-4%), en los estudios corregidos por movimiento el contraste aumenta consistentemente en todas las lesiones seleccionadas. Esto indica que, del punto de vista teórico, al incorporar en forma simultánea otras correcciones como atenuación y *scatter*, la mejora de contraste podría alcanzar niveles mayores. En nuestro caso, por limitaciones de configuración del equipo (imposibilidad de adquirir múltiples ventanas energéticas en SPECT dinámico) no fueron aplicadas dichas correcciones adicionales.

7.5. Conclusiones

El contraste de las imágenes es afectado por el MR en estudios simulados de SPECT pulmonar. Hemos propuesto y demostrado la factibilidad de un método para extraer la señal respiratoria de estudios clínicos de SPECT pulmonar mediante adquisición en modo dinámico, evitando el uso de dispositivos externos complejos y/o costosos. El método es simple y puede ser implementado en cualquier equipo SPECT sin cambios sustanciales en los protocolos clínicos de rutina.

La información acerca del ciclo respiratorio fue utilizada para desarrollar un algoritmo automático de corrección, el cual fue aplicado en un número limitado de estudios clínicos. Si bien la mejoría del contraste de las lesiones pulmonares luego de la corrección fue de escasa magnitud, la misma fue consistente en todos los casos y puede contribuir a mejorar la exactitud diagnóstica del método, especialmente para el co-registro con imágenes de otras modalidades con fines de localización topográfica o para corrección de atenuación, o bien para la evaluación cuantitativa de los hallazgos. En conjunto con la corrección de atenuación y de *scatter*, la corrección de movimiento respiratorio puede resultar en un incremento significativo

del contraste y ayudar en el diagnóstico y la cuantificación, tanto en el caso de lesiones hipocaptantes como las encontradas en el TEP, como en el de lesiones hipercaptantes utilizando trazadores oncológicos.

Asimismo, el algoritmo para caracterizar y corregir el movimiento respiratorio en SPECT de tórax puede ser de utilidad en otras aplicaciones de esta técnica, incluyendo estudios cardíacos, lo cual se plantea como futura línea de investigación.

Análisis clínico

8.1. Introducción

La incidencia real de TEP en la población general no se conoce en el Uruguay; la misma se extrapola generalmente de acuerdo a datos internacionales que sitúan esta enfermedad en torno al 1/1000 habitantes por año, aumentando en los mayores de 60 años a 3-5/1000 habitantes por año [Curbelo 2009]. La incidencia intrahospitalaria ha sido poco estudiada y varía considerablemente de un centro a otro. También es muy variable en el país el acceso a tecnología de diagnóstico por imágenes; en general existe una cobertura relativamente amplia de servicios de medicina nuclear en la capital y, de manera creciente, instalaciones de CT multicorte. La variabilidad abarca incluso la disponibilidad de análisis de laboratorio y de ecocardiografía, siendo muy limitada para la mayoría de las localidades del interior del país. Dada la potencial gravedad del cuadro, y el hecho que se trata de una entidad muchas veces subdiagnosticada y también sobrediagnosticada del punto de vista clínico, en ambos casos con consecuencias negativas, en este escenario se espera de una técnica diagnóstica que excluya o confirme con adecuada exactitud y de manera rápida la sospecha clínica de TEP.

Nuestro trabajo se ha centrado fundamentalmente en desarrollar métodos para mejorar la calidad de los estudios SPECT V/Q y contribuir a la confiabilidad diagnóstica de sus resultados en el contexto clínico del paciente con sospecha de TEP.

La metodología empleada para efectuar las correcciones físicas a los estudios de SPECT pulmonar, así como para generar las imágenes 'planares' re proyectadas a partir del estudio SPECT fue probada 'en el terreno' mediante su aplicación a estudios clínicos en pacientes. Nos propusimos dos objetivos diferentes dirigidos a cumplir este propósito: uno de ellos fue comprobar el grado de reproducibilidad inter-observador de la interpretación de los estudios; otro fue investigar el rendimiento diagnóstico de los diferentes procesamientos, que resultan en ciertos cambios en la característica de la imagen con potencial influencia en la detección de áreas patológicas. Si bien, como se describe en secciones anteriores, hemos realizado una validación con fantasmas virtuales de la influencia de diferentes factores físicos como la atenuación, es necesario verificar el rendimiento clínico de la metodología propuesta.

Un tercer propósito fue identificar, caracterizar y cuantificar las áreas patológicas en forma automática para brindar una herramienta objetiva de análisis que pueda servir de ayuda tanto para la interpretación diagnóstica como para la categorización de la severidad del proceso, ya que las decisiones terapéuticas dependen en gran parte de ésta [Masottia 2009].

Como se ha mencionado antes, uno de los problemas mayores en centellografía pulmonar es la multiplicidad de criterios de interpretación existentes, la mayoría de ellos basado en imagenología planar obsoleta y pocos enfocados en la tecnología actual que incluye SPECT y agentes de ventilación apropiados para el uso de esta técnica. Las nuevas guías otorgan recomendaciones de interpretación muy claras, sugiriendo abandonar las

categorizaciones múltiples que tienden a causar confusión tanto al especialista que reporta el estudio como al clínico que recibe el informe y espera basar sus decisiones en los resultados de éste. En efecto, los planteamientos probabilísticos en su mayor parte no suelen dar una respuesta lo suficientemente concluyente para adoptar una estrategia terapéutica definida y muchas veces se apela a otros estudios complementarios, con aumento de costos, demora en la resolución del problema clínico y a menudo incluso riesgo adicional para el paciente en términos de exposición radioactiva, medios de contraste y otros aspectos (ver sección 2.5). Por tanto, si la metodología que desarrollamos tiende a proporcionar mayor robustez al informe clínico en términos de facilidad y seguridad de interpretación, reproducibilidad inter-observador y exactitud diagnóstica, sumado a la cuantificación de la magnitud de los hallazgos patológicos, ello puede significar un aporte significativo en la toma de decisiones.

8.2. Método

8.2.1. Pacientes

Fueron incluidos en este estudio pacientes enviados al Servicio de Medicina Nuclear de la Asociación Española para evaluación de posible TEP. La población consistió tanto en pacientes internados como ambulatorios, aunque la mayoría se encontraban hospitalizados por diferentes causas. Todos eran mayores de 18 años, no hubo pacientes embarazadas, ninguno presentaba insuficiencia respiratoria descompensada ni shock cardiogénico y su condición era suficientemente estable como para justificar el traslado y prestar su colaboración activa para la realización del estudio, en especial el componente ventilatorio que requiere aplicar una nebulización. En todos los casos existía sospecha clínica de TEP y los dímeros-D estaban por encima de 0,5 mg/L dosificado por método ELISA. Si bien el nivel plasmático de dímeros-D no fue un criterio de inclusión, debido al alto valor predictivo negativo de este marcador todos los pacientes referidos lo tuvieron elevado, pero manteniendo la incertidumbre sobre la presencia de TEP.

Dado que fueron analizados pacientes referidos solamente con fines asistenciales, sobre los cuales no se realizaron intervenciones especiales fuera de los protocolos clínicos de rutina ni se administraron productos en fase de experimentación, no se requirió autorización del Comité de Ética institucional; sin embargo, se obtuvo en todos los casos un consentimiento informado como es la norma en el servicio para cualquier tipo de procedimiento informándose a los pacientes que sus estudios serían utilizados con fines de investigación.

Un pequeño número de pacientes fue estudiado en el hospital del University College London de Londres, Inglaterra. Los pacientes fueron referidos también por indicación clínica convencional, siguiendo las normas y procedimientos del National Health System (NHS) del Reino Unido.

8.2.2. Protocolo de adquisición del estudio

Todos los pacientes fueron estudiados en el mismo día en que se expidió la solicitud de estudio. Se disponía siempre de radiografía simple de tórax en proyecciones frente y perfil, así

como de electrocardiograma basal de 12 derivaciones y dosificación de dímeros-D como ya fue referido. Otros estudios incluidos en forma variable fueron: ecocardiograma bidimensional, Doppler venoso de miembros inferiores y angioCT (n=7).

Para el estudio CP V/Q, se aplicó el protocolo técnico ya descrito anteriormente (sección 3.4) que resumiremos aquí. La ventilación se realizó mediante inhalación de microaerosoles de Technegas (Cyclomedica, Sydney, Australia) con el paciente en posición decúbito. Una vez alcanzada la dosimetría de 2 mR/h en tórax, se procedió a la adquisición de imágenes planares seguidas del estudio SPECT, utilizando los parámetros ya descritos en la sección referida, en alguna de las dos gamacámaras de doble cabezal disponibles en el servicio (Elscint Helix HR, Haifa, Israel o Siemens E-cam, Illinois, USA), equipada con colimadores de alta resolución para energías bajas. A continuación se realizó el estudio de perfusión pulmonar mediante inyección intravenosa de una dosis de ^{99m}Tc -MAA ajustada por peso corporal sin mover de posición al paciente, e inmediatamente se adquirió el segundo estudio de SPECT, seguido de las imágenes planares correspondientes. Los estudios SPECT fueron adquiridos con triple ventana energética para permitir la inclusión de datos procedentes de la radiación dispersa (*'scatter'*) a fin de permitir su modelado y corrección, así como para la generación de un mapa de contorno corporal destinado a producir un mapa sintético de atenuación y corregir también este parámetro. Todo el procedimiento completo de administración de radiofármacos para V/Q y adquisición de datos tuvo una duración media de unos 30 minutos.

En el UCL Hospital (Londres) se estudiaron pacientes en un equipo híbrido SPECT/CT según protocolo mencionado en la sección correspondiente a la corrección de atenuación (sección 5).

8.2.3. Procesamiento del estudio

Los estudios SPECT fueron procesados del modo convencional, a lo cual se agregó la corrección de scatter y de atenuación. También se generaron imágenes 'similar planares' en proyecciones angulares separadas 30°, y se procedió al co-registro y manipulación aritmética de los cortes de SPECT V/Q para producir imágenes paramétricas poniendo de manifiesto las áreas de discordancia y su cuantificación, según se explica detalladamente en otras secciones de este trabajo de tesis.

8.2.4. Interpretación del estudio

El estudio fue presentado al médico informante en el formato de rutina que incluye el juego de imágenes planares V/Q en 6 proyecciones y el juego de imágenes SPECT V/Q, incluyendo solamente los cortes coronales. El especialista disponía de una copia en papel de las imágenes, teniendo además acceso directo al display de la computadora (Syngo Workstation, Siemens Healthcare, Illinois, USA) y a la información clínica, radiológica y de otros exámenes complementarios del paciente. La elaboración del informe se basó en su criterio personal ya que no existen en el servicio guías a las cuales adherir de forma obligatoria.

En una ocasión posterior y ya recogidos los datos de la serie completa de pacientes que fueron incluidos, se procedió a una lectura separada por parte de dos observadores

médicos, especialistas en medicina nuclear y con amplia experiencia. Ambos interpretaron los estudios de manera independiente, sin conocimiento de la información clínica ni del resultado de otros exámenes complementarios, ni tampoco del resultado de la lectura previa.

Los datos centellográficos fueron organizados de la siguiente manera: cada paciente fue codificado a fin de evitar su eventual identificación por el médico y se prepararon archivos PPT (PowerPoint, Microsoft Co., USA) de 6 juegos de datos, incluyendo a) imágenes planares, b) imágenes SPECT re proyectadas 'similar planares', cortes coronales de SPECT sin correcciones, d) cortes coronales de SPECT con corrección de atenuación, e) cortes coronales de SPECT con corrección de atenuación y scatter, f) imágenes paramétricas de SPECT evidenciando las áreas de discordancia V/Q y cuantificando los hallazgos. Con respecto a estas imágenes paramétricas, se generaron a su vez 3 juegos variando parámetros de normalización y umbrales, que se acompañaron de un reporte cuantitativo expresando el porcentaje de discordancia V/Q; todos fueron sometidos a interpretación por los observadores, quienes decidieron en base a la presencia y morfología de las zonas de discordancia, de manera independiente al valor cuantitativo.

Las imágenes fueron presentadas en escala de grises con fondo blanco y fueron leídas en computadoras portátiles (notebook) provistas de pantalla de 12,1" de 1366 x 768 pixeles de resolución, con retroiluminación LED. Cada juego de imágenes fue reportado en una sesión separada, y cada vez los datos fueron reordenados y recodificados al azar para evitar sesgos en la interpretación.

Se solicitó a los especialistas que interpretaran los estudios utilizando tres categorías: a) Negativo para diagnóstico de TEP, lo que suponía agrupar los estudios considerados 'normales' y los que resultaran 'anormales sin patrón de TEP' a juicio del médico informante; b) positivo para TEP, lo que suponía identificar áreas de discordancia V/Q de al menos dos subsegmentos o un segmento completo; y c) dudoso o indeterminado, cuando no fuera posible para el médico alcanzar una decisión que permitiera asignar una de las categorías anteriores. Para ayudar en la interpretación, estuvo disponible a la vista una cartilla con la segmentación pulmonar.

Se compararon entre sí las clasificaciones diagnósticas para cada juego de imágenes correspondiente a cada uno de los métodos de presentación de los datos, a fin de calcular el grado de concordancia o reproducibilidad inter-observador. Para determinar el rendimiento diagnóstico de cada método, se agruparon las interpretaciones de ambos observadores; en esta oportunidad, cuando no se comprobó coincidencia entre ambos, se recurrió a la opinión de un tercero de similar experiencia y se asignó finalmente la categoría que resultara mayoritaria entre positivo o negativo para TEP. Si un observador asignaba a un caso categoría positiva o negativa y el otro le asignaba una indeterminada, se optó por la opinión del primero; si ambos observadores asignaban indeterminada, el tercer observador debía decidir entre positivo o negativo. De este modo, se eliminó la categoría indeterminada.

La cuantificación de las áreas de discordancia V/Q en las imágenes paramétricas fue comparada con la lectura de los observadores y con el diagnóstico clínico a fin de valorar su

desempeño como variable continua automáticamente generada y establecer un umbral de corte ('cutoff') que mejor definiera la presencia o ausencia de TEP.

El patrón de referencia fue el diagnóstico final según se registró en la historia clínica del paciente. Cuando no se especificaba el diagnóstico, se consideró un diagnóstico positivo para TEP cuando a la sospecha clínica se agregaron al menos dos exámenes complementarios sugestivos de embolia pulmonar y la instauración de terapia anticoagulante.

8.2.5. *Análisis estadístico*

El grado de concordancia en la interpretación de ambos operadores para los diferentes juegos de imágenes fue evaluado mediante el índice kappa. Un valor kappa = 1 corresponde a una concordancia perfecta, mientras que un valor kappa = 0 corresponde a una concordancia esperada al azar [Altman 1991]. Aunque arbitrariamente, en general se asigna un adjetivo que se refiere a la fortaleza de la concordancia según rangos de valores kappa (tabla 1). Para el desempeño diagnóstico, se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN). El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el software GraphPad InStat V 3.10 para Windows 7 y GraphPad QuickCalcs 2005 (GraphPad Software, San Diego CA, USA, www.graphpad.com).

Tabla 8.1: Valoración del Índice Kappa [López 1999].

Valor de k	Fortaleza de la concordancia
< 0,20	Pobre
0,21 – 0,40	Débil
0,41 – 0,60	Moderada
0,61 – 0,80	Buena
0,81 – 1,00	Muy buena

8.3. *Resultados*

Durante el curso del proyecto se estudiaron 284 pacientes que fueron referidos para evaluación mediante CP V/Q por sospecha de TEP (figura 8.1). De estos, 24 estudiados en el UCL Hospital de Londres mediante el equipo SPECT/CT fueron utilizados exclusivamente para validar el mapa sintético de atenuación (n=10), según se describe en la sección 5 y el resto para realizar los ajustes y modificaciones necesarios al protocolo clínico hasta lograr una optimización del mismo en el equipo híbrido SPECT/CT. De los 260 pacientes estudiados en el SMN de la AEPSM, 169 fueron eliminados del análisis para validación de la metodología propuesta ya que los estudios SPECT fueron adquiridos utilizando una sola ventana energética sobre el fotopico y por tanto no existía posibilidad de producir un mapa de atenuación derivado de la ventana de 'scatter'; de todas maneras, estos estudios contribuyeron a la optimización del protocolo técnico. En 91 pacientes fue aplicado el procedimiento completo; sin embargo 18 de ellos fueron excluidos por diferentes razones: 10 por muy mala calidad del

estudio de ventilación, debido a la presencia de patología pulmonar obstructiva crónica severa (en estos casos, el estudio por perfusión aportó generalmente al diagnóstico clínico pero no se cumplió el requisito de contar con ambos estudios V/Q para el procesamiento propuesto); 8 por otras razones técnicas (incluyendo errores en la manipulación digital que no fue posible solucionar en el plazo debido).

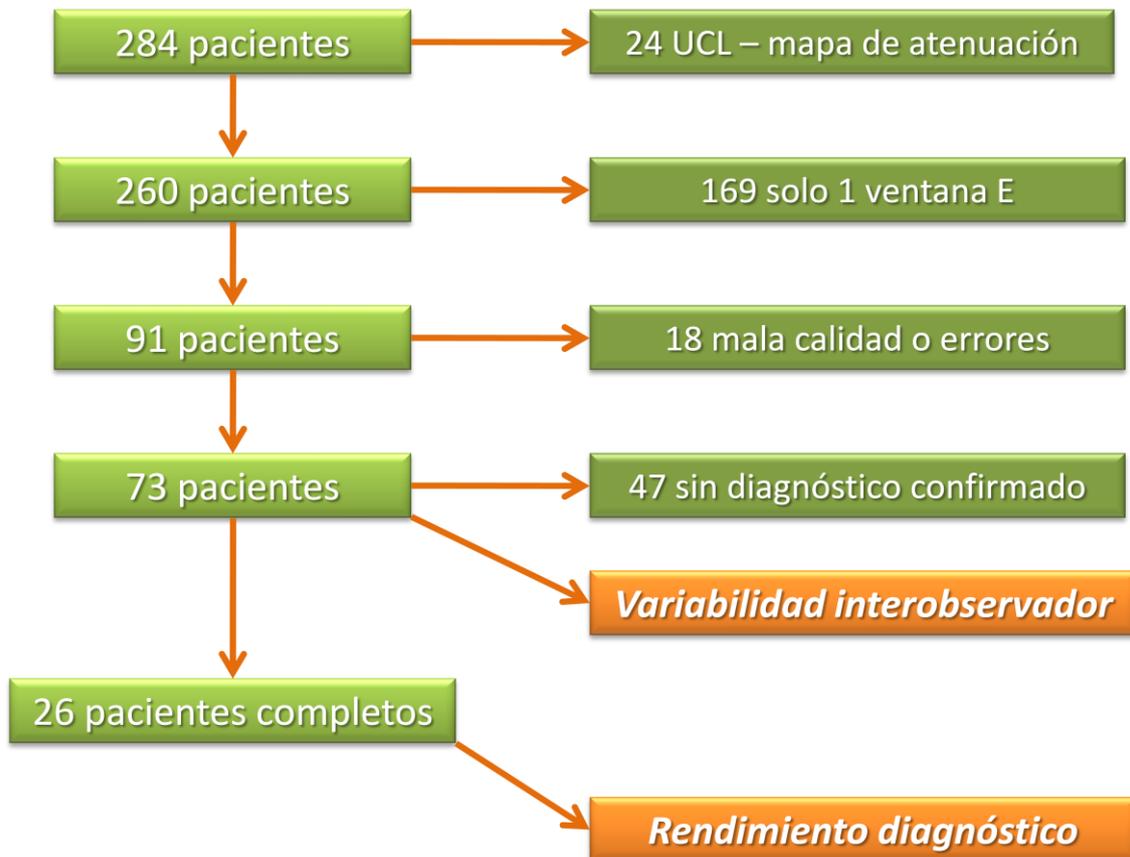


Figura 8.1: Población de pacientes estudiada en cada etapa del presente trabajo de tesis. Para validar el mapa de atenuación y ajuste del protocolo clínico en UCL se usaron 24 casos; los demás sirvieron para optimizar el protocolo clínico localmente. De ellos, 91 integraron el grupo final para aplicar las correcciones o cuantificación, aunque debieron eliminarse 18 por estudios de mala calidad o errores en el procesamiento. Finalmente, para analizar la variabilidad interobservador se utilizaron 73 casos; para calcular el rendimiento diagnóstico, sólo se dispuso de 26 casos confirmados clínicamente.

Los 73 pacientes restantes fueron incluidos en la interpretación para investigar la concordancia entre observadores. De éstos, solamente en 26 casos se contó con un diagnóstico final de exactitud confiable según surgió del análisis de la historia clínica, por tanto este escaso número fue el utilizado para analizar el rendimiento diagnóstico del método. Es de hacer notar que el TEP suele presentarse como fenómeno intercurrente durante el curso de otra enfermedad o como complicación de una intervención quirúrgica o convalecencia por diversas patologías agudas o crónicas; por tanto, especialmente cuando se considera descartada su presencia, hemos notado que a menudo no se refleja claramente en la historia.

8.3.1. Variabilidad inter-observador

La concordancia entre observadores se expresa en la tabla 8.2 y figuras 8.2 y 8.3. Como se ve, la concordancia con los procesamientos progresivos desde las planares al método automático por sustracción y display de las áreas de 'mismatch' V/Q, se ve progresivamente mejorada, categorizándose la fortaleza de la misma desde 'moderada' hasta 'muy buena'. Hemos incluido el llamado 'kappa ponderado' ya que permite ajustar el grado de concordancia según la cercanía de las respuestas.

Tabla 8.2: Concordancia entre dos observadores - Índice kappa (n=73).

N = 73	Kappa	SE	IC 95%	Fortaleza	K pond*	Fortaleza
PLANARES	0,590	0,11	0,39-0,79	Moderada	0,686	Buena
SPECT	0,550	0,10	0,37-0,74	Moderada	0,637	Buena
SPECT+CA	0,488	0,10	0,30-0,68	Moderada	0,463	Moderada
SPECT+CA+CS	0,634	0,09	0,48-0,79	Buena	0,763	Buena
REPROYEC	0,764	0,09	0,59-0,94	Buena	0,812	Muy buena
AUTOMAT	0,808	0,08	0,65-0,97	Muy buena	0,840	Muy buena

*Kappa ponderado; es un ajuste del valor tomando en cuenta la cercanía de la discordancia, ya que, por ejemplo, no es igual una discordancia de la categoría A a la C que de la A a la B. CA= corrección de atenuación; CS= corrección de scatter; REPROYEC= re proyectadas; AUTOMAT= método automático.

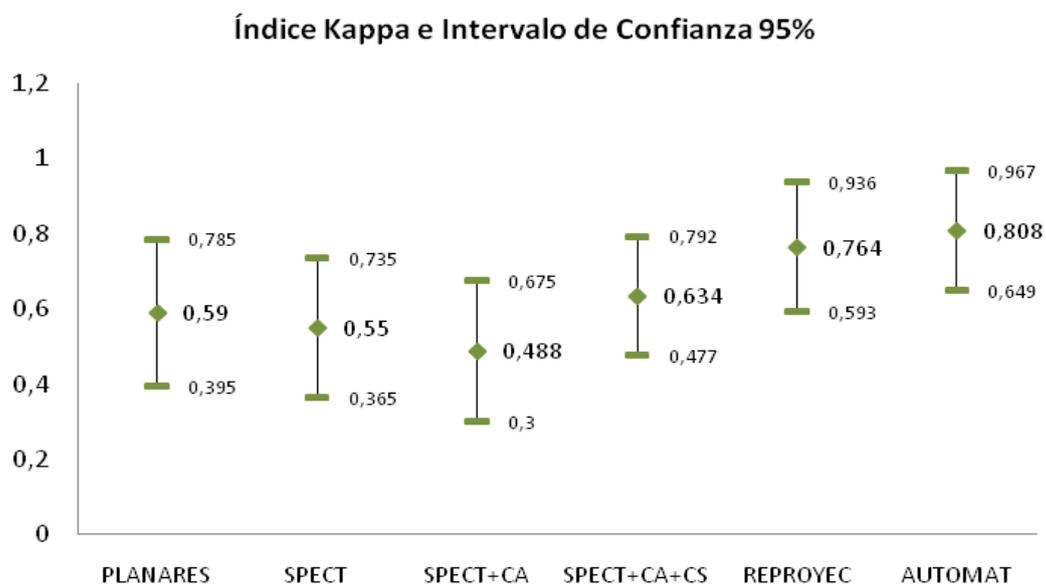


Figura 8.2: Concordancia entre observadores; índices k con sus intervalos de confianza 95%.

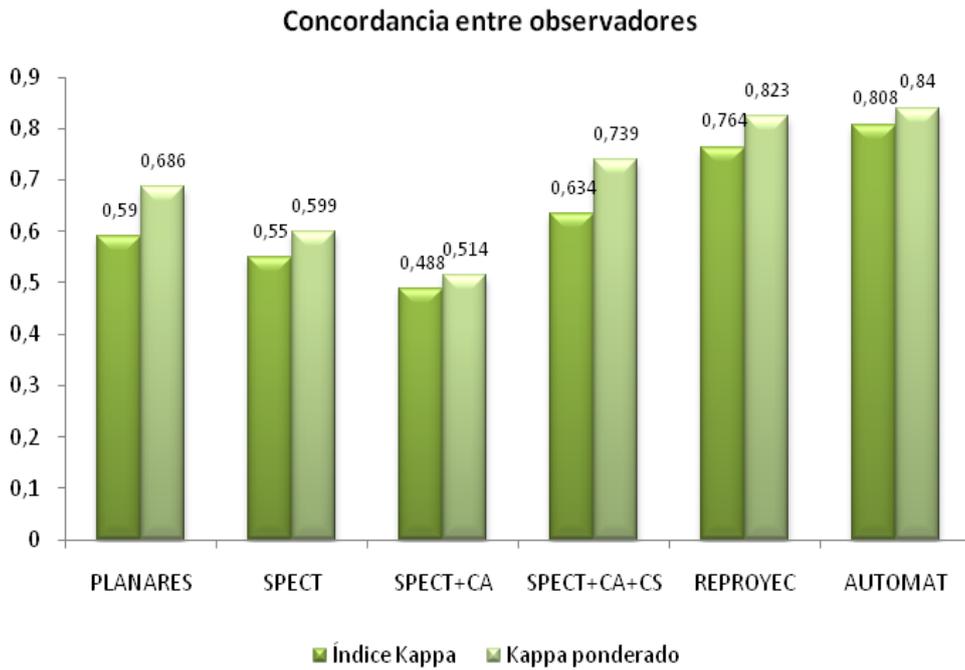


Figura 8.3: Concordancia entre observadores. Índice kappa e índice ponderado para cada modalidad y nivel de procesamiento.

En la figura 8.4 se expresa el porcentaje de estudios dudosos o no diagnósticos por observador, para cada modalidad y nivel de procesamiento. Es interesante notar que el observador 2, teniendo mayor variabilidad de interpretaciones no diagnósticas entre los diferentes métodos y exhibiendo en general un porcentaje mayor que el observador 1 para la mayoría de las situaciones, no registra ningún caso dudoso en la lectura de las imágenes paramétricas automatizadas.

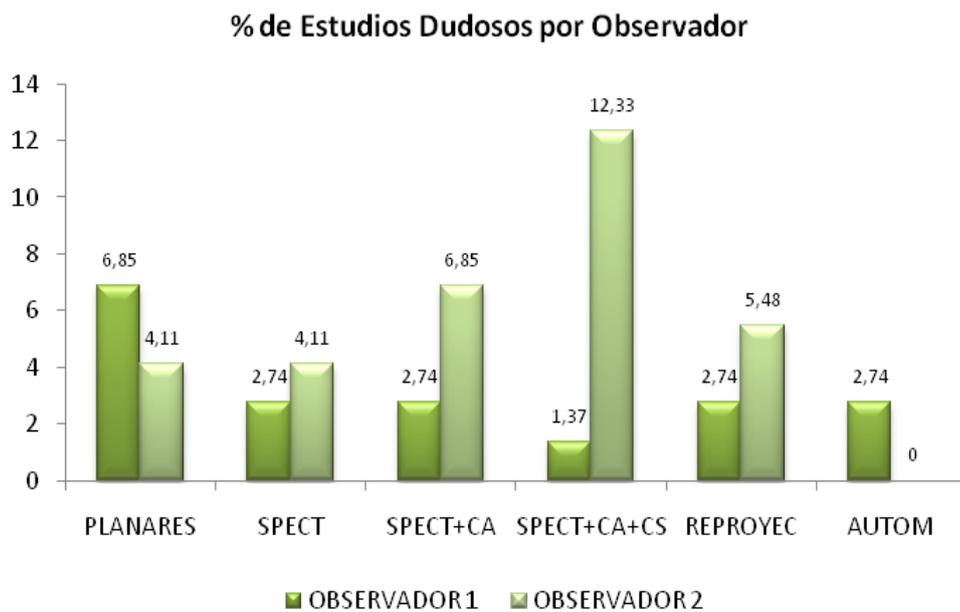


Figura 8.4: Porcentaje de estudios considerados 'dudosos' o no diagnósticos. El observador 2 elimina dicha categoría en la interpretación de imágenes automáticas.

La disminución de estudios indeterminados o no diagnósticos presenta también una tendencia decreciente si se promedian las lecturas de ambos observadores, tal como se expresa en la figura 8.5.

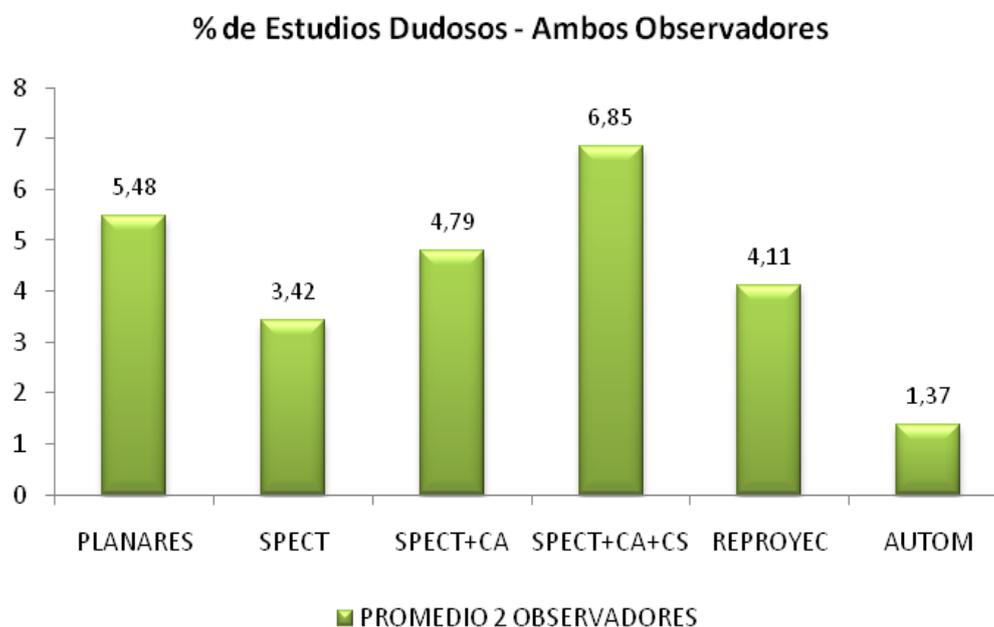


Figura 8.5: Promedio de lecturas 'dudosas' para ambos observadores.

8.3.2. Desempeño diagnóstico

El desempeño diagnóstico de los diferentes métodos propuestos fue medido en términos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos. Como se mencionó antes, la gran dificultad radicó en identificar un 'gold standard' para el diagnóstico de TEP, ya que no hay un método universalmente aceptado a excepción de la arteriografía pulmonar. Sin embargo, este método es invasivo, costoso y poco disponible por lo cual la mayoría de las investigaciones ya no lo utilizan como referencia. En nuestro caso se recurrió al diagnóstico clínico tal como fue registrado en la historia, sabiendo que el resultado del propio CP pudo contribuir fuertemente a la decisión clínica. En la tabla 8.3 se expresan los resultados para las distintas modalidades.

Tabla 8.3: Matriz de decisión considerando el resultado de los diferentes métodos CP V/Q y el diagnóstico clínico final (n=26).

		PLANARES		SPECT		SPECT+CA		SPECT+CA+CS		REPROYEC	
		TEP+	TEP-	TEP+	TEP-	TEP+	TEP-	TEP+	TEP-	TEP+	TEP-
Clínica	TEP+	5	2	5	2	6	1	6	1	5	2
	TEP-	0	19	1	18	2	17	1	18	0	19
n		26		26		26		26		26	
%TEP+		19,2		23,1		30,8		26,9		19,2	

En la tabla 8.4 y figura 8.6 se expresan los resultados de sensibilidad, especificidad y valores predictivos. Se han incorporado además los resultados de los métodos cuantitativos binario y no binario, y la combinación de la lectura del método automático con el cuantitativo.

Tabla 8.4: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los diferentes métodos CP V/Q para el diagnóstico de TEP (n=26).

	SENSIB	ESPECIF	VPP	VPN
PLANARES	0,71 IC = 0,29-0,96	1,00 IC = 0,82-1,00	1,00 IC = 0,48-1,00	0,90 IC = 0,70-0,99
SPECT	0,71 IC = 0,29-0,96	0,94 IC = 0,74-1,00	0,83 IC = 0,36-1,00	0,90 IC = 0,68-0,99
SPECT+CA	0,86 IC = 0,42-1,00	0,89 IC = 0,67-0,99	0,75 IC = 0,35-0,97	0,94 IC = 0,73-1,00
SPECT+CA+CS	0,86 IC = 0,42-1,00	0,95 IC = 0,74-1,00	0,86 IC = 0,42-1,00	0,95 IC = 0,74-1,00
REPROYEC	0,71 IC = 0,29-0,96	1,00 IC = 0,82-1,00	1,00 IC = 0,48-1,00	0,90 IC = 0,70-0,99
AUTOM	0,57 IC = 0,18-0,90	0,95 IC = 0,74-1,00	0,80 IC = 0,28-0,99	0,86 IC = 0,64-0,97
CUANT NoBIN	0,40 IC = 0,12-0,74	0,81 IC = 0,54-0,96	0,57 IC = 0,18-0,90	0,68 IC = 0,43-0,87
CUANT BIN	0,57 IC = 0,18-0,90	1,00 IC = 0,82-1,00	1,00 IC = 0,40-1,00	0,86 IC = 0,65-0,97
AUTOM+CUANT	0,71 IC = 0,29-0,96	1,00 IC = 0,82-1,00	1,00 IC = 0,48-1,00	0,90 IC = 0,70-0,99

SENSIB = sensibilidad; ESPECIF = especificidad; VPP = valor predictivo positivo; VPN = valor predictivo negativo; IC = intervalo de confianza 95%.

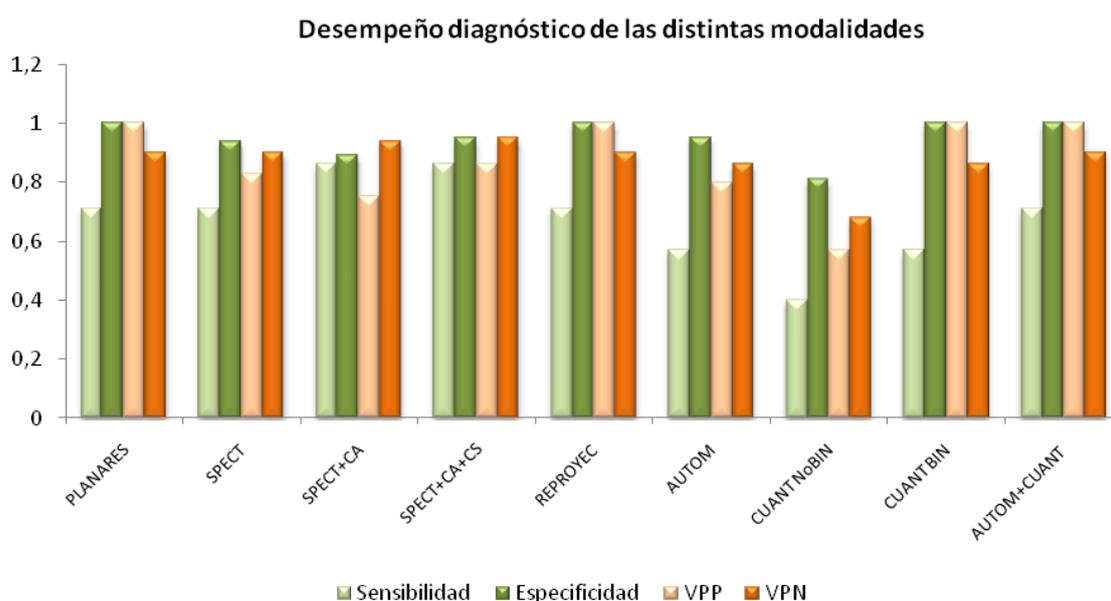


Figura 8.6: Desempeño diagnóstico de las diferentes modalidades.

A continuación se muestran algunos ejemplos de estudios clínicos de la serie incluyendo imágenes planares, cortes coronales de SPECT con y sin correcciones, imágenes re proyectadas y reporte automatizado (figuras 8.7 a la 8.22).

Ejemplo 1: Estudio normal.

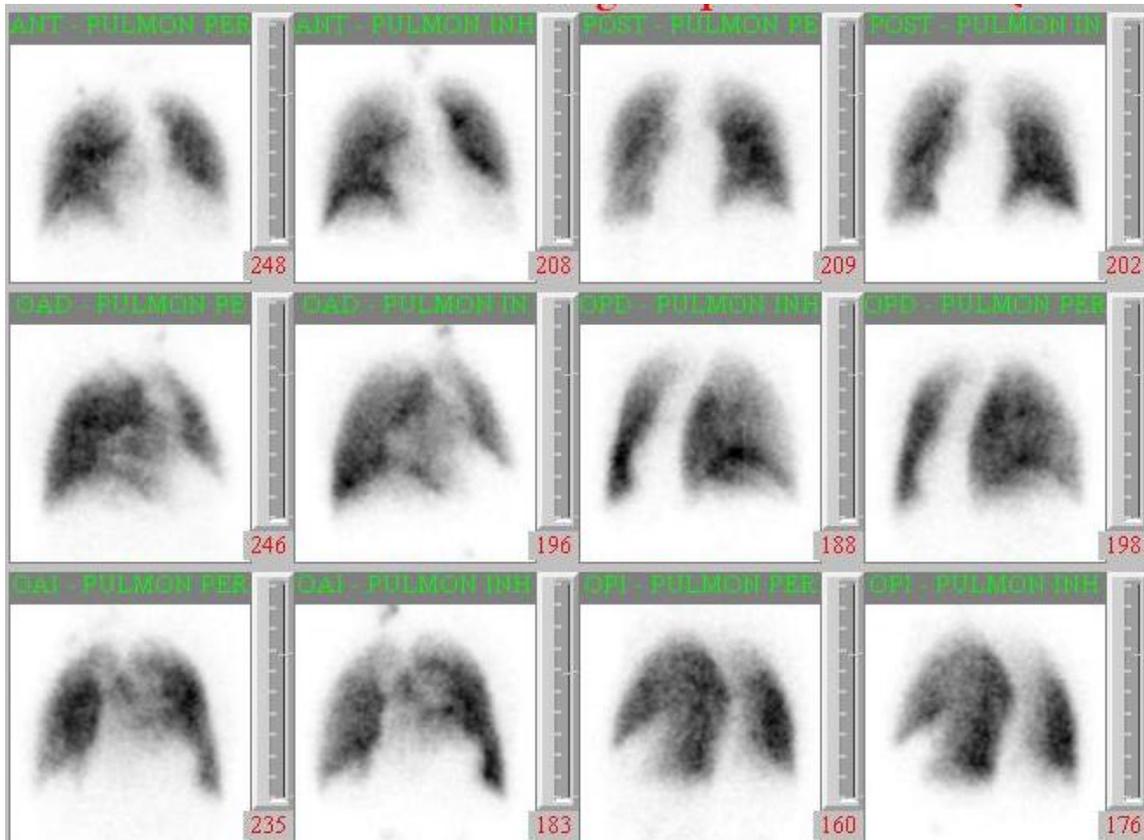


Figura 8.7: Imágenes clínicas de CP planar por ventilación y perfusión.

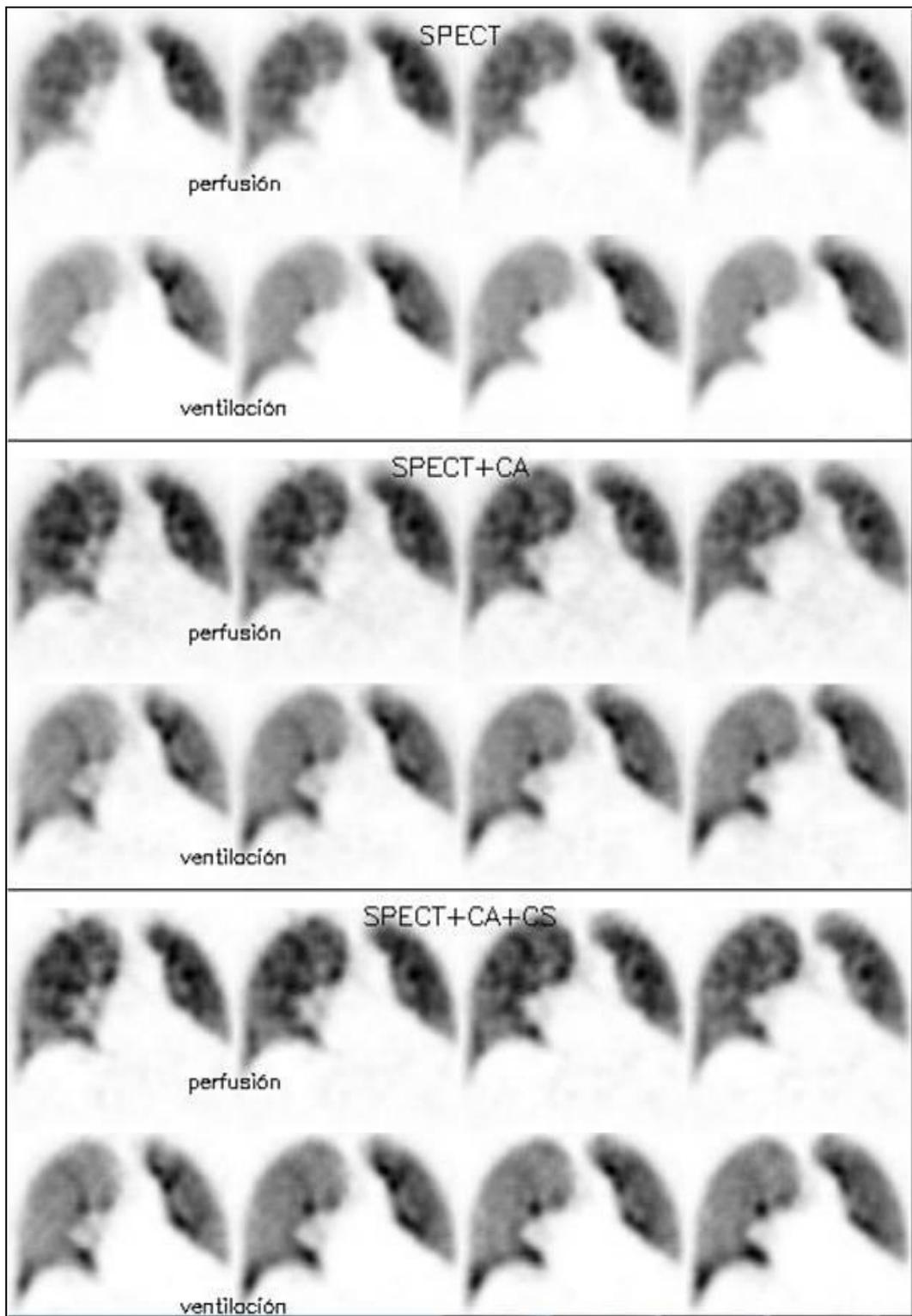


Figura 8.8: Cortes coronales del CP SPECT por ventilación y perfusión. Filas superiores 1 y 2 corresponden a las imágenes sin correcciones físicas. Filas centrales 3 y 4 corresponden al estudio con corrección de atenuación. Filas inferiores 5 y 6 corresponden al estudio con corrección de atenuación y scatter.

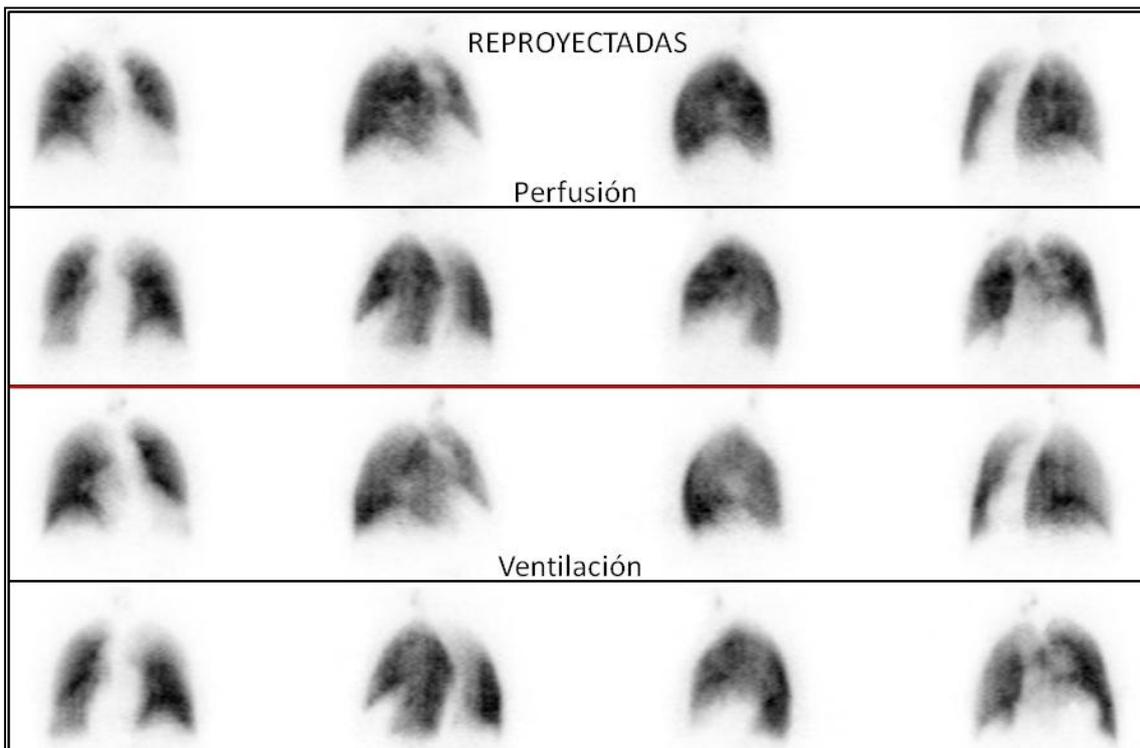


Figura 8.9: Imágenes clínicas re proyectadas de ventilación y perfusión.

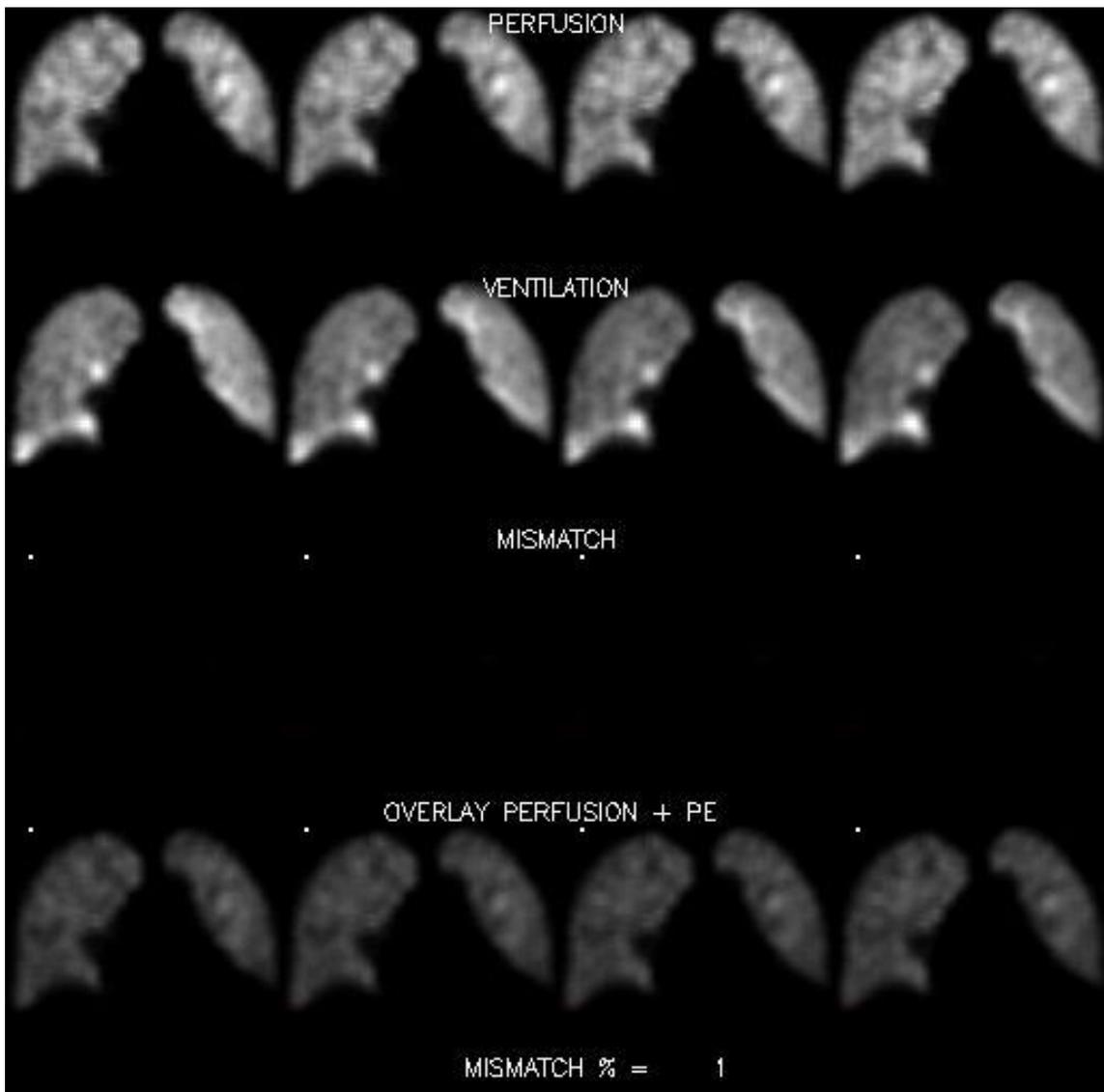


Figura 8.10: Reporte automatizado. La fila 3 permanece vacía dado que no se identifican áreas de discordancia entre la ventilación y la perfusión.

Ejemplo 2: Paciente portador de EPOC.

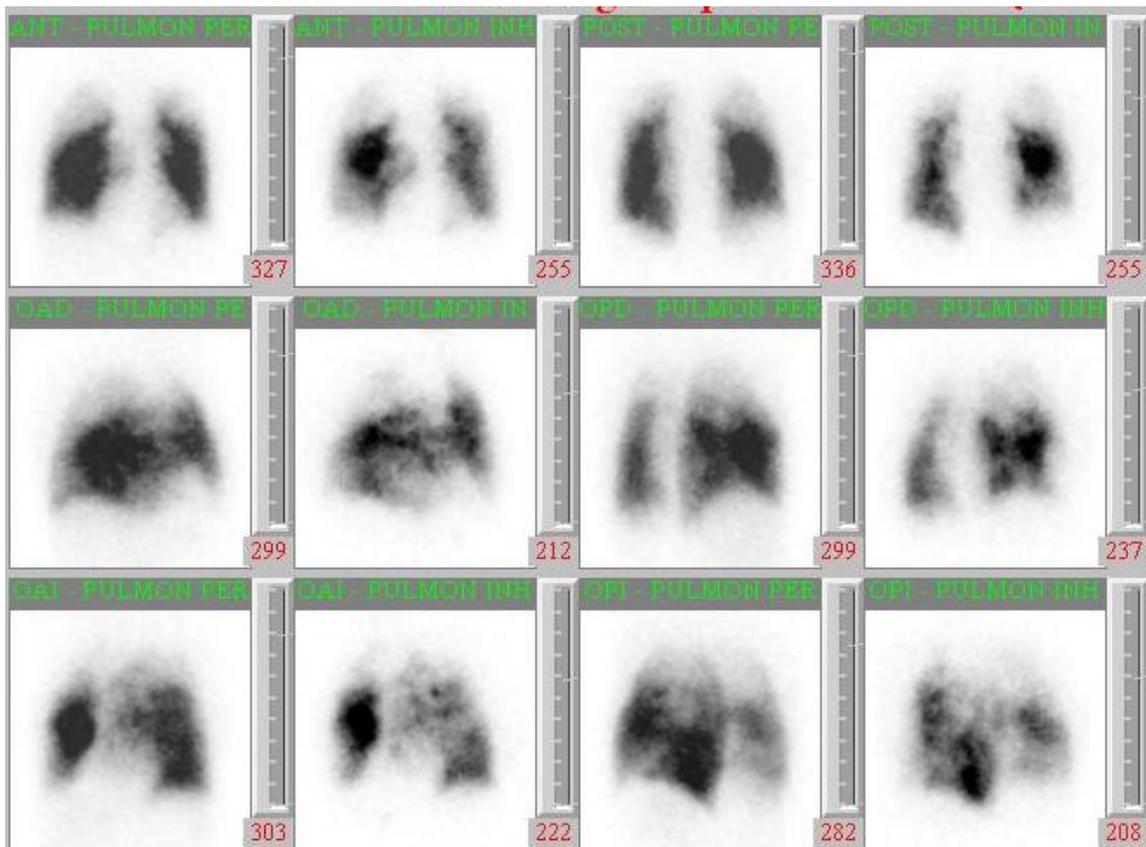


Figura 8.11: Imágenes clínicas de CP planar por ventilación y perfusión.

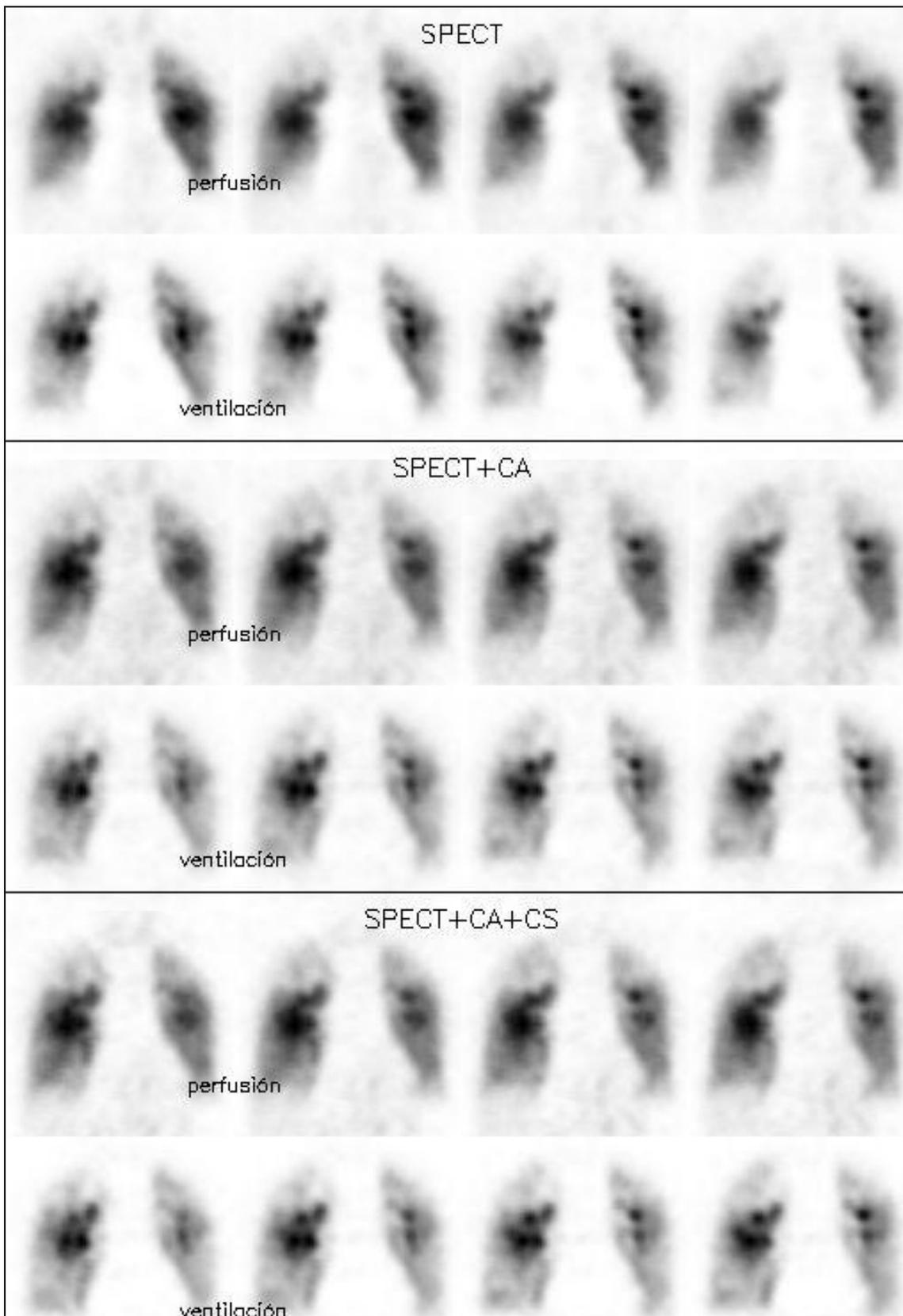


Figura 8.12: Cortes coronales del CP SPECT por ventilación y perfusión. Filas superiores 1 y 2 corresponden a las imágenes sin correcciones físicas. Filas centrales 3 y 4 corresponden al estudio con corrección de atenuación. Filas inferiores 5 y 6 corresponden al estudio con corrección de atenuación y scatter.

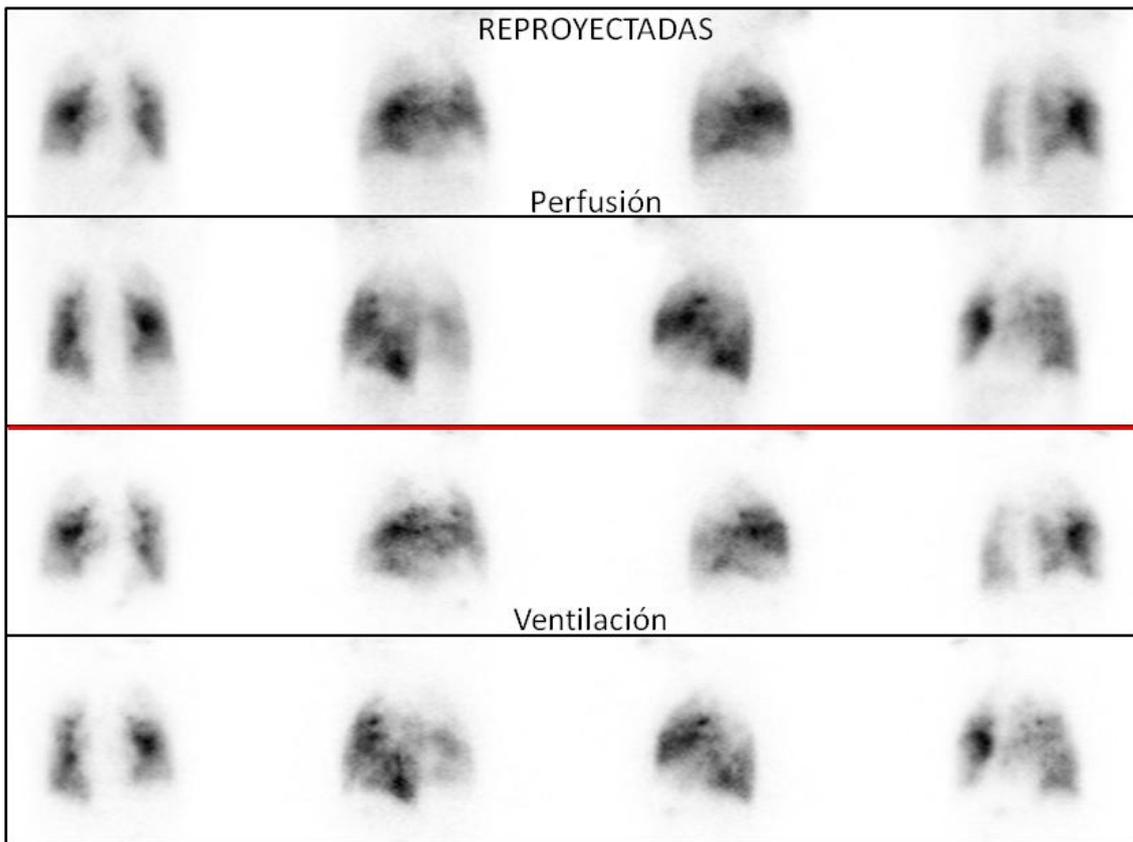


Figura 8.13: Imágenes clínicas re proyectadas de ventilación y perfusión.

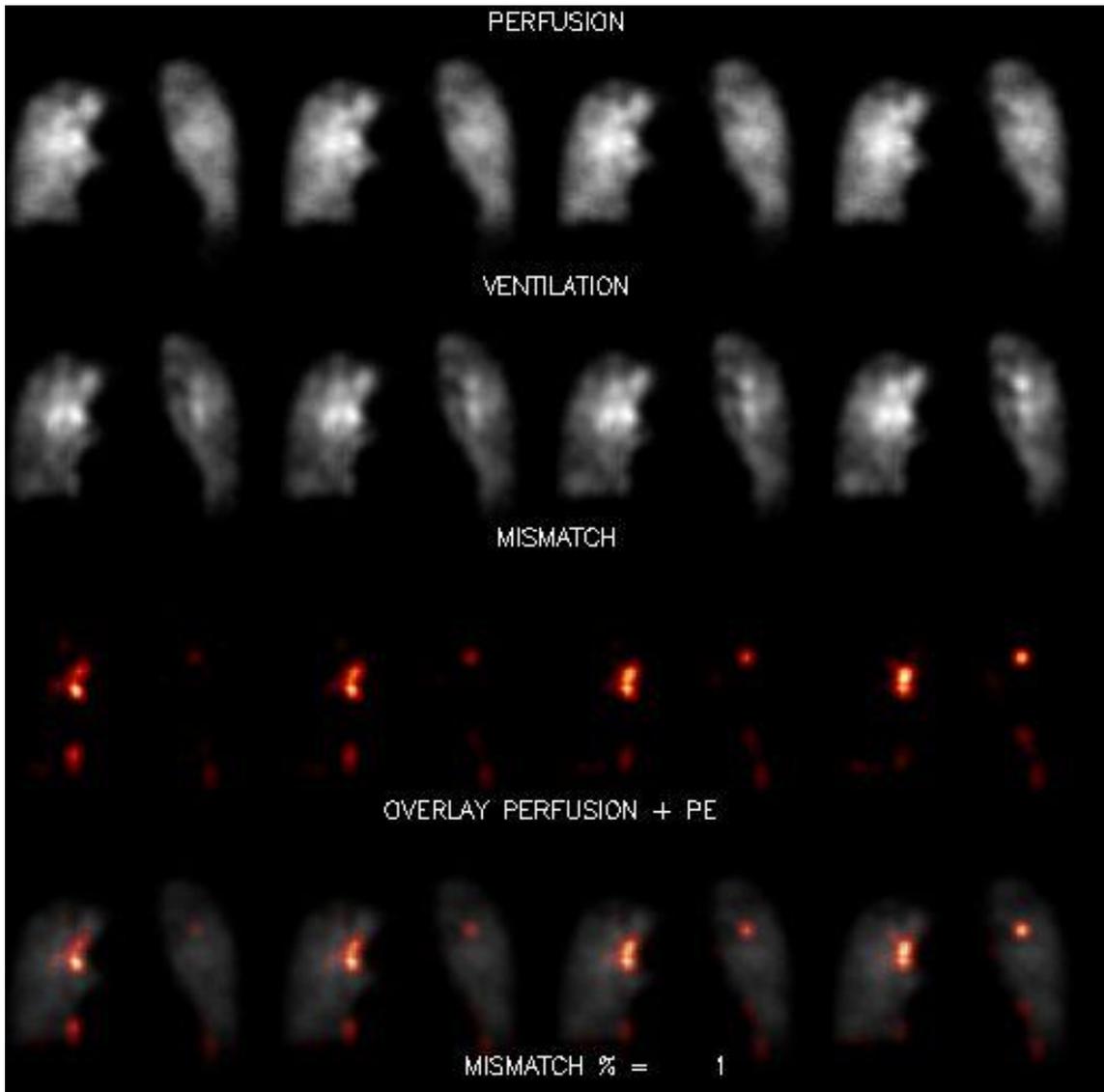


Figura 8.14: Reporte automatizado. Si bien identifica como discordancia áreas que corresponden a acumulación del aerosol en la vía aérea, el valor de cuantificación de la misma no es significativo (1%).

Ejemplo 3: Estudio positivo para el diagnóstico de TEP.

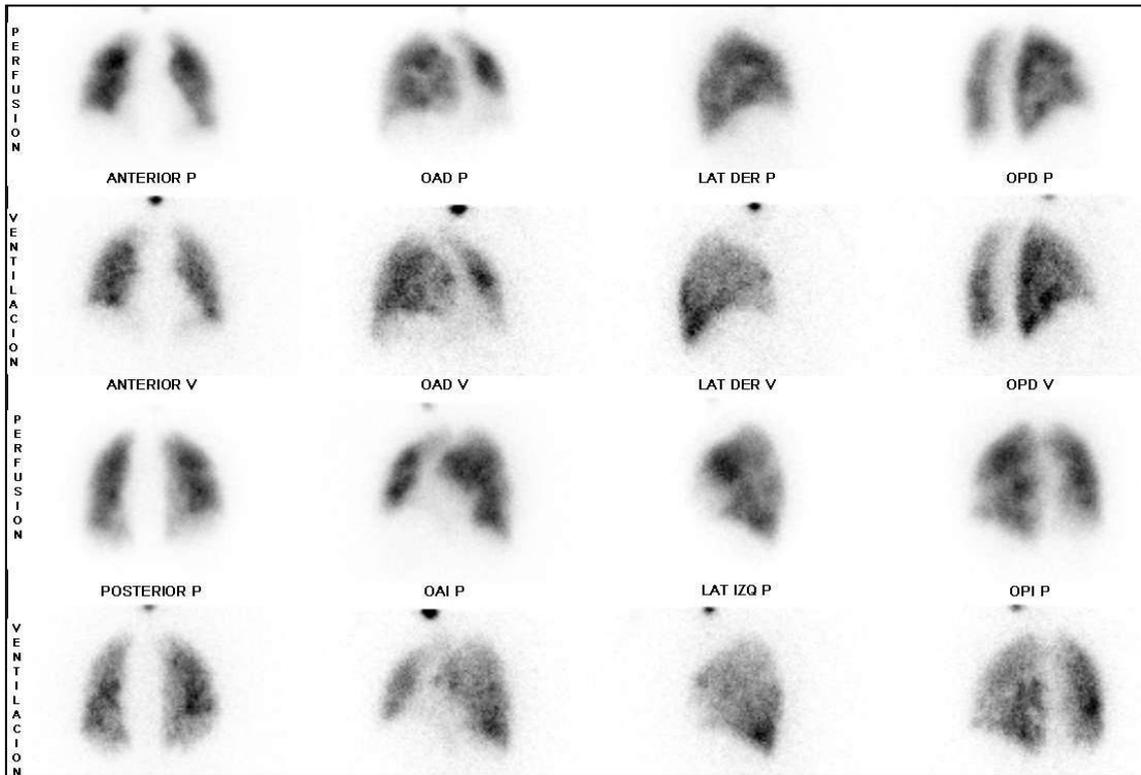


Figura 8.15: Imágenes clínicas de CP planar por ventilación y perfusión.

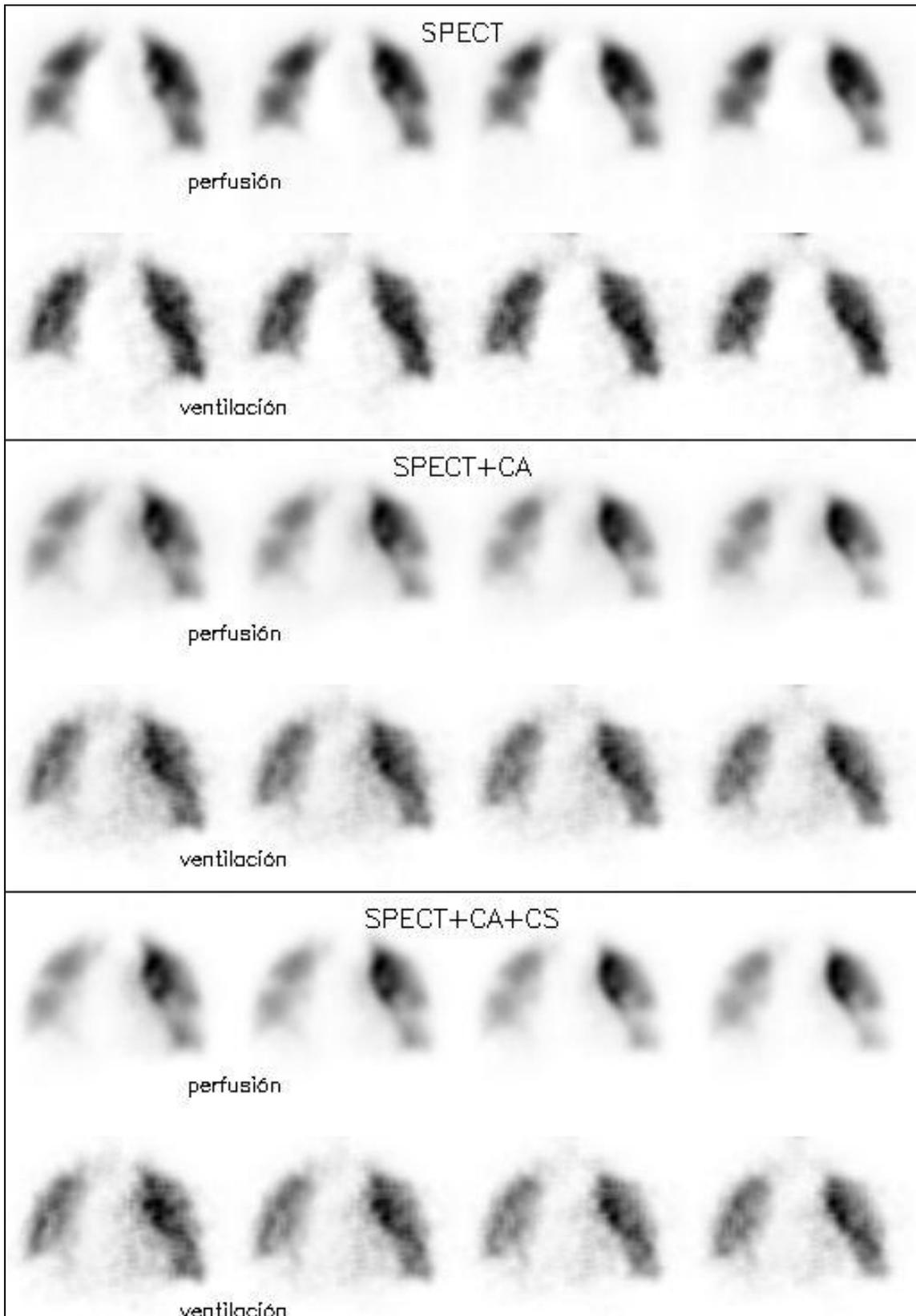


Figura 8.16: Cortes coronales del CP SPECT por ventilación y perfusión. Filas superiores 1 y 2 corresponden a las imágenes sin correcciones físicas. Filas centrales 3 y 4 corresponden al estudio con corrección de atenuación. Filas inferiores 5 y 6 corresponden al estudio con corrección de atenuación y scatter.

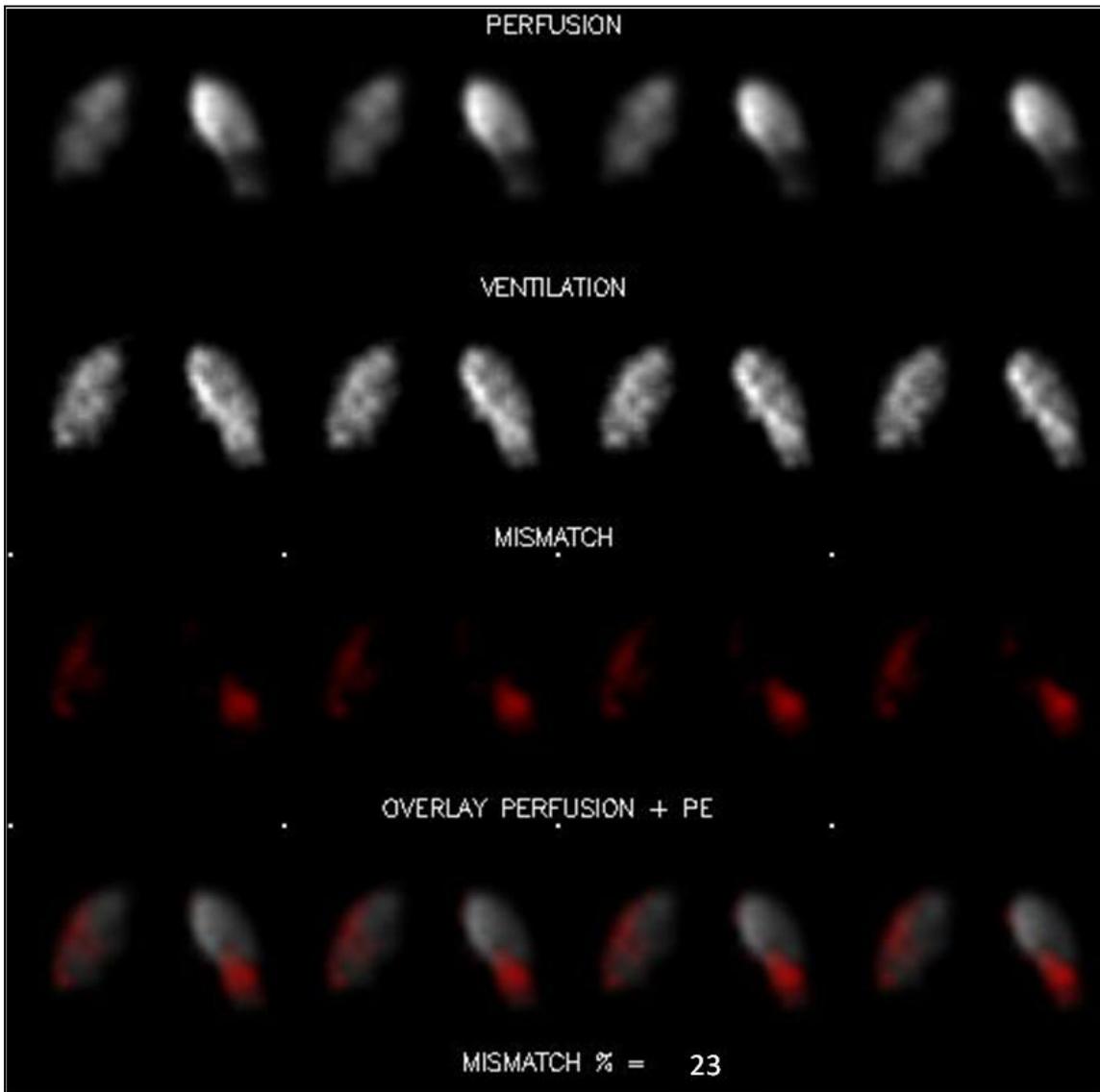


Figura 8.17: Reporte automatizado en el cual se identifican las áreas de discordancia, se muestran fusionadas a la perfusión y se cuantifican las mismas.

Ejemplo 4: Estudio positivo para el diagnóstico de TEP.

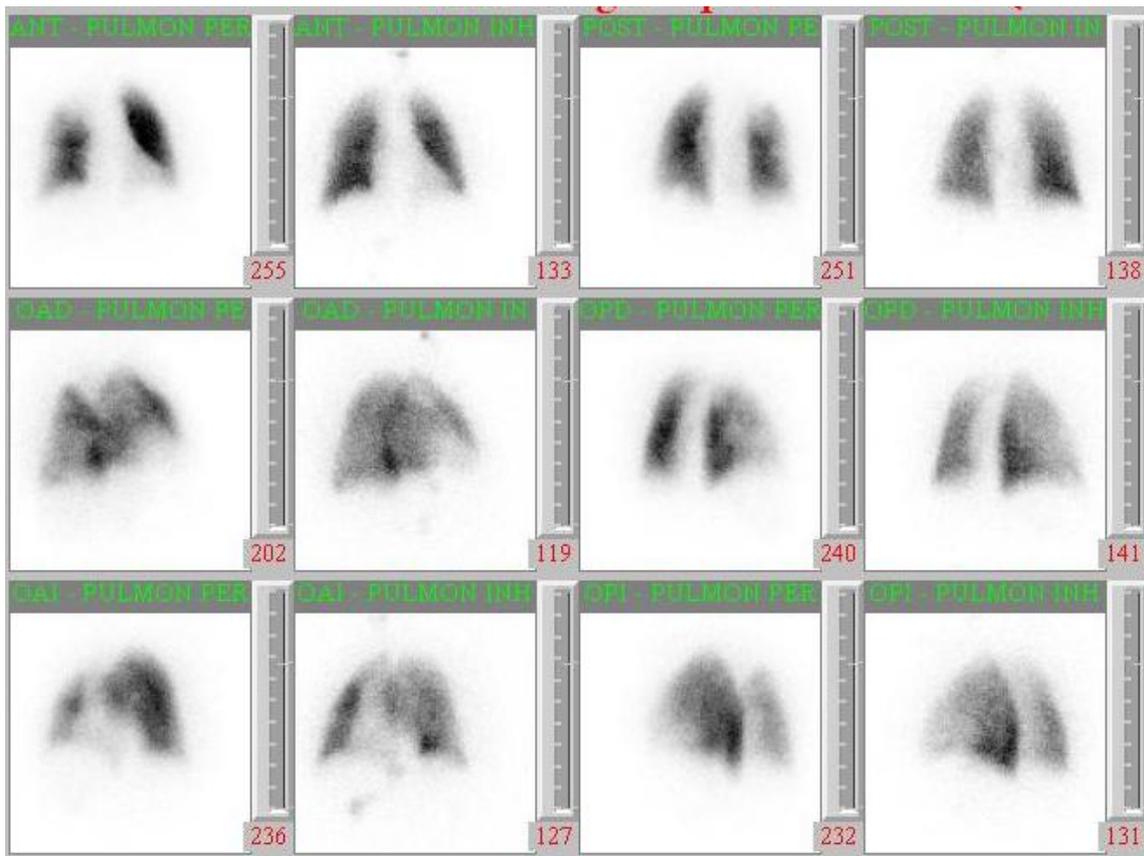


Figura 8.18: Imágenes clínicas de CP planar por ventilación y perfusión.

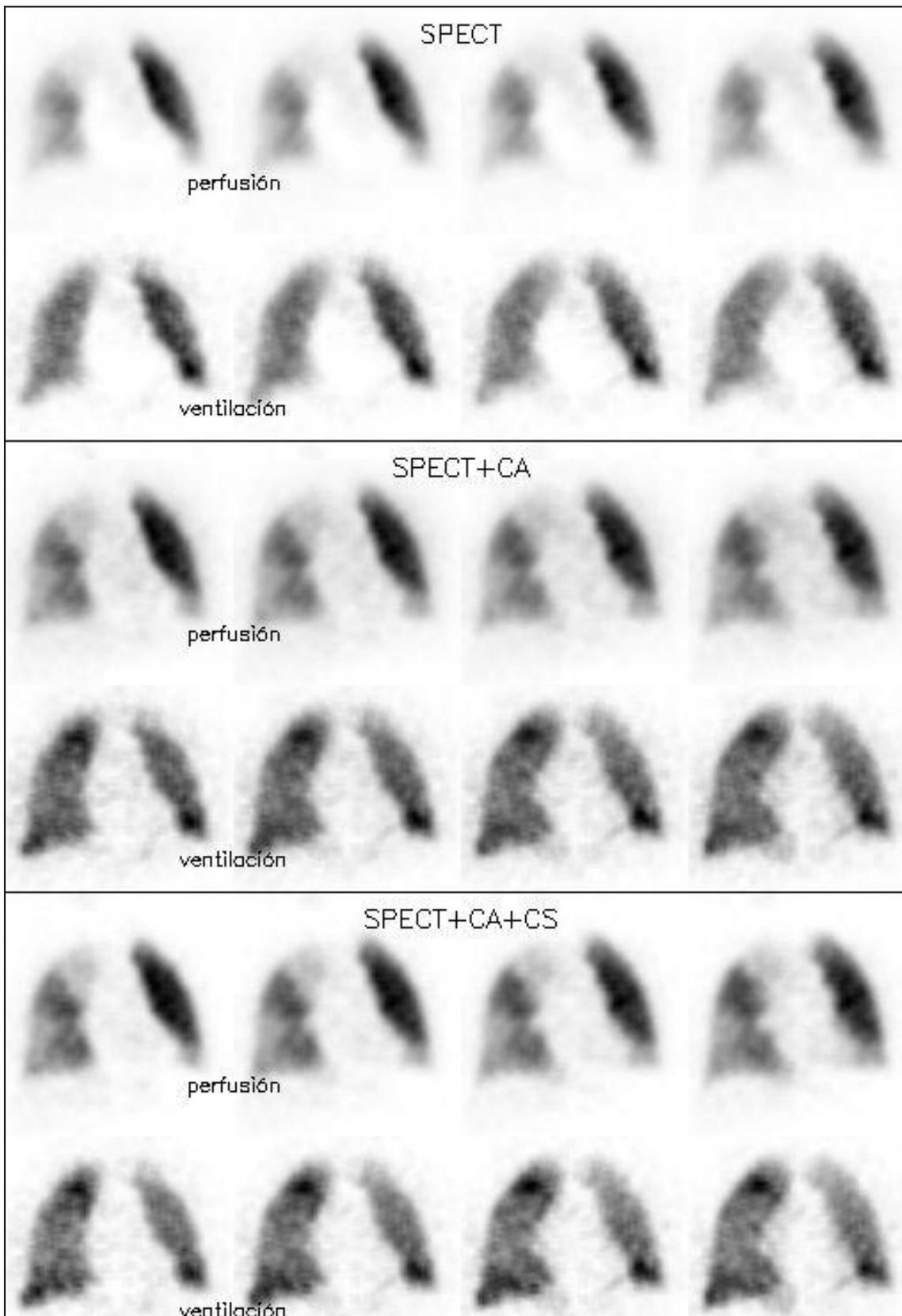


Figura 8.19: Cortes coronales del CP SPECT por ventilación y perfusión. Filas superiores 1 y 2 corresponden a las imágenes sin correcciones físicas. Filas centrales 3 y 4 corresponden al estudio con corrección de atenuación. Filas inferiores 5 y 6 corresponden al estudio con corrección de atenuación y scatter.

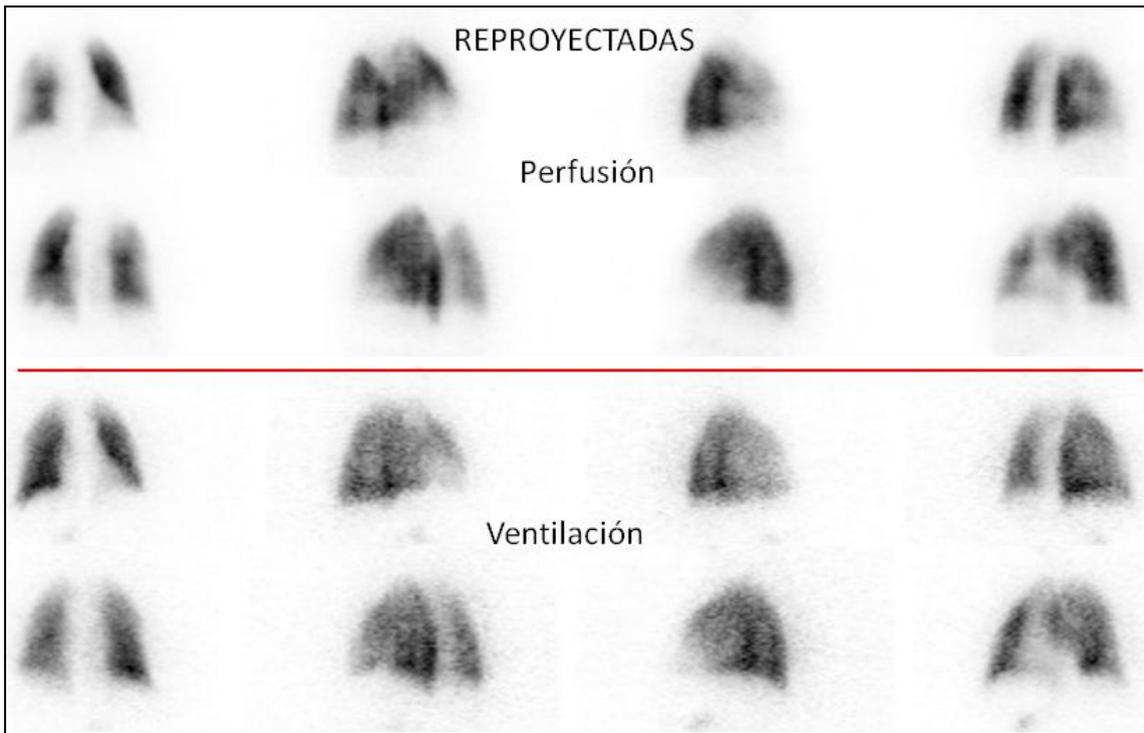


Figura 8.20: Imágenes clínicas re proyectadas de ventilación y perfusión.

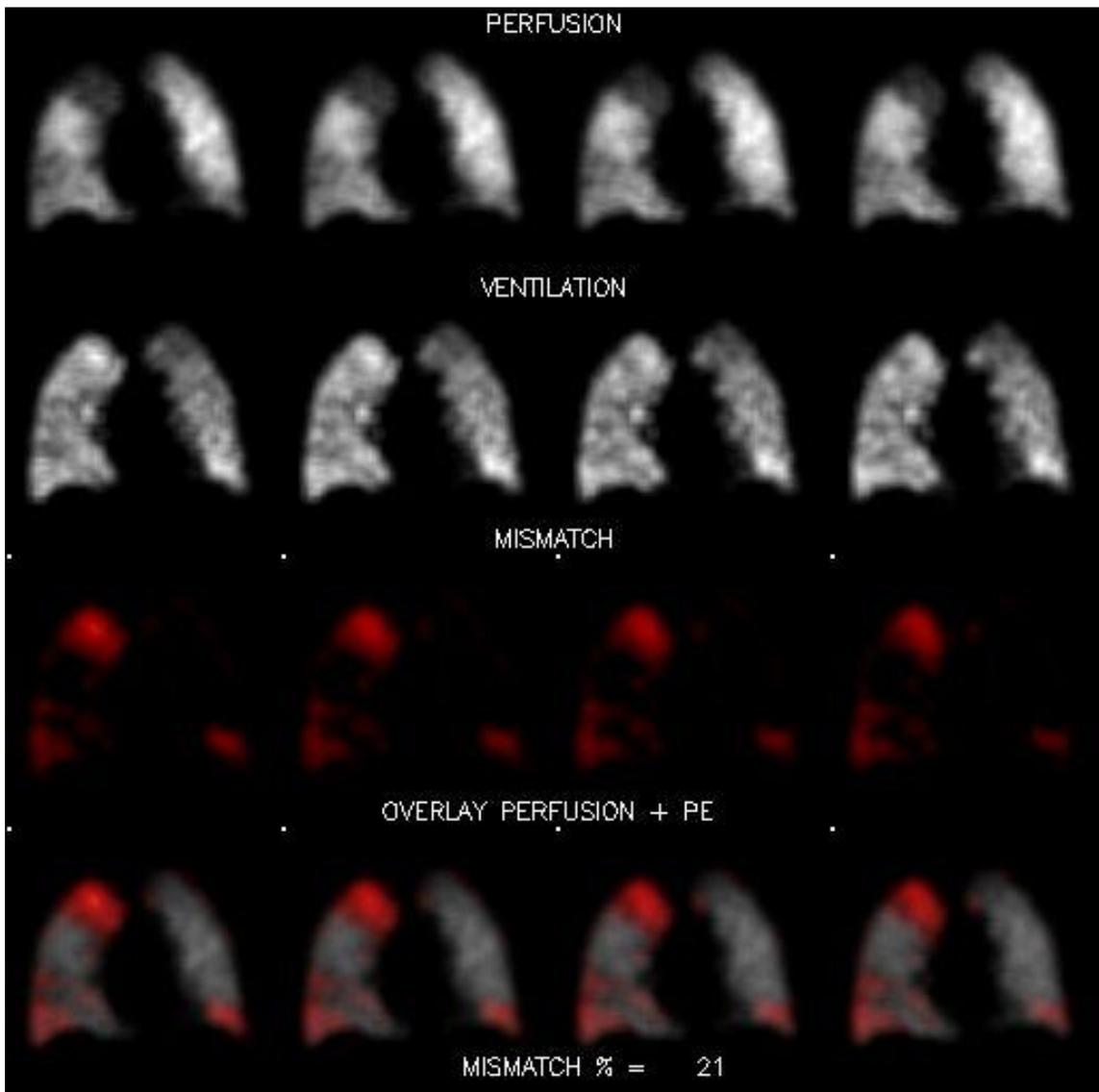


Figura 8.21: Reporte automatizado en el cual se identifican las áreas de discordancia, se muestran fusionadas a la perfusión y se cuantifican las mismas.

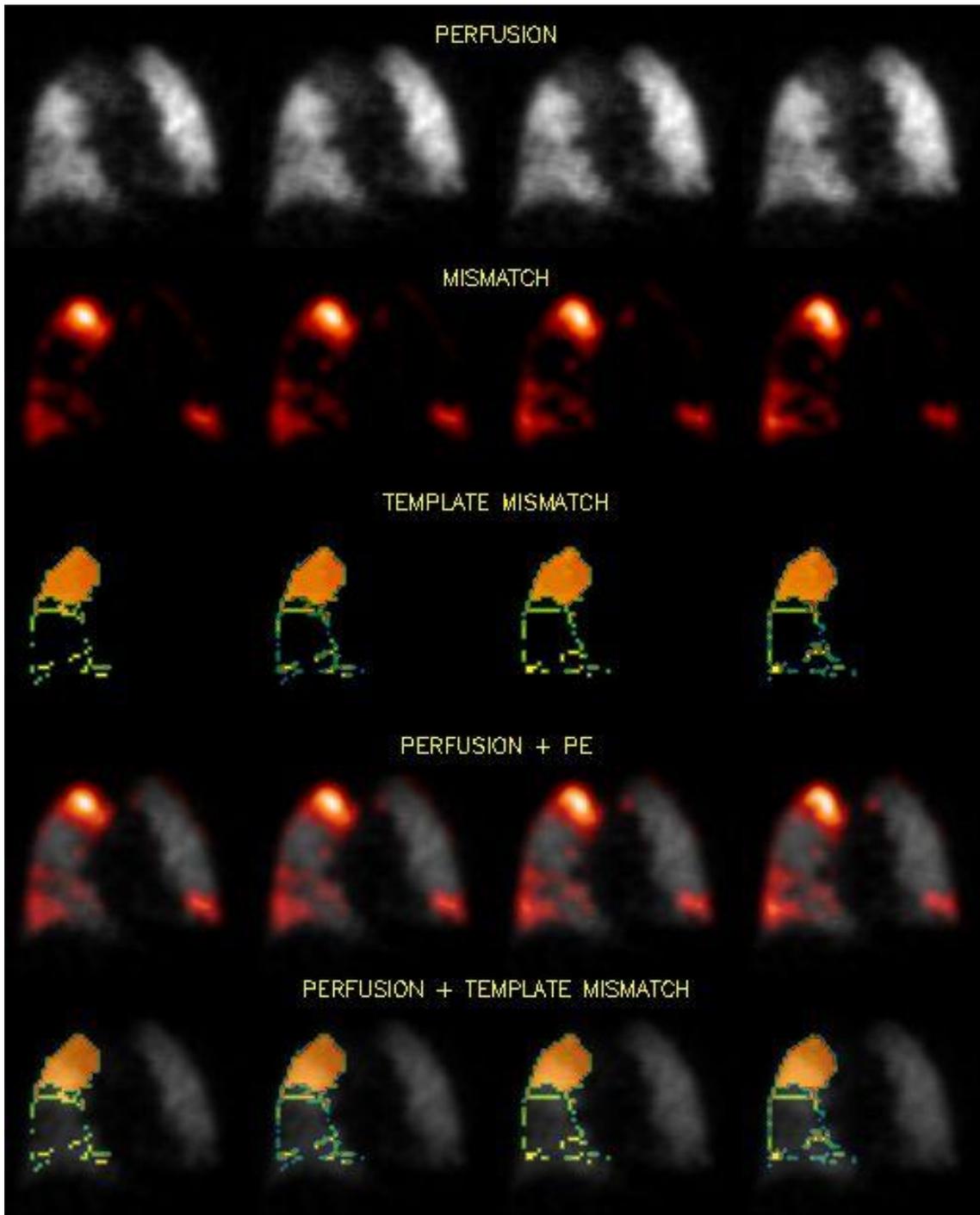


Figura 8.22: Reporte automatizado en el cual se identifican las áreas de discordancia, se las compara con la plantilla anatómica y se muestran fusionadas a la perfusión y a la plantilla.

8.4. *Discusión*

Tradicionalmente se ha reconocido una fuente importante de error en la variabilidad entre observadores [Landis 1977, Altman 1991]. En consecuencia, un objetivo de los estudios de fiabilidad de métodos diagnósticos debe consistir en estimar el grado de dicha variabilidad. En este sentido, al menos dos aspectos forman parte típicamente de un estudio de fiabilidad: uno es el sesgo entre observadores, o sea, la tendencia de uno de ellos a dar consistentemente

valores mayores que otro; y por otra parte, la concordancia entre observadores, es decir, hasta qué punto los mismos coinciden en su medida o interpretación. Si nos enfocamos en este segundo aspecto, la manera concreta de abordar el problema depende fuertemente de la naturaleza de los datos: si éstos son de tipo continuo, es habitual la utilización de estimadores del coeficiente de correlación intraclase, mientras que cuando se trata de datos de tipo categórico, la herramienta estadística más empleada es el índice kappa [López 1999].

En general, los estudios que han investigado la variabilidad interobservador en la interpretación de datos del CP V/Q han encontrado valores muy disímiles. Un estudio diseñado para comparar la variabilidad usando diferentes criterios interpretativos reporta 0,70 para el criterio probabilístico de PIOPED, 0,79 para el criterio de Hull y 0,64 para el criterio Gestalt (intervalos de confianza 95% de 0,64-0,76; 0,73-0,85 y 0,58-0,72 respectivamente) [Hagen 2003]. En nuestro caso, nos interesó estudiar la variabilidad interobservador de los diferentes métodos propuestos alcanzando valores de 0,80 con el método automático. Es interesante el hecho de que el observador con mayor proporción de reportes indeterminados con varios de los otros métodos, no consigna ningún resultado dudoso al interpretar los resultados expresados mediante las imágenes paramétricas automáticas. La ventaja de estas últimas, como dijimos, es una presentación clara y objetiva de los defectos no coincidentes aunque es necesario incorporar el criterio de morfología triangular / cónica o extensión segmentaria / subsegmentaria a fin de ajustar la especificidad.

Un problema clásico en los estudios sobre desempeño diagnóstico de los diferentes métodos en el TEP es la falta de un estándar de oro que sirva de referencia. En efecto, tradicionalmente se ha utilizado la arteriografía pulmonar como método decisivo de diagnóstico; sin embargo, se trata de una modalidad invasiva y su uso cada vez se ha relegado para los casos en que no es posible arribar a una conclusión para establecer una terapia, o como adjunto a un método terapéutico agresivo como la trombectomía. Esto crea un gran problema pues la mayoría de estudios de eficacia diagnóstica utiliza el resultado del mismo método evaluado como parte de la estrategia empleada para alcanzar un diagnóstico final. Por ejemplo, en un estudio el diagnóstico final fue establecido por consenso de un panel integrado por tres médicos experimentados que revisaron retrospectivamente toda la información clínica e imagenológica, incluyendo CP V/Q, ultrasonido por compresión venosa y angiografía digital cuando estaba disponible [Harris 2007]. En otra publicación, el estándar de referencia para presencia de TEP fue el diagnóstico al momento del alta hospitalaria y/o el seguimiento clínico evolutivo a dos años, sin embargo en dicho diagnóstico clínico intervino el resultado del propio CP V/Q que estaba siendo evaluado [Barghouth 2000]. En otro trabajo se consideró como verdadero diagnóstico el criterio del médico tratante, basado a su vez en lo siguiente: presencia de TEP cuando el paciente tenía una arteriografía pulmonar positiva, un estudio CP V/Q de alta probabilidad, o una angioCT anormal; TEP ausente si tenía un dímero-D normal, una arteriografía negativa, un CP V/Q normal o de baja probabilidad, o una angioCT negativa [Kabrhel 2005]. En otra situación, el diagnóstico de TEP fue realizado en base a arteriografía pulmonar o angioCT, pero esta última sólo fue indicada si el estudio CP V/Q era de alta probabilidad; un CP normal o una arteriografía negativa descartaron TEP y en todos los casos el diagnóstico final fue establecido por un panel de expertos que revisaron los resultados de las técnicas imagenológicas de manera independiente [Hagen 2003]. En nuestro caso, optamos

por considerar como verdadero el diagnóstico final expresado en la historia clínica; cuando éste no hubiere sido claramente especificado, se consideró que el paciente había sufrido un TEP cuando al menos dos estudios imagenológicos fueran positivos y se hubiera instaurado una terapia anticoagulante. Es de hacer notar que del punto de vista clínico, en todos los casos existía sospecha de TEP y los niveles plasmáticos de dímeros D se encontraban elevados, por lo cual la probabilidad pre-test de la enfermedad era al menos moderada.

La mortalidad por TEP de pacientes durante su internación hospitalaria por otras causas no se encuentra bien estudiada; un trabajo analizando la evolución de 201 casos reveló una mortalidad de entre 2% y 9% [Bova 2009] aunque como se dijo antes, se reportan cifras mucho más altas para el TEP agudo en general. El diagnóstico y tratamiento efectivo son esenciales para evitar una alta mortalidad. La clave para una terapia adecuada es una correcta estratificación de riesgo [Goldhaber 2004]; los pacientes de bajo riesgo tienen un excelente pronóstico utilizando solo anticoagulación, mientras que los pacientes de alto riesgo que comprenden aquellos hemodinámicamente inestables y/o con signos de disfunción ventricular derecha pueden beneficiarse de la terapia con trombolíticos. La estratificación de riesgo es además importante para optimizar las dosis del tratamiento, incluyendo la necesidad de monitorización y la selección de las estrategias terapéuticas a mediano y largo plazo, de lo cual dependerá básicamente el pronóstico. Efectuado el diagnóstico positivo y si el paciente es de bajo riesgo, inmediatamente debe ser iniciado el tratamiento con anticoagulantes, generalmente usando heparina de bajo peso molecular (HBPM). Si se trata de un paciente de alto riesgo, se indica terapia trombolítica aunque deben descartarse con cuidado las posibles contraindicaciones debido a la frecuencia de efectos colaterales severos con estos fármacos.

Aunque la evaluación clínica de la condición hemodinámica es el aspecto principal de la estratificación de riesgo en el paciente con sospecha de TEP [Buller 2004], están surgiendo nuevos paradigmas basados en estudios complementarios. El conjunto de la información clínica y las técnicas de imagen como la ecocardiografía, la angioCT y el CP V/Q ayudan a establecer la severidad de la enfermedad [Baloira-Villar 2010]. En efecto, la evaluación pronóstica y la estratificación se basan cada vez más no solamente en la clínica sino también en marcadores biológicos como el péptido natriurético y la troponina I, así como en la imagenología conformando un enfoque moderno para la selección de la conducta terapéutica. La evidencia publicada muestra que el paciente con TEP y disfunción ventricular derecha, definido como TEP sub-masivo, es de peor pronóstico que cuando no tiene sufrimiento derecho, definido como TEP no masivo. La diferencia es importante pues en las guías recientes se sugiere que el TEP sub-masivo debería tratarse con trombolíticos y no con anticoagulantes [Masottia 2009], por lo cual la evaluación de la función ventricular derecha cobra especial relevancia. Sin embargo, si bien algunos parámetros fueron predictivos de mortalidad intrahospitalaria por cualquier causa, los autores no pudieron identificar claros marcadores pronósticos de utilidad para eventos relacionados a TEP entre el score clínico, dímeros-D, gasometría, troponina I, péptido natriurético o ecocardiograma [Bova 2009], por lo cual el tema aún se encuentra en etapa de controversia.

Existe evidencia preliminar acerca del valor de la cuantificación de la carga trombótica mediante angioCT a través de un 'índice TEP' que sería un importante predictor de mortalidad [Wu 2004]. Otros estudios más recientes han confirmado la utilidad de la angioCT en la

valoración de la severidad del TEP más allá del diagnóstico. Los hallazgos en la esfera cardiovascular que aporta el CT, particularmente el cociente entre los diámetros ventriculares (VD/VI) han demostrado una correlación significativa con la mortalidad, mientras que la cuantificación de la carga trombótica continúa siendo algo controversial. Muchos de los parámetros de cuantificación propuestos se encuentran aún bajo evaluación, y la multiplicidad de métodos disponibles (scores de Miller, Walsh, Qanadli, Mastora) es un indicador de la necesidad de uno realmente efectivo; en general todos ellos toman en cuenta el número y la localización de los defectos de llenado de las arterias pulmonares [Ghaye 2006, Ghanima 2007].

El deterioro hemodinámico fatal es causado por un incremento brusco de la resistencia vascular pulmonar. Tradicionalmente, el grado de obstrucción mecánica de la vasculatura pulmonar por el TEP se ha considerado el determinante principal de este aumento en la postcarga del VD. Sin embargo, existe evidencia que sugiere la importancia del papel que juega otro factor, ya que existe una marcada discrepancia entre las manifestaciones hemodinámicas del TEP agudo y el grado de obstrucción mecánica. Esta discrepancia se explica en su mayor parte por la vasoconstricción causada por mediadores vasoactivos los cuales son liberados principalmente por las plaquetas. En este contexto, las sustancias vasoconstrictoras más importantes parecen ser el tromboxano-A y la serotonina; al antagonizar sus efectos se incrementa notoriamente la tolerancia a la embolia pulmonar en modelos experimentales animales [Smulders 2000]. En los humanos, este concepto posee una evidente connotación clínica y es posible su implementación práctica futura. Efectivamente, en el tratamiento del TEP masivo puede haber lugar para los antagonistas de los vasoconstrictores pulmonares o los vasodilatadores pulmonares directos; estos últimos ya se emplean en la rutina terapéutica de la hipertensión pulmonar crónica. De todas formas, lo dicho sirve como concepto de base para plantear la necesidad de métodos que puedan demostrar la severidad de un cuadro de TEP más allá de la carga trombótica, o sea que no tenga solamente en cuenta el obstáculo mecánico sino también el componente funcional (vasoconstricción). En este sentido, el CP V/Q resulta en principio una herramienta óptima pues determina las alteraciones de perfusión o de la relación V/Q independientemente de su etiología. Más aún, la posibilidad de cuantificar la alteración representaría una ventaja adicional que permita una evaluación pronóstica o estratificación de riesgo y en consecuencia ayudar en la toma de decisiones terapéuticas, no solamente en el TEP sino también en una variedad de afecciones respiratorias [Roach 2008, Zophel 2009, Roach 2010].

Existen pocos antecedentes respecto a cuantificación de estudios de CP V/Q [Petersson 2003, Bajc 2004, Olsson 2006]. Casi todos proponen el uso de SPECT con ^{99m}Tc-MAA y Technegas, demostrando algunos la capacidad para medir con bastante exactitud el intercambio gaseoso real y el estimado mediante SPECT, aunque en tal caso la técnica no fue aplicada clínicamente a la evaluación de pacientes con TEP [Petersson 2003]. El grupo de la Universidad de Lund (Suecia) ha desarrollado métodos cuantitativos basados en puntajes por segmentos. Puede estimarse la reducción total de la función pulmonar sumando todos los puntajes de V y Q y dividiendo por el número de segmentos multiplicado por el puntaje posible de cada segmento. Según los criterios de esa institución, los pacientes con hasta 40% de parénquima pulmonar total comprometido pueden ser tratados en forma ambulatoria,

siempre que la ventilación no esté afectada en más de 20%; siguiendo este criterio, han sido evaluados y tratados en forma segura más de 1500 pacientes con TEP [Olsson 2006, Bajc 2011].

El método que proponemos para cuantificación es algo diferente y fue explicado en la sección correspondiente; proporciona en forma automática el porcentaje de parénquima pulmonar total afectado por el fenómeno de discordancia V/Q o 'mismatch'. El algoritmo realiza esta operación de manera realmente volumétrica ya que trabaja mediante el co-registro de ambos estudios SPECT V/Q. El inconveniente es que el número obtenido no debe ser considerado como una 'lectura de experto' ya que no toma en cuenta la morfología de los defectos. Es sabido que la mayor especificidad radica en la detección de defectos discordantes V/Q con morfología cónica o triangular, con base pleural y vértice hilar, de extensión subsegmentaria, segmentaria o lobar. Por tanto, se considera la cuantificación como un auxiliar que debe ser interpretado en conjunto con el análisis visual no pudiendo sustituir a la opinión experta del observador clínico. Una vez detectados defectos sugestivos de TEP, el método cuantitativo proporciona una herramienta de potencial valor pronóstico, el cual debe ser probado en el terreno clínico.

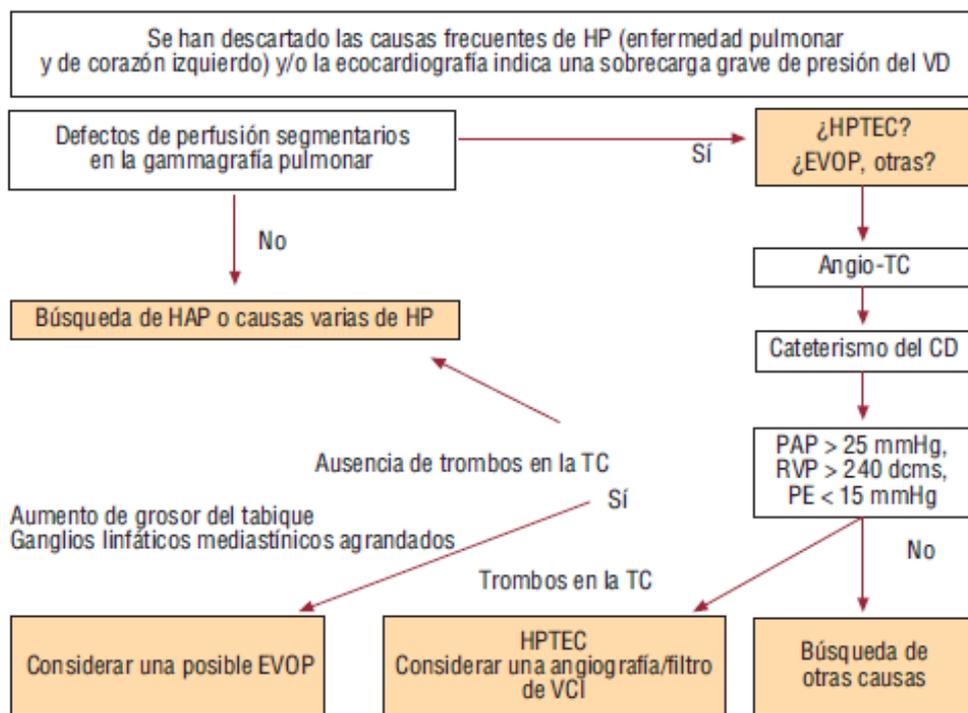


Figura 8.22: Abordaje diagnóstico propuesto para los pacientes con signos de sobrecarga de presión ventricular derecha inexplicada. CD: corazón derecho; dcms: dyn/cm/5; EVOP: enfermedad veno-oclusiva pulmonar; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; PAP: presión arterial pulmonar; PE: presión enclavada; RVP: resistencia vascular pulmonar; TC: tomografía computarizada; VCI: vena cava inferior; VD: ventrículo derecho. Nótese el lugar preponderante que se asigna al CP V/Q en el algoritmo diagnóstico (tomado de Torbicki 2010).

Como lo demuestran publicaciones recientes, el CP V/Q juega un papel de importancia actual en la evaluación de pacientes con sospecha de TEP, por lo cual es relevante la propuesta de una optimización del método. Del punto de vista clínico, su mayor aporte parece residir en

la hipertensión pulmonar crónica [Torbicki 2010], donde se considera el método imagenológico de primera línea (figura 8.22) y probablemente en la etapa aguda el papel del CP V/Q sea de jerarquía similar a la angio CT, con la ventaja relativa de este último método en la identificación y caracterización de patologías asociadas mientras el CP prácticamente no posee contraindicaciones, ni siquiera del punto de vista dosimétrico. El uso de SPECT en este tipo de estudios debe incorporarse a la rutina clínica y no temer a las condiciones técnicas demandantes ni al gran monto de datos que exige manejar; apelando a estrategias modernas de procesamiento como las propuestas, es posible acceder a esta modalidad de forma simple y rápida, manteniendo todo su potencial en cuanto a información tridimensional, superior contraste, incorporación de correcciones físicas en el algoritmo de reconstrucción y posibilidad de cuantificación.

8.5. Conclusiones

En nuestra serie, el método con uno de los mejores desempeños diagnósticos fue la combinación de las imágenes paramétricas (automáticas) con la cuantificación, dando una sensibilidad de 71%, especificidad de 100%, VPP de 100% y VPN de 90%. Sin embargo, este desempeño no fue mejor que utilizando las clásicas imágenes planares, aunque el número de casos (n=26) es demasiado pequeño para extraer conclusiones definitivas, en particular considerando que sólo 7 de esos casos eran portadores de TEP. No obstante, cabe destacar que el porcentaje de estudios dudosos fue mucho más bajo (>5% para las planares vs <2% para las automáticas), en consonancia con los trabajos publicados con metodología moderna y criterios de interpretación holísticos tal como aconsejan los lineamientos de la EANM recientemente publicados [Bajc 2009].

En realidad, no integra el propósito primario de este trabajo de tesis una validación clínica extensa y contundente de los métodos propuestos; más bien esa etapa queda reservada a futuras investigaciones conducidas con enfoque clínico prospectivo más robusto, enrolando un número extenso de pacientes. En esta fase, se desarrolla y se proporciona una herramienta cuya ventaja principal radica en su sencillez de implementación, a pesar de implicar algoritmos complejos pero que pueden ser integrados en un único paquete de software. No son necesarios pasos especiales en la adquisición ni tiempo adicional de procesamiento o análisis, con mínima interacción del operador quien sin embargo debe conocer las potencialidades del método y sus posibles fallas. Se incorporan correcciones físicas y nuevos modos de presentación de los datos que tienden a facilitar la interpretación y asistir a los especialistas, sobre todo en su etapa de formación. El método apunta en definitiva a complementar otras modalidades de diagnóstico y contribuir al manejo clínico eficiente de una condición potencialmente grave.

Conclusiones generales

9.1. Sumario

El CP VQ es un método vigente para el diagnóstico de TEP, con ventajas en cuanto a su disponibilidad, dosimetría relativamente baja y elevada exactitud diagnóstica. Su utilización ha disminuido en frecuencia frente a tecnologías emergentes como la angioCT, aunque los estudios comparativos que aseveran un mejor desempeño de esta técnica, en su mayoría comparan con la versión clásica del CP planar, protocolos de ventilación usando aerosoles convencionales y criterios de interpretación probabilísticos confusos. En cambio, se ha demostrado la ventaja de incorporar la técnica de SPECT a los estudios pulmonares, introduciendo además nuevas modalidades de aerosol en micropartículas de carbono con mejora de la calidad de imágenes. Con estos adelantos, el CP V/Q consigue colocarse en un sitio equivalente y presentar una alternativa de primera línea en casos donde resulte más crítico el aspecto dosimétrico, o frente a situaciones de sensibilidad o contraindicación a los medios de contraste radiológico.

En el presente trabajo hemos logrado implementar un protocolo optimizado de CP V/Q SPECT, apto para la rutina asistencial, incluyendo todos los elementos mencionados y que además puede ser completado en un corto lapso, adecuado para mayor comodidad del paciente y para el servicio, contribuyendo a mejorar la eficiencia asistencial.

Hemos incorporado correcciones de factores físicos como atenuación y radiación dispersa con la finalidad de perfeccionar la calidad de las imágenes, compensando elementos con potencialidad de degradación. Implementamos la generación de un mapa de atenuación sintético a partir del estudio de emisión, lo que no implica un desarrollo propio aunque permite una corrección sin emplear fuentes externas que causarían mayor irradiación y consumo adicional de tiempo.

También hemos analizado la reproyección de información volumétrica de SPECT para la generación de imágenes 'símil planares' con el objetivo de ofrecer al médico especialista una presentación con la que pueda sentirse familiarizado, ya sea como complemento del estudio SPECT o como forma de efectuar la 'transición' hacia éste, sin implicar tiempo de adquisición adicional.

Desarrollamos un método para corrección del movimiento respiratorio, fenómeno fisiológico no controlable en los estudios de medicina nuclear por la necesidad de recoger datos durante un lapso relativamente prolongado. La técnica propuesta se basa en una modalidad especial de adquisición y procesamiento de datos, de nuevo sin necesidad de dispositivos externos y sin emplear tiempo adicional. Se plantea la posibilidad de aplicar esta metodología a cualquier estudio de SPECT torácico en que la influencia del movimiento pueda resultar crítica, incluyendo exploraciones con marcadores oncológicos específicos (existentes o

a desarrollarse) para planificación de radioterapia o evaluación del tratamiento, e incluso estudios cardíacos.

Efectuamos finalmente un procesamiento digital de los estudios de SPECT V/Q que implica operaciones de coregistro, corrección de *'hot-spots'*, normalización y sustracción a fin de obtener imágenes paramétricas que demuestren en forma objetiva las anomalías o discordancias entre la ventilación y la perfusión, características del TEP. La finalidad fue contar con un método que facilite la interpretación y disminuya los estudios calificados como no diagnósticos o dudosos, reduciendo a la vez la variabilidad inter-observador. El procesamiento incluye métodos cuantitativos que entregan información sobre la magnitud de las alteraciones observadas, representadas además sobre una plantilla que contiene la segmentación pulmonar anatómica para su referencia topográfica.

Todos los procesos mencionados fueron validados sobre un fantoma virtual que admite simulaciones de múltiples parámetros, así como en estudios clínicos de pacientes reales enviados para su estudio por indicación asistencial.

Tanto los protocolos de adquisición como los métodos de procesamiento pueden ser incorporados a la rutina clínica sin costos adicionales, con utilización más eficiente del tiempo y logrando mejoras en la calidad de las imágenes. La aplicación de la metodología propuesta en un número reducido de pacientes con confirmación diagnóstica indicó una sensibilidad y especificidad similar a la reportada en la literatura para la técnica convencional; sin embargo, la proporción de estudios no diagnósticos se redujo a un mínimo y la variabilidad de interpretación inter-observador fue menor.

A continuación se resumen las conclusiones de cada sección:

Sección 5: Corrección de atenuación

Se demostró que en los estudios de SPECT pulmonar la corrección de atenuación mejora la relación D/N, lo que podría potencialmente optimizar la capacidad diagnóstica del método mediante el aumento del contraste. Es posible utilizar para la CA un mapa obtenido a partir de los datos de emisión, evitando la necesidad de un procedimiento adicional (estudio de transmisión o CT) y la dosis de radiación adicional que supone. De acuerdo a la validación realizada la exactitud de la CA con el mapa sintético es comparable a la obtenida utilizando el CT. Se pueden utilizar valores predefinidos de coeficiente de atenuación para pulmón dado que la aplicación de valores exactos de μ no parece ser crítico para la medida de contraste de los defectos.

Sección 6: Imágenes re proyectadas

Las imágenes 'tipo planar' generadas a partir de los datos de SPECT re proyectados se corresponden bien con las imágenes planares convencionales siempre que se realice CA y se incluya el mapa de atenuación en la re proyección. En todos los casos, la calidad de las imágenes re proyectadas evaluada subjetivamente fue superior o al menos igual a la de las imágenes planares convencionales. La relación señal:ruido es mucho mejor en las imágenes re proyectadas que en las verdaderas planares debido al mayor número de cuentas totales contenido en la imagen. La técnica contiene el potencial adicional de poder generar

proyecciones 'planares' laterales y mediales de cada pulmón por separado sin la contribución del pulmón opuesto, lo cual no es posible conseguir del modo convencional. Estas imágenes permitirían aumentar la sensibilidad del método para detectar lesiones ubicadas en el sector medial ayudado por un mayor contraste al eliminar la contribución de la actividad superpuesta del órgano contralateral.

Las imágenes reproyectadas 'tipo planares' no pretenden sustituir los cortes tomográficos de SPECT, cuyo análisis conlleva el máximo rendimiento en sensibilidad y especificidad según la literatura disponible hasta el momento. Sin embargo, el método ofrece la posibilidad de incorporar a la rutina clínica la técnica de adquisición de SPECT V/Q sin sacrificar las imágenes planares y evitando el tiempo adicional que insumiría la adquisición de las mismas. Más aún, las imágenes 'tipo planar' extraídas del SPECT resultan en general de calidad superior a las planares convencionales debido a la mayor densidad de cuentas que contienen. Asimismo, esta metodología permite al médico informante utilizar la experiencia ya existente en la lectura de las imágenes planares mientras desarrolla la curva de aprendizaje y adquiere confianza en la interpretación de los cortes de SPECT.

Sección 7: Corrección del movimiento respiratorio

El contraste de las imágenes es afectado por el MR en estudios simulados de SPECT pulmonar. Hemos propuesto y demostrado la factibilidad de un método para extraer la señal respiratoria de estudios clínicos de SPECT pulmonar mediante adquisición en modo dinámico, evitando el uso de dispositivos externos complejos y/o costosos. El método es simple y puede ser implementado en cualquier equipo SPECT sin cambios sustanciales en los protocolos clínicos de rutina.

La información acerca del ciclo respiratorio fue utilizada para desarrollar un algoritmo automático de corrección, el cual fue aplicado en un número limitado de estudios clínicos. Si bien la mejoría del contraste de las lesiones pulmonares luego de la corrección fue de escasa magnitud, la misma fue consistente en todos los casos y puede contribuir a mejorar la exactitud diagnóstica del método, especialmente para el co-registro con imágenes de otras modalidades con fines de localización topográfica o para corrección de atenuación, o bien para la evaluación cuantitativa de los hallazgos. En conjunto con la corrección de atenuación y de *scatter*, la corrección de movimiento respiratorio puede resultar en un incremento significativo del contraste y ayudar en el diagnóstico y la cuantificación, tanto en el caso de lesiones hipocaptantes características del TEP, como en el de lesiones hipercaptantes utilizando trazadores oncológicos.

Sección 8: Análisis clínico

En nuestra investigación, el método con uno de los mejores desempeños diagnósticos fue la combinación de las imágenes paramétricas (automáticas) con la cuantificación. Cabe destacar que si bien el método no fue mejor que las clásicas imágenes planares en términos de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, el porcentaje de estudios dudosos fue mucho más bajo (>5% para las planares vs <2% para las automáticas).

La validación clínica extensa de los métodos propuestos queda reservada a futuras investigaciones conducidas con enfoque clínico prospectivo más robusto e involucrando un

extenso número de pacientes. En esta fase, se desarrolla y se proporciona una herramienta sencilla, que no requiere pasos especiales en la adquisición ni tiempo adicional de procesamiento o análisis, con mínima interacción del operador quien sin embargo debe conocer las potencialidades del método y sus posibles fallas. Se incorporan correcciones físicas y nuevos modos de presentación de los datos que tienden a facilitar la interpretación y asistir a los especialistas. El método apunta en definitiva a complementar otras modalidades de diagnóstico y contribuir al manejo clínico eficiente de una condición potencialmente grave.

El uso de SPECT en este tipo de estudios debe incorporarse a la clínica sin temer a las condiciones técnicas demandantes ni a la gran cantidad de datos que exige enfrentar. Las estrategias propuestas permiten acceder a esta modalidad de forma simple y rápida, manteniendo todo el potencial de la información tridimensional, superior contraste, incorporación de correcciones físicas en el algoritmo de reconstrucción y posibilidad de cuantificación.

9.2. Resumen del algoritmo propuesto

- Adquisición de los estudios SPECT en forma 'dinámica' utilizando 3 ventanas energéticas.
- Generación del mapa de atenuación a partir de los datos de emisión.
- Corrección de los 'hot spots'.
- Corrección de movimiento.
- Reproyección de las imágenes de perfusión y ventilación.
- Sustracción de las imágenes de ventilación y perfusión reconstruidas y re proyectadas.
- Análisis cuantitativo.
- Generación del reporte.

9.3. Aportes de la investigación realizada

El proyecto reúne una serie de propuestas y desarrollos en cuanto a la adquisición y el procesamiento de las imágenes de SPECT V/Q. En su conjunto, constituye una nueva herramienta a disposición del médico especialista para contribuir a la evaluación del paciente en el contexto clínico del TEP. La eventual ubicación de esta metodología en el proceso diagnóstico deberá determinarse mediante estudios apropiados.

Los principales aportes de este trabajo de tesis se resumen a continuación:

- Se optimizaron los protocolos de adquisición y procesamiento de SPECT V/Q para su aplicación en la rutina clínica de un modo práctico y eficiente.
- Se demostró la importancia de la CA en los estudios de SPECT pulmonar y se adoptó un enfoque práctico para su implementación, evitando el uso de sistemas de transmisión adicionales y manteniendo por tanto al mínimo la dosimetría del paciente.

- Se demostró la importancia de la corrección de scatter en los estudios clínicos de SPECT pulmonar.
- Se desarrolló un algoritmo para minimizar la influencia de los puntos calientes en los estudios de ventilación.
- Se demostró la influencia del movimiento respiratorio en los estudios de SPECT V/Q.
- Se propuso una nueva alternativa para la adquisición de datos (SPECT dinámico) no disponible actualmente en los sistemas SPECT.
- Se desarrolló un algoritmo original para la corrección de movimiento respiratorio que no requiere dispositivos adicionales.
- Se propuso un método semi-automático para el análisis cuantitativo a fin de complementar la interpretación visual de manera objetiva y correlacionar los hallazgos con una plantilla anatómica.

9.4. *Desarrollo futuro*

La investigación realizada en este trabajo de tesis puede ser ampliada en varios aspectos.

Corrección de atenuación: Dado que se ha demostrado la importancia de la CA y la posibilidad de realizarla con el mapa sintético, sería de interés mejorar el algoritmo utilizado para la detección de los contornos pulmonares. En este sentido se podría realizar el co-registro de las proyecciones adquiridas (2D) de ventilación y perfusión, a fin de utilizar la suma de ambos estudios para la detección de los contornos. Esto permitiría obtener datos con mayor densidad de cuentas, tanto los correspondientes a la ventana de radiación dispersa como a la ventana principal correspondiente al ftopico. Adicionalmente, en el caso de estudios de perfusión con defectos extensos que dificultan la detección de los bordes, esto podría mejorarse al incluir los datos de la ventilación.

Plantilla anatómica: La identificación 'automática' del (los) segmento(s) más probablemente afectado(s), requiere del análisis de un gran número de estudios positivos para el diagnóstico de TEP con afectación de distintos segmentos pulmonares. Sería de interés contar con al menos 10 casos que involucren cada uno de los segmentos pulmonares, de forma de poder contar con una casuística que permita realizar una correlación entre la identificación visual del segmento realizada por el médico y el análisis automático. Sería también de interés contar con una PA obtenida a partir de una mayor población de sujetos, a fin de que contemple (al menos en cierto grado) la variabilidad anatómica inter-sujeto.

Reproyección de las imágenes: Si bien las imágenes reproyectadas lucen muy similares a las verdaderas planares y aunque la relación S/R es muy favorable, a veces puede resultar confuso para el médico la mayor visualización del pulmón distante. Esto puede mejorarse incluyendo en el re proyector el modelo de resolución. Al incorporar los parámetros de degradación de la resolución debido a la influencia del colimador, se simularía una pérdida de

resolución en relación a la distancia al detector como la esperada en las imágenes planares. Durante el transcurso de este trabajo, esta investigación fue realizada en el fantoma virtual (los datos no se incluyeron aquí), pero no pudo ser aplicado en estudios clínicos. Para el cálculo del modelo de resolución se requiere el conocimiento del radio con el cual se adquirió cada imagen. Los sistemas SPECT utilizados no guardan registro de los radios de rotación al utilizar órbita irregular para la adquisición de los datos; esto imposibilitó la aplicación del modelo de resolución para la reproyección de los estudios clínicos.

Análisis cuantitativo: Es necesario establecer un umbral de corte, por encima del cual el valor de % de *mismatch* se considere significativo para el diagnóstico de TEP. Para ello se requiere el análisis de un gran número de estudios positivos que permita tomar una decisión en este sentido. En el presente trabajo no fue posible contar con un número suficiente de casos confirmados, especialmente tomando en cuenta la dificultad para llegar a un diagnóstico definitivo de TEP. Por tal motivo planteamos continuar la correlación a largo plazo de los valores cuantitativos con la evolución clínica del paciente a fin de arribar a conclusiones acerca del umbral de corte con mejor compromiso entre sensibilidad y especificidad.

Corrección del movimiento respiratorio: Sería de interés poder aplicar el algoritmo desarrollado en un mayor número de estudios clínicos, en los cuales se contara con adquisiciones dinámicas de SPECT tanto de la ventilación como de la perfusión. Idealmente, este grupo de estudios debería ser positivo para el diagnóstico de TEP a fin de poder confirmar la potencial mejora del contraste sobre el defecto de perfusión al corregir el movimiento respiratorio.

Bibliografía

- ACCP Consensus Committee on Pulmonary Embolism. Opinions regarding the diagnosis and management of venous thromboembolic disease. *Chest* 1998; 113: 499–504.
- Ackerman MJ. The Visible Human Project. *Proceedings of The IEEE* 1998; 86: 3, 504-511.
- Alpert NM, Bradshaw JF, Kennedy D, et al: The principal axis transformation: a method for image registration. *J Nucl Med* 1990; 31: 1717-22.
- Alpert JS, Dalen J. Epidemiology and natural history of venous thromboembolism. *Prog Cardiovasc Res* 1994; 10: 34-43.
- Altman DG. *Practical statistics for medical research*. New York: Chapman and Hall; 1991.
- Anger HO. Scintillation camera. *Rev Sci Instr* 1958; 29: 27-33.
- Anger HO. Scintillation camera with multichannel collimators. *J Nucl Med* 1964; 5: 515-31.
- Ardekani BA, Braun M, Hutton BF, et al. A fully automatic multimodality image registration algorithm. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 615-23.
- ATS (American Thoracic Society) board of directors. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1943-66.
- Bailey DL, Schembri GP, Harris BE, et al. Generation of planar images from lung ventilation/perfusion SPECT. *Ann Nucl Med* 2008; 22: 437-45.
- Bailey DL, Roach PJ. Guest editorial: Why SPECT for V/Q lung scanning? *Semin Nucl Med* 2010; 40: 395-6.
- Bajc M, Albrechtsson U, Olsson CG et al. Comparison of ventilation/perfusion scintigraphy and helical CT for diagnosis of pulmonary embolism; strategy using clinical data and ancillary findings. *Clin Physiol Funct Imaging* 2002; 22: 392-7.
- Bajc M, Bitzen U, Olsson B, et al. Lung Ventilation/Perfusion SPECT in the artificially embolized pig. *J Nucl Med* 2002; 43: 640–7.
- Bajc M, Olsson CG, Olsson B, et al. Diagnostic evaluation of planar and tomographic ventilation/perfusion lung images in patients with suspected pulmonary emboli. *Clin Physiol Funct Imaging* 2004; 24: 249-56.
- Bajc M, Olsson CG, Palmer J, Jonson B. Quantitative ventilation/perfusion SPECT (QV/PSPECT): a primary method for diagnosis of pulmonary embolism. En: *Nuclear Medicine Annual*, Freeman LM (Ed), pp 173-86, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa, USA, 2004.

Bajc M, Olsson B, Palmer J, et al: Ventilation/perfusion SPECT for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practise. *J Intern Med* 2008; 64: 379-87.

Bajc M, Neilly JB, Miniati M, et al. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy Part 1. Pulmonary imaging with ventilation/perfusion single photon emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 1356–70.

Bajc M, Neilly B, Miniati M, et al. Methodology for ventilation/perfusion SPECT. *Semin Nucl Med* 2010; 40: 415-25.

Bajc M, Jonson B. Ventilation/Perfusion SPECT for diagnosis of pulmonary embolism and other diseases. *Int J Mol Imaging* 2011.

Baloira Villar A, Ruiz Iturriaga LA. Tromboembolismo pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 31-7.

Barghouth G, Yersin B, Boubaker A, et al. Combination of clinical and V/Q scan assessment for the diagnosis of pulmonary embolism: a 2-year outcome prospective study. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1280–5.

Barrett BJ, Parfrey PS: Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006; 354: 379-86.

Beach RD, Pretorius PH, Boening G, et al. Feasibility of Stereo-Infrared Tracking to Monitor Patient Motion During Cardiac SPECT Imaging. *IEEE Trans Nucl Sci* 2004; 51: 2693-8.

Beadsmoore C, Cheow HK, Szczepura K, et al. Healthy passive cigarette smokers have increased pulmonary alveolar permeability. *Nucl Med Commun* 2007; 28: 75–7.

Becker DM, Philbrick JT, Bachhuber TL, et al. D-Dimer testing and acute venous thromboembolism: a shortcut to accurate diagnosis? *Arch Intern Med* 1996; 156: 939-946.

Bell WR, Simon TL, DeMets DL. The clinical features of submassive and massive pulmonary embolism. *Am J Med* 1977; 62: 355-60.

Bennett WD, Mitzner W. Use of aerosols to measure in vivo volume-dependent changes in lung air space dimensions. *J Appl Physiol* 1985; 59: 875–83.

Bettinardi V, Picchio M, Di Muzio N, et al. Detection and compensation of organ/lesion motion using 4D-PET/CT respiratory gated acquisition techniques. *Radiother Oncol* 2010; 96: 311-6.

Biello DR, Mattar AG, McKnight RC, et al. Ventilation-perfusion studies in suspected pulmonary embolism. *Am J Roentgenol* 1979; 133: 1033-7.

Biello DR. Radiological (scintigraphic) evaluation of patients with suspected pulmonary thromboembolism. *JAMA* 1987; 257: 3257-9.

- Bitarafan-Rajabi A, Rajabi H, Rastgou F, et al. Effect of respiratory motion on quantitative myocardial gated SPECT: a simulation study. *Ann Nucl Med*. 2009; 23: 587-93.
- Bondesson E, Bengtsson T, Nilsson LE, Wollmer P. Site of deposition and absorption of an inhaled hydrophilic solute. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 722–31.
- Boucher D, Hindo J, Averbek D. Increased repair of gamma-induced DNA double-strand breaks at lower dose-rate in CHO cells. *Can J Physiol Pharmacol* 2004; 82: 125-132.
- Bounameaux H, Cirafici P, de Moerloose P, et al. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. *Lancet* 1991; 337: 196-200.
- Bounameaux H, de Moerloose P, Perrier A, et al. D-Dimer testing in suspected venous thromboembolism: an update. *QJM* 1997; 90: 437-42.
- Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, et al: Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet* 2010; 375: 500-512, 2010
- Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, et al. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 13761-66.
- Brenner DJ. Extrapolating radiation-induced cancer risks from low doses to very low doses. *Health Phys* 2009; 97: 505-9.
- Briët E, van Beek EJ, Oudkerk M. Consensus diagnosis pulmonary embolism. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1993; 137: 255-9.
- British Thoracic Society, Standards of Care Committee. Suspected acute pulmonary embolism: a practical approach. *Thorax* 1997; 52: S1-S24.
- Bruyant PP, King MA, Pretorius PH. Correction of the respiratory motion of the heart by tracking of the center of mass of thresholded projections: a simulation study using the dynamic MCAT phantom. *IEEE Trans on Nucl Sci* 2002; 49: 2159-66.
- Bruyant PP. Analytic and iterative reconstruction algorithms in SPECT. *J Nucl Med* 2002; 43: 1343-58.
- Bruyant PP, Gennert MA, Speckert GC, et al. A Robust Visual Tracking System for Patient Motion Detection in SPECT: Hardware Solutions. *IEEE Trans Nucl Sci* 2005; 52: 1288–94.
- Budinger TF. Physical attributes of single photon tomography. *J Nucl Med* 1980; 21: 579-592.
- Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 401S-28S.
- Burch WM, Tetley IJ, Gras JL. Technetium-99m 'pseudogas' for diagnostic studies in the lung. *Clin Phys Physiol Meas* 1984; 5: 79–85.

- Burch WM, Sullivan PJ, Lomas FE, et al. Lung ventilation studies with technetium-99m Pseudogas. *J Nucl Med* 1986; 27: 842–6.
- Burkill GJ, Bell JR, Padley SP. Survey on the use of pulmonary scintigraphy, spiral CT and conventional pulmonary angiography for suspected pulmonary embolism in the British Isles. *Clin Radiol* 1999; 54: 807–10.
- Burton RT, Isaacs KK, Fleming JS, et al. Computer reconstruction of a human lung boundary model from magnetic resonance images. *Respir Care* 2004; 49: 180-5.
- Bush WH. Recognition and treatment of acute contrast reactions. *Appl Radiol* 38, 2009.
- Büther F, Dawood M, Stegger L, et al. List mode-driven cardiac and respiratory gating in PET. *J Nucl Med*. 2009; 50: 674-81.
- Büther F, Ernst I, Dawood M, et al. Detection of respiratory tumour motion using intrinsic list mode-driven gating in positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 2315-27.
- Buvat I, Benali H, Todd-Pokropek A, et al. Scatter correction in scintigraphy: the state of the art. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 675–94.
- Buzhan P, Dolgoshein B, Ilyin A, et al. Silicon Photomultiplier and its possible applications. *Nucl Instrum Methods* 2003; A504: 48-52.
- Cahill AG, Stout MJ, Macones GA, et al. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy using computed-tomographic angiography or ventilation-perfusion. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 124-9.
- Carchietti EC, Leonardi A, M: Adverse reactions to iodinated contrast Media: prevention, diagnosis and treatment. *Neuroradiol J* 2009; 33: 281-304.
- Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, et al. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ* 2005; 331: 77.
- Celler A, Dixon KL, Chang Z, et al. Problems created in attenuation-corrected SPECT images by artifacts in attenuation maps: a simulation study. *J Nucl Med* 2005; 46: 335–43.
- Chan WL, McLean R, Carolan MG. What happens after a lung scan? Management and outcome of patients in a regional hospital. *Australas Radiol* 2002; 46: 375-380.
- Chan WS, Ray JG, Murray S, et al. Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1170-5.
- Chang G, Chang T, Clark JW Jr, et al. Design and performance of a respiratory amplitude gating device for PET/CT imaging. *Med Phys* 2010; 37: 1408-12.

- Chen J, Lee RJ, Tsodikov A, et al. Does radiotherapy around the time of pregnancy for Hodgkin disease modify the risk of breast cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 1474-9.
- Chen J, Caputlu-Wilson SF, Shi H, et al. Automated quality control of emission-transmission misalignment for attenuation correction in myocardial perfusion imaging with SPECT-CT systems. *J Nucl Cardiol* 2006; 13: 43-9.
- Child JS, Wolfe JD, Tashkin D, et al. Fatal lung scan in a case of pulmonary hypertension due to obliterative pulmonary vascular disease. *Chest* 1975; 67: 308-10.
- Christiansen F, Andersson T, Rydman H, et al. Rater agreement at lung scintigraphy. *Acta Radiol* 1996; 37:754-8.
- Christiansen F, Nilsson T, Måre K, et al. Observer agreement and accuracy for lung scintigraphy: a comparison with pulmonary angiography. *Nucl Med Commun* 1997; 18: 112-7.
- Ciofetta G, Piepsz A, Roca I, et al. Guidelines for lung scintigraphy in children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1518–26.
- Coghe J, Votion D, Lekeux P. Comparison between radioactive aerosol, Technegas and krypton for ventilation imaging in healthy calves. *Vet J* 2000; 160: 25–32.
- Collart JP, Roelants V, Vanpee D, et al. Is a lung perfusion scan obtained by using single photon emission computed tomography able to improve the radionuclide diagnosis of pulmonary embolism? *Nucl Med Commun* 2002; 23: 1107-13.
- Confidence Interval Analysis [computer program]. Version 1. London, England: BMJ Publishing Group; 1989.
- Cook G, Clarke SE. An evaluation of Technegas as a ventilation agent compared with krypton-81m in the scintigraphic diagnosis of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med* 1992; 19: 770–4.
- Corbus HF, Seitz JP, Larson RK, et al: Diagnostic usefulness of lung SPET in pulmonary embolism: an outcome study. *Nucl Med Commun* 1997; 18: 897-906.
- Cosmi B, Nijkeuter M, Valentino M, Huisman MV, et al. Residual emboli on lung perfusion scan or multidetector computed tomography after a first episode of acute pulmonary embolism. *Intern Emerg Med* 2011 Apr 3 [Epub ahead of print].
- Crespo C. Tesis Doctoral: Procesamiento de imágenes en SPECT cerebral: cuantificación de estudios de neurotransmisión en el sistema dopaminérgico y registro de estudios de flujo en la epilepsia farmacorresistente. Universidad de Barcelona, 2008.
http://www.tesisenred.net/bitstream/handle/10803/1135/CCV_TESIS.pdf?sequence=1

Cross JJ, Kemp PM, Walsh CG, et al. A randomized trial of spiral CT and ventilation perfusion scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism. *Clin Radiol* 1998; 53: 177-82.

Curbelo P. Tromboembolismo pulmonar. *Arch Med Interna* 2009; 31: S10-S20.

Danielsson R, Baath M, Svensson L, et al. Imaging of regional lymph node metastases with ^{99m}Tc-depreotide in patients with lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 925-31.

Dardalhon M, Nohturfft A, Meniel V, et al: Repair of DNA doublestrand breaks induced in *Saccharomyces cerevisiae* using different gamma-ray dose-rates: a pulsed-field gel electrophoresis analysis. *Int J Radiat Biol* 1994; 65: 307-314.

Dawood M, Buther F, Jiang X, et al. Respiratory motion correction in 3-D PET data with advanced optical flow algorithms. *IEEE Trans Med Imaging*. 2008; 27: 1164-75.

De Groot MR, Van Marwijk Kooy M, Pouwels JG, et al. The use of a rapid D-dimer blood test in the diagnosis work-up for pulmonary embolism: a management study. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1588-92.

Dembinski J, Arpe V, Kroll M, et al: Thyroid function in very low birthweight infants after intravenous administration of the iodinated contrast medium iopromide. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2000; 82: F215-F217.

Dey J, King MA. Theoretical and Numerical Study of MLEM and OSEM Reconstruction Algorithms for Motion Correction in Emission Tomography. *IEEE Trans Nucl Sci* 2009; 56: 2739-49.

Dhermain F, Dardalhon M, Queinnec E, et al: Induction of doublestrand breaks in Chinese hamster ovary cells at two different dose rates of gamma-irradiation. *Mutat Res* 1995; 336: 161-167.

Dobbeleir A, Franken PR, Ham HR, et al. Performance of a single crystal digital gammacamera for first pass cardiac studies. *Nucl Med Commun* 1991; 12:27-34.

Dolovich MA. Influence of inspiratory flow rate, particle size, and airway caliber on aerosolized drug delivery to the lung. *Respir Care* 2000; 45: 597-608.

Doshi SK, Negus IS, Oduko JM: Foetal radiation dose from CT pulmonary angiography in late pregnancy: a phantom study. *Br J Radiol* 2008; 81: 653-658.

Dresler S, Stabler A, Schneider J, et al. Diagnostic approach in acute pulmonary embolism: perfusion scintigraphy versus spiral computed tomography. *Nucl Med Commun* 1995; 16: 1009-15.

Eberl S, Kanno I, Fulton RR, et al. Automated interstudy image registration technique for SPECT and PET. *J Nucl Med* 1996; 37: 137-45.

Ernst H, Iglauer E, Kronschwitz H, Spode E. Experimental animal studies of the therapy of lung tumors using radioactive goldcarbon suspension. *Strahlentherapie* 1958; 107: 382-90.

Esser PD. Improvements in SPECT technology for cerebral imaging. *Semin Nucl Med* 1985; 15: 335-46.

Fazel R, Krumholz HM, Wang Y, et al: Exposure to low-dose ionizing radiation from medical imaging procedures. *N Engl J Med* 2009; 361: 849-57.

Fazio F, Jones T. Assessment of regional ventilation by continuous inhalation of radioactive krypton-81m. *BMJ* 1975; 3: 673-6.

Fennerty T. Pulmonary embolism: hospitals should develop their own strategies for diagnosis and management. *BMJ* 1998; 317: 91-2.

Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, et al. The ECG in pulmonary embolism. Predictive value of negative T waves in precordial leads-80 case reports. *Chest* 1997; 111:537-43.

Ferrari M, Páez A, López Soto R, et al. Basic Physiopathological Patterns of Perfusion and Inhalation Pulmonary Scintigraphy. *Thorax* 1969; 24:695-702.

Fin L, Daouk J, Morvan J, et al. Initial clinical results for breath-hold CT-based processing of respiratory-gated PET acquisitions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1971-80.

Fiorini C, Perotti F. Small prototype of Anger camera with submillimeter position resolution. *Rev Sci Instrum* 2005; 76: 044303-308.

Fleming JS. Technique for the use of standard outlines for attenuation correction and quantification in SPECT. *Nucl Med Commun* 1990; 11: 685-96.

Fleming JS, Halson PM, Conway JH, et al. Three dimensional description of pulmonary deposition of inhaled aerosol using data from multimodality imaging. *J Nucl Med* 1996; 37: 873-7.

Fleming JS, Conway JH, Holgate ST, et al. Comparison of methods for deriving aerosol deposition by airway generation from three-dimensional radionuclide imaging. *J Aer Sci* 2000; 31: 1251-9.

Fleming JS, Conway JH, Bolt L, et al. Template matching in radionuclide imaging of the lung. In: *Proceedings of Medical Image Understanding and Analysis 2002*, University of Portsmouth, Portsmouth, UK. 2002; 85-88.

Fleming JS, Whalley DR, Skrypniuk JV, et al. UK audit of relative lung function measurement from planar radionuclide imaging. *Nucl Med Commun* 2004; 25:923-934

Fletcher R, Fletcher SW. *Clinical epidemiology: the essentials*. Third edition, Lippincott, Baltimore-Philadelphia, 1988.

Follett DH. Collimators for radio-isotope scanning. *Phys Med Biol* 1969; 14:667-8.

Freeman L. Don't bury the V/Q scan: It's as good as multidetector CT angiograms with a lot less radiation exposure. *J Nucl Med* 2008; 49: 5-7.

Freitas JE, Sarosi MG, Nagle CC, et al. Modified PLOPED criteria used in clinical practice. *J Nucl Med* 1995; 36: 1573-8.

Fukuchi K, Sago M, Nitta K, et al. Attenuation correction for cardiac dual-head γ camera coincidence imaging using segmented myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med* 2000; 41: 919-925.

Funk T, Després P, Barber WC, et al. A Multipinhole Small Animal SPECT System with Submillimeter Spatial Resolution. *Med Phys* 2006; 33: 1259-1268

Funk T, Kirch D, Koss J, et al. A Novel Approach to Multipinhole SPECT for Myocardial Perfusion Imaging. *J Nucl Med* 2006; 47: 595-602.

Ghanima W, Abdelnoor M, Holmen LO, et al. The association between the proximal extension of the clot and the severity of pulmonary embolism (PE): a proposal for a new radiological score for PE. *J Intern Med* 2007; 261: 74-81.

Ghaye B, Ghuyssen A, Bruyere PJ, et al. Can CT pulmonary angiography allow assessment of severity and prognosis in patients presenting with pulmonary embolism? What the radiologist needs to know. *RadioGraphics* 2006; 26: 23-40.

Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1368-9.

Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *Lancet* 2004; 363: 1295-305.

Goldman LW. Principles of CT and CT technology. *J Nucl Med Technol* 2007;35:115-128.

Goldman LW. Principles of CT: Multislice CT. *J Nucl Med Technol* 2008; 36:57-68.

Gotthardt M, Schipper M, Franzius C, et al. Follow-up of perfusion defects in pulmonary perfusion scanning after pulmonary embolism: are we too careless? *Nucl Med Commun* 2002; 23: 447-52.

Gottshalk A, Sostman HD, Coleman RE, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy in the PLOPED study. Part 2. Evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations. *J Nucl Med* 1993; 34: 1119-26.

Groth M, Henes FO, Müllerleile K, Adam G, Begemann PG, Regier M. Correlation of right ventricular dysfunction parameters and pulmonary vascular obstruction score in acute pulmonary embolism in a porcine model. *Emerg Radiol* 2010; 17:367-74.

Grotus N, Reader AJ, Stute S, et al. Fully 4D list-mode reconstruction applied to respiratory-gated PET scans. *Phys Med Biol* 2009; 54: 1705-21.

Gustafsson A, Bake B, Jacobsson L, et al. Evaluation of attenuation corrections using Monte Carlo simulated lung SPECT. *Phys Med Biol* 1998; 43: 2325-36.

Gustafsson A, Jacobsson L, Johansson A, et al. Evaluation of various attenuation corrections in lung SPECT in healthy subjects. *Nucl Med Commun* 2003; 24: 1087-95.

Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, et al: Detection of pulmonary embolism with combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography. *J Nucl Med* 2009; 50: 1987-92.

Hagen PJ, Hartmann IJ, Hoekstra OS, et al. How to use a gestalt interpretation for ventilation-perfusion lung scintigraphy. *J Nucl Med* 2002; 43: 1317-23.

Hagen PJ, Hartmann IJC, Hoekstra OS, et al. Comparison of observer variability and accuracy of different criteria for lung scan interpretation. *J Nucl Med* 2003; 44: 739-44.

Harris B, Bailey B, Miles S, et al. Objective analysis of tomographic ventilation-perfusion scintigraphy in pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1173-80.

Harris B, Bailey DL, Roach PJ, et al. A clinical comparison between traditional planar V/Q images and planar images generated from SPECT V/Q scintigraphy. *Nucl Med Commun* 2008; 29: 323-30.

Hartmann IJ, Hagen PJ, Melissant CF, et al. Diagnosing acute pulmonary embolism: effect of chronic obstructive pulmonary disease on the performance of D-dimer testing, ventilation-perfusion scintigraphy, spiral computed tomographic angiography, and conventional angiography. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2232-7.

Hartmann IJ, Hagen PJ, Stokkel MP, et al. Technegas versus (81m) Kr ventilation-perfusion scintigraphy: a comparative study in patients with suspected acute pulmonary embolism. *J Nucl Med* 2001; 42: 393-400.

He B, Wahl RL, Du Y, et al. Comparison of residence time estimation methods for radioimmunotherapy dosimetry and treatment planning - Monte Carlo simulation studies. *IEEE Trans Med Imaging* 2008; 27: 521-30.

Heck LL, Duley JW Jr. Statistical considerations in lung imaging with 99mTc albumin particles. *Radiology* 1974; 113: 675-9.

Henkin RE, Bova D, Dillehay GL, et al. *Nuclear Medicine*. Mosby St. Louis, MO 1996.

Hoffman DA, Lonstein JE, Morin MM, et al: Breast cancer in women with scoliosis exposed to multiple diagnostic x rays. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1307-12.

Holst H, Aström K, Järund A, et al. Automated interpretation of ventilation – perfusion lung scintigrams for the diagnosis of pulmonary embolism using artificial neural networks. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 400-6.

- Holst H, Mare K, Järund A, et al. Na independent evaluation of a new method for automated interpretation of lung scintigrams using artificial neural networks. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 33-38.
- Howarth DM, Booker JA, Voutnis DD. Diagnosis of pulmonary embolus using ventilation/perfusion lung scintigraphy: more than 0.5 segment of ventilation/perfusion mismatch is sufficient. *Intern Med J* 2006; 36: 281-8.
- Hudson H, Larkin R. Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE Trans Med Imaging*. 1994; 13: 594–600
- Hull R, Hirsh J, Carter CJ, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983; 98: 891-9.
- Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Diagnostic value of ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1985; 88: 819-28.
- Hull R, Raskob GE, Coates G, et al. Clinical validity of normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1990; 97: 23-6.
- Hull RD, Raskob GE, Ginsberg JS, et al. A noninvasive strategy for the treatment of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1994; 154: 289-97.
- Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, et al. The low-probability lung scan. A need for change in nomenclature. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1845-51.
- Hurwitz LM, Yoshizumi T, Reiman RE, et al: Radiation dose to the fetus from body MDCT during early gestation. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 871-6.
- Hurwitz LM, Yoshizumi TT, Reiman RE, et al: Radiation dose to the female breast from 16-MDCT body protocols. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 1718-22.
- Hurwitz LM, Reiman RE, Yoshizumi TT, et al. Radiation dose from contemporary cardiothoracic multidetector CT protocols with an anthropomorphic female phantom: implications for cancer induction. *Radiology* 2007; 245: 742-50.
- Hurwitz LM, Yoshizumi TT, Goodman PC, et al: Radiation dose savings for adult pulmonary embolus 64-MDCT using bismuth breast shields, lower peak kilovoltage, and automatic tube current modulation. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 244-53.
- Hutton BF, Hudson HM, Beekman FJ. A clinical perspective of accelerated statistical reconstruction. *Eur J Nucl Med* 1997; 24, 797-808.
- Hutton BF and Baccarne V. Efficient scatter modeling for incorporation in maximum likelihood reconstruction. *Eur J Nucl Med* 1999; 25: 1658-65.
- Hutton BF, Braun M, Thurfjell L, et al. Image registration: an essential tool for nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 559–77.

Hutton BF. An Introduction to Iterative Reconstruction. *Alasbimn Journal* 5(18): October 2002. Article N° AJ18-6.

Hutton BF. Correction for Attenuation and Scatter in SPECT. *Alasbimn Journal* 5(18): October 2002. Article N° AJ18-5.

Hutton BF, Braun M. Software for image registration: algorithms, accuracy, efficacy. *Semin Nucl Med* 2003; 33: 180-92.

Hutton BF, Nuyts J, Zaidi H. Iterative reconstruction methods In: *Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging*. Springer, New York, 2006.

Hutton BF, Buvat I, Beekman FJ. Review and current status of SPECT scatter correction. *Phys Med Biol* 2011; 56: R85-R112.

ICRP: Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Publication A report of a Task Group of Committee 2 of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP* 18:1-377, 1987.

ICRP Publication 53: Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. *Annals of the ICRP Volume* 18/1-4, 1988.

ICRP Publication. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. *Ann ICRP* 1998; 28: 1-123.

ICRP: Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals (Addendum 2 to ICRP publication 53) ICRP Publication 80. *Ann ICRP* 28:1-126, 1998.

ICRP: Pregnancy and the medical radiation. ICRP Publication 84. *Ann ICRP* 30:1-39, 2000.

ICRP: Annex A: Epidemiologic studies of Radiation and Cancer, 2006.
http://www.icrp.org/docs/ICRP_Recs_02_276_06_web_cons_5_June.pdf.

ICRP: The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Ann ICRP* 37:1-332, 2007.

Itti E, Fauroux B, Pigeot J, et al. Quantitative lung perfusion scan as a predictor of aerosol distribution heterogeneity and disease severity in children with cystic fibrosis. *Nucl Med Commun* 2004; 25: 563-9.

Jaeschke R. Guías para usuarios de la literatura médica. *JAMA* 1994; 271: 703-7.

James AH: Pregnancy-associated thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009; 277-85.

James JM, Lloyd JJ, Leahy BC, et al. ⁹⁹Tcm-Technegas and krypton-81m ventilation scintigraphy: a comparison in known respiratory disease. *Br J Radiol* 1992; 65: 1075–82.

Jaques PA, Kim CS. Measurement of total lung deposition of inhaled ultrafine particles in healthy men and women. *Inhal Toxicol* 2000; 12: 715–31.

- Jogui J, Jonson B, Ekberg M, et al. Ventilation–Perfusion SPECT with ^{99m}Tc-DTPA versus Technegas: a head-to-head study in obstructive and nonobstructive disease. *J Nucl Med* 2010; 51: 735–741
- Kabrhel C, Camargo CA Jr, Goldhaber SZ. Clinical gestalt and the diagnosis of pulmonary embolism: does experience matter? *Chest* 2005; 127: 1627-30.
- Kabrhel C, Camargo Jr CA, Goldhaber SZ. Clinical Gestalt and the diagnosis of pulmonary embolism. Does Experience Matter? *Chest* 2005; 127; 1627-30.
- Kacperski K, Núñez M, Hutton BF. Data-driven estimation of the attenuation coefficient in lung for attenuation correction of ventilation/perfusion SPECT scans. *Nucl Med Commun* 2006; 27: 303-5.
- Kashiwagi T, Yutani K, Fukuchi M, et al. Correction of nonuniform attenuation and image fusion in SPECT imaging by means of separate x-ray CT. *Ann Nucl Med* 2002; 16: 255–61.
- Kawakami K, Iwamura A, Goto E, et al. Kinetics and clinical application of ^{99m}Tc-technegas. *Kaku Igaku* 1990; 27: 725–33.
- Kellerer AM, Ruhm W, Walsh L. Indications of the neutron effect contribution in the solid cancer data of the A-bomb survivors. *Health Phys* 2006; 90: 554-64.
- Kelley M, Carson JL, Palevsky HI, et al. Diagnosing pulmonary embolism: New facts and strategies. *Ann Intern Med* 1991; 114: 300-6.
- Kesner AL, Kuntner C. A new fast and fully automated software based algorithm for extracting respiratory signal from raw PET data and its comparison to other methods. *Med Phys* 2010; 37: 5550-9.
- Kipper MS, Moser KM, Kortman KE, et al. Long term follow up patients with suspected pulmonary embolism and a normal lung scan. *Chest* 1982; 82: 411-5.
- Kiuru A, Svedstrom E, Korvenranta H. Information compresión in dynamic radiological studies. *Comput Methods Programs Biomed* 1992; 37: 299-304.
- Kline JA, Courtney DM, Beam DM, et al: Incidence and predictors of repeated computed tomographic pulmonary angiography in emergency department patients. *Ann Emerg Med* 2009; 54: 41-48.
- Knipping HW, Bolt W, Venrath H, et al. A new method of heart and lung function testing, the regional functional analysis in the lung and heart clinic by the radioactive noble gas xenon 133 (isotope thoracography). *Dtsch Med Wochenschr* 1955; 80: 1146-7.
- Koral KF. Monte Carlo in SPECT scatter correction. In: Ljungberg M, Strand S-E, King MA, eds. *Monte Carlo calculations in nuclear medicine: applications in diagnostic imaging*. Bristol: Institute of Physics Publishing, 1998: 165-81

- Kovalski G, Israel O, Keidar Z, Frenkel A, Sachs J, Azhari H. Correction of heart motion due to respiration in clinical myocardial perfusion SPECT scans using respiratory gating. *J Nucl Med* 2007; 48: 630-6.
- Kruij MJ, Leclercq MG, van der Heul C, et al. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med* 2003; 138: 941-51.
- Kuiper JW, Geleijns J, Matheijssen NA, Teeuwisse W, Pattynama PM. Radiation exposure of multi-row detector spiral computed tomography of the pulmonary arteries: comparison with digital subtraction pulmonary angiography. *Eur Radiol* 2003; 13: 1496-500.
- Land CE, Tokunaga M, Tokuoka S, et al: Early-onset breast cancer in A-bomb survivors. *Lancet* 1993; 342: 237.
- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977; 33: 159-74.
- Larson RK, Stobbe BE, Woolen W, et al. Diagnostic usefulness of lung SPECT in pulmonary thromboembolism: an outcome study. *Nucl Med Comm* 1997; 18: 897-906.
- Larsson A, Johansson L, Sundström T, et al. A method for attenuation and scatter correction of brain SPECT based on computed tomography images. *Nucl Med Commun* 2003; 24: 411–20.
- Lau YH, Braun M, Hutton BF. Non-rigid image registration using a median-filtered coarse-to-fine displacement field and a symmetric correlation ratio. *Phys Med Biol* 2001; 46: 1297-319.
- Leblanc M, Leveillé F, Turcotte E: Prospective evaluation of the negative predictive value of V/Q SPECT using 99mTc-technegas. *Nucl Med Commun* 2007; 28: 667-72.
- Lee KH, Liu HT, Chen DC, et al. Volume calculation by means of SPECT: analysis of imaging acquisition and processing factors. *Radiology* 1988; 167: 259-62.
- Lee KH. Single-Photon Emission Computed Tomography. En: Lee KH (ed). *Computers in nuclear medicine: A practical approach*. New York: The Society of Nuclear Medicine, 1991.
- Lemb M, Oei TH, Eifert H, et al. Technegas: a study of particle structure, size and distribution. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 576–9.
- Lemb M, Pohlabein H. Pulmonary thromboembolism: a retrospective study on the examination of 991 patients by ventilation/perfusion SPECT using Technegas. *Nuklearmedizin* 2001; 40: 179-86.
- Levine M, Raskob G, Landefeld S, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001; 119: 108s-21s.
- Li TR, Tian JH, Wang H, et al. Pitfalls in positron emission tomography/computed tomography imaging: causes and their classifications. *Chin Med Sci J*. 2009; 24: 12-9.

Links JM. Scattered Photons as “Good Counts Gone Bad:” Are They Reformable or Should They Be Permanently Removed from Society? *J Nucl Med* 1995; 36:130-132.

Litmanovich D, Boieselle PM, Bankier AA, et al: Dose reduction in computed tomographic angiography of pregnant patients with suspected acute pulmonary embolism. *J Comput Assist Tomogr* 2009; 33: 961-966.

Little MP: Risks associated with ionizing radiation. *Br Med Bull* 2003; 68: 259-275.

Liu P, Meneveau N, Schiele F, Bassan JP. Predictors of long-term clinical outcome of patients with acute massive pulmonary embolism after thrombolytic therapy. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116: 503-9.

Liu C, Pierce LA, Alessio AM, et al. The impact of respiratory motion on tumor quantification and delineation in static PET/CT imaging. *Phys Med Biol* 2009; 54: 7345-62.

Ljungberg M. Introduction to the Monte Carlo method. In: Ljungberg M, Strand S-E, King MA, eds. *Monte Carlo Calculations in Nuclear Medicine: Applications in Diagnostic Imaging* Bristol, U.K.: Institute of Physics Publishing; 1998:1–12

López Herraiz J. Técnicas avanzadas de reconstrucción de imagen nuclear PET, X-CT y SPECT. Máster de Física Biomédica, Universidad Complutense de Madrid. Madrid, 2008.

López I, Pita S. Medidas de concordancia: el índice de Kappa. *Cad Aten Primaria* 1999; 6: 169-71.

Lorut C, Ghossains M, Horellou MH, et al. A noninvasive diagnostic strategy including spiral computed tomography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J respir Crit Care Med* 2000; 162:1413-8.

Madsen MT, Kirchner PT, Edlin JP, et al. An emission-based technique for obtaining attenuation correction data for myocardial SPECT studies. *Nucl Med Commun* 1993; 14: 689-95.

Magnant J, Vecellio L, de Monte M, et al. Comparative analysis of different scintigraphic approaches to assess pulmonary ventilation. *J Aerosol Med.* 2006; 19: 148–159.

Magnussen JS, Chicco P, Palmer AW, et al. Enhanced accuracy and reproducibility in reporting of lung scintigrams by a segmental reference chart. *J Nucl Med* 1998; 39: 1095-1099.

Magnussen JS, Chicco P, Palmer AW, et al. Single-photon emission tomography of a computerised model of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 1430-8.

Magnussen JS, Chicco P, Palmer AW, et al. Creation of a three-dimensional model of human segmental lung anatomy. *Am J Roentgenol* 2000; 174: 1333-6.

Mallol J. Radiofarmacia: Trazadores radioactivos de uso clínico. McGraw-Hill, Interamericana de España, 1989.

- Maor D, Berlad G, Chrem Y, et al. Based energy factors for Compton free imaging (CFI). *J Nucl Med* 1991; 32: 1000.
- Martel AL, Tindale W. A comparative study of the effect of Tc-99m Technegas and Tc-99m DTPA aerosol on image appearance and lung scan reporting. *Eur J Nucl Med* 1994; 21:731-6.
- Masottia L, Mannuccia A, Antonelli F, et al. The risk-based treatment of acute pulmonary embolism. *J Clin Med Res* 2009; 1: 1-7.
- Mayo JR, Remy-Jardin M, Muller NL et al. Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology* 1997; 205: 447-52.
- McCullough CH, Schueler BA, Atwell TD, et al: Radiation exposure and pregnancy: when should we be concerned? *RadioGraphics* 2007; 27: 909-917.
- McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, et al: Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103: 368-75.
- McCullough PA, Adam A, Becker CR, et al: Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006; 98: 5K-13K.
- McLean RG, Carolan M, Bui C, et al. Comparison of new clinical and scintigraphic algorithms for the diagnosis of pulmonary embolism. *Br J Radiol* 2004; 77: 372-6.
- McNamara JE, Bruyant P, Johnson K, et al. An Assessment of a Low-Cost Visual Tracking System (VTS) to Detect and Compensate for Patient Motion during SPECT. *IEEE Trans Nucl Sci* 2008; 55: 992-8.
- McNamara JE, Pretorius PH, Johnson K, et al. A flexible multicamera visual-tracking system for detecting and correcting motion-induced artifacts in cardiac SPECT slices. *Med Phys* 2009; 36: 1913-23.
- McNeil BJ, Holman BL, Adelstein SJ. The scintigraphic definition of pulmonary embolism. *JAMA* 1974; 227: 753-6.
- Meignan M. Invited commentary: Lung Ventilation/Perfusion SPECT: The right technique for hard times. *J Nucl Med* 2002; 43: 648-51.
- Meikle SR, Hutton BF, Bailey DL. A transmission-dependent method for scatter correction in SPECT. *J Nucl Med* 1994; 35: 360–7.
- Menéndez R, Nauffal D, Cremades MJ. Prognostic factors in restoration of pulmonary flow after submassive pulmonary embolism: a multiple regression analysis. *Eur Respir J* 1998; 11: 560-4.
- Merlano S, Rodríguez E, Murgueito R. Is it time to restate the lung scan diagnostic criteria? *Alasbimn Journal* 4(14): January 2002.
<http://www.alasbimnjournal.cl/revistas/14/merlanoeng.html>

Mettler FA Jr, Thomadsen BR, Bhargavan M, et al. Medical radiation exposure in the U.S. in 2006: preliminary results. *Health Phys* 2008; 95: 502-507.

Michel BC, Kuijter PM, McDonnell J, et al. The role of a decision rule in symptomatic pulmonary embolism patients with a non-high probability ventilation-perfusion scan. *Thromb Haemost* 1997; 78: 794-8.

Miniati M, Pistolesi M, Marini C, et al: Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute pulmonary embolism diagnosis (Pisa-PED). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1387-93.

Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J* 1999; 13: 1365-70.

Miron SD, Wiesen EJ, Feiglin DH, et al. Generation of parametric images during routine Tc-99m PYP inhalation/Tc-99m MAA perfusion lung scintigraphy. Technical note. *Clin Nucl Med* 1991; 16: 501-5.

Monville M and O'Connor M K. Optimization of acquisition and processing parameters in the Compton-free imaging (CFI) scatter correction technique. *J. Nucl. Med.* 1997; 38: 67P.

Msaki P, Bentourkin M, Lecomte R. Scatter Degradation and Correction Models for High-Resolution PET. *J Nucl Med* 1996; 37: 2047-49.

Mut F, Glickman S, Marciano D, Hawkins RA. Optimum processing protocols for volume determination of the liver and spleen from SPECT imaging with technetium-99m sulfur colloid. *J Nucl Med* 1988; 29: 1768-75.

Nagarkar VV, Shestakova I, Gaysinskiy V, et al. A CCD-based detector for SPECT. *IEEE Trans Nucl Sci* 2006; 53: 54-58.

Newman SP, Agnew JE, Pavia D, Clarke SW. Inhaled aerosols: lung deposition and clinical applications. *Clin Phys Physiol Meas* 1982; 3:1-20.

Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest* 2006; 129: 192-7.

Norberg P, Bake B, Jacobsson L, et al. Evaluation of reconstruction techniques for lung single photon emission tomography: a Monte Carlo study. *Nucl Med Commun* 2007; 28: 929-36.

Núñez M, Vila R, Alonso O, et al. Scatter correction in scintimammography with 99mTc MIBI: preliminary results using phantom and clinical studies. *World J Nucl Med* 2002; 1: 55-60.

Núñez M, Beretta M, Alvarez B, et al. Optimización de los parámetros de adquisición en estudios pulmonares de ventilación y perfusión con SPECT. *Alasbimn Journal* 8: January 2006.

- Núñez M, Beretta M, Mut F. Optimization of acquisition parameters for fast lung ventilation and perfusion SPECT studies. *J Nucl Med* 2006; 47: 530P.
- Núñez M, Kacperski K, Hutton BF. Quantitative lung SPECT without transmission acquisition: potential applications in 3D patient-specific dosimetry and in evaluation of treatment response. *Proceedings Series, International Conference on Quality Assurance and New Techniques in Radiation Medicine*. IAEA, Vienna, 2006; 58.
- Núñez M, Hutton BF. Assessment of ventilation/perfusion mismatch through reprojection of attenuation-corrected SPECT data. *J Nucl Med* 2007; 48: 450P.
- Núñez M, Mut F, Beretta M, et al. Generation of “planar” lung images from reprojected ventilation and perfusion SPECT data: comparison with conventional images. *J Nucl Med* 2007; 48: 450P.
- Núñez M, Mut F, Beretta M, et al. Generación de imágenes planares a partir del estudio de SPECT pulmonar de ventilación y perfusión. *Alasbimn Journal* 10 (40): April 2008. Article N° AJ40-3. <http://www.alasbimnjournal.cl/>
- Núñez M, Prakash V, Vila R, et al. Attenuation correction for lung SPECT: evidence of need and validation of an attenuation map derived from emission data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 1076-89
- O’Callaghan C, Barry PW. The science of nebulised drug delivery. *Thorax* 1997; 52: S31–44.
- Oberdorster G. Pulmonary effects of inhaled ultrafine particles. *Int Arch Occup Environ Health* 2001; 74: 1-8.
- Ohyanagi M, Yasutomi N, Mitani Y, et al: [Fatal lung perfusion scan with ^{99m}Tc-macroaggregated albumin in a case of massive pulmonary embolism (author’s transl)]. *Kaku Igaku* 1979; 16: 927-931.
- Olin JW. Pulmonary embolism. *Rev Cardiovasc Med* 2002; 3: S68-75.
- Olsson CG, Bitzén U, Olsson B, et al. Outpatient tinzaparin therapy in pulmonary embolism quantified with ventilation/perfusion scintigraphy. *Medical Science Monitor* 2006; 12: PI9–PI13.
- Ortuño Fisac JE, Guerra Gutiérrez P, Rubio Guivernau JL, et al. Reconstrucción iterativa OSEM-3D para cámara TEP de alta resolución mediante matriz de sistema precalculada. *XXIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*. Zaragoza 2005.
- Oudkerk M, van Beek EJ, van Putten WL, et al. Cost-effectiveness analysis of various strategies in the diagnosis management of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1993; 53: 947-54.
- Páez A, Ferrari M, Touya JJ, et al. The Value of Aerosols in Pulmonary Scintigraphy. *The First International Congress on Aerosols in Medicine*, Vienna, Austria, Sept. 19-21, 1973, pp. 127-31.

Pahade JK, Litmanovich D, Pedrosa I, et al: Quality initiatives: imaging pregnant patients with suspected pulmonary embolism: what the radiologist needs to know. *RadioGraphics* 2009; 29: 639-54.

Palmer J, Bitzen U, Jonson B, et al. Comprehensive ventilation/perfusion SPECT. *J Nucl Med* 2001; 42: 1288–94.

Pan TS, King M, Vries DJ, Ljungberg M. Segmentation of the body and lungs from Compton scatter and photopeak window data in SPECT: a Monte-Carlo investigation. *IEEE Trans Med Imaging*, 1996; 15: 13-24.

Pan TS, King MA, Luo DS, Dahlberg ST, Villegas BJ. Estimation of attenuation maps from scatter and photopeak window single photon-emission computed tomographic images of technetium 99m-labeled sestamibi. *J Nucl Cardiol* 1997; (1 Pt 1): 42-51.

Pani R, Pergola A, Pellegrini R, Soluri A, De Vincentis G, Filippi S, Di Domenico G, Del Guerra A, Scopinaro F. New generation position-sensitive PMT for nuclear medicine imaging. *Nucl Instrum Methods* 1997; 392: 319-23.

Parker MS, Hui FK, Camacho MA, et al: Female breast radiation exposure during CT pulmonary angiography. *Am J Roentgenol* 2005; 185: 1228-33.

Parker JA, Drum DE, Feldstein ML, Goldhaber SZ. Lung scan evaluation of thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *J Nucl Med* 1995; 36: 364-8.

Peltier P, De Faucal P, Chetanneau A, et al. Comparison of technetium-99m aerosol and krypton-81m in ventilation studies for the diagnosis of pulmonary embolism. *Nucl Med Commun* 1990; 11: 631–8.

Perrier A, Bounameaux H, Morabia A, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by a decision analysis–based strategy including clinical probability, D-dimer levels, and ultrasonography: a management study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 531-36.

Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, et al. Noninvasive diagnosis of venous thromboembolism. *Lancet* 1999; 353: 190-5.

Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: Is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med* 2000; 160: 512-6.

Petersson J, Sánchez-Crespo A, Rohdin M, et al. Physiological evaluation of a new quantitative SPECT method measuring regional ventilation and perfusion. *J Appl Physiol* 2003; 96: 1127-36.

Petersson J, Sánchez-Crespo A, Rodhin M, et al. Physiological evaluation of a new quantitative SPECT method measuring regional ventilation and perfusion. *J Appl Physiol* 2004; 96: 1127-36.

- Pham DL, Xu C, Prince JL. Current methods in medical image segmentation. *Annu Rev Biomed Eng.* 2000; 2: 315-37.
- Pierce DA, Preston DL: Radiation-related cancer risks at low doses among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 2000; 154: 178-186.
- Pistolesi M, Miniati M. Imaging techniques in treatment algorithms of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2002; 19: 28S-39S.
- Poulose KP, Reba RC, Gilday DL, et al. Diagnosis of pulmonary embolism: a correlative study of the clinical, scan, and angiographic findings. *BMJ* 1970; 3: 67-71.
- Press WH, Teukolsky SA, Vetterling WT, Flannery BP. *Numerical Recipes in C*, Cambridge University Press, 1992.
- Preston DL, Ron E, Tokuoka S, et al: Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-98. *Radiat Res* 2007; 168: 1-64.
- Puchal R. Reconstrucción tomográfica por métodos iterativos. *Rev Esp Med Nucl.* 2008; 27(6): 460-7.
- Qanadli SD, Hajjam ME, Mesurolle B, et al: Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology* 2000; 217: 447-455.
- Ransohoff DF, Feinstein AR. Problems of spectrum and bias in evaluating the efficacy of diagnostic tests. *N Engl J Med* 1978; 299: 926-30.
- Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensitivity and specificity of helicoidal computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: A systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132: 227-32.
- Rathbun SW, Whitsett TL, Vesely SK, Raskob GE. Clinical utility of D-dimer in patients with suspected pulmonary embolism and nondiagnostic lung scans or negative CT findings. *Chest* 2004; 125: 851-855.
- Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W et al. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: A comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J Nucl Med* 2004; 45: 1501-8.
- Reinartz P, Kaiser HJ, Wildberger JE, et al. SPECT imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: automated detection of match and mismatch defects by means of image-processing techniques. *J Nucl Med* 2006; 47: 968-73.
- Resten A, Mausoleo F, Valero M, et al: Comparison of doses for pulmonary embolism detection with helical CT and pulmonary angiography. *Eur Radiol* 2003; 13: 1515-21.
- Riegel AC, Bucci MK, Mawlawi OR, et al. Target definition of moving lung tumors in positron emission tomography: correlation of optimal activity concentration thresholds

with object size, motion extent, and source-to-background ratio. *Med Phys* 2010;37:1742-52.

Rinderknecht J, Shapiro L, Krauthammer M, et al. Accelerated clearance of small solutes from the lungs in interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 105–17.

Roach PJ, Bailey DL, Harris BE. Enhancing lung scintigraphy with single-photon emission computed tomography. *Semin Nucl Med* 2008; 38: 441-9.

Roach PJ, Bailey DL, Schembri GP. Reinventing ventilation/perfusion lung scanning with SPECT. *Nucl Med Commun* 2008; 29: 1023-5.

Roach PJ, Thomas P, Bajc M, Jonson B. Merits of V/Q SPECT scintigraphy compared with CTPA in imaging of pulmonary embolism. *J Nucl Med* 2008; 49: 167-8.

Roach PJ, Bailey DL, Schembri GP, et al. Transition from planar to SPECT V/Q scintigraphy: rationale, practicalities, and challenges. *Semin Nucl Med* 2010; 40: 397-407.

Roach PJ, Gradinscak DJ, Schembri GP, et al. SPECT/CT in V/Q scanning. *Semin Nucl Med* 2010; 40: 455-66.

Ron E, Modan B, Preston D, et al: Thyroid neoplasia following lowdose radiation in childhood. *Radiat Res* 1989; 120: 516-31.

Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al: Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995; 141: 259-77.

Rouvière H, Delmas A, Delmas V. Anatomía humana: descriptiva, topográfica y funcional. Elsevier España, 2005.

Roy PM, Colombet I, Durieux P, et al. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ* 2005; 331:259.

Russell JR, Stabin MG, Sparks RB, et al: Radiation absorbed dose to the embryo/fetus from radiopharmaceuticals. *Health Phys* 1997; 73: 756-69.

Ryu JH, Swensen SJ, Olson EJ, et al: Diagnosis of pulmonary embolism with use of computed tomographic angiography. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 59-65.

Sackett D. Evidence Based Medicine. How to teach EBM. Second edition, Churchill Livingston, 2000.

Sampson CB: Adverse reactions and drug interactions with radiopharmaceuticals. *Drug Saf* 1993; 8: 280-94.

Sánchez-Crespo A, Petersson J, Nyren S, et al. A novel quantitative dual-isotope method for simultaneous ventilation and perfusion lung SPET. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: 863-75.

Schembri GP, Miller AE, Smart R. Radiation dosimetry and safety issues in the investigation of pulmonary embolism. *Semin Nucl Med* 2010; 40:442-54.

Schoepf UJ, Costello P: Angiography for diagnosis of pulmonary embolism: state of the Art. *Radiology* 2004; 230: 329-37.

Schümichen C, Krause T, Reinartz P. Leitlinie für die Lungenzintigraphie (Version 2). In: Eckardt J, Geworski L, Lerch H, Reiners C, Schober O: Empfehlungen zur Qualitätskontrolle in der Nuklearmedizin. Schattauer Stuttgart, 2009, 71–82.

Schuster DM, Alazraki N. Gallium and other agents in diseases of the lung. *Semin Nucl Med* 2002; 32: 193-211.

Segars WP, Lalush DS, Tsui BMW. A realistic spline-based dynamic heart phantom. *IEEE Trans Nucl Sci* 1999; 46: 503-6,

Segars WP. Development of a new dynamic NURBS-based cardiac torso (NCAT) phantom, PhD dissertation, The University of North Carolina, May 2001.

Segars WP, Lalush DS, Tsui BMW. Modeling respiratory mechanics in the MCAT and spline-based MCAT phantoms. *IEEE Trans Nucl Sci* 2001; 48: 89-97.

Segars WP, Mok SP, Tsui BM. Investigation of Respiratory Gating in Quantitative Myocardial SPECT. *IEEE Trans Nucl Sci* 2009; 56: 91-96.

Senden TJ, Moock KH, Fitzgerald JF, et al. The physical and chemical nature of Technegas. *J Nucl Med* 1997; 38: 1327-33.

Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 2000; 48: 23-33.

Sorenson JA, Phelps ME (eds). *Physics in Nuclear Medicine* (2nd edition). Orlando: Grune & Stratton, 1987.

Sostman D, Gottschalk A. A prospective validation of stripe sign in ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology* 1992; 184: 455-9.

Sostman HD, Coleman RE, DeLong DM, et al. Evaluation of revised criteria for ventilation-perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. *Radiology* 1994; 193: 103-107.

Spevack DM, Noz ME, Maguire GQ. Feasibility of quantification of unreconstructed SPECT projections views using the opposing view method. *Med Imag* 1996; 2708: 734-41.

Stabin MG, Gelfand MJ: Dosimetry of pediatric nuclear medicine procedures. *Q J Nucl Med* 1998; 42: 93-112.

Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100: 598-603.

- Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85: 462-8.
- Stein PD, Kayali F, Olson RE. Trends in the use of diagnostic imaging in patients hospitalized with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2004; 15:1316-7.
- Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317-27.
- Stein PD, Matta F. Acute Pulmonary Embolism. *Curr Probl Cardiol* 2010; 35:314-76.
- Stone E, Roach P, Bernard E, et al. Use of computed tomography pulmonary angiography in the diagnosis of pulmonary embolism in patients with an intermediate probability ventilation-perfusion scan. *Intern Med J* 2003; 33: 74-8.
- Strashun AM: A reduced role of V/Q scintigraphy in the diagnosis of acute pulmonary embolism. *J Nucl Med* 2007; 48: 1405-7.
- Suit H, Goldberg S, Niemierko A, et al: Secondary carcinogenesis in patients treated with radiation: a review of data on radiation-induced cancers in human, non-human primate, canine and rodent subjects. *Radiat Res* 2007; 167: 12-42.
- Sullivan DC, Coleman RE, Mills SR, et al. Lung scan interpretation: effect of different observers and different criteria. *Radiology* 1983; 149: 803-7.
- Taplin GV, Johnson DE, Dore EK, Kaplan HS. Suspensions of radioalbumin aggregates for photoscanning the liver, spleen, lung and other organs. *J Nucl Med* 1964; 5: 259-75.
- Tapson VF. Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2008; 358:1037-52.
- The PIOPED investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753–9.
- Thurfjell L, Lau YH, Andersson JL, et al. Improved efficiency for MRI-SPET registration based on mutual information. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 847-56.
- Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med.* 2006; 144: 390–6.
- Todd K. Moon. The expectation-maximization Algorithm. *IEEE Signal Processing Magazine.* 2006; 47-60.
- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task force report. *Eur Heart J* 2008; 29: 2276-315.
- Torbicki A. Enfermedad tromboembólica pulmonar. Manejo clínico de la enfermedad aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63: 832-49.

- Touya JJ, Corbus HF, Savala KM, Habibe MN. Single Photon Emission Computed Tomography in the diagnosis of pulmonary thromboembolism. *Sem Nucl Med* 1986; 16:306-36.
- Touya JJ, Corbus HF, Merrill DL, et al. Lung SPECT in the diagnosis of the pulmonary thromboembolism. En: *SPECT Imaging in Nuclear Medicine*. Handmaker H, Bunker SR (eds). Andover Medical Publisher Inc. Philadelphia, 1992.
- Tsui BMW, Beck RN, Doi K, Metz CE. Analysis of recorded image noise in nuclear medicine. *Phys Med Biol* 1981; 26: 883-902.
- Tubiana M. Dose-effect relationship and estimation of the carcinogenic effects of low doses of ionizing radiation: the joint report of the Academie des sciences (Paris) and of the Academie Nationale de Medecine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 317-19.
- Tubiana M, Feinendegen LE, Yang C, et al. The linear no-threshold relationship is inconsistent with radiation biologic and experimental data. *Radiology* 2009; 251: 13-22.
- Turkstra F, Kuijter PMM, van Beek EJR, et al. Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1997; 126: 775-81.
- U-King-Im JM, Freeman SJ, Boylan T, et al: Quality of CT pulmonary angiography for suspected pulmonary embolus in pregnancy. *Eur Radiol* 2008; 18: 2709-15.
- UNSCEAR: Sources and effects of ionizing radiation: Annex G: Biological effects at low radiation doses, 2000. <http://www.unscear.org/docs/reports/annexg.pdf>.
- UNSCEAR: Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation to the General assembly: A/63/46, 2008. http://www.unscear.org/unscear/en/publications/2008_1.html.
- US National Academy of Sciences, National Research Council, Committee to Assess Health Risks: From exposure to low levels of ionizing radiation, in *Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2*. Washington, DC, National Academies Press, 2006.
- Van Beek EJ, Kuyper PM, Schenk BE. A normal perfusion lung scan in patients with clinically suspected pulmonary embolism. Frequency and clinical validity. *Chest* 1995; 108: 170-3.
- Van Rossum AB, Pattynama PM, Tjin A, et al. Spiral CT appearance of resolving clots at 6 week follow-up after acute pulmonary embolism. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22: 413-7.
- Van Strijen MJ, De Monye W, Kief GJ, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT as a second procedure following scintigraphy. *Eur Radiol* 2003; 13: 1501-7.
- Vandervoort E, Celler A, Harrop R. Implementation of an iterative scatter correction, the influence of attenuation map quality and their effect on absolute quantitation in SPECT. *Phys Med Biol* 2007; 52: 1527-45.

- Viola PA: Alignment by maximization of mutual information. PhD thesis, Boston, MA, MIT, 1995.
- Wagner HN Jr, Sabiston DC Jr, McAfee JG, et al. Diagnosis of massive pulmonary embolism in man by radioisotope scanning. *N Engl J Med* 1964; 271: 377-84.
- Wagner HN Jr (ed.). *Frontiers in Nuclear Medicine*. New York: Springer-Verlag, 1980.
- Webber MM, Gomes AS, Roe D, et al. Comparison of Biello, McNeil, and PIOPED criteria for the diagnosis of pulmonary emboli on lung scans. *AJR* 1990; 154: 975-981.
- Wells P, Ginsberg JS, Anderson DR. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 997-1005.
- Wells RG, Ruddy TD, DeKemp RA, et al. Single-phase CT aligned to gated PET for respiratory motion correction in cardiac PET/CT. *J Nucl Med* 2010; 51: 1182-90.
- Willowson K, Bailey DL, Baldock C. Quantitative SPECT reconstruction using CT-derived corrections. *Phys Med Biol* 2008; 53: 3099–112.
- Winer-Muram HT, Boone JM, Brown HL, et al: Pulmonary embolism in pregnant patients: foetal radiation dose with helical CT. *Radiology* 2002; 224: 487-492.
- Winer-Muram HT, Rydberg J, Johnson MS, et al: Suspected acute pulmonary embolism: evaluation with multi-detector row CT versus digital subtraction pulmonary arteriography. *Radiology* 2004; 233: 806-815.
- Woodard PK. Pulmonary arteries must be seen before they can be assessed. *Radiology* 1997; 204: 11–12.
- Worsley DF, Palevsky HI, Alavi A. A detailed evaluation of patients with acute pulmonary embolism and low- or very-low-probability lung scan interpretations. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2737-41.
- Wu AS, Pezzullo JA, Cronan JJ, et al. CT pulmonary angiography: quantification of pulmonary embolus as a predictor of patient outcome – initial experience. *Radiology* 2004; 230: 831-5.
- Xu JH, Moonen M, Johansson, et al. Distribution of ventilation-to-perfusion ratios analysed in planar scintigrams of emphysematous patients. *Clin Physiol* 2000; 20: 89-94.
- Younes RB, Mas J, Bidet R. A fully automated contour detection algorithm the preliminary step for scatter and attenuation compensation in SPECT. *Eur J Nucl Med* 1988; 14: 586-9.
- Zaidi H. Relevance of accurate Monte Carlo modeling in nuclear medical imaging. *Med Phys* 1999; 26: 574-608.
- Zaidi H. Scatter modelling and correction strategies in fully 3-D PET. *Nuclear Medicine Communications*, 2001, 22: 1181-4

Zaidi H, Hasegawa BH. Determination of the attenuation map in emission tomography J Nucl Med 2003; 44: 291–315.

Zöphel K, Bacher-Stier C, Pinkert J, Kropp J. Ventilation/perfusion lung scintigraphy: what is still needed? A review considering technetium-99m-labeled macro-aggregates of albumin. Ann Nucl Med 2009; 23: 1-16.

Apéndice

Software LUNG SPECT PROCESSING

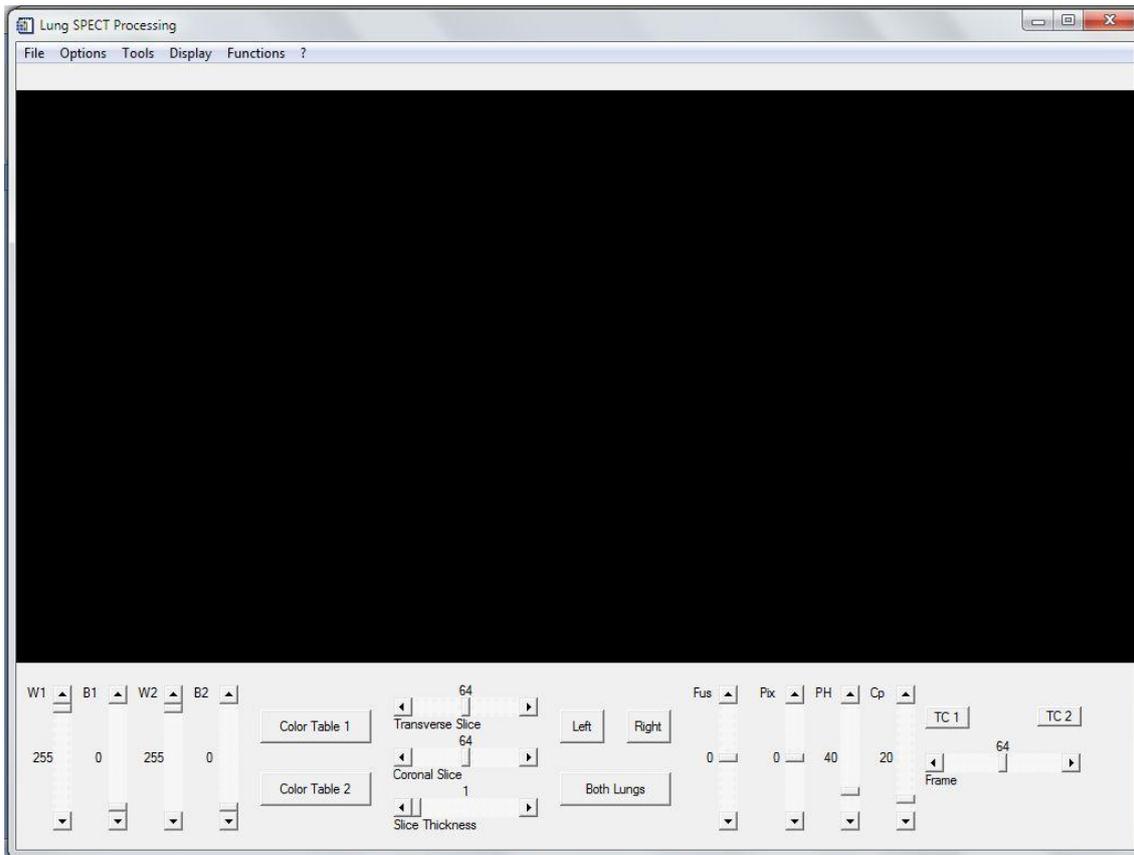
Generalidades del programa

El software 'Lung SPECT Processing' desarrollado durante este trabajo de tesis es un programa que contiene varias rutinas para el procesamiento, análisis y visualización de los datos de SPECT pulmonar.

Las características del programa incluyen:

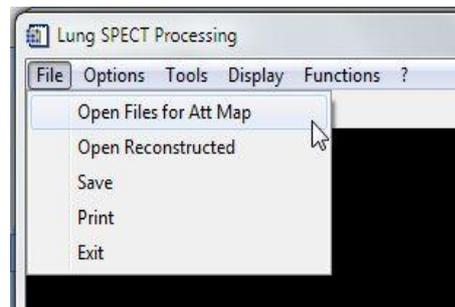
- La creación de un mapa de atenuación, a partir de los datos de emisión del estudio de SPECT pulmonar de perfusión, para corregir la atenuación no-uniforme encontrada en la región torácica.
- La posibilidad de eliminar los puntos calientes ('hot-spots') originados durante el proceso de ventilación, por acumulación del trazador radioactivo en la vía aérea.
- La posibilidad de corregir el movimiento respiratorio.
- La generación por reproyección de imágenes pulmonares 'tipo planar' a partir de los datos reconstruidos de SPECT.
- La generación de un reporte cuantitativo que estima el porcentaje de tejido pulmonar comprometido en el caso de diagnóstico de tromboembolismo pulmonar (TEP).
- La obtención de imágenes de sustracción Ventilación / Perfusión identificando el defecto de perfusión con ventilación conservada (*mismatch*).
- La posibilidad de co-registrar las imágenes de perfusión con las áreas de 'mismatch' y con una plantilla anatómica, a fin de facilitar la localización topográfica de los hallazgos.

Menú del programa



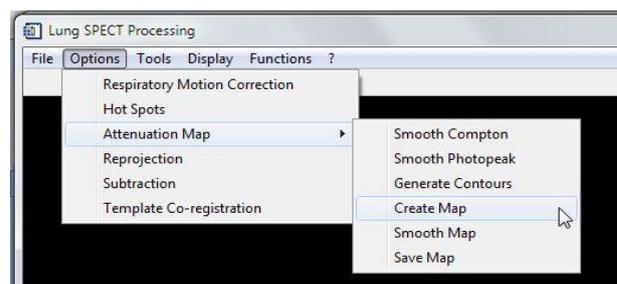
- File

- Open files for attenuation map
- Open reconstructed
- Save
- Print
- Exit



- Options

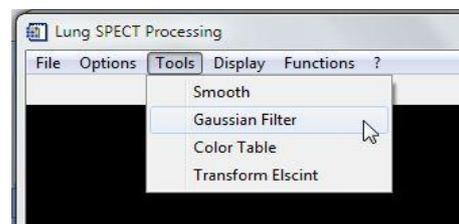
- Respiratory motion correction
- Hot spots
- Attenuation map
 - Smooth Compton
 - Smooth photopeak



- Generate contours
- Create map
- Smooth map
- Save map
- Reprojection
- Subtraction
- Template co-registration

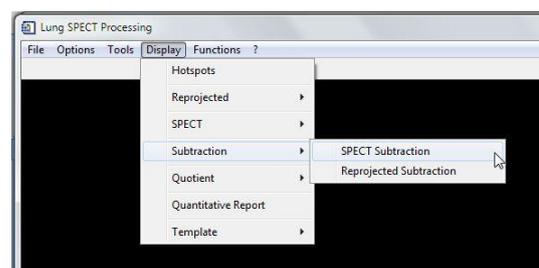
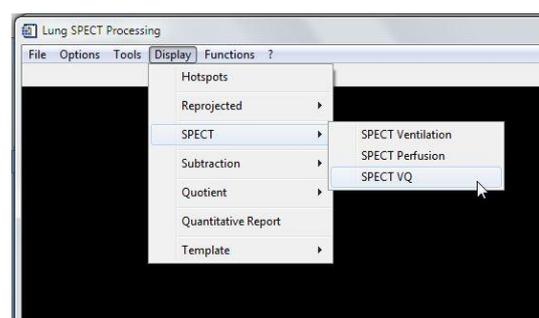
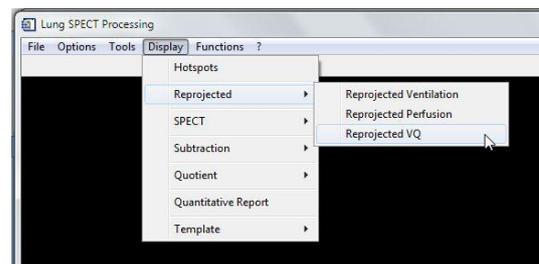
- Tools

- Smooth
- Gaussian filter
- Color table
- Transform Elscint

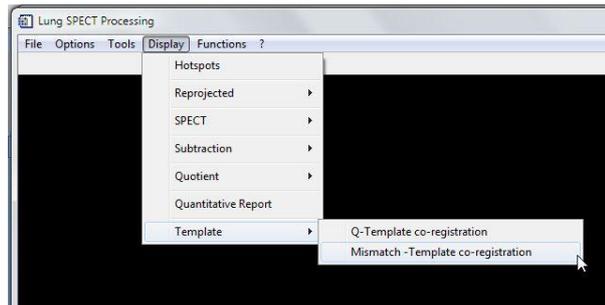


- Display

- Hot Spots
- Reprojected
 - Reprojected ventilation
 - Reprojected perfusion
 - Reprojected V/Q
- SPECT
 - SPECT ventilation
 - SPECT perfusion
 - SPECT V/Q
- Subtraction
 - SPECT subtraction
 - Reprojected subtraction

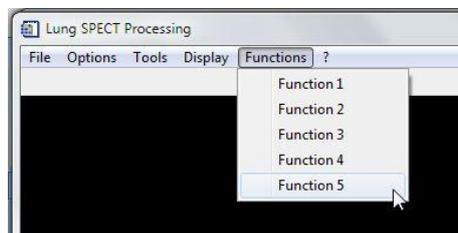


- Quotient
 - SPECT quotient
 - Reprojected quotient
- Quantitative report
- Template
 - Perfusion-Template co-registration
 - Mismatch-Template co-registration



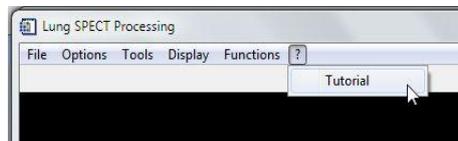
- Functions

- Function 1
- Function 2
- Function 3
- Function 4
- Function 5



- ?

- Tutorial



Utilizando el programa

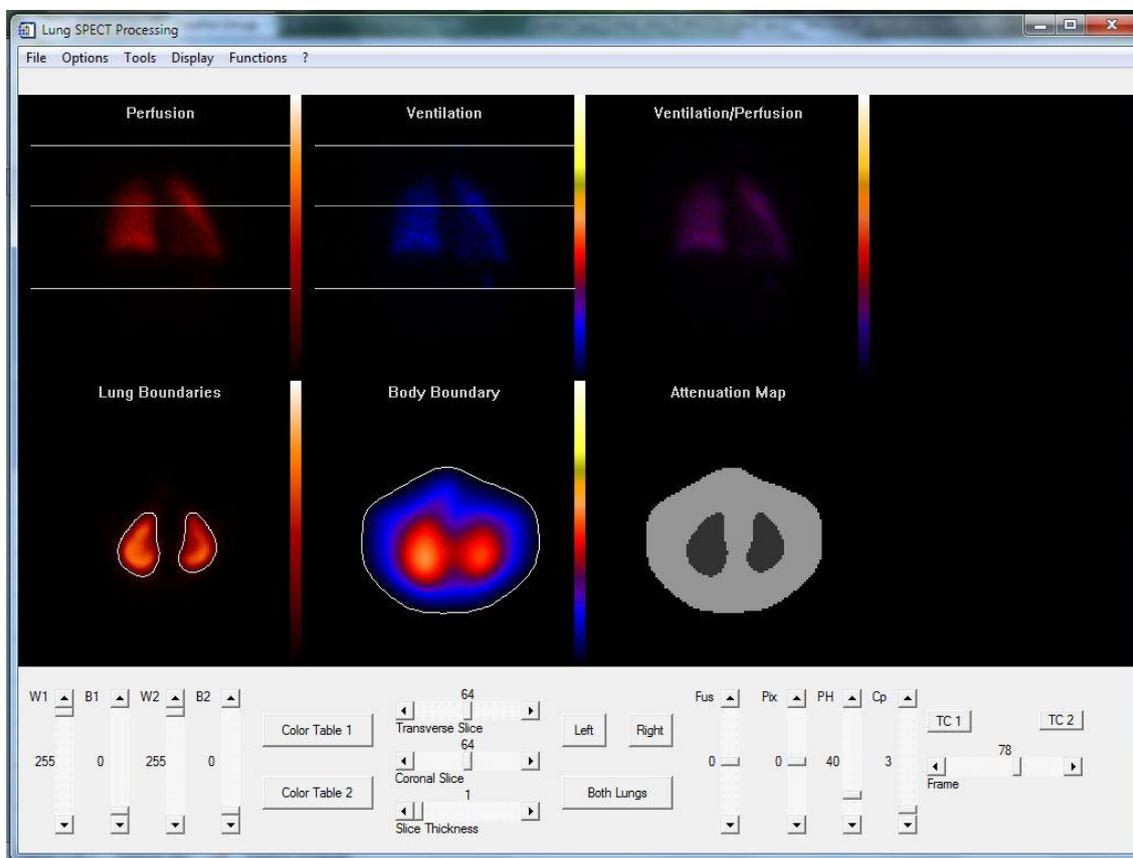
Procesamiento de las imágenes:

El primer paso es seleccionar las imágenes a ser procesadas, seleccionar **File./ Open files for attenuation map**. El programa le pedirá seleccionar los siguientes archivos:

- Imágenes 'crudas' de perfusión en ventana de fotopico.
- Imágenes reconstruidas de perfusión en ventana de fotopico.
- Imágenes reconstruidas de perfusión en ventana de Compton.
- Imágenes 'crudas' de perfusión en ventana de *scatter* (en el caso de aplicar corrección de *scatter*).
- Imágenes crudas de ventilación en ventana de fotopico.

- Imágenes crudas de ventilación en ventana de *scatter* (en el caso de aplicar corrección de *scatter*).

Las imágenes de perfusión, ventilación y fusión V/Q serán desplegadas en la fila superior de la ventana como se muestra en la figura de abajo.



Las siguientes herramientas están disponibles para cambiar el color, ajustar el brillo y el nivel de umbral de las imágenes:

- TC 1 (tabla de color 1) cambia la tabla de color de las imágenes de perfusión.
- W1 (nivel de ventana 1) ajusta el brillo de las imágenes de perfusión.
- B1 (nivel de fondo 1) ajusta el nivel de fondo de las imágenes de perfusión.
- TC 2 (tabla de color 2) cambia la tabla de color de las imágenes de ventilación.
- W2 (nivel de ventana 2) ajusta el brillo de las imágenes de ventilación.
- B2 (nivel de fondo 2) ajusta el nivel de fondo de las imágenes de ventilación.

Utilizando la herramienta *Pix*, el estudio de ventilación puede ser trasladado hacia arriba o abajo para coincidir con los datos de la perfusión.

Los límites de reconstrucción superior e inferior pueden ser seleccionados arrastrándolos con el mouse al lugar deseado. Los límites escogidos serán propagados a las proyecciones de las imágenes SPECT de perfusión y ventilación y al mapa de atenuación.

En la fila inferior de la pantalla se muestran las imágenes reconstruidas de perfusión en las ventanas de fotopico y Compton (ver imagen previa).

Seleccionar **Options ↵ Generate contours** para obtener los contornos pulmonares y corporal. Mover PHL (nivel del fotopico) & CL (nivel del Compton) arriba y abajo para ajustar el nivel de umbral (*threshold*) lo cual modificará los respectivos contornos (pulmones o corporal) expandiéndolos o ajustándolos. Si las imágenes lucen ruidosas pueden ser suavizadas seleccionando **Options ↵ Attenuation map ↵ Smooth Compton** o **Smooth photopeak**.

Luego de obtener los contornos, seleccionar **Options ↵ Attenuation map ↵ Create map** para obtener el mapa de atenuación a ser utilizado durante la reconstrucción para corregir este efecto. El mapa de atenuación creado será desplegado en la fila inferior de la ventana.

Seleccionar **Options ↵ Attenuation map ↵ Smooth map** esta opción aplicará un suavizado sobre el mapa generado para igualar la resolución del estudio SPECT, luego seleccionar **Options ↵ Attenuation map ↵ Save map**. Al seleccionar esta última opción se guardará el estudio de ventilación corregida la posición con respecto a la perfusión, los límites de reconstrucción seleccionados y el mapa de atenuación.

Luego de finalizada esta etapa pre-reconstrucción se debe proceder a reconstruir los estudios de ventilación y perfusión utilizando método iterativo e incluyendo el mapa de atenuación creado para corregir por atenuación. Este programa no contiene un método iterativo para la reconstrucción, por lo cual las imágenes deben ser reconstruidas previamente y luego ingresadas al programa para su posterior análisis y visualización.

El segundo paso es seleccionar las imágenes reconstruidas: seleccionar **File ↵ Open reconstructed**. El programa le solicitará seleccionar los siguientes archivos:

- Imágenes reconstruidas de perfusión corregidas por atenuación.
- Imágenes reconstruidas de ventilación corregidas por atenuación.

Si se visualizan *hotspots* se deben corregir en esta etapa: seleccionar **Options ↵ Hot Spots** y el programa procederá automáticamente a identificar y corregir los puntos calientes. Si se desea corregir el movimiento respiratorio (MR) seleccionar **Options ↵ Respiratory Motion Correction**. Cabe aclarar que para que pueda ser aplicada la rutina y subrutinas de corrección de MR, los estudios de SPECT deben haber sido adquiridos en forma 'dinámica' según se describe en la tesis.

Una vez realizadas las correcciones necesarias, seleccionar **Options ↵ Reprojection** para generar las imágenes tipo planar a partir de los datos reconstruidos de SPECT. El algoritmo reproyector requiere que se ingrese el mapa de atenuación generado durante la primera etapa del programa.

Para el análisis cuantitativo, seleccionar **Options ↵ Subtraction**. Esta rutina realizará la sustracción de las imágenes reconstruidas de V - Q y cuantificará en relación al volumen de pulmón total la diferencia encontrada (*mismatch*).

Las opciones de *display* de los datos incluyen pantallas de visualización de:

- Los puntos calientes identificados (**Display ↵ Hotspots**).
- Las imágenes re proyectadas (**Display ↵ Reprojected ↵ Reprojected Ventilation; Reprojected Perfusion ó Reprojected VQ**).
- Las imágenes reconstruidas de SPECT (**Display ↵ SPECT ↵ SPECT Ventilation; SPECT Perfusion ó SPECT VQ**).
- Las imágenes de sustracción mostrando el *mismatch* e imágenes de fusión del *mismatch* con el estudio de perfusión (**Display ↵ Subtraction ↵ SPECT Subtraction ó Reprojected Subtraction**).
- El cociente de las imágenes V/Q (**Display ↵ Quotient ↵ SPECT Quotient ó Reprojected Quotient**).
- El reporte cuantitativo mostrando en forma volumétrica la cuantificación del *mismatch* en relación a pulmón (%) y a la plantilla anatómica de referencia (**Display ↵ Quantitative Report**).
- La fusión de las imágenes de *mismatch* y de perfusión con la plantilla anatómica (**Display ↵ Template ↵ Q-Template co-registration ó Mismatch-Template co-registration**).

Herramientas adicionales:

Adicionalmente, el programa incluye las opciones de almacenar las pantallas mostradas (**File ↵ Save**), imprimirlas (**File ↵ Print**) y algunas herramientas utilitarias que facilitan la manipulación de las imágenes, según se describe a continuación:

- Suavizado (filtrado) de las imágenes que se muestran en pantalla, utilizando un kernel de 3x3 (**Tools ↵ Smooth**).
- Posibilidad de aplicar un filtro gaussiano sobre los datos desplegados en pantalla (**Tools ↵ Gaussian filter**).
- Utilización de diferentes paletas de colores (Color table).
- Rutina que reformatea los datos de salida con las 3 ventanas de adquisición de una cámara Elscint Helix para ser leídos por las rutinas de este programa (**Tools ↵ Transform Elscint**).

- Rutina que reformatea los datos de salida con las 3 ventanas de adquisición de una cámara Siemens eCam para ser leídos por las rutinas de este programa (*Functions* / *Functions1*).