

2. MATERIAL Y MÉTODO

2.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

La elaboración de este trabajo presentó dos fases claramente diferenciadas:

Fase 1: *optimización de la técnica de SPECT cerebral*. En este periodo se validó la exploración basándose en recomendaciones bibliográficas (principalmente de consensos y grupos de expertos) y en experimentos y comprobaciones realizadas por nuestro grupo. Se analizó el control de calidad de los aparatos, el radiotrazador, la adquisición de las imágenes, el procesamiento de las mismas y la cuantificación. Este trabajo se realizó durante los años 1997 y 1998. Finalmente se tomaron decisiones particulares sobre cada aspecto para determinar una metodología estricta con la que desarrollar la siguiente fase.

Fase 2: *exploraciones a pacientes y controles sanos*. Se planeó realizar exploraciones mediante SPECT cerebral con ^{99m}Tc -HMPAO a 30 pacientes afectados de TOC visitados en el Servicio de Psiquiatría del hospital y a 30 controles sanos reclutados entre personal de dicho hospital o conocidos de los investigadores. Se practicaron dos pruebas a cada sujeto: un SPECT cerebral en estado de reposo (basal) y otro durante la práctica de una tarea de neuroactivación con Torre de Hanoi. El orden de las citadas exploraciones fue determinado en

cada sujeto de forma aleatoria. Posteriormente se compararon los datos obtenidos de cada exploración y en cada estado mediante procedimientos estadísticos. Esta fase experimental se desarrolló durante los años 1999, 2000 y 2001 y fue subvencionada con la beca FIS número 99/0634.

Para las exploraciones se utilizó una gammacámara Sopha DSX (Sopha Medical) de cabezal único y de usos múltiples instalada en el servicio de Medicina Nuclear del hospital de Bellvitge desde 1992. Los colimadores eran los proporcionados por el fabricante. Para el procesamiento de los datos se empleó una estación de trabajo SMV "Vision" con sistema operativo UNIX y entorno y programas de origen.

2.2. CONTROL DE CALIDAD DE LA GAMMACÁMARA

Al comienzo del estudio de SPECT cerebral objeto de este trabajo se protocolizó los controles de calidad definidos por el RD 1841/1997 ^(BOE 1997), tal y como se esquematiza en la **Tabla 2-1**.

Tabla 2-1. Periodicidad de los controles de calidad de la gammacámara, así como isótopos radiactivos y dosis empleados en los mismos.				
Prueba de control de calidad	Periodicidad	Isótopo	Dosis	Volumen
Uniformidad planar extrínseca	Diaria	⁵⁷ Co	Fplana (740 MBq)	
Sensibilidad	Mensual	^{99m} Tc	185 MBq	150 cm ³
Resolución espacial	Mensual	^{99m} Tc	37 MBq	0,3 cm ³
Uniformidad planar para tomografía	Mensual	⁵⁷ Co	FPlana (740 MBq)	
Centro de rotación	Mensual	^{99m} Tc	FP (15 MBq)	
Uniformidad tomográfica	Mensual	^{99m} Tc	370-555	3 litros
Resolución temporal	Semestral	^{99m} Tc	185 MBq (x 2)	5 ml (x 2)
Resolución energética	Semestral	^{99m} Tc	FP (15 MBq)	
Tamaño de píxel	Semestral	⁵⁷ Co	FP (15 MBq)	

⁵⁷Co: cobalto 57. FP: fuente puntual. F plana: fuente plana. ^{99m}Tc: tecnecio 99 metaestable. MBq: megabequerelios.

Se siguió además las recomendaciones de la "Nuclear Medicine Section of National Electrical Manufacturers Association (NEMA)" (HINES H 1999) para la implementación de la instrumentación en SPECT y su control de calidad.

La *uniformidad* se calculaba de manera *extrínseca* (con colimador) adquiriendo una imagen de 4000 kilocuentas obtenida de una fuente plana y homogénea de ^{57}Co que ocupaba todo el campo de visión.

Para el cálculo de la *sensibilidad* se utilizaba un maniquí con una disolución de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ con una actividad exacta (usualmente 185 MBq), obteniéndose una imagen de 60 segundos. El cálculo del valor consistía en dividir el número de cuentas obtenidas entre la actividad presente en el maniquí. Se comprobaba que la sensibilidad era superior a $152\text{ cpm}/\mu\text{Ci}$ para el colimador de alta resolución.

La *resolución espacial* se calculaba mediante la determinación de la FWHM en los ejes x e y de visión. Esta FWHM equivale a la distancia mínima entre dos puntos que el sistema puede detectar como separados (ver **Figura 2-1**).

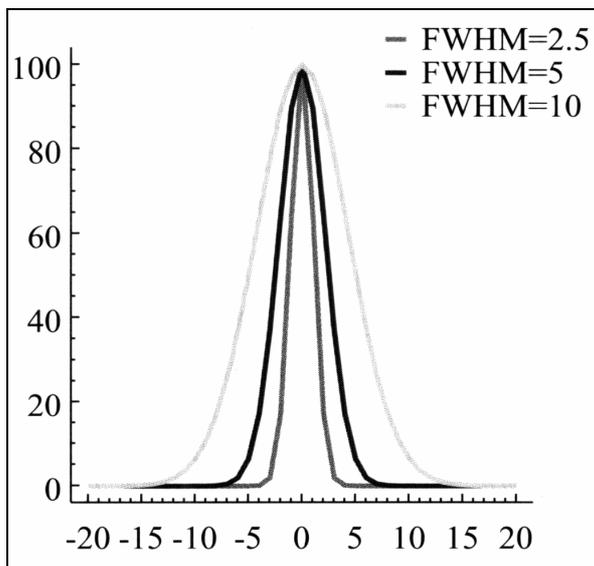


Figura 2-1. Concepto de "full width at half maximum" (FWHM) o anchura integral a la mitad de la altura. Medida que define cuantitativamente la resolución espacial de un sistema detector. Está expresada en términos de la anchura del perfil de actividad medida a una altura igual a la mitad del total de cuentas correspondientes al máximo de la curva.

Para calcular la citada FWHM se rellenaba una fuente lineal de 1 mm^2 de área con 37 MBq de $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Se comprobaba que los valores obtenidos de FWHM fueran constantes a lo largo del tiempo.

La *resolución en energía* se calculaba mediante el procedimiento (según NEMA) integrado en la gammacámara. Se consideró que el valor de la resolución en energía tenía que ser inferior al 10% del máximo energético.

La *resolución temporal* se calculaba mediante el denominado *maniquí de dispersión de Adams* y se expresaba como el valor de la tasa de recuento para el que la tasa de impulsos observados difería de la tasa de impulsos incidentes en un porcentaje de -20 por 100.

Para el cálculo del *tamaño de píxel* se utilizaba un maniquí de metacrilato con tres fuentes puntuales de ^{57}Co . Se controlaba que los valores de tamaño de píxel según los ejes x e y no presentasen diferencias superiores al 5 %.

Para la determinación de la *uniformidad planar extrínseca para tomografía* se procedía de la misma forma que en la uniformidad planar pero adquiriendo 30 000 Kc en vez de 4000 Kc.

Para comprobar que el *centro de rotación* del cabezal se mantenía constante durante el tiempo y no había fluctuaciones del mismo se adquiría un SPECT de una fuente puntual centrada con órbita de 360°. El propio sistema poseía un programa que calculaba las fluctuaciones del centro de rotación de manera visual y numérica.

Para la determinación de la *uniformidad tomográfica* se utilizaba un maniquí cilíndrico de metacrilato de 20 cm de diámetro y relleno con una solución homogénea de $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Se practicaba una tomografía con órbita circular de 360°. El SPECT obtenido se procesaba con corrección de atenuación. En los cortes transversales reconstruidos se observaba si no aparecían anillos que tradujeran la presencia de artefactos por falta de uniformidad tomográfica.

2.3. PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DEL TRAZADOR

El $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO es un radiotrazador que presenta una gran inestabilidad. Desde su reconstitución con la unión del vial y el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ hasta su administración a un paciente ha de transcurrir el menor tiempo posible. Además, se precisa una elución menor de dos horas de un generador eluido previamente 24 horas antes para minimizar la cantidad de tecnecio no radiactivo. Durante el estudio se analizó la manera óptima de reconstituir e inyectar el radiotrazador con el objeto de obtener la máxima calidad en cada exploración.

Para determinar la metodología de la preparación y administración del trazador se han seguido las indicaciones del fabricante (Nycomed Amersham, posteriormente Amersham Inc)

(NYCOMED AMERSHAM 1998) contenidas en el prospecto suministrado con los viales (**Anexo IV**) y recomendaciones bibliográficas (NEIRINCKX RD 1987, DE JONG BM 1989, JUNI JE 1998).

2.3.1. Preparación del radiofármaco

Para la preparación del ^{99m}Tc -HMPAO se colocó el vial de Ceretec® proporcionado por el fabricante en un recipiente blindado dentro de la cámara caliente como se observa en la **Figura 2-2**. El citado vial contenía 0,5 mg de exametazima (d,l-hexametilpropilaminooxima), cloruro sódico y cloruro de estaño dihidrato. Este último componente se empleaba como reductor. El aire del interior del vial estaba sustituido por nitrógeno para evitar la oxidación del cloruro de estaño.



Figura 2-2. Preparación del vial de Ceretec® dentro del castillo de plomo de la cámara caliente. En la preparación de radiofármacos en medicina nuclear deben seguirse tanto las normas de asepsia recomendadas de forma general para operaciones de farmacia, como las de radioprotección, específicas de la radiofarmacia. Se inyecta la solución de ^{99m}Tc dentro del vial que contiene, en forma de polvo, el HMPAO, los excipientes y la sustancia reductora.

Tras limpiar el septo del cierre de goma con alcohol isopropílico se inyectó 5 ml del eluido estéril y reciente (menos de dos horas) de un generador de tecnecio ^{99m}Tc . Dicho generador había sido eluido por lo menos una vez en las 24 horas anteriores. La actividad radiactiva inyectada fue de 925 MBq, si se pretendía realizar una única exploración, o de 1850 MBq para dos exploraciones. No se realizaron más de dos estudios con el radiofármaco obtenido de cada vial. Antes de retirar la jeringuilla del vial, se extrajo 5 ml de gas con el fin de normalizar la presión interna. Se agitó el vial durante 5 segundos con el objeto de proceder a

la completa disolución del polvo. Posteriormente se extrajo la ó las dosis de 925 MBq en jeringuillas de 5 ml, midiendo su actividad con un milicurímetro.

Tras la medición de la actividad de las dosis, éstas se colocaron dentro de cartuchos de plomo especialmente diseñados para su transporte y se trasladaron a la sala de administración. Esta sala estaba preparada para la manipulación e inyección de radiofármacos, permitiendo además por su amplitud la realización de la tarea de neuroactivación cuando fue preciso.

2.3.2. Control de calidad

Antes de proceder a la inyección del radiofármaco, se realizó un control de calidad del mismo.

Para la medida de la pureza radioquímica del ^{99m}Tc -HMPAO se necesita una combinación de dos sistemas mediante cromatografía líquida ascendente con tiras de papel o silica gel. El primer sistema emplea 2-butanona como fase móvil y el segundo emplea el cloruro sódico al 0,9. Estos dos análisis, aunque fáciles de realizar, exigen aproximadamente 30 minutos para su ejecución.

Como el tiempo entre la reconstitución del radiofármaco y su administración ha de ser el mínimo posible (en 30 minutos puede perderse hasta un 20% de pureza radioquímica) se optó por realizar una cromatografía de fase líquida con cloruro sódico al 9% y cloroformo para separar los componente lipofílicos de los hidrofílicos permitiendo obtener el resultado en menos de 5 minutos. Este método, aunque menos completo que el anterior, permitió la determinación rápida del porcentaje de compuesto lipofílico antes de cada inyección de trazador a pacientes y controles.

La metodología seguida fue la de obtener 0,1 ml de trazador del vial utilizado y colocarla en un tubo de ensayo que contenía 1 ml de suero salino y 1 ml de cloroformo. Tras agitar vivamente el tubo, se centrifugó el mismo durante un minuto con el objeto de volver a separar los dos componentes inmiscibles. Con ayuda de una pipeta se separó cada uno de los líquidos para medir su radiactividad. En el suero salino quedaron disueltos los compuestos hidrofílicos y en el cloroformo los lipofílicos.

Se puede esperar una pureza radioquímica de al menos el 80% con tal de que las muestras se hayan tomado en los 30 minutos siguientes a la reconstitución (NYCOMED AMERSHAM 1998).

2.3.3. Administración a pacientes y controles

Se mantuvo a los pacientes libres de medicación específica del TOC durante 12 semanas. Únicamente pudieron tomar ansiolíticos, pero no en los dos días anteriores a cada SPECT. Desde el día previo a cada estudio los sujetos evitaron la ingesta de sustancias neuroactivas tales como la cafeína (café, té, chocolate) o el alcohol. También evitaron fumar, tanto para evitar los efectos de la nicotina como la vasoconstricción inducida por el monóxido de carbono.

Para evitar ansiedad anticipatoria en relación con la prueba se explicó detalladamente el desarrollo de la misma e incluso se mostró en acción la gammacámara con la que se iba a realizar la exploración.

Los sujetos del estudio recibieron una dosis de 925 MBq de ^{99m}Tc -HMPAO en cada una de las exploraciones.

La *inyección* se realizó mediante una palometa de 19 G, heparinizada previamente, y colocada en una vena del dorso de la mano contraria a la empleada para realizar la prueba de la TH. La citada palometa se colocó al inicio de la prueba, antes de realizar el test de neuroactivación. Se intentó mantener la mano en reposo durante el transcurso de la exploración para evitar movilizaciones de la vía. En el estudio basal se mantuvo al sujeto en una habitación silenciosa en penumbra, sentado y con los ojos cerrados durante cinco minutos antes de inyectar el trazador y diez minutos después de la inyección. De este modo se intentó eliminar la posible influencia del ambiente en la activación de áreas cerebrales. En el estudio de neuroactivación el trazador se inyectó también con el sujeto sentado delante de la mesa dónde se estaba practicando la TH. El momento de la inyección fue después del primer intento de la tercera tanda de la prueba (ver el apartado posterior sobre realización de la prueba neuropsicológica). Al no haber trabajos previos sobre neuroactivación con TH, se decidió hacerlo en ese momento suponiendo que era el de mayor activación cerebral / cognitiva, una vez superado el aprendizaje de la metodología. Antes de la administración se mantuvo al sujeto dos minutos en silencio, con los ojos cerrados y la luz apagada, manteniéndose ese estado cinco minutos después de la inyección. Se tiene que tener en cuenta que la máxima captación de trazador se consigue a los 2-3 minutos de su administración

(PODREKA I 1987, NEIRINCKX RD 1987) y a partir de entonces la disminución de la concentración cerebral es del 0,4 % por hora (ANDERSEN AR 1988). Por lo tanto, el tiempo de privación de estímulos empleado era suficiente para que no existieran interferencias. A los cinco minutos de la inyección, el sujeto podía recibir cualquier estímulo sin que se alterase la distribución cerebral del radioisótopo.

Entre la inyección del trazador y la adquisición de imágenes transcurrió una media de 45 minutos, con un mínimo de 30 minutos y un máximo de 90 minutos.

Debido a que el estudio estaba sujeto a la legislación sobre ensayos clínicos sobre medicamentos según el RD 561/1993 (BOE 1993), se notificó a quien correspondía los posibles efectos adversos relacionados con el radiofármaco.

2.4. ADQUISICIÓN DE LAS IMÁGENES

Previamente al estudio objeto de este trabajo se determinó cuales eran las características habituales de adquisición de los SPECT cerebrales en el servicio de Medicina Nuclear. Se pretendía tener un punto de partida para proceder a la optimización sistemática de todos los aspectos involucrados en la adquisición y, asimismo, obtener datos básicos sobre los que tomar decisiones. Para ello se comprobó cual era el protocolo de adquisición habitual de los estudios cerebrales con ^{99m}Tc -HMPAO.

Para saber cual era el número de cuentas totales en cerebro que podíamos esperar en exploraciones habituales se analizaron SPECT de voluntarios sanos de estudios anteriores (n=10), de pacientes diagnosticados como depresivos (n=7) y de pacientes con TOC (n=4). Previamente a la reconstrucción se determinaron mediante ROI el número total de cuentas en la suma de proyecciones y en un área limitada al encéfalo.

Posteriormente se analizó cada uno de los parámetros que incidían en la adquisición tomando decisiones sobre cual era el óptimo según la disponibilidad del servicio. Se tuvieron en cuenta referencias bibliográficas (CARRIL JM 1994, JASZCZAK RJ 1979, ROSENTHAL MS 1995, JUNI JE 1998), la propia guía de adquisición proporcionada por el fabricante (SOPHA ACQUISITION GUIDE 1994) y, en

ocasiones, pruebas de comprobación realizadas antes del estudio por nuestro equipo. Estas determinaciones se realizaron con el denominado *maniquí de cerebro de Hoffman*. Este maniquí consiste en un cilindro de metacrilato formado por múltiples láminas que simula la distribución de actividad en el cerebro cuando se rellena con una solución radiactiva (**Figura 2-3**).

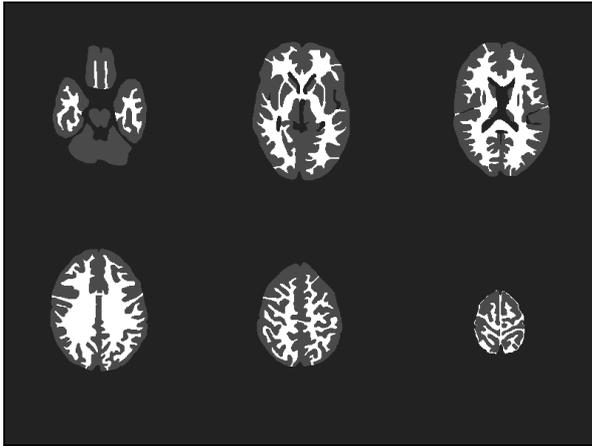


Figura 2-3. Secciones a diferentes niveles de la distribución de actividad en un maniquí cerebral de Hoffman. Este maniquí consiste en un bloque de metacrilato con el que se simula la distribución de actividad de un cerebro normal. Esto se consigue mediante la adición de láminas que representan cortes tomográficos. Las áreas blancas representan la región sólida de metacrilato. El área en gris se rellena con una solución de ^{99m}Tc que queda contenida en las oquedades del cilindro y traduce la hipotética distribución de la sustancia gris.

2.4.1. Posicionamiento del sujeto

Los sujetos del estudio se colocaron en decúbito supino en una camilla de fibra de carbono especialmente diseñada para la adquisición tomográfica. Se utiliza fibra de carbono por su ligereza, resistencia y por su bajo poder de atenuación de la radiación.

La posición en la que se realizó el estudio tenía que ser la más cómoda posible para el paciente o voluntario con el objeto de evitar posibles movimientos. Se colocó una sábana en torno a los brazos para sujetarlos ya que, al no poder apoyarse en la camilla por su estrechez, podían moverse involuntariamente si el sujeto los dejaba sueltos (ver **Figura 2-4**).



Figura 2-4. Posicionamiento de los pacientes y controles para la realización del SPECT. Se observa al sujeto en posición de decúbito supino encima de la camilla especialmente diseñada para SPECT. Los brazos están inmovilizados con una sábana para aumentar la comodidad y evitar movimientos. La cabeza se encuentra fijada de manera relativamente firme mediante una sábana y esparadrapo.

La colocación de la cabeza revistió una importancia capital por dos razones: 1) si la posición era correcta, no era necesario reorientar el estudio tras la reconstrucción tomográfica, evitando así degradaciones en la calidad, y 2) al ser estudios repetidos se procuró que en las dos exploraciones la posición fuera la misma con el objeto de que los cortes obtenidos fueran similares. En nuestro estudio los sujetos tenían la cabeza inmovilizada con una sábana y cinta adhesiva de manera relativamente firme. No fue necesario sedar ni fijar de manera radical a los sujetos ya que la mayoría eran colaboradores (*obsesivamente* colaboradores algunos como ya se ha comentado anteriormente). Para que la cabeza estuviera en una posición correcta y reproducible se usaron puntos de referencia sencillos. Aparte de colocar la camilla en una posición estándar en los tres ejes del espacio, la nariz de los sujetos coincidía en un punto determinado con la línea central del colimador. Se mantuvo la cabeza en semiflexión manteniendo el canto externo del ojo y el orificio del conducto auditivo externo en una línea vertical (ver **Figura 2-4**). Se pretendía que con esta posición fueran mínimas las reorientaciones necesarias para obtener cortes según el eje frontooccipital.

Los ojos del sujeto no tenían por qué estar cerrados durante las exploraciones, aunque se recomendó cerrarlos para aumentar el grado de relajación. Muchos pacientes y controles se durmieron durante la prueba, hecho este que no interfería con la exploración y que traducía un bajo nivel de ansiedad de los sujetos.

2.4.2. Órbita de adquisición

Como ya se ha comentado anteriormente, el radio de rotación tiene que ser el mínimo ya que la degradación de la calidad de las imágenes según la distancia de adquisición es un factor limitante en la calidad de los estudios.

Se aconseja una distancia máxima de 14 cm desde el centro del cerebro, que será el punto de peor resolución del sistema, al contrario que en la periferia de la corteza donde estará la mejor ^(CARRIL JM 1994). Ya que no se disponía en el estudio de colimadores neurodedicados o de abanico, para obtener esta mínima distancia colimador /cerebro se emplearon *órbitas no circulares*. En esta configuración el colimador siempre estaba en la posición más cercana posible al cerebro, teniendo como única limitación la estructura del sujeto. De este modo se obtuvo una órbita elíptica con el máximo de acercamiento en los planos anterior y posterior y más alejada en las regiones laterales por la presencia de los hombros.

De manera práctica la órbita no circular se determinó automáticamente memorizando el sistema detector la trayectoria que el operador iba definiendo manualmente mientras giraba el cabezal. Se procuró que el colimador no se alejase demasiado y, a la vez, que no contactase en ningún momento con el sujeto. Cabe citar que el colimador iba siempre recubierto de un *escudo anticolidión* neumático que detenía la exploración si era presionado accidentalmente.

La adquisición fue en forma de *parada y adquisición*, no empezándose una nueva adquisición hasta haber terminado la anterior y haberse posicionado el cabezal en su nueva situación.

Para comprobar que no existían movimientos del detector o del sujeto durante la adquisición se controló la misma visualizándola en modo cine analizándose los denominados *sinograma* y *linograma* (**Figura 2-5**). El sinograma se logra seleccionando la misma línea de píxeles en cada una de las imágenes obtenidas (en este caso 64 imágenes), y creando con esta información un gráfico donde en la abscisa se hallan los datos de cada línea de elementos y en

la ordenada el ángulo correspondiente. La imagen resultante tiene forma sinusoidal. Interrupciones en su contorno indican cambios bruscos en la posición de la fuente radiactiva, como sucede si el sujeto, la camilla o el detector se mueven durante la adquisición. Este sinograma sólo se ve alterado si los movimientos son en las direcciones perpendiculares al eje de giro. Si los movimientos son según el eje de giro, es el linograma el que proporciona esa información.

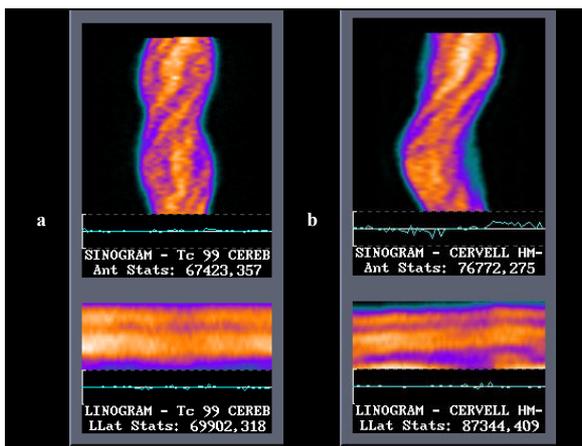


Figura 2-5. Sinograma y linograma de dos adquisiciones cerebrales. a) se observa que tanto el sinograma como el linograma presentan un aspecto homogéneo, sin alteraciones bruscas de su contorno. No hay movimientos durante la adquisición b) aparecen irregularidades en el contorno tanto en el sinograma como el linograma. Traduce la presencia de movimientos en los tres ejes del espacio (en este caso de la cabeza del paciente).

2.4.3. Colimador

Como se ha comentado con anterioridad, durante el estudio no se dispuso de colimadores neurodedicados o en abanico, por lo tanto se emplearon colimadores de agujeros paralelos proporcionados por el fabricante. El colimador utilizado fue el de máxima resolución, denominado de "Ultra High Resolution" por Sopher. Se considera que los colimadores de agujeros paralelos son aceptables si se obtiene un buen recuento ^(JUNI JE 1998), por lo que se comprobó experimentalmente si el número de cuentas obtenido era correcto en SPECT cerebrales de prueba.

Se calculó además la resolución (en forma de FWHM) del equipo a una distancia estimada de trabajo entre el colimador y el cerebro de 20 cm.

2.4.4. Ventana de adquisición

La ventana de adquisición estaba centrada en 140 KeV (la energía media del ^{99m}Tc) y tenía una amplitud del 20% de la anchura total del fotopico. De este modo se adquirían en principio sólo los fotones emitidos por el radiotrazador, eliminándose los procedentes de la radiación Compton.

2.4.5. Matriz de adquisición

La matriz empleada fue de 64 x 64, dado que, manteniendo constante el tiempo total de adquisición, no existían demasiadas diferencias entre matrices de 64 x 64 y 128 x 128 (KOTZKI PO 1995). La mejoría aparente de resolución de una matriz de 128 x 128 (por el menor tamaño de píxel) quedaba compensada por la degradación de la imagen al haber menor número de cuentas por píxel. Además, si se utilizaba la matriz de 128 x 128, el número de proyecciones tenía que ser como mínimo de 120 (como ya se explicó en la introducción), disminuyendo todavía más el tiempo de cada imagen y su número de cuentas. Existe el condicionante de que una matriz de 128 x 128 necesita por lo menos 4 veces más cuentas que de las que precisa una matriz de 64 x 64 para mantener la misma calidad estadística.

Antes del estudio se realizaron experimentos mediante el maniquí de Hoffman con matrices de 64 x 64 y 128 x 128 manteniendo constante el tiempo y la distancia de adquisición.

Se adquirió con la configuración "word" (16 bits de información por píxel) en lugar de la de "byte" (8 bits) ya que la capacidad de adquisición y procesamiento de la gammacámara lo permitían.

2.4.6. Número de proyecciones

En nuestro estudio se emplearon 64 proyecciones para cumplir con los criterios definidos en la introducción de este trabajo

2.4.7. Tiempo por proyección

Para una matriz de 64 x 64, utilizando un colimador de alta resolución de agujeros paralelos y con 64 proyecciones, el tiempo de adquisición mínimo establecido es de 20 segundos (CARRIL JM 1994).

En el presente estudio, en el que los pacientes y controles eran colaboradores, se calculó que se disponía de unos 45 minutos para cada SPECT, por lo que un tiempo de adquisición por imagen de 35 segundos era factible. 35 segundos por 64 proyecciones, más un 10% de tiempo muerto entre adquisición y adquisición resultaban en aproximadamente 41 minutos de exploración.

2.5. PROCESAMIENTO DE LOS ESTUDIOS

Del mismo modo que para tomar las decisiones sobre la adquisición de las imágenes, en la metodología empleada para el procesamiento se siguieron recomendaciones bibliográficas (CARRIL JM 1994, ROSENTHAL MS 1995, JUNI JE 1998, HUDSON HM 1994), la propia guía de procesamiento proporcionada por el fabricante (SOPHA PROCESSING GUIDE 1994) y también resultados experimentales de nuestro grupo (FERNANDEZ A 2001, PUCHAL R 1997).

Se analizó cada uno de los parámetros que inciden en la reconstrucción tomando decisiones sobre cual era el óptimo según la disponibilidad del servicio de medicina nuclear.

2.5.1. Método de reconstrucción

Tanto la propia gammacámara como la estación de trabajo "*Vision*" que se utilizaron para el procesamiento de los SPECT disponían de diversas opciones para la reconstrucción y presentación de las imágenes.

El programa denominado "SPECT" nos permitía seleccionar múltiples opciones (**Figura 2-6**) teniendo como base la reconstrucción mediante el método de *retroproyección filtrada*.

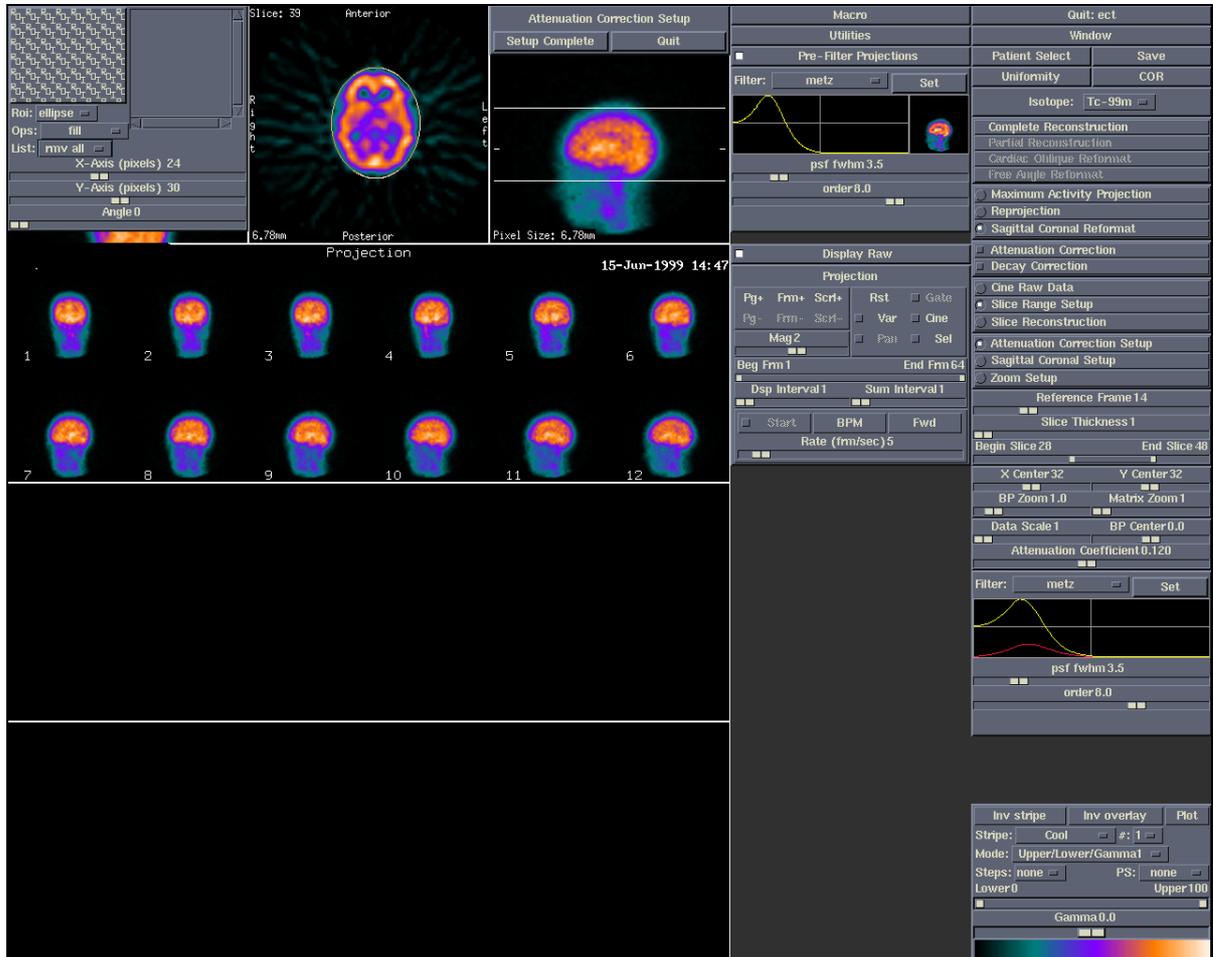


Figura 2-6. Pantalla de procesamiento "SPECT" de la estación de trabajo "Vision". Se observan las diversas opciones que se pueden aplicar para procesar los estudios cerebrales teniendo como base el método de reconstrucción por retroproyección filtrada. En el cuadrante superior izquierdo se representa dibujado el ROI utilizado para la corrección por atenuación y la reconstrucción preliminar de un corte transverso con los parámetros definidos por el operador (recuadros laterales derechos).

Otro programa realizaba la reconstrucción mediante algoritmos iterativos (incompletamente implementados en la versión disponible).

Durante el desarrollo del estudio se analizó un grupo de 17 voluntarios con el objeto de observar si el método de procesamiento (iterativo o retroproyección) influía en los resultados de la cuantificación del FSCR (FERNANDEZ A 2001). Se analizó los SPECT de los citados sujetos aplicando los mismos ROI a las mismas estructuras cerebrales y calculando índices de actividad cerebral (ver más adelante) tomando como referencia la actividad cerebelosa.

Teniendo en cuenta los resultados del citado estudio (que se especificarán en el capítulo de resultados) y que las diferencias *subjetivas* de calidad de imagen no parecían demasiado grandes entre los dos métodos se decidió optar por la reconstrucción por retroproyección, aplicando un filtro óptimo.

2.5.2. Filtro

Durante el proceso de la reconstrucción por retroproyección se produce, de manera *intrínseca*, una degradación de la imagen. Filtrar es transformar una señal según una pauta determinada. Filtrar es tanto eliminar frecuencias lumínicas indeseadas con unas gafas de sol, como modular frecuencias sonoras con una mesa de mezclas. En el caso concreto de la medicina nuclear consiste en modificar selectivamente el contenido frecuencial de una imagen con el fin de obtener una mejora de la misma ^(PUCHAL R 1997).

Tanto para nuestro estudio como para la optimización general del SPECT cerebral se analizó de forma visual las imágenes del cerebro de un voluntario sano reconstruido con diferentes filtros por parte de todos los especialistas en medicina nuclear del servicio. De este modo pudo elegirse el filtro que *a priori* producía como resultado una imagen de mejor calidad. Previamente al análisis visual se determinaron los criterios de calidad de la imagen que se pretendía obtener. Estos criterios fueron el correcto contraste sustancia blanca / sustancia gris, la buena delimitación de las estructuras correspondientes a ganglios basales y la inhomogeneidad de las estructuras corticales. Esta inhomogeneidad traduciría la buena representación de las circunvoluciones cerebrales, sin llegar a obtener una estructura excesivamente ruidosa. También se aplicó antes de la reconstrucción un *prefiltro* (idéntico al aplicado tras la retroproyección) con el objeto de conseguir que se produjese un filtrado *pseudo 3D* y no solo en cada uno de los cortes transversales.

Se analizó los filtros denominados Butterworth, Hann, Hamming y Metz con diferentes valores en sus parámetros de definición (**Figura 2-7**). También se analizaron las imágenes obtenidas sin aplicar ningún filtro de postprocesado, es decir, aplicando sólo el filtro rampa.

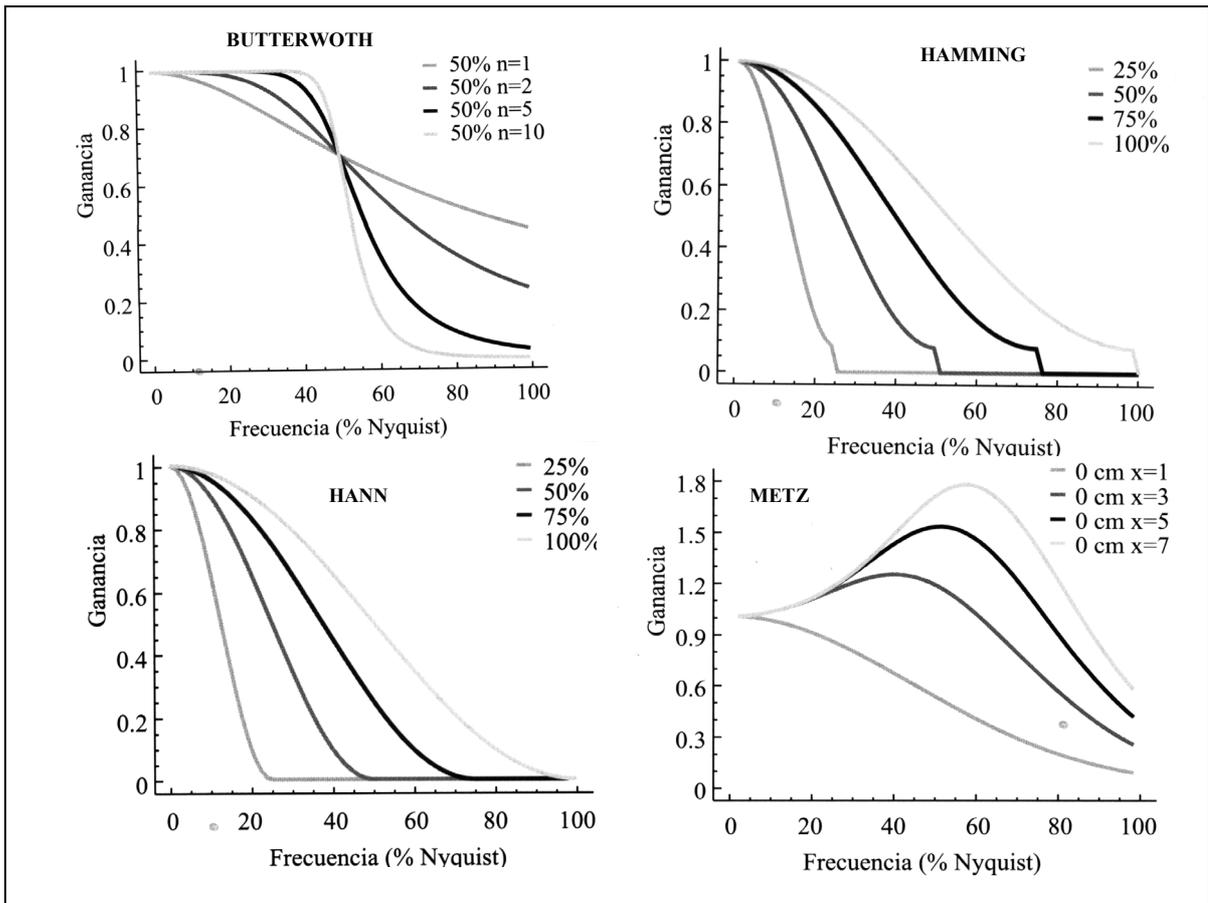


Figura 2-7. Diferentes filtros objeto de análisis para determinar el óptimo para nuestro estudio. Se expresan en forma de una curva que muestra la variación de la ganancia en función de la frecuencia (% de Nyquist o frecuencia máxima a la que podemos aspirar al límite de la resolución del sistema). El esquema indica cómo se modifica la contribución de cada frecuencia de la imagen original para formar la imagen filtrada. Un valor nulo indica que aquella no se transmite, es decir, que no aparece en la imagen filtrada. Un valor unidad significa que no queda modificada. Valores superiores a la unidad implican que determinadas frecuencias se realzan. Así, para disminuir el efecto del ruido reduciremos la amplitud de las altas frecuencias. Por el contrario, para detectar contornos se deberán realzar las medias y altas frecuencias (PUCHAL R 1997). Se observan los diagramas correspondientes a filtros de Butterworth, Hann, Hamming, y Metz, con diferentes parámetros.

Hay que tener en cuenta que los filtros Butterworth, Hann y Hamming son *filtros de suavizado*, es decir, que están diseñados para reducir o anular las amplitudes de frecuencias altas correspondientes al ruido. Estos filtros vienen definidos por el umbral de frecuencias a partir del cual no se transmiten amplitudes, el cual se denomina *frecuencia de corte*.

El filtro de Metz corresponde a los denominados filtros de restauración, ya que no modifican apreciablemente las bajas frecuencias (fondo), potencian las frecuencias intermedias (constitutivas de la imagen) y tienden a reducir las frecuencias altas (ruido). Presenta ganancias superiores a 1 en algunas de sus zonas, en forma de amplificación de las

frecuencias que nos interesan. Estos filtros compensan en parte la degradación debida a la pérdida de resolución que el detector produce con relación a la imagen original.

2.5.3. Corrección por atenuación

La corrección de la degradación de la imagen por la atenuación de los fotones se realizó mediante el método de Chang ^(CHANG LT 1978). Este método consiste en delimitar el contorno de la región que queremos corregir y suministrarle al ordenador el valor del coeficiente de atenuación (en nuestro caso 0,12). Este contorno se selecciona en el corte de mayor tamaño, procurando que incluya el cuero cabelludo, no sólo a la sustancia gris cerebral (ver **Figura 2-6**). A partir de aquí el ordenador aplica un factor de compensación en cada píxel teniendo en cuenta su profundidad respecto al contorno. En las regiones apicales o caudales, donde es menor el área de cada corte, la corrección no es óptima ya que existe una sobrecorrección. No obstante, este método es válido sobretodo si los estudios son repetidos y lo que se intenta observar es cambios entre dos estados diferentes. En este caso, las posibles alteraciones metodológicas se producen de la misma manera entre los dos estudios, principalmente si se trabaja a partir de índices de actividad relativos intrasujeto.

La gammacámara con la que se realizó las exploraciones no disponía de fuentes de transmisión para calcular la atenuación de forma directa.

2.6. REPRESENTACIÓN DE LAS IMÁGENES

2.6.1. Orientación espacial

Las imágenes obtenidas tras la reconstrucción se representaron en pantalla en forma de cortes transversales, coronales y sagitales de un píxel de grosor. De este modo se comprobó tanto que la adquisición había sido correcta, como la necesidad de realizar reorientaciones. Toda reorientación tiene como consecuencia una degradación de la imagen en forma de suavizado tal y como se describe en un estudio previo realizado con nuestra cámara y el maniquí de Hoffman ^(PUCHAL R 1997). En este experimento se determinaron los diagramas frecuenciales de una misma adquisición cerebral, sin modificaciones y tras la reorientación en el plano transversal.

Los planos de orientación fueron el sagital, coronal y el transversal. Este último tomaba como referencia la línea que une el borde inferior del lóbulo frontal con el borde inferior del lóbulo occipital, que es equivalente a la línea intercomisural de los estudios de RMN.

Si la reorientación original era incorrecta se modificó el estudio previamente a grabarlo en la memoria del ordenador como archivo definitivo.

2.6.2. Escala de color

La selección de la escala de color reviste una especial importancia tanto en los aspectos referentes a la correcta visualización de estructuras, como a la delimitación de áreas de interés para la cuantificación.

Todos los equipos llevan incorporados sistemas de representación en escalas de colores cuyos tonos e intensidades están en relación con las cuentas detectadas en cada región cerebral y, por lo tanto, con la distribución del trazador (**Figura 2-8**).

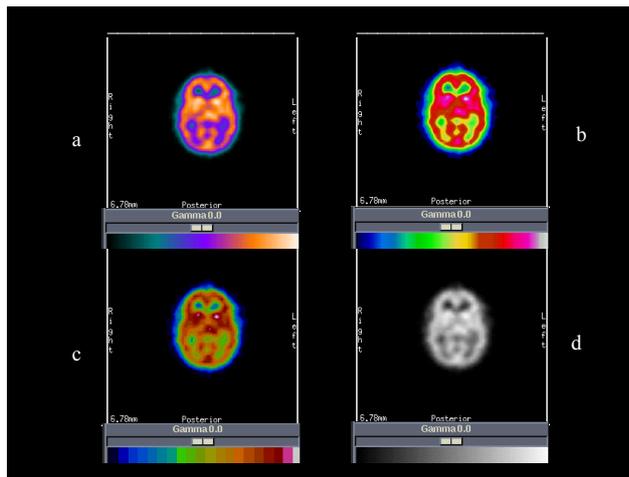


Figura 2-8. Diferentes opciones de escalas de color suministradas por el fabricante de la gammacámara: a) escala "cool": policromática y continua. Negro-verde-azul-violeta-naranja-amarillo-blanco; b) escala "rainbow": policromática y continua. Negro-azul-verde-amarillo-rojo-violeta blanco; c) escala "cervell" (diseño propio): policromática y discreta. Azul-verde-naranja-rojo-violeta blanco; y d) escala de grises.

La primera elección fue entre el uso de una escala monocromática (como la escala de grises por ejemplo) y una policromática. Hay expertos que justifican y defienden una u otra escala exclusivamente o incluso proponen el uso del gris en imágenes de alta resolución y del color cuando hay mala calidad (mala resolución, número de cuentas bajo, etc. (CARRIL JM 1994)). En nuestro caso, con una tasa de cuentas baja y una resolución que se pueden considerar como media, es preferible el uso del color múltiple.

La secuencia de colores elegida tiene que permitir una neta separación entre las sustancias gris y blanca sin necesidad de efectuar una modificación del umbral inferior. Si se tiene en cuenta que en las imágenes de SPECT con ^{99m}Tc -HMPAO la relación de la actividad entre sustancia gris / sustancia blanca es de aproximadamente 2:1, la escala por la que se opta debería presentar un cambio de color brusco (por ejemplo de un color caliente a uno frío) en un valor del 50-60% del píxel más activo (VERHOEFF G 1992). Como se observa en la **Figura 2-8**, las tres primeras escalas tienen el cambio de color frío / caliente entre el 50 y el 60% del máximo de actividad.

Otro aspecto a tener en cuenta es el uso de una escala discreta o continua. No se ha encontrado bibliografía que nos aconseje una u otra. Las escalas discretas en principio tienen una mayor sensibilidad en detectar cambios de actividad, aunque ello puede redundar en la aparición de artefactos al ser el cambio demasiado brusco en ocasiones. Las escalas continuas son más *suaves*. Una escala bien diseñada permite una buena visualización de los diferentes tejidos así como de las posibles lesiones sin necesidad de una manipulación excesiva de las imágenes.

De manera empírica, basándonos en nuestra experiencia y en la de otros centros de medicina nuclear de nuestro entorno, se optó por la escala denominada "cool", que es policromática y continua (ver **Figura 2-8**).

2.7. CUANTIFICACIÓN DE LAS IMÁGENES

Para obtener información cuantitativa de las imágenes de SPECT cerebral se pueden emplear diversos métodos. La elección entre ellos se basa en diferentes aspectos tales como la hipótesis que queremos demostrar, la resolución del sistema de adquisición y la disponibilidad y validez de los diferentes métodos.

2.7.1. Método de cuantificación

El método empleado en nuestro estudio consistió en obtener el número medio de cuentas en distintas áreas de interés en cortes equivalentes de las exploraciones basal y de neuroactivación para posteriormente analizar los datos con métodos estadísticos.

La delimitación de las zonas de interés para su análisis se realizó de manera manual por el investigador. Los ROI se dibujaron en áreas corticales, ganglios basales, córtex global y cerebelo en cortes seleccionados del encéfalo. Estos cortes contenían cada una de las estructuras objeto del estudio y se obtuvieron mediante la suma de 3 cortes de un píxel cada uno provenientes de la exploración original. Esta sumación se realizó para evitar diferencias de actividad originadas por pequeñas inclinaciones de los planos transversos al cortar estructuras de pequeño tamaño tales como los ganglios de la base.

Cada ROI se aplicó a una región similar de los estudios basal y de neuroactivación, procurando que los cortes coincidieran y trasladando automáticamente los ROI de una imagen a otra.

Como se comentó con anterioridad las dos adquisiciones de cada sujeto se realizaron con un posicionamiento prácticamente idéntico de la cabeza. Para ello se emplearon puntos de referencia naturales tales como la punta de la nariz y la línea cantomeatal.

En cada ROI se determinó la actividad media en forma de número de cuentas / número de píxeles.

Posteriormente se calculó el denominado IAR según la siguiente fórmula:

$$\text{IAR} = \frac{\text{Actividad media de cada ROI}}{\text{Actividad media del área de referencia}}$$

La actividad media del área de referencia (ver apartado 2.7.2) era el resultado de la división entre el número de cuentas de cada región de interés y el número de píxeles de la misma.

Al dividir la media de actividad de cada ROI entre la de referencia se conseguía eliminar posibles modificaciones en el conteo debidas a diferentes dosis inyectadas o por decaimiento radiactivo entre las dos adquisiciones. De este modo las variaciones en el valor de cada índice podían atribuirse únicamente a diferencias en la actividad del área estudiada.

Finalmente se calculó el denominado porcentaje de incremento (PI) de cada área cerebral según la fórmula:

$$\text{PI} = \frac{\text{IAR activación} - \text{IAR basal}}{\text{IAR basal}} \times 100$$

Este índice cuantificaba el porcentaje de aumento o disminución del FSCR de cada área cerebral estudiada comparando el valor basal con el de la neuroactivación.

2.7.2. Elección del área de referencia

En la cuantificación semiautomática, la elección del área de referencia usada para normalizar la actividad de cada región cerebral es muy importante. Los efectos de esta elección pueden resultar en discrepancias de los resultados entre diferentes grupos de estudio o, incluso, en el mismo paciente. Una elección de la región estándar, basada en las características del grupo que estudiemos, puede reducir estas discrepancias ^(SYED GMS 1992).

En nuestro estudio se calculó los IAR tomando como referencia las dos áreas más usuales según la bibliografía: ROI cerebeloso y ROI cortical global de un corte cerebral a nivel frontoparietal (ver **Figura 2-9**).

Para la comparación de los resultados de la cuantificación se utilizó el denominado coeficiente de variación (CV) como medida de la precisión de los IAR. Este coeficiente de variación (expresado de forma porcentual) expresa la precisión de una medida independientemente de las magnitudes analizadas. Se calcula dividiendo la desviación estándar de cada muestra entre su media aritmética y multiplicando el valor final por 100.

El CV se suele emplear para valorar la precisión / repetitividad de la medida de una magnitud. En el caso que nos ocupa, se supone que la variabilidad intersujeto del IAR de cada área cerebral ha de ser mínima. Si los cerebros son normales, han sido adquiridos de manera idéntica y han sido normalizados en cuanto a actividad, el valor de los IAR ha de ser similar. De este modo tiene sentido el cálculo del CV, siendo la muestra repetida (variable), cada uno de los valores de actividad regional de diferentes sujetos.

El análisis de los datos una vez finalizado todo el trabajo experimental y la bibliografía consultada permitió seleccionar cual era el área de referencia más válida para extraer conclusiones definitivas.

2.7.3. Delimitación de las áreas de interés

En un corte de tres píxeles de grosor a nivel frontotemporal alto se dibujó un ROI cortical global mediante la determinación de la línea de isocontorno al 50% del máximo de actividad (ver **Figura 2-9**).

En otro corte más inferior se practicaron ROI simétricos en las regiones correspondientes a los lóbulos frontales y parietales.

En un tercer corte que incluía los ganglios basales se dibujaron ROI, también simétricos en las regiones frontoorbitarias, cabezas de caudados y tálamos. Asimismo se obtuvo un ROI único en la zona más anterior del córtex cingular.

En una cuarta imagen se definieron ROI simétricos en las regiones mesial y lateral de los lóbulos temporales.

Finalmente, en la región más inferior del encéfalo se dibujó un ROI que incluía la totalidad del cerebelo.

Cada vez que se definía un ROI, el ordenador suministraba la información estadística del mismo: cuentas totales, máximo de cuentas en un píxel, mínimo de cuentas en un píxel, número total de píxeles, actividad media (cuentas totales entre total de píxeles) y desviación estándar de la media de cuentas.

Los ROI se guardaron y se aplicaron en el segundo estudio de cada paciente procurando que tanto los cortes seleccionados, como la posición de cada ROI fueran lo más similares posibles.

Para el dibujo de cada ROI se intentó reseguir la línea que determinaba el 50% por ciento del máximo de actividad ya que este nivel coincide aproximadamente con la separación entre sustancia blanca y sustancia gris.

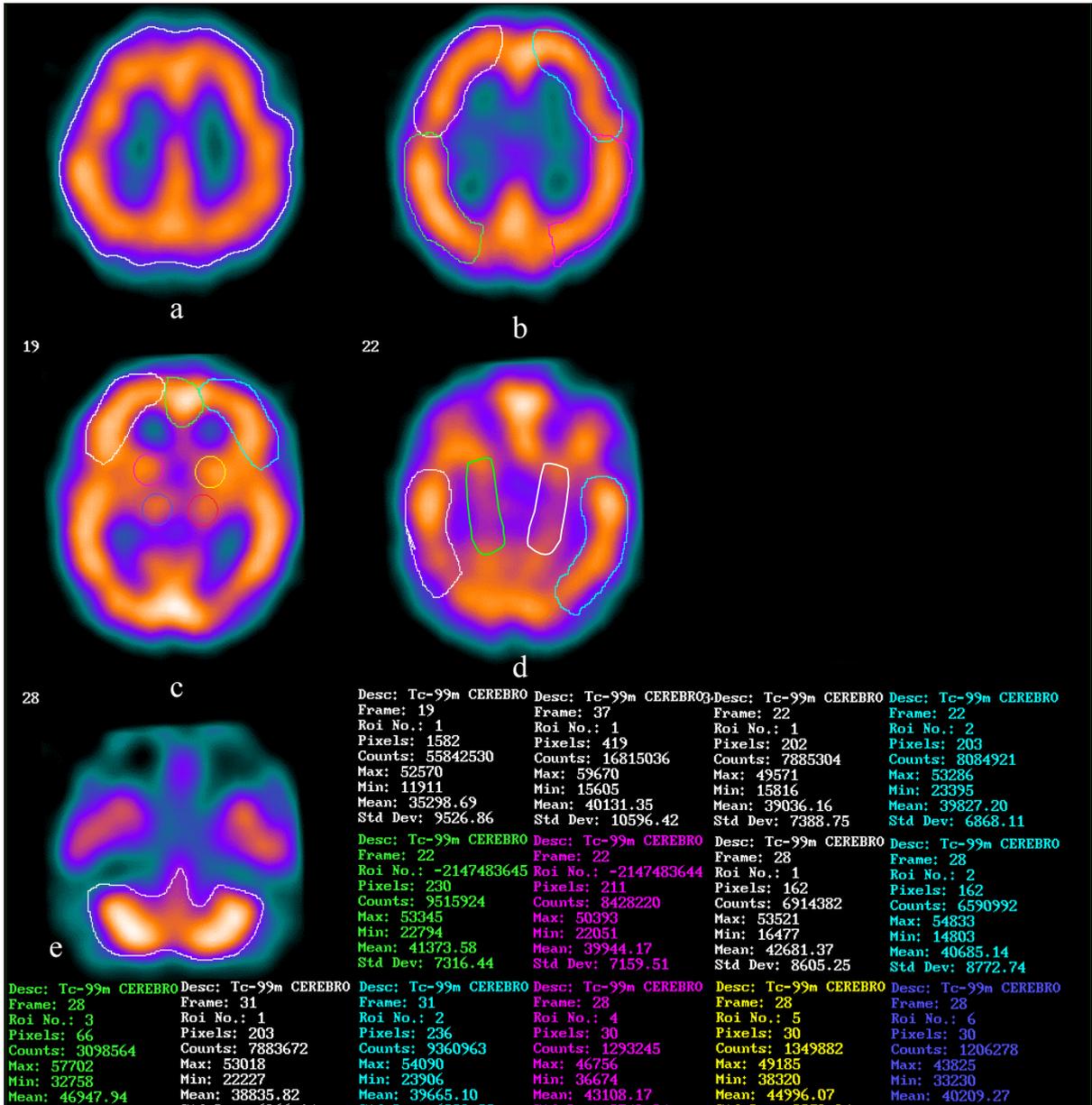


Figura 2-9. Regiones de interés (ROI) en diferentes cortes del encéfalo de tres píxeles de grosor. a) ROI cortical global a nivel frontotemporal alto (isocontorno al 50% del máximo de actividad); b) ROI simétricos en lóbulos frontales y parietales; c) ROI, simétricos en regiones frontoorbitarias, cabezas de caudados y tálamos, así como ROI único en el córtex cingular; d) ROI simétricos en las regiones mesial y lateral de los lóbulos temporales; e) ROI cerebeloso.

Para cada ROI se suministran las cuentas totales, el máximo de cuentas en un píxel, el mínimo de cuentas en un píxel, el número total de píxeles, la actividad media (cuentas totales entre total de píxeles) y la desviación estándar de la media de cuentas.

2.8. POBLACIÓN ESTUDIADA

Una vez expuesta la validación de la técnica gammagráfica y de cuantificación del SPECT cerebral con ^{99m}Tc -HMPAO, se describe las características de la población de pacientes y controles sanos.

2.8.1. Características de los pacientes

Se estudió a 30 pacientes que cumplieran los criterios descritos por el DSM-IV (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION 1994) para el trastorno obsesivo compulsivo (ver **Tabla 1-4**). La inclusión en el estudio de los pacientes fue realizada de manera consecutiva por el servicio de Psiquiatría del Hospital de Bellvitge. En la visita realizada por el psiquiatra componente del grupo de trabajo se confirmó el diagnóstico de TOC y se excluyó la presencia de esquizofrenia, enfermedades del sistema nervioso central, adicciones a drogas o medicamentos u otras alteraciones físicas o psíquicas significativas.

Se excluyeron pacientes de una edad inferior a 18 años. La edad avanzada no fue un motivo de exclusión ya que se supuso la baja incidencia de casos a partir de los 60 años.

En los pacientes y controles de sexo femenino se interrogó sobre la posibilidad de un embarazo en curso, realizándose la prueba de gestación en cuanto existieron dudas sobre el mismo.

Se ha resumido en la **Tabla 2-2** la edad, sexo, nivel educacional, preferencia manual, edad de inicio del trastorno y orden de las exploraciones. En este último aspecto se especifica si se realizó primero el SPECT de activación o el basal ya que la decisión al respecto se tomó mediante asignación aleatoria.

Asimismo, en la citada tabla, se especifica el subtipo obsesivo de los pacientes en forma de distribución por categorías de los síntomas. Es raro que una cuadro obsesivo sea *puro* o monosintomático. Es más frecuente una distribución dimensional de los síntomas, siendo alguno el principal, y otros los secundarios.

Tabla 2-2. Características de los pacientes y controles.

	PACIENTES	CONTROLES																								
Número	30	30																								
Edad	Media: 29 años Rango: 18-50	Media: 34 años Rango: 19-57																								
Sexo	21 mujeres 9 hombres	21 mujeres 9 hombres																								
Nivel educacional	Estudios primarios: 12 Estudios secundarios: 16 Universitarios: 2	Estudios primarios: 10 Estudios secundarios: 16 Universitarios: 4																								
Preferencia manual	Diestros: 30	Diestros: 30																								
Edad de inicio del TOC	18 ± 7 años (media ± SD) Hombres: 18 años; mujeres: 18 años	NP																								
Subtipo obsesivo (categorial)	<table border="1"> <thead> <tr> <th><u>Síntomas</u></th> <th><u>Principal</u></th> <th><u>Presente</u></th> <th><u>Ausente</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Limpieza</td> <td>5</td> <td>8</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>Agr / Compr</td> <td>17</td> <td>11</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Orden / Sim</td> <td>9</td> <td>6</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>Acumulador</td> <td>2</td> <td>5</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>Sex / Relig</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>24</td> </tr> </tbody> </table>	<u>Síntomas</u>	<u>Principal</u>	<u>Presente</u>	<u>Ausente</u>	Limpieza	5	8	17	Agr / Compr	17	11	2	Orden / Sim	9	6	15	Acumulador	2	5	23	Sex / Relig	2	4	24	NP
<u>Síntomas</u>	<u>Principal</u>	<u>Presente</u>	<u>Ausente</u>																							
Limpieza	5	8	17																							
Agr / Compr	17	11	2																							
Orden / Sim	9	6	15																							
Acumulador	2	5	23																							
Sex / Relig	2	4	24																							
Orden de los SPECT cerebrales (aleatorizado)	SPECT activación primero: 10 SPECT basal primero: 20	SPECT activación primero: 16 SPECT basal primero: 14																								

NP: no procedente. Agr / Compr: agresivos / comprobadores. Orden / Sim: orden y simetría. Sex / Relig: sexual / religiosa.

Antes de la exploración los pacientes habían sido previamente *lavados* de medicación específica del TOC durante 12 semanas. Solamente se permitieron tratamientos con benzodiacepinas suaves para la ansiedad y otras medicaciones no neuroactivas de uso imprescindible (antiinflamatorios, antibióticos, etc). Toda medicación ingerida en las últimas 48 horas se hizo constar en el protocolo de cada paciente.

El uso de la mano preferente (sujetos diestros o zurdos) puede no ser absoluto para todas las actividades, por lo que es interesante evaluar la preferencia manual en diversos aspectos

de la vida cotidiana. Esta dominancia manual se determinó en pacientes y controles mediante el "Edinburgh handedness inventory" (OLDFIELD R 1971), ó cuestionario de dominancia manual de Edimburgo. Esta prueba valora cual es la mano preferente en 10 actividades comunes (dibujar, barrer, cortar con tijeras, etc.) y se escoge como dominante la más frecuente (ver **Anexo V**). Afortunadamente todos los sujetos del estudio fueron diestros, evitándose así posibles interferencias por lateralización de estructuras dominantes.

Se informó a los pacientes de todos los aspectos relacionados con el desarrollo del estudio y posibles efectos adversos, refiriéndose explícitamente a su inclusión en un protocolo de ensayo clínico como se verá más adelante en el capítulo de aspectos éticos.

2.8.2. Características de los controles

Se estudió a 30 controles sanos voluntarios reclutados entre el personal del Hospital de Bellvitge y familiares o conocidos de los investigadores.

Los citados controles se aparejaron lo más estrictamente posible con los pacientes en edad, sexo, educación y dominancia manual (ver **Tabla 2-2**), procurando que las poblaciones fueran similares. Obviamente, en estos estudios la edad y el sexo deben ser similares para que las posibles variaciones del FSCR no sean explicables por diferencias de género o por alteraciones degenerativas o de desarrollo. Además, es fundamental que el nivel educativo de controles y pacientes sea también parecido ya que de esta forma también será semejante el grado de cumplimiento de la tarea neuropsicológica de NA (CATAFAU AM 1994).

Se realizó una entrevista a los voluntarios con el objeto de determinar antecedentes familiares o personales de enfermedad mental, limitaciones físicas o abuso de alcohol o drogas.

Los voluntarios recibieron como compensación un emolumento económico fijo, el cual fue subvencionado con el importe de la beca FIS.

La información suministrada a los controles fue similar a la de los pacientes.

2.9. EVALUACIÓN PSICOLÓGICA Y PSIQUIÁTRICA DE LOS SUJETOS

Se solicitó a los voluntarios y controles la resolución de una serie de pruebas psicológicas y psiquiátricas el mismo día que se practicó el SPECT de activación. Se aprovechó el tiempo de descanso entre la primera y la segunda tanda de movimientos de la Torre de Hanoi para la realización de las pruebas.

2.9.1. Evaluación de la inteligencia general

Para evaluar la inteligencia general (no verbal) se empleó la denominada "Raven's advanced progressive matrices test" (RAPMT) ó prueba avanzada de matrices progresivas de Raven ^(RAVEN JC 1996).

Esta prueba requiere la deducción de relaciones entre elementos abstractos en forma de dibujos geométricos. Consta de 12 matrices de dificultad creciente en las que el sujeto debe determinar qué parte del dibujo falta, escogiendo entre varias posibilidades (ver **Anexo VI**). No existió un tiempo determinado para la resolución de la prueba, estableciéndose solamente una limitación razonable del mismo.

El resultado de la prueba se expresó en forma del número de matrices solucionadas correctamente, con un mínimo de 0 y un máximo de 12.

Con esta prueba se evaluaron pacientes y controles.

2.9.2. Evaluación de la ansiedad

Tanto en los pacientes como en los voluntarios sanos se hizo una evaluación del grado de ansiedad previamente al desarrollo de la tarea de neuroactivación. Para ello se aplicó el denominado "state-trait anxiety inventory (STAI)" ^(SPIELBERGER CD 1982) ó cuestionario de ansiedad estado-rasgo.

Esta prueba consiste en responder según un baremo *Nada-Algo-Bastante-Mucho* a una serie de 20 cuestiones relacionadas con la ansiedad vivida de manera subjetiva en el momento de la exploración. Se dan valores de 0 a 3 a cada ítem, valorándose globalmente la prueba como un resultado de 0 a 60 (ver **Anexo VII**).

2.9.3. Evaluación de la depresión

Para descartar componentes de depresión en los pacientes (en principio los controles no tenían que tener puntuaciones significativas en esa dimensión) se propuso la realización del "Hamilton rating scale for depression (HRSD)" ^(HAMILTON M 1967) ó escala de clasificación de la depresión de Hamilton.

Esta escala está compuesta por 10 grupos de 5 ítems, 10 grupos de 3 ítems y 1 de 4 ítems que hacen referencia a diferentes aspectos relacionados con la sintomatología depresiva. Cada grupo puntúa de 0 a 2-3 ó 4, siendo el valor máximo global de 84 y el mínimo de 0 (ver **Anexo VIII**).

2.9.4. Criterios de severidad de la enfermedad obsesiva

La severidad clínica fue evaluada mediante la "Yale-Brown obsessive compulsive scale" ^(GOODMAN WK 1989) o inventario obsesivo compulsivo de Yale Brown.

El objetivo fundamental del diseño de la Y-BOCS para el TOC consiste en disponer de una escala de puntuación para valorar los síntomas de la enfermedad que no se vea afectada por el tipo o el número de obsesiones y compulsiones existentes. La parte principal de la Y-BOCS es una escala aplicada por el evaluador, compuesta por 10 ítems. Cada uno de ellos se puntúa con una escala de 4 puntos, de 0 (sin síntomas) a 4 (síntomas extraordinariamente intensos). Se obtienen dos puntuaciones diferentes, una para la intensidad de las obsesiones y otra para las compulsiones (ver **Anexo IX**).

Los Y-BOCS totales (máximo de 40) representan la suma de los subtotales *obsesivo* y *compulsivo*. La información sobre la intensidad de los síntomas se obtiene mediante una entrevista semiestructurada, que incluye criterios detallados para puntuar los ítems.

2.10. ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO: TORRE DE HANOI

Con el objeto de examinar la capacidad del sujeto para resolver problemas complejos, o *aprendizaje cognitivo de procedimientos* se sometió a los sujetos del estudio a la prueba de la Torre de Hanoi (SIMON HA 1975). Este test exige al sujeto formular un plan para llegar a la solución. Este plan debe incluir un objetivo general que se descompone en diversos *subobjetivos* los cuales han de ser cuidadosamente ordenados.

A los sujetos se les presentó una figura de madera con tres vástagos verticales de la misma longitud fijados en una base horizontal (ver **Figura 2-10**). En el vástago de la izquierda estaban colocados tres cilindros de madera de tamaños progresivamente mayores ordenados de manera que el inferior era el más grande y el superior el más pequeño. En un principio, a modo de práctica, se instruyó al sujeto en mover los cilindros de uno en uno y de vástago en vástago hasta situarlos en la misma posición inicial, pero en el vástago más a la derecha. Durante el traslado de los cilindros, éstos sólo podían situarse sobre un vástago libre o sobre uno ocupado con cilindros de mayor tamaño. Nunca un cilindro podía colocarse sobre uno de tamaño menor ni fuera de la estructura. Esta prueba se realizó tres veces con el objetivo de comprobar que el sujeto había entendido las normas de ejecución. Si el sujeto no respetaba una norma, el investigador no le permitía continuar la prueba hasta que había rectificado el movimiento erróneo. Durante esta tanda de movimientos, a los sujetos sólo se les pidió que resolvieran el problema sin hacer hincapié en el tiempo o número de movimientos empleados.

Una vez efectuados los tres primeros intentos, se comenzó una segunda tanda con cuatro cilindros de diferente tamaño en lugar de los tres iniciales. La consecución de la prueba se practicó en cinco ocasiones.

Tras un descanso de 15 minutos durante los cuales se evaluó al sujeto con otras pruebas psicológicas se inició una segunda tanda también con cuatro cilindros, pero con seis intentos de ejecución.

Hasta que no se había finalizado un intento, es decir, hasta que los cilindros no estaban ordenados de mayor a menor en el vástago de la derecha, no se inició el siguiente.

Aunque no existía un límite de tiempo o de movimientos para la realización de la prueba, se instó a los sujetos a realizarla de la manera más rápida posible.

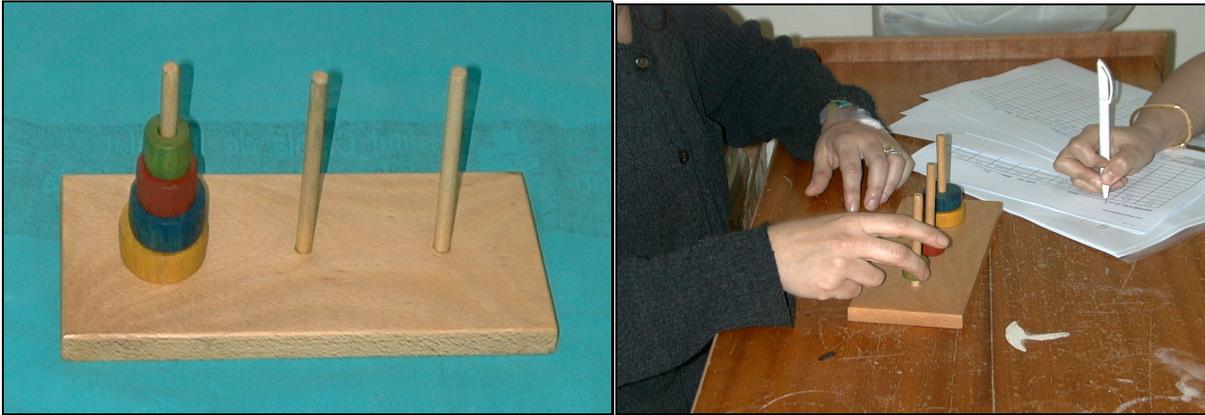


Figura 2-10. Prueba neuropsicológica de la Torre de Hanoi. Se observa a un sujeto moviendo diversos cilindros de diferente tamaño dentro de una estructura de madera compuesta por una base y tres vástagos verticales de similar tamaño. La prueba consiste en trasladar cuatro cilindros ordenados por tamaño del primer vástago hasta el último moviéndolos de uno en uno y procurando que nunca haya un cilindro de superior tamaño encima de otro inferior. El investigador anota en una hoja de papel los movimientos efectuados, el tiempo total, reversiones y movimientos ilegales de cada intento de consecución.

Se registró el número de movimientos y el tiempo empleado para la realización de la prueba, así como los movimientos ilegales y las reversiones. Se entiende por reversiones el hecho de anular un movimiento ya efectuado, volviendo a la posición anterior.

Con el objeto de facilitar los cálculos, se agrupó tanto el tiempo como el número de movimientos de la primera y de la segunda tanda. En la segunda tanda sólo se tuvieron en cuenta cinco intentos. La razón por la que se realizaran seis intentos fue la de valorar otros aspectos neuropsicológicos ajenos a esta tesis.

La prueba de la TH se realizó a los pacientes y controles en condiciones lo más similares posibles.

La inyección del trazador radiactivo se efectuó al finalizar el primer intento de la segunda tanda de movimientos de la prueba. Es decir, tras el primer intento de consecución después del descanso de 15 minutos (ver **Figura 2-11**)

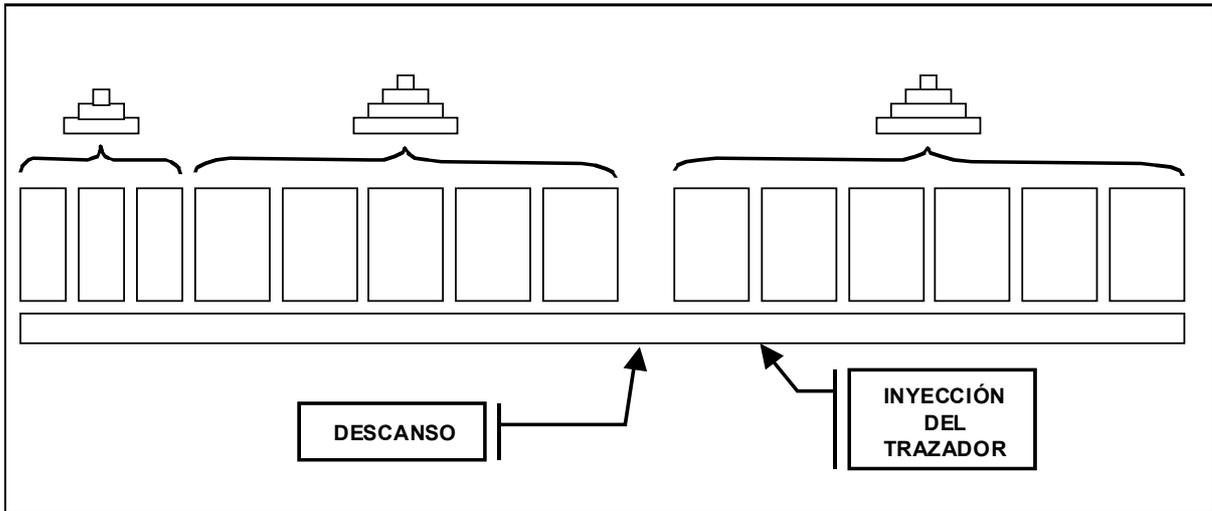


Figura 2-11. Esquemización del desarrollo de la prueba neuropsicológica de la Torre de Hanoi en pacientes y controles sanos. En primer lugar se practicó con tres discos, realizando tres intentos de resolución. A continuación se amplió el número de discos a cuatro, realizándose cinco intentos seguidos. Tras un descanso de 15 minutos, en los que se realizaron otras pruebas psicológicas, se efectuaron seis intentos más. Al final del primer intento de esta segunda tanda de movimientos fue cuando se inyectó el trazador radiactivo.

Finalmente, se calculó el denominado *porcentaje de reducción* tanto para el número de movimientos (PRm), como para el tiempo empleado en cada tanda de movimientos (PRt). El cálculo de los citados índices se especifica en las siguientes fórmulas:

$$PRm = \frac{\text{N}^\circ \text{ movimientos } 1^{\text{a}} \text{ tanda} - \text{N}^\circ \text{ movimientos } 2^{\text{a}} \text{ tanda}}{\text{N}^\circ \text{ movimientos } 1^{\text{a}} \text{ tanda}} \times 100$$

$$PRt = \frac{\text{tiempo ejecución } 1^{\text{a}} \text{ tanda} - \text{tiempo ejecución } 2^{\text{a}} \text{ tanda}}{\text{tiempo ejecución } 1^{\text{a}} \text{ tanda}} \times 100$$

2.11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la recopilación de datos se emplearon diferentes formularios, que fueron rellenados por los investigadores a lo largo de cada una de las exploraciones o test psicológicos:

1) *Datos demográficos y de evaluación psicológica*: número de caso, nombre, edad, sexo, nivel de estudios, dominancia manual, fecha de realización del SPECT, subtipo obsesivo y edad de inicio del TOC. Asimismo en la misma hoja se apuntaron los resultados numéricos del test de Hamilton de depresión, Yale-Brown (obsesiones, compulsiones y total), STAI de ansiedad y RAPMT de inteligencia general (ver **Anexo X**).

2) *Datos de cuantificación del SPECT cerebral*: los valores numéricos de la cuantificación se trasladaron a una plantilla (ver **Anexo XI**). En esta hoja se apuntaron los valores medios de actividad de cada área cerebral estudiada, así como los del cerebelo y los del ROI cortical global. A partir de estos datos se calcularon los denominados *Índice 1* e *Índice 2* dividiendo cada actividad por la media del ROI global y del cerebelo respectivamente.

3) *Datos de la prueba neuropsicológica*: en una hoja en forma de casillero se apuntó cada movimiento efectuado por el paciente durante el desarrollo de la TH (ver **Anexo XII**). Los discos estaban coloreados para facilitar su nominación y los vástagos estaban numerados de 1 a 3 de izquierda a derecha. Asimismo se apuntaron los movimientos ilegales, reversiones, tiempo total y movimientos totales empleados. Cada hoja correspondía a un intento de consecución de la prueba.

La totalidad de datos obtenidos (demográficos, psicométricos, neuropsicológicos y de cuantificación cerebral) se introdujeron en un editor de datos del programa estadístico SPSS para PC versión 10.0. Este programa estaba registrado a nombre del Servicio de Psiquiatría del Hospital de Bellvitge.

Como el número de pacientes y de controles era de 30, se supuso que las variables de cuantificación cerebral seguían una distribución normal. Para comparar las medias de actividad de cada región en estado basal y activado se empleó una prueba *t de Student* para datos apareados. De este modo se pretendía observar si existían diferencias significativas entre las medias de cada región en pacientes y controles teniendo en cuenta el estado en que se practicó el SPECT.

Se aplicó una prueba *t de Student* para datos independientes para comparar los valores del FSCR entre los estados basales de pacientes y controles.

En la muestra de pacientes se calculó la ρ de *Pearson* para el análisis de posibles correlaciones entre los parámetros clínicos (Y-BOCS, STAI y HRDS) y el FSCR de las áreas cerebrales.

También se aplicó una ρ de *Pearson* para analizar la correlación entre el STAI y el FSCR de los controles.

Se usó una prueba de *ANOVA* para estudiar efectos de género e interacción ente género y diagnóstico.

También se aplicó el *ANOVA* para evaluar las posibles diferencias estadísticas entre los movimientos y tiempos empleados en la realización de la prueba neuropsicológica con Torre de Hanoi.

El empleo de la prueba no paramétrica de la *U de Mann-Withney* permitió el análisis de posibles diferencias intergrupo en edad y nivel de estudios.

Siempre se escogió el análisis con *dos colas* de las distribuciones.

El valor de *p inferior a 0,05* se tomó como estadísticamente significativo en cada test.

En la estadística descriptiva siempre se especificó el valor de la media aritmética y de la desviación estándar.

La única aleatorización que se realizó en el estudio fue la de la asignación del orden de las exploraciones basal y de neuroactivación en cada sujeto. Para determinar el citado orden se utilizó un generador de números aleatorios "RAN" de una calculadora de bolsillo. Si el valor obtenido era superior a 5 se realizó en primer lugar el SPECT de neuroactivación.

Como técnica de enmascaramiento, el investigador no sabía a que grupo pertenecía cada sujeto en el momento de procesar la cuantificación cerebral. Del mismo modo desconocía si el SPECT que cuantificaba era el de activación o el basal.

2.12. ASPECTOS ÉTICOS

Tanto los pacientes como los voluntarios sanos fueron informados de manera muy completa (de forma oral y por escrito) sobre el desarrollo del estudio. Tanto los aspectos relacionados con la gammagrafía como los neuropsicológicos fueron explicados de una manera detallada (de manera oral y por escrito), contestándose a todas las preguntas que plantearon los sujetos. En la totalidad de los casos se mostró, previamente a la aceptación de inclusión por el sujeto, toda la infraestructura necesaria para el SPECT cerebral (gammacámaras, métodos de inyección del trazador, etc.)

Tras las explicaciones cada paciente o control firmó un consentimiento por escrito, junto con el psiquiatra y médico nuclear responsables (ver **Anexo XIII**).

En el citado consentimiento se especificó que las participantes en el estudio no estaban embarazadas ni en periodo de lactancia. Asimismo se confirmó que se seguían técnicas efectivas para evitar la gestación. No obstante, cuando existieron dudas se practicó una prueba de embarazo.

El ensayo clínico fue autorizado por la Agencia Española del Medicamento (perteneciente al Ministerio de Sanidad y Consumo) con fecha 10 de noviembre de 1999 con el número 99/0232 (ver **Anexo II**). Se cumplieron todos los requisitos especificados por el RD 561/1993 (BOE 1993) sobre ensayos clínicos.

Se contrató, según especifica la legislación^(BOE 1993), un seguro de responsabilidad civil que cubría a los sujetos durante toda la duración del estudio.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de la Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge con fecha 1 de Febrero de 2000 (ver **Anexo I**).