

Libros de **Cátedra**

Dosimetría Interna en Medicina Nuclear

Estado del arte y perspectivas de aplicación
del modelado computacional

Cecilia Yamil Chain y Luis Héctor Illanes
(coordinadores)

FACULTAD DE
CIENCIAS EXACTAS

e
exactas


EDITORIAL DE LA UNLP



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA

Dosimetría Interna en Medicina Nuclear

Estado del arte y perspectivas de aplicación
del modelado computacional

Cecilia Yamil Chain

Luis Héctor Illanes

(coordinadores)

Facultad de Ciencias Exactas



Índice

Introducción.....	5
CAPÍTULO 1	
Conceptos fundamentales de dosimetría interna.....	8
<i>Cecilia Yamil Chain y Luis Héctor Illanes</i>	
CAPÍTULO 2	
Fantomas en dosimetría interna.....	25
<i>Cecilia Yamil Chain y Luis Héctor Illanes</i>	
CAPÍTULO 3	
Dosimetría preclínica.....	41
<i>Cecilia Yamil Chain y Luis Héctor Illanes</i>	
CAPÍTULO 4	
Diseño de un estudio de dosimetría interna.....	51
<i>Cecilia Yamil Chain y Luis Héctor Illanes</i>	
CAPÍTULO 5	
Análisis de datos biocinéticos	67
<i>Cecilia Yamil Chain y Luis Héctor Illanes</i>	
CAPÍTULO 6	
Modelos especiales para dosimetría.....	94
<i>Cecilia Yamil Chain y Luis Héctor Illanes</i>	
CAPÍTULO 7	
Dosimetría específica basada en imágenes del paciente.....	105
<i>Cecilia Yamil Chain y Luis Héctor Illanes</i>	

CAPÍTULO 8

Dosimetría en tratamientos de enfermedades tiroideas benignas..... 122

Venecia Magalí Calandrón, Cecilia Yamil Chain y Luis Héctor Illanes

CAPÍTULO 9

Dosimetría en tratamientos de Carcinoma Diferenciado de Tiroides 146

María Julia Vitaller, Cecilia Yamil Chain y Luis Héctor Illanes

Autores 163

Lista de abreviaturas

A	Actividad
CDT	Carcinoma Diferenciado de Tiroides
D	Dosis absorbida
EANM	Asociación Europea de Medicina Nuclear
MN	Medicina Nuclear
RF	Radiofármaco
RTM	Radioterapia Metabólica
TAC	<i>Time- Activity Curve</i> , también llamada “curva de retención”
TC	Tomografía Computada
TIAC	<i>Time Integrated Activity Coefficient</i> , antes llamado “tiempo de residencia”

Introducción

La Medicina Nuclear (MN) es la especialidad médica que se dedica al diagnóstico, tratamiento e investigación de enfermedades mediante el uso de “fuentes abiertas de radioactividad”; que son compuestos radiactivos llamados radiofármacos (RF). Según cual sea su propósito la MN se apoya en las diferentes emisiones de los isótopos radioactivos. Cuando el objetivo es el diagnóstico, se basa en las emisiones gamma y lo que busca es mediante imágenes, detectar la distribución del RF dentro del organismo. Cuando el propósito es terapéutico, se respalda en las emisiones de partículas (α o β) y su efecto deletéreo sobre los tejidos, procurando destruir un tejido maligno o hiperfuncionante. Pese a que los mismos especialistas en MN realizan tanto prácticas diagnósticas como terapéuticas, ambas ramas evolucionaron durante décadas de forma relativamente independiente. La MN diagnóstica logró mejoras extraordinarias en los equipos de detección y generación de imágenes gammagráficas, además de RF emisores gamma que logran mostrar con su distribución enfermedades que no se advierten con otras modalidades diagnósticas. Por su lado la MN terapéutica ha conseguido la producción de RF cada vez más selectivos para su blanco terapéutico. Y un hecho no menor es que esta evolución ha sido tan grande en todos los aspectos, que los saberes requeridos para desempeñarse en este ámbito exceden la formación del médico, y paulatinamente se han ido incorporando a los Servicios de MN diversos profesionales provenientes de las Ciencias Exactas, en particular el Físico Médico.

En el empleo terapéutico de los RF, habitualmente referido como Radioterapia Metabólica (RTM), axiomáticamente, y desde siempre, se busca administrar la máxima actividad al tejido patológico que se intenta destruir, y lo mínimo posible a los tejidos sanos. Esa actividad se administró desde un comienzo en cantidades fijas de RF; o a lo sumo mínimamente adecuada a alguna característica del paciente o de grado de la enfermedad. Hace décadas, la RTM se reducía al empleo de escasos RF: ^{131}I - NaI, ^{89}Sr - SrCl_2 , y ^{32}P - Na_3PO_4 (estos dos últimos ya en desuso).

Hoy es enorme el arsenal terapéutico de RF con que se cuenta y las patologías en las que pueden ser empleados. Pese a que la experiencia inicial con las actividades fijas de RF no fue mala, es incuestionable el beneficio que aporta realizar una evaluación dosimétrica de la radiación que recibirán los órganos de riesgo y optimizar la actividad a administrar, buscando una mayor eficiencia y asegurándose de no llegar al umbral de dosis en los órganos críticos. Esa es la Dosimetría Interna de RF.

La Dosimetría Interna de MN se enfoca en el cálculo de la dosis de radiación ionizante recibida por distintos órganos del cuerpo cuando se administran RF a un paciente. Y la única forma de

obtener los datos para esos cálculos, es a partir de imágenes gammagráficas. De alguna forma, esas dos ramas de la MN, la diagnóstica, basada en imágenes y la terapéutica, dedicada a administrar RF para destruir un tejido, necesitan aunarse para hacer posible el cálculo dosimétrico. De la rama diagnóstica que evolucionó y maduró como especialidad obteniendo datos cualitativos de distribución de actividad se pretende ahora que arroje datos cuantitativos precisos para el cálculo dosimétrico. La especialidad terapéutica, que se habituó a administrar cantidades fijas, necesita renovarse adiestrándose en el cálculo dosimétrico, que implica más tiempo y esfuerzo.

Es un cambio de paradigma para ambas ramas de la MN y la aparición de nuevos actores como los profesionales provenientes de las Ciencias Exactas.

La dosimetría interna de RF es un área de desempeño tanto científica como clínica, que involucra aspectos anatómo/ fisiológicos y farmacocinéticos (distribución del material radiactivo en el paciente), aspectos químicos (estructura/ función del RF y estabilidad *in vivo* del compuesto), aspectos físicos (de interacción de la radiación ionizante con la materia) y aspectos matemáticos (modelos biocinéticos de distribución del RF en distintos compartimientos del cuerpo). Sus avances están en estrecha relación con las simulaciones computacionales, que permiten optimizar y personalizar diversos aspectos de la RTM. Los modelados basados en el método de Montecarlo permiten simular computacionalmente el transporte de materia y energía en el cuerpo del paciente, dando lugar a la dosimetría específica del paciente. Asimismo, existen códigos particulares, como el SIMIND Montecarlo, que ofrecen la posibilidad de configurar un simulador de imágenes de cámara gamma o SPECT de MN, permitiendo explorar la influencia de distintas condiciones operacionales en las imágenes obtenidas.

Organismos regulatorios internacionales, como la Agencia Internacional de Energía Atómica (IAEA), propician la realización de cálculos dosimétricos. La literatura de referencia para médicos, físicos médicos y el equipo de salud involucrado en la realización de este tipo de cálculos suelen ser guías y recomendaciones de procedimientos que producen y actualizan organismos internacionales como la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM). Existen obras en idioma inglés que presentan los fundamentos de la dosimetría interna y comentan los procedimientos operacionales estándar para realizar los cálculos dosimétricos en pacientes. Sin embargo, estas obras pierden parcialmente vigencia con el correr de pocos años, ya sea por el avance de la tecnología de las imágenes médicas y/o por los hallazgos científicos del área disciplinar, que obligan a la comunidad internacional a actualizar los procedimientos recomendados. La Dosimetría Interna de RF es ya ineludible para quienes encaran RTM. En nuestra región recién está en sus inicios. Estas páginas intentan aportar desde la experiencia en Radiofarmacia, Física Médica y Medicina Nuclear de los autores.

Este libro abordará, en idioma español y con una perspectiva didáctica, los conceptos detrás de los cálculos dosimétricos en MN y la contribución que se puede realizar al campo desde las simulaciones computacionales. Se tratan aspectos relativos al fundamento, la necesidad y las posibilidades metodológicas para realizar cálculos dosimétricos. Sobre la base de lo aprendido se presentan en los dos últimos capítulos, cálculos de dosis en las RTM que utilizan radioyodo

para el tratamiento de enfermedades tiroideas benignas y malignas. Se eligió ejemplificar con estos dos RF por ser los más frecuentemente empleados en nuestro medio y con los que sin duda se encontrarán quienes se inicien en el cálculo dosimétrico.

CAPÍTULO 1

Conceptos fundamentales de dosimetría interna

Cecilia Yamil Chain y Luis Héctor Illanes

Dosimetría Interna: definición y objetivos

El término dosis

El primer párrafo de esta obra lo dedicaremos a establecer un acuerdo con el lector. A lo largo de este libro y en el ámbito profesional donde se decida realizar cálculos dosimétricos, será necesario redefinir el significado de la palabra *dosis*.

La Real Academia Española define dosis como “toma de medicina que se da al enfermo cada vez”, acepción que es de uso rutinario en cualquier hospital o centro de salud. En el caso de los médicos nucleares, es frecuente escucharlos decir: “para realizar un centellograma óseo se usa una dosis de 20 mCi de $^{99m}\text{Tc-MDP}$ ” o “los tratamientos de pacientes tiroidectomizados se realizan administrando una dosis 100 mCi de $^{131}\text{I-NaI}$ ”. En otras palabras, utilizan la palabra dosis para referirse a la cantidad de RF (en MBq o mCi) que se administra a un paciente, ya sea para diagnóstico o tratamiento.

En esta obra y en el ámbito laboral donde se realice dosimetría interna, será necesario reservar el término *dosis* para la dosis absorbida, es decir, la cantidad de energía absorbida por un órgano por unidad de masa de dicho órgano, cuya unidad en el SI es el Gray (Gy), es decir, 1 joule/kg. Y referirse a la cantidad de RF que se administra a un paciente como *actividad administrada* (en MBq o mCi).

De hecho, *toda la dosimetría interna* descansa en el hecho de que la *dosis* (dosis absorbida) en el cuerpo del paciente no puede inferirse directamente a partir de la actividad que se administró al paciente, tal como se explicará más adelante en este capítulo.

Definición de Dosimetría Interna

La Dosimetría Interna, en MN, consiste en la determinación de la *dosis absorbida* que reciben órganos específicos cuando se administra al organismo humano sustancias radiactivas con fines diagnósticos o terapéuticos a fin de caracterizar posibles riesgos a la exposición.

Guías dosimétricas de la Asociación Europea de Medicina Nuclear

Si bien los cálculos dosimétricos podrían realizarse en principio en cualquier órgano del cuerpo, es de interés realizar los cálculos específicamente en órganos de riesgo y/o tumores. Para las RTM más utilizadas existen guías dosimétricas publicadas por la EANM, disponibles en el sitio <https://eanm.org/publications/guidelines/overview/dosimetry/> donde se detalla cómo realizar los cálculos dosimétricos y sobre qué órganos del paciente. En la Tabla 1 se presenta un resumen de las guías dosimétricas EANM publicadas hasta el momento, con el detalle de los órganos donde realizar los cálculos dosimétricos.

Tabla 1.1. Órganos donde realizar dosimetría según las guías dosimétricas EANM

RTM	Año de publicación	Regiones donde se recomienda realizar cálculos dosimétricos		Referencia
		Órganos de riesgo	Tumores	
Tratamiento con ^{131}I -Nal de CDT	2008	Sangre y médula ósea roja	No se menciona	Lassmann, 2008
Tratamiento con ^{131}I -Nal de enfermedades tiroideas benignas	2013	No se menciona	El cálculo de dosis se realiza en la tiroides hipertiroides	Hänscheid, 2013
Tratamiento con ^{131}I -MIBG de TNE	2020	Hígado y otros órganos normales, no se especifican cuáles	Sí	Gear, 2020
Radioembolización hepática con ^{90}Y -microesferas	2021	Hígado sano, pulmón (si existe <i>shunt</i> hepatopulmonar)	Sí	Chiesa, 2021
Tratamiento con ^{177}Lu -análogo de somatostatina de TNE	2022	Riñón, médula ósea roja, sangre, glándulas salivales, lagrimales e hipófisis.	Sí	Sjögreen Gleisner, 2022
Tratamiento con ^{177}Lu -ligando de PSMA de adenocarcinoma de próstata	2022	Riñón, médula ósea roja, sangre, glándulas salivales, lagrimales e hipófisis.	Sí	Sjögreen Gleisner, 2022

Del análisis de la Tabla 1 se desprende que la dosimetría interna estaba volcada, en sus inicios, hacia el cálculo de dosis en órganos de riesgo, con el objetivo de contribuir a realizar RTM que conlleven el mínimo daño en los órganos sanos del paciente. Sin embargo, en los últimos años se recomienda asimismo la realización de cálculos de dosis en los órganos a tratar (tumores), tal como se realiza de rutina en el planeamiento dosimétrico de la Radioterapia Externa (RTE).

Umbral de dosis

La dosimetría interna provee métodos para calcular la dosis absorbida por los órganos de un paciente luego de la administración de un RF. La realización de los cálculos dosimétricos supone involucrar diversos profesionales, realizar procedimientos médicos extra a los pacientes e interpretar la información obtenida. Todo el trabajo da como resultado un número (la D recibida por un dado órgano, en general en unidades de Gy), que cobra sentido en el contexto de valores de referencia conocidos como umbrales de dosis.

Se conocen, para muchos órganos de riesgo, dosis “umbrales” de radiación que no deben superarse para que dicho órgano no resulte dañado por la radiación. Si la D en un órgano es menor que la dosis umbral, entonces la administración del RF es “segura” para ese órgano. Como ejemplo puede mencionarse que el umbral de dosis absorbida en la médula ósea para toxicidad hematológica grave en terapias de CDT con ^{131}I se considera de 2 Gy (Lassmann, 2008), pero aún se necesita la confirmación de este umbral de 2 Gy para aplicaciones con terapias basadas en ^{177}Lu (Sjögreen Gleisner, 2022).

Respecto a las dosis umbrales para el control tumoral en RTM, en un principio el contexto numérico de las D calculadas en tumores estaba dado por los umbrales de dosis de la RTE, si bien los efectos biológicos que dispara la misma D en un mismo tumor son muy distintos en RTM y RTE (Sgouros, 2021). En base a los reportes dosimétricos en RTM publicados en los últimos años, ya se han establecido umbrales de dosis para tumores de distinta naturaleza tratados con RTM (Sgouros, 2021).

En los casos en que no existan dosis umbrales para RTM, la contribución de los profesionales de Medicina Nuclear que se propongan realizar cálculos de D en combinación con el registro de la evolución clínica de los pacientes, permitirá dilucidar la radiobiología de órganos afectados.

Dosimetría Interna en MN diagnóstica y terapéutica

Los cálculos de dosimetría interna de un RF novedoso se encuentran entre los desafíos más importantes que debe superar el compuesto antes de salir al mercado y son decisivos para que

un nuevo RF pueda reemplazar a otro RF que ya se encuentra en uso. Esta situación vale tanto para RF de diagnóstico como de terapia.

La necesidad o no de realizar cálculos dosimétricos cada vez que se utiliza el RF en la práctica depende de las restricciones dosimétricas que signifique su utilización. En el caso de RF de diagnóstico, que se utilizan en actividades del orden de unos pocos mCi y que emiten radiación penetrante (gran parte de la energía no se deposita en el paciente), una vez que el RF de diagnóstico ya está en el mercado y comienza a utilizarse en la práctica, ya no requiere de la realización de cálculos dosimétricos para cada administración particular. En el caso de los RF de terapia, que emiten radiación ionizante particulada y que se utilizan en altas actividades (decenas de mCi), es fundamental que se realicen cálculos dosimétricos de rutina a fin de evaluar la dosis de radiación en órganos de riesgo y/o en el tumor y de allí planear el tratamiento.

El “talle único” de la Medicina Nuclear

A pesar de los avances en la tecnología y en la publicación cada vez más frecuente de Guías Operacionales para realizar dosimetría interna (Lassmann, 2008; Hänscheid, 2013; Gear, 2020; Chiesa, 2021; Sjögreen Gleisner, 2022), los cálculos dosimétricos no se realizan en la mayoría de las RTM que se administran a nivel mundial. En la mayor parte de las terapias con RF, los pacientes son tratados con protocolos iguales o similares sin tener en cuenta sus características biocinéticas y no están recibiendo un tratamiento óptimo.

El modo de trabajo habitual en MN es administrar una cantidad similar de RF a todos los pacientes (“talle único”), modificando en ciertas ocasiones la actividad administrada en base a la experiencia del médico. Sin embargo, la misma actividad de RF administrada a dos personas distintas puede asociarse a dos evoluciones muy diferentes, según la fisiología de cada uno de los pacientes.

A los fines didácticos basta realizar un cálculo simple para ilustrar por qué el “talle único” en MN no es un talle válido para todos los pacientes. La misma actividad de RF administrada a dos pacientes diferentes no asegura ni siquiera que el número de desintegraciones radiactivas totales que ocurren en los pacientes sea el mismo. Por no hablar de la biodistribución del material radiactivo, que dependerá de cada individuo.

Supongamos el caso de una RTM donde se administra una actividad A de 100 mCi (3,7 GBq) de ^{131}I - Nal en un paciente con restos de CDT. El número de desintegraciones radiactivas en el cuerpo del paciente ($\tilde{A}$) depende del tiempo de semi-desaparición efectivo (T) y puede expresarse de manera muy simplificada por la siguiente ecuación (Stabin, 2008, p. 16):

$$\tilde{A} = 1,443. A. T$$

De la ecuación resulta claro que el número total de desintegraciones radiactivas que ocurran en el paciente (y a partir de allí la posibilidad de controlar un tumor, por ejemplo) depende del tiempo de semi-desaparición efectivo (T), es decir el tiempo que tarda el RF en eliminarse del cuerpo del paciente. A modo de ejemplo, considérese que el T del ^{131}I -NaI en cuerpo entero para la población general es de 13,7 horas, aunque existe una alta variabilidad en los pacientes tiroidectomizados, que presentan T de entre 8 y 57 horas (Klain, 2021). Observando la ecuación anterior, se infiere que a una misma actividad administrada de ^{131}I -NaI, el número de desintegraciones radiactivas totales en dos pacientes distintos puede variar en un factor de 7. Y aún no se ha considerado que el material radiactivo puede distribuirse en cada paciente de manera diferente.

La necesidad de planear los tratamientos con RF proviene de que cada paciente tiene una fisiología distinta y que acumulará la radiactividad con distinta cinética. La utilización de actividades de RF fijas en las RTM en general reduce la eficacia respecto a un tratamiento con una actividad de RF personalizada. En general las RTM administran RF en actividades “seguras” que se basan en las limitaciones de toxicidad dictadas por los pacientes más vulnerables. De allí que la actividad administrada sea subóptima en la mayoría de los casos, lo que resulta en una baja toxicidad en órganos sanos y en una menor dosis que las eficaces en los tejidos malignos.

Cálculos dosimétricos de distinta complejidad

Los cálculos de dosis en un paciente implican conocer:

1. qué actividad del RF se administró al paciente,
2. cómo se biodistribuye el RF en el organismo (biocinética del RF)
3. qué dosis de radiación se absorbe en un dado órgano por unidad de desintegración del RF. Esa cantidad dependerá de las características geométricas del organismo, de cómo se absorbe la energía emitida en los distintos tejidos y de cuáles son las características de desintegración del radionucleído que está presente en el RF.

Y conociendo todas esas variables, aún resta realizar los cálculos de la energía absorbida por unidad de masa en una dada región. La complejidad de los cálculos dosimétricos dependerá de cuántos supuestos (aproximaciones) se realicen para llegar al resultado.

La estrategia de trabajo más simple sería realizar supuestos sobre la biocinética del RF y sobre la dosis que se absorbe en un dado órgano por unidad de desintegración. En ese caso solo sería necesario conocer la actividad administrada al paciente. El cálculo de la dosis absorbida resultaría muy aproximado, con limitada utilidad para contribuir a la planificación de una RTM.

Los enfoques dosimétricos más simples que tienen utilidad en la práctica clínica implican conocer, además de la actividad de RF que se administró al paciente, la biocinética del RF en el paciente, es decir a qué órganos se dirige la radiactividad y cómo se elimina de los diferentes compartimentos. Es absolutamente necesario medir cómo es la biocinética del RF en el paciente, ya que existe una amplia variabilidad de la biodistribución del RF incluso en pacientes con la misma patología de base (Klaim, 2021). En este tipo de enfoques dosimétricos se realizan supuestos sobre la dosis absorbida por unidad de desintegración, datos que se obtienen de cálculos de dosis realizados sobre modelos antropomórficos. Este tipo de enfoque dosimétrico, llamado Dosimetría basada en Modelos, arroja valores de D que son de utilidad en la práctica clínica.

Los enfoques dosimétricos más completos y a la vez más complejos son aquellos que no realizan ninguna suposición sobre la biocinética del RF en el paciente o sobre la dosis que se absorbe por unidad de desintegración. Estos enfoques, que corresponden a la Dosimetría Específica basada en Imágenes del paciente, son cada vez más accesibles debido al avance de las tecnologías duales de detección en MN (tal como SPECT/CT y PET/CT) y al desarrollo de softwares basados en la convolución de kernels de dosis, muchos de ellos de acceso libre.

Dosimetría basada en modelos *versus* dosimetría basada en pacientes

La Dosimetría basada en modelos es la más utilizada en la práctica clínica e incluye la realización de medidas de actividad del RF en órganos y/o excretas del paciente y de cálculos utilizando tablas de coeficientes dosimétricos que surgen de modelos estandarizados de la anatomía y fisiología humana (fantomas). La ventaja principal radica en que los cálculos dosimétricos basados en modelos son fáciles de seguir y son reproducibles. Sin embargo, el hecho de que parte de los datos de entrada de los cálculos provengan de un maniquí (fantoma antropomórfico) y no del paciente, limitan la exactitud del valor de dosis obtenido. La incerteza de los cálculos basados en modelos proviene de las incertezas propias de los modelos antropomórficos y de las diferencias que existen en la anatomía y fisiología de los pacientes y la del modelo.

La Dosimetría basada en pacientes es menos utilizada en la clínica, aunque cada vez son más los profesionales que se están atreviendo a incorporarla en su práctica clínica. Esta dosimetría requiere realizar imágenes fusionadas del paciente (anatómicas y de MN) y cálculos computacionales más complejos de la interacción de la radiación con los tejidos considerando la anatomía y fisiología propia del paciente. Si bien los cálculos dosimétricos basados en pacientes tienen mayor logística asociada y son más costosos, la exactitud del valor de dosis obtenido es más exacto ya que todos los datos de entrada de los cálculos provienen del paciente y no de un maniquí computacional. La Dosimetría basada en pacientes requiere de una capacidad de cálculo mucho mayor que la basada en modelos, y puede ser realizada por medio

de la utilización de herramientas dosimétricas provistas por sitios web dedicados, aun no disponiendo de *clusters* computacionales.

El sistema dosimétrico MIRD

Existen varias magnitudes dosimétricas asociadas con la exposición del ser humano a material radiactivo. Entre ellas se cuentan la dosis absorbida, la dosis equivalente, la dosis efectiva y la dosis efectiva comprometida. En el caso de los cálculos de dosimetría interna la magnitud que mejor predice los efectos biológicos es la dosis absorbida.

La dosis absorbida (D) es una medida de la cantidad de energía depositada cuando una radiación incide en un material por unidad de masa del material. La unidad de D en el SI es el Gray (Gy)= J/ kg. La D es la magnitud dosimétrica básica y se define para cualquier tipo de material, desde un bloque de acero hasta el cuerpo de una persona.

La dosis absorbida (D) puede expresarse de manera genérica como:

$$D = \frac{\tilde{A} \sum_i y_i E_i \phi_i}{m}$$

donde $\tilde{A}$ es la actividad acumulada ($\mu\text{Ci-h}$ o MBq-s), es decir, el total de desintegraciones de la fuente radiactiva, y_i es el número de radiaciones de energía E_i emitidas por transición nuclear, ϕ_i es la fracción de energía emitida que es absorbida en el blanco y m es la masa del objeto donde se calcula la dosis (región blanco).

Muchos autores han desarrollado la ecuación genérica de la D para aplicarla a distintas situaciones. En general, con el objetivo de simplificar los cálculos, muchos factores se agrupan y/ o se «renombran», resultando en ecuaciones muy distintas a la original. Como ejemplo puede mencionarse que el ICRP desarrolla la ecuación genérica de la D para el cálculo de magnitudes dosimétricas de importancia en protección radiológica (dosis equivalente, dosis efectiva, dosis efectiva comprometida). Y el Comité *Medical Internal Radiation Dosimetry* (MIRD) desarrolla la ecuación genérica para el cálculo de D en dosimetría interna de RF.

De hecho, el formalismo más utilizado para realizar cálculos de dosimetría interna es el desarrollado por Comité MIRD. El esquema requiere de la identificación y delineamiento de dos regiones:

1. El órgano fuente (r_f) que contiene el material radiactivo
2. El órgano blanco (r_k) que absorbe energía de la radiación emitida por el órgano fuente y es donde interesa hacer el cálculo dosimétrico (por ejemplo: órganos críticos, tumores). No debe confundirse el órgano blanco r_k con el “blanco terapéutico” que es el órgano que se desea curar en un tratamiento.

En la Fig. 1.1 se presenta de manera esquemática el caso de dos órganos fuente que incorporan el RF y el órgano blanco donde se realizará el cálculo dosimétrico. En ciertos órganos que no incorporan radiactividad resulta importante conocer la dosis que absorben por ser, por ejemplo, órganos radiosensibles (órganos de riesgo). En la Fig. 1.2 se muestra el típico caso de cálculo de dosis en lesiones tumorales, es decir, el órgano fuente (tumor) incorpora el RF y se autoirradia: interesa conocer la D que absorbe el tumor, que entonces además de órgano fuente es el órgano blanco de los cálculos.

Figura 1.1. Esquema mostrando dos órganos fuente y el órgano de riesgo donde se calcula la D

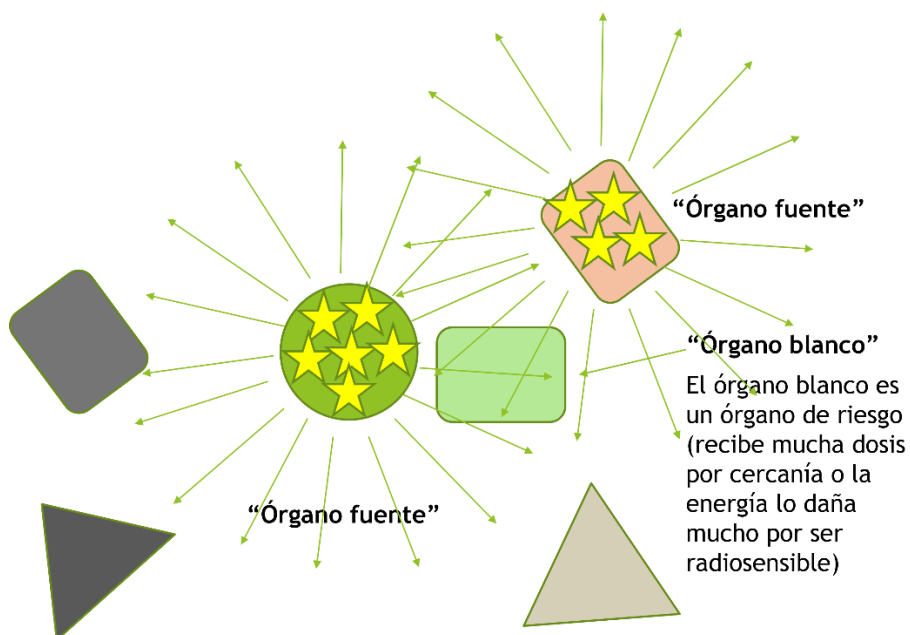
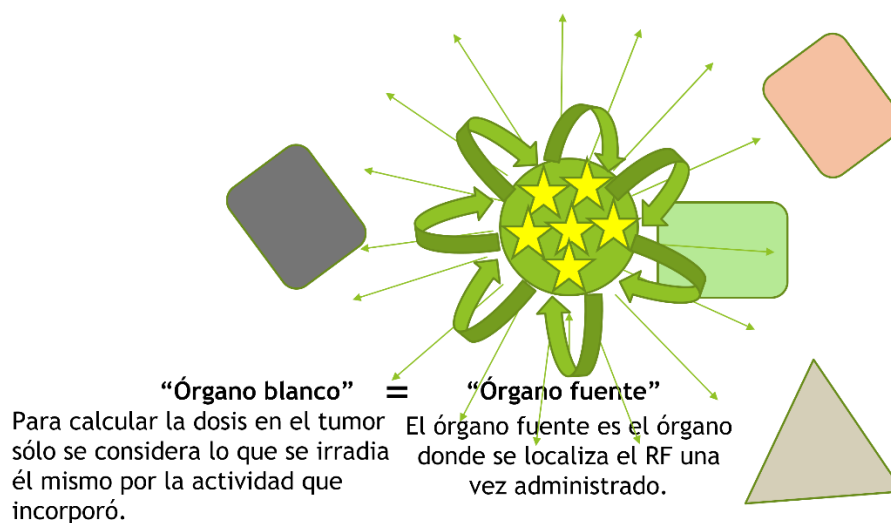


Figura 1.2. Esquema de un tumor que incorpora actividad y en el cual interesa calcular la D



El esquema MIRD propone reescribir la ecuación genérica de la D en términos del producto de dos magnitudes, la actividad acumulada $\tilde{A}$ en la región fuente ($\tilde{A}_{r_h}$) y el factor S ($S(r_k \leftarrow r_h)$), dando lugar a la ecuación de la D según MIRD:

$$D_{r_k} = \tilde{A}_{r_h} S(r_k \leftarrow r_h)$$

En MIRD se llama región r_h a la región donde se encuentra la radiactividad (órgano fuente) y se llama región r_k a la región donde interesa calcular la D, es decir el órgano blanco. Probablemente la suposición más práctica del esquema MIRD concierne a agrupar los factores que tienen que ver con las características de desintegración de la radiación y la geometría y características de las regiones h y k, en un «factor S» ($S(r_k \leftarrow r_h)$).

El sistema dosimétrico RADAR

A principios del siglo XXI, se creó el sitio web de RADAR (RAAdiation Dose Assessment Resource), con el objetivo de difundir a nivel global información sobre modelos y métodos dosimétricos. El sitio (<https://www.doseinfo-radar.com/>) incluye datos de dosimetría interna útiles en MN, pero no se restringe solo a esta dosimetría. RADAR reúne diversos recursos disponibles en las áreas de evaluación de dosis interna (ocupacional y para MN) y externa. Con el objetivo de integrar toda la información en un único sistema, RADAR propone una ecuación de dosis del tipo:

$$D = N \cdot DF$$

donde N es el número de desintegraciones que ocurren en el órgano fuente y DF es el coeficiente dosimétrico.

En el caso particular de la dosimetría interna de RF, N es equivalente a la actividad acumulada $\tilde{A}_h$ de MIRD y DF es conceptualmente similar al “Factor S” del sistema MIRD.

Cálculos dosimétricos en la práctica clínica: el balance costo- beneficio

La incorporación de cálculos de dosimetría interna en un servicio de MN implica, desde la práctica, realizar estudios de imagen «extra» a los pacientes, lo que conlleva más tiempo de equipo, más horas/hombre y entonces mayores costos sanitarios. Asimismo, implica realizarle más prácticas médicas al paciente.

No hace falta mucha prosa para expresar que los costos asociados a la realización de cálculos dosimétricos se justifican si se considera el simple hecho de que estos estudios previos permiten

ofrecerle al paciente un tratamiento personalizado y ajustado a sus necesidades, tal como ocurre en los tratamientos de RTE.

Simulaciones Computacionales en Dosimetría Interna

En el ámbito de la Dosimetría Interna de Radiofármacos, bajo el título de Simulaciones Computacionales, se engloban varios conceptos y procedimientos que necesitamos diferenciar.

Lo común a todas las simulaciones es el empleo de fantasmas que serán descriptos en detalle en el Capítulo 2. Por ahora, nos basta con establecer que, en este contexto, los fantasmas son modelados computacionales de la distribución de una fuente abierta de radiación en un objeto, y de la densidad (o densidades) del medio en que esa fuente está inmersa. Los procedimientos y cálculos que se llevan a cabo en base a esos fantasmas, van desde la simple imitación de la medición de una fuente abierta de actividad puntual, hasta los intrincados cálculos de la transferencia de energía entre órgano fuente y órganos blanco como los que utiliza el formalismo MIRD. Todos esos procedimientos son Simulaciones Computacionales. Pero los primeros pueden llevarse a cabo en una computadora personal, mientras que los últimos tienen enormes exigencias de hardware y requerimientos de tiempo de cálculo.

Las Simulaciones Computacionales son parte ineludible de la Dosimetría Interna de RF, independientemente del nivel en que se decida abordarla.

Quienes se introducen al cálculo dosimétrico en RTM en un ámbito clínico, suelen opinar que las Simulaciones Computacionales les son ajenas y que no requieren de ellas para comenzar a hacer Dosimetría de Radiofármacos. Conjeturan que siguiendo con rigurosidad las sistemáticas de trabajo correctas, si se realizan las mediciones de las actividades administradas al paciente, el cálculo de la D por un órgano implica completar cuidadosamente los términos de una fórmula. Y eso sería estar efectuando un cálculo dosimétrico para ese paciente. Y eso es correcto. Pero parte de una suposición no comprobada; y es que sus equipos son capaces de brindar fehacientemente esos datos de “actividad” que las fórmulas dosimétricas necesitan. Se considera que, si la aparatología ha superado todos los controles de calidad, es evidente que está en condiciones de brindar los datos requeridos para la dosimetría. Y aquí debemos detenernos y desarrollar un enfoque diferente.

Los cálculos dosimétricos en la práctica clínica: ¿implican cambiar algo de lo que venimos haciendo en MN?

Ya se mencionó más arriba que la incorporación de cálculos dosimétricos en la práctica clínica implica “trabajo extra” en el Servicio. Pero aquí no nos referiremos a eso. Nos proponemos

un enfoque diferente para comprender la incumbencia de las Simulaciones Computacionales aun en el nivel más elemental del cálculo dosimétrico.

La RTM es la práctica de la MN que tiene el objetivo de destruir un tejido maligno o hiperfuncionante. Y eso se realiza desde los comienzos de la MN. Se requiere de la MN que aporte el RF apropiado para ese fin (Chain, 2015). Pero si además buscamos realizar un cálculo dosimétrico para poder precisar la actividad a administrar más adecuada a ese paciente, necesitamos ser capaces de medir la actividad que se incorpora en un órgano o tejido. Esa estimación de actividad, la haremos en base a las imágenes que provee la MN. Las imágenes gammagráficas, que provienen de la detección de la fuente que se encuentra dentro del paciente, muestran siempre la distribución de la actividad. Con mayor o menor detalle nos dan esa información. Nos reflejan dónde hay más y dónde menos actividad. Y eso es un dato muy valioso que permite arribar a conclusiones diagnósticas a veces imposibles de alcanzar con otros métodos. *¡Pero observemos que es un dato cualitativo!* Nos dice dónde hay más o menos actividad, no *cuánta* actividad hay en el órgano o foco en estudio. Y eso es lo que hasta ahora se ha requerido de la MN. Y en base a eso, el método se desarrolló y perfeccionó. Pero al intentar cálculos dosimétricos, le estamos solicitando a un método que fue pensado y evolucionó para proporcionar datos cualitativos, que nos brinde información cuantitativa. Ahora queremos cuantificar la actividad, y eso significa superar las limitaciones de los datos cualitativos adquiridos y expresados en las imágenes.

Es engañoso estimar que los más modernos equipos de MN ya son sin duda aptos para la tarea de cuantificar. Por supuesto que la excelente detectabilidad de los últimos modelos, sumada a que muchos son modalidades híbridas e incluyen módulos de Tomografía Axial Computada (TC) de alta resolución, los acerca cada vez más a la posibilidad de cuantificar. Pero aún no podemos juzgar que ese objetivo se haya alcanzado. Desde un antiguo “cabezal de captación” que incluye solo un fototubo, hasta un moderno SPECT o un PET de anillo completo con TC incorporado, todos brindan información cualitativa o, a lo sumo semi cuantitativa.

Puede confundir que, en el PET, es factible y muy útil la obtención de un valor de captación estándar (SUV, por la sigla en inglés). Ese valor, caracteriza con mucha rigurosidad la actividad que se ha concentrado en una región de interés. Para su cálculo se contempla desde la actividad administrada, el peso (o masa) del paciente, la desintegración de la actividad desde que fue administrada hasta el instante en que se produjo la detección de los fotones provenientes de ese foco y la sensibilidad del equipo ante diferentes actividades. Con toda esa información se obtiene un dato de mucho valor diagnóstico, tan específico para ese paciente que puede posibilitar un control evolutivo exquisito de su enfermedad. Pero no deja de ser un número, un valor adimensional. Por supuesto que es válido decir que es información semicuantitativa. Pero por valioso e irremplazable que sea para el diagnóstico, no es el valor de actividad que necesitamos medir.

En la fórmula genérica de la D que se expone más arriba, podemos observar que es indispensable contar con el dato de $\tilde{A}$, que es la actividad acumulada ($\mu\text{Ci-h}$ o MBq-s) Y ese es obviamente un valor en unidades de Actividad-tiempo. Sería inválido colocar allí un valor de captación, un porcentaje, o incluso el valor adimensional del mencionado SUV.

Entonces, ¿cómo podemos encarar la obtención de los datos de actividad a partir de las imágenes de MN?

Repasemos con qué nos encontramos cuando disponemos de una imagen de MN, que se obtuvo mediante la detección por algún método gammagráfico de la distribución de la actividad en un paciente al que se le administró un RF. Descontamos que el lector entiende que, en principio, esa distribución dependerá del RF empleado, del estado de salud del paciente y del sector del organismo que estemos rastreando.

En la Fig. 1.3 se observa la vista anterior de un barrido corporal empleando como RF ^{131}I -NaI. Se trata de un paciente tiroidectomizado por Carcinoma Diferenciado de Tiroides (CDT); en un rastreo de control donde se observa un foco hipercaptante del radioyodo lateralizado a la derecha, que se interpreta como una metástasis regional de su enfermedad. Dos pequeños puntos captantes submaxilares corresponden a las glándulas salivales. La detección del RF en la topografía de la vejiga, se debe a la eliminación urinaria del RF. Sabiendo que al paciente se le administró para realizar el estudio una actividad trazadora de 2 mCi de yodo radiactivo, se intentará ver qué mediciones se pueden realizar sobre ese foco patológico para averiguar qué dosis se depositó en ese foco. Eso significa realizar un cálculo dosimétrico pre-terapéutico; con el resultado del cálculo, se podría deducir qué actividad terapéutica se debería administrar para depositar en ese foco una D que tenga posibilidades de destruir la metástasis; lograr definir una actividad a administrar que no implicara una dosis ineficiente, ni una sobreexposición inútil.

No es el objetivo de este apartado desarrollar ese cálculo, sino simplemente ver qué es lo que podemos medir en una imagen para acercarnos a la dosimetría.

Figura 1.3. Vista anterior de un barrido corporal, adquirida a las 48 hs tras administrar ^{131}I -NaI

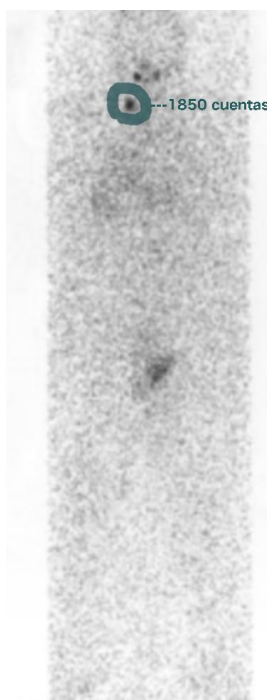


En el lenguaje cotidiano de la MN, llamamos “cuentas” a los puntos de la imagen que nos muestran la distribución de la actividad. Es solo una denominación, pero puede inducir a confusión si se toma el término en forma literal. Si bien “cuentas” no es un término técnico, en el contexto de la radiactividad, alude a la medición de la misma, que debe expresarse en unidades como becquerel (Bq) o curie (Ci). Es totalmente válido trazar una región de interés (ROI por la sigla en inglés) y que nuestro equipo arroje un valor representativo de esa formación.

Lo que no podemos soslayar es que las desintegraciones radiactivas que se producen en el foco, las “cuentas radiactivas” en las que se origina la imagen del estudio, atraviesan una compleja secuencia de procesos y transformaciones hasta que podemos visualizarlas como un “mapa de bit” en una matriz digital. En una síntesis extrema, la emisión gamma original es detectada y transformada en un voltaje, el voltaje medido, analizado, amplificado y convertido de información analógica en digital. La emisión original es ahora un bit de información en una matriz digital. Para poder interpretarlo de manera más ágil y descifrable, el equipo nos lo muestra en la pantalla como una imagen, un mapa de bits.

Dijimos recién que podemos trazar una región de interés (Fig. 1.4), por ejemplo, en torno al foco sospechoso y “medir” el valor de bits, (en el ejemplo 1850) y llamarle a ese valor “cuentas”, pues percibimos que ese número tiene su origen en las “cuentas radiactivas” de la fuente en estudio. Y hasta es aceptable que en forma “coloquial” denominemos “cuentas” a ese valor, aludiendo a que se origina en las desintegraciones. Lo que no podemos es considerar que esas cuentas del ROI, son un valor de actividad. Son un mero número, y por supuesto no sirve para ser incorporado al cálculo dosimétrico que requiere en cualquier fórmula un valor de actividad y en unidades de actividad.

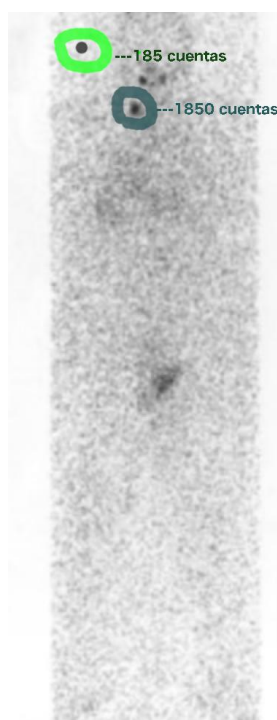
Figura 1.4. Barrido corporal, con el trazado de un ROI en torno al defecto



Continuando con el mismo ejemplo (en extremo simplificado), para poder conjeturar el valor de actividad (de desintegraciones en la fuente) que dio origen a la medición, podríamos apelar a medir, en iguales condiciones, otra fuente, pero de actividad conocida.

Por ejemplo, medimos con un activímetro bien calibrado, un frasco con 100 μCi de $^{131}\text{I-NaI}$. Colocamos el frasco a la par del paciente y realizamos la adquisición gammagráfica de ambos elementos. El paciente con un foco cuya actividad es una incógnita, y a la par un frasco cuya actividad certificamos que son 100 μCi . Y al igual que en la descripción precedente, trazamos zonas de interés en ambos focos, y contabilizamos los valores que hallamos (Fig. 1.5). En el foco patológico continuamos midiendo 1850 “cuentas”, y en el frasco medimos 185 “cuentas”. Pero ahora el procedimiento nos permite deducir, que, si 185 cuentas corresponden a 100 μCi , 1850 (10 veces más) equivalen a 1 mCi. De acuerdo a nuestro sencillo método, con un frasco de actividad conocida empleado como “fuente de calibración” podemos inferir la actividad a que corresponden las “cuentas” medidas en la imagen. Y este valor sí parece apto para incluirlo en la elaboración de la $\tilde{A}$ que requiere el cálculo dosimétrico.

Figura 1.5. Barrido corporal, mostrando los ROI en torno al defecto y a la fuente



Reiteramos que esto es solo un simulacro didáctico para explicar la necesidad de las simulaciones computacionales aun en los niveles más básicos de la Dosimetría Interna de RF. Para nada es una guía o instructivo de cómo proceder.

Aunque lo expuesto no haya sido más que un esquema, es un razonamiento válido. Empleando una actividad conocida como fuente de calibración, es aceptable transformar los valores de bits medidos en la imagen en unidades de actividad. Es decir, parece que es posible de nuestras imágenes cualitativas, obtener datos cuantitativos, es decir cuantificar actividad a partir de imágenes de MN. Pero todavía nos falta un paso para poder comenzar con paso seguro este nuevo propósito de cuantificar a partir de imágenes. Es la SIMULACIÓN COMPUTACIONAL de nuestro equipo, para poder verificar que el aparato del que disponemos y el método que empleamos puede cuantificar Actividad (A). Y una vez más debemos insistir en que los controles de calidad necesarios y hasta obligatorios en los dispositivos de MN, garantizan que cumplen con su propósito de detectar distribución *cualitativa* de A, no la cuantificación de la misma.

La SIMULACIÓN COMPUTACIONAL a la que nos referimos es reproducir el comportamiento de nuestro equipo en una computadora, mediante cálculos probabilísticos basados en Montecarlo (Sánchez, 2021; Di Carlo, 2022; Vitaller, 2025).

En el mundo real, el paciente en estudio de nuestro ejemplo, tiene un foco en el cuello cuya actividad es una incógnita. Podemos intentar deducirla comparando el número de bits del foco con los de una fuente de A conocida como acabamos de hacer. Pero ese dato conjeturado no es incuestionable, pues no conocemos las capacidades de nuestro aparato en ese nuevo propósito. La única forma de certificar que realmente el cálculo es exacto sería la extirpación del foco y su medición en el mismo activímetro en que medimos la fuente de calibración.

En cambio, en el modelado computacional de ese escenario, no hay actividad, ni equipos, ni órganos ni paciente, sino cálculos probabilísticos; y la “actividad” en el foco patológico es un valor que configura el operador. Y por ello un dato incontrovertible cuando simulamos su cuantificación.

Aunque la adquisición real de un estudio y su simulación computacional son procedimientos de muy distinta naturaleza, los resultados de una y otra práctica son indistinguibles. Ambas nos pueden arrojar como resultado bits distribuidos en una matriz digital y mostrarlos como imágenes de MN. Y en ambos “estudios de imágenes” (el real y el simulado) podemos medir los bits y deducir la A que representan. La obvia diferencia es que, en la Simulación, sabemos de antemano cual es el resultado que deberíamos obtener, pues la actividad del “foco” simulado la configuramos nosotros. Si hemos modelado una adecuada imitación computacional de nuestro aparato, la exactitud del resultado o su imprecisión, nos dará la pauta de las posibilidades de nuestro equipo para cuantificar con el método que hemos elegido.

Efectuar la Simulación Computacional de nuestro equipo simplemente para certificar su capacidad de cuantificar al iniciarnos en Dosimetría Interna, no es una práctica que debemos repetir cada vez que nos disponemos a efectuar un cálculo dosimétrico o con cada paciente. Solo antes de empezar. Y también, cada vez que resolvamos cambiar algo en el protocolo o, por supuesto, si comenzamos a realizar RTM con otro RF que aún no se ha simulado.

Hay varios softwares disponibles para las Simulaciones Computacionales en MN. En orden de complejidad en sus curvas de aprendizaje, contamos con Simind, Gate y Fluka. Todos son de

libre acceso. Simind es sin duda el más sencillo y con menos alcance, pero más que suficiente para los cálculos que nos podemos proponer en un nivel inicial. Gate y Fluka son muy arduos en su curva de aprendizaje y si bien sus posibilidades son incontables, solo se justifica su empleo cuando nos adentramos en cálculos dosimétricos más complejos.

Excede las posibilidades de estas páginas explicar el uso de Simind. En las referencias de este capítulo hay un libro de esta misma colección sobre Simulaciones Computacionales en Medicina Nuclear en que se describen los pasos iniciales para comenzar a simular (Illanes, 2022). Se puede descargar en forma gratuita del repositorio de la Universidad de La Plata. Si bien aquel texto lo escribimos enfocados en evaluar las imágenes cualitativas de MN, a quienes se inician les puede resultar de ayuda para iniciarse con Simind.

Concluyendo, aún en el nivel más inicial de la Dosimetría Interna, las Simulaciones Computacionales son una herramienta indispensable. En los siguientes capítulos iremos viendo más en profundidad el modelado computacional y los softwares que se emplean según el objetivo que nos proponemos.

Referencias

- Chain, C. Y., & Illanes, L. (2015). Radiofármacos en medicina nuclear. *Series: Libros de Cátedra*.
- Chiesa, C., Sjogreen-Gleisner, K., Walrand, S. *et al.* (2021). EANM dosimetry committee series on standard operational procedures: a unified methodology for ^{99m}Tc -MAA pre- and ^{90}Y perit-therapy dosimetry in liver radioembolization with ^{90}Y microspheres. *EJNMMI Phys* 8, 77. <https://doi.org/10.1186/s40658-021-00394-3>
- Di Carlo, A., Illanes, L. H., & Chain, C. Y. (2022). *Efecto de los parámetros de adquisición en la capacidad diagnóstica de los centellogramas óseos realizados con ^{99m}Tc -MDP: un estudio efectuado en SIMIND Montecarlo* (Doctoral dissertation, Universidad Nacional de La Plata).
- Gear, J., Chiesa, C., Lassmann, M. *et al.* (2020). EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for internal dosimetry for ^{131}I mIBG treatment of neuroendocrine tumours. *EJNMMI Phys* 7, 15. <https://doi.org/10.1186/s40658-020-0282-7>
- Hänscheid, H., Canzi, C., Eschner, W. *et al.* (2013). EANM Dosimetry Committee Series on Standard Operational Procedures for Pre-Therapeutic Dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40, 1126–1134. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2387-x>
- Illanes L., Chain Y., Sanchez J. (2022). Simulaciones Computacionales en Medicina Nuclear. Un enfoque para la aplicación práctica en servicios de diagnóstico y en cálculos de dosimetría

- interna. (2022) Editorial de la Universidad Nacional de La Plata (EDULP). ISBN: 978-950-34-2172-7 1 <https://doi.org/10.35537/10915/147261>
- Klain M., Nappi C., De Risi M., Piscopo L., Volpe F., Manganelli M., Caiazzo E., Bianco D., Schlumberger M., Cuocolo A. (2021). Whole-Body Radioiodine Effective Half-Life in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 11(10), 1740. doi: 10.3390/diagnostics11101740. PMID: 34679438; PMCID: PMC8535104.
- Lassmann, M., Hänscheid, H., Chiesa, C., Hindorf, C., Flux, G., & Luster, M. (2008). EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 35, 1405-1412.
- Sánchez, J. (2021). *Efecto de los parámetros de adquisición en las imágenes SPECT del radiofármaco ^{99m}Tc -ECD* (Doctoral dissertation, Universidad Nacional de La Plata).
- Sgouros, G., Dewaraja, Y. K., Escorcía, F., Graves, S. A., Hope, T. A., Iravani, A., ... & Zanzonico, P. B. (2021). Tumor response to radiopharmaceutical therapies: the knowns and the unknowns. *Journal of Nuclear Medicine*, 62(Supplement 3), 12S-22S.
- Sjögreen Gleisner K., Chouin N., Gabina P. M., Cicone F., Gnesin S., Stokke C., Konijnenberg M., Cremonesi M., Verburg F. A., Bernhardt P., Eberlein U. y Gear J. (2022). EANM dosimetry committee recommendations for dosimetry of ^{177}Lu -labelled somatostatin-receptor- and PSMA-targeting ligands. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 49(6), 1778-1809. doi: 10.1007/s00259-022-05727-7
- Stabin, M. G. (2008). *Fundamentals of nuclear medicine dosimetry*. Springer Science & Business Media.
- Vitaller, M. J., Illanes, L. H., & Chain, C. Y. (2025). *Evaluación de métodos de cuantificación de actividad de ^{131}I a partir de imágenes bidimensionales: Análisis comparativo utilizando SIMIND MC* (Doctoral dissertation, Universidad Nacional de La Plata).

CAPÍTULO 2

Fantomas en dosimetría interna

Cecilia Yamil Chain y Luis Héctor Illanes

Fantomas: definición y cuáles se usan en dosimetría interna

El término “fantoma” (de *phantom*, fantasma), históricamente se utilizó para designar a un modelo del cuerpo humano. En dosimetría interna se utilizan fantomas anatómicos computacionales, es decir, representaciones computarizadas de la anatomía humana (forma y ubicación de los órganos) compatibles con los códigos Montecarlo de transporte de radiación.

Formatos de fantomas antropomórficos computacionales

En la actualidad existen tres tipos de formato de fantomas computacionales, según los elementos de partida para modelar el cuerpo humano:

1- Fantomas estilizados (o “matemáticos”): el cuerpo humano se modela a partir de geometrías elementales como cilindros, prismas, pirámides, esferas, etc.

2- Fantomas voxelizados (o “tomográficos”): el cuerpo humano se modela a partir de vóxeles cúbicos y cuboidales.

3- Fantomas híbridos (o “BREP”): el cuerpo humano se modela a partir de las superficies que limitan los órganos (BREP: Boundary REPresentation o “representación de límites”).

Fantomas estilizados

Los fantomas estilizados fueron desarrollados en el Oak Ridge National Laboratory (ORNL). El modelo antropomórfico se crea a partir de ecuaciones de superficie de geometrías elementales (cubos, esferas, conos) combinándolas con operaciones booleanas¹ como la unión, la

¹ Herramientas matemáticas que permiten operar con polígonos. Ampliamente utilizados en la generación de gráficos por computadora

sustracción y la intersección. Así se modelan más de 20 órganos del cuerpo. En general se considera que la composición atómica de los órganos modelados y su densidad son las del “Hombre de Referencia” (ICRP, 1975; Valentin, 2002). Los fantasmas estilizados, si bien carecen de realismo anatómico, continúan siendo la base de muchos softwares de cálculos de dosimetría interna. Dado que los fantasmas matemáticos se basan en ecuaciones matemáticas, es posible cambiar el tamaño de los órganos, forma del cuerpo y posición de las extremidades, de allí que estos fantasmas tienen la ventaja de ser flexibles. Sin embargo, suelen ser poco realistas en términos anatómicos, tal como se observa en el esquema superior de la Fig. 2.1, donde se muestran ejemplos gráficos de fantasmas computacionales en los tres formatos mencionados.

Las primeras bibliotecas de factores S se construyeron a partir de simulaciones de Montecarlo en fantasmas estilizados (hermafrodita adulto, pediátricos, mujer embarazada) (Snyder, 1975; Cristy, 1980; Stabin, 1995).

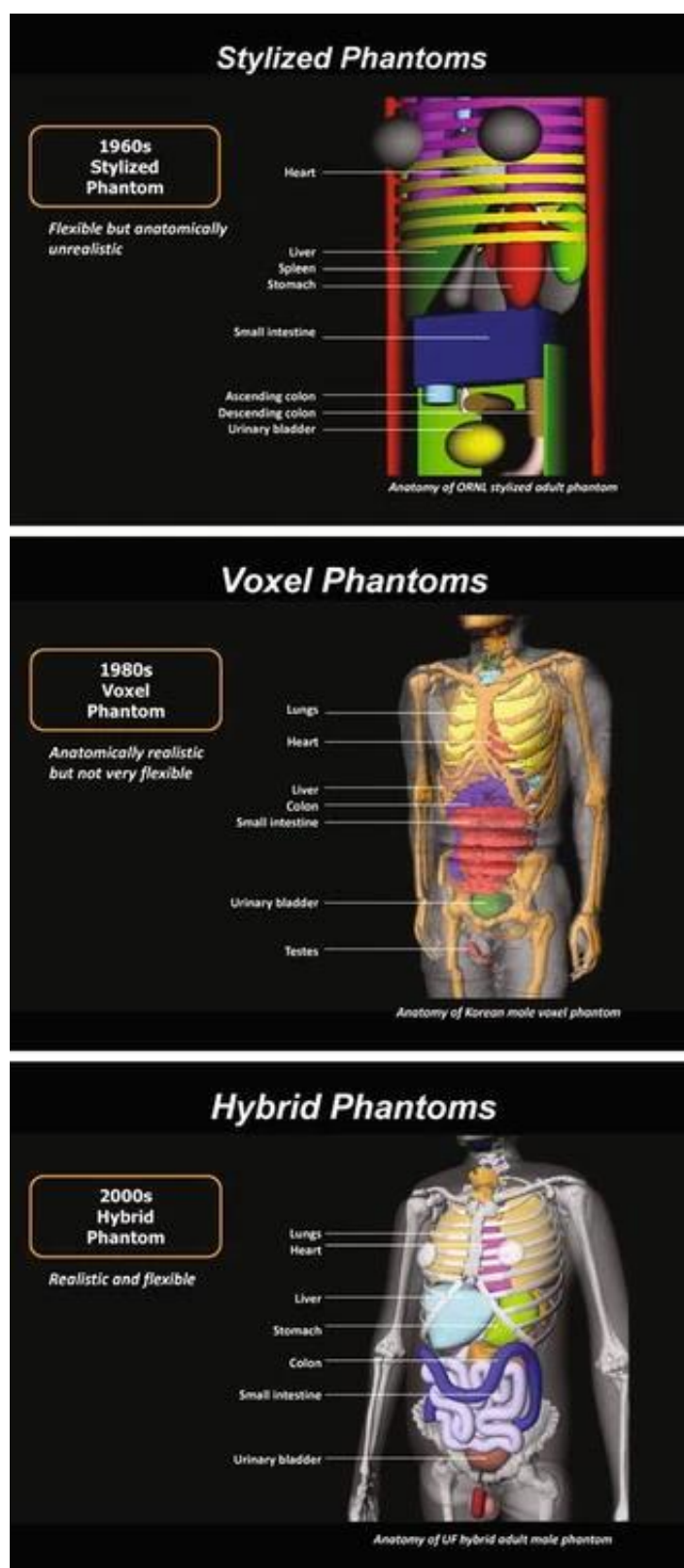
Fantomas voxelizados

En los fantasmas voxelizados el modelo antropomórfico se crea a partir de imágenes anatómicas 3D de alta resolución (TC, RMN) de una persona. La imagen 3D está formada por elementos de volumen llamados vóxeles². La construcción del fantoma implica un proceso de “segmentación”, es decir la asignación de cada vóxel a un dado órgano (se pone una “etiqueta” a cada estructura, órgano y espacio de volumen).

Dado que solo se puede etiquetar lo que se puede distinguir visualmente, para la construcción de un fantoma voxelizado es imprescindible la participación de un especialista en imágenes. Aunque existen algoritmos de segmentación de imágenes automatizados, la gran mayoría de los fantasmas tomográficos se generan mediante delimitación manual de las regiones. Los fantasmas voxelizados son realistas en términos anatómicos (ver imagen del medio en la Fig. 2.1) pero son poco flexibles. Uno de los primeros fantasmas voxelizados fue el fantoma Zubal (Zubal, 1995). Se desarrolló manualmente segmentando 45 regiones internas humanas a partir de imágenes de RMN, con el objetivo de servir de base para simular imágenes de cámara gamma en pacientes de MN.

² “vóxeles”, por analogía con los “PICTure ELeMENTs o píxeles”

Figura 2.1. *Fantomas computacionales de un varón adulto en formato estilizado, voxelizado e híbrido*



Nota. Reproducido de Hybrid computational phantoms for medical dose reconstruction, de Wesley Bolch, Choonsik Lee, Michael Wayson & Perry Johnson, 2009, Radiat Environ Biophys 49, 155–168 (2010). <https://doi.org/10.1007/s00411-009-0260-x>.

El fantoma voxelizado Zubal se utilizó para calcular bibliotecas de factores S utilizando tres códigos basados en Montecarlo (EGS4, MCNP4c2, y MCNPX2.5e) (Chiavassa, 2005) y se encontraron pequeñas diferencias entre las bibliotecas que surgieron con los distintos códigos. Sin embargo, se encontraron grandes diferencias entre ciertos factores S (particulares combinaciones órgano fuente/ órgano blanco) cuando se compararon las bibliotecas de factores S obtenidas con el fantoma Zubal con las bibliotecas obtenidas con los fantasmas estilizados ORNL (Lee, 2024). Las diferencias entre los factores S para ciertos pares órgano fuente/ órgano blanco se deben principalmente a la diferencia en la masa de los órganos y a la imposibilidad de simular en fantasmas matemáticos el contacto estrecho entre ciertos pares de órganos.

Fantomas híbridos

Los fantasmas llamados “híbridos” preservan tanto el realismo anatómico de los fantasmas voxelizados como la flexibilidad matemática de los fantasmas estilizados. El modelo antropomórfico híbrido se crea a partir de imágenes anatómicas 3D de alta resolución (TC, RMN) de una persona y una representación gráfica (*rendering*) de las superficies que se deben modelar.

El *rendering* de las superficies de los órganos puede basarse en uno o en ambos de los siguientes métodos:

- NURBS (*non uniform rational B-spline*): las superficies se representan por funciones *B-spline*, que es una línea polinómica suave.
- *Polygon mesh* (PM): las superficies se representan por un arreglo de polígonos sencillos, en general triángulos.

Los fantasmas híbridos son realistas en términos anatómicos (como puede observarse en el esquema inferior de la Fig. 2.1) y flexibles ya que las ecuaciones NURBS pueden ser alteradas para cambiar la forma de los órganos y reposicionarlos, así como para agrandarlos o achicarlos uniformemente.

Los fantasmas híbridos se utilizaron para construir bibliotecas de factores S y se encontraron discrepancias significativas con las bibliotecas construidas con fantasmas voxelizados en los siguientes casos (Lee, 2024):

- Factores S que involucran geometrías complejas como los huesos y la médula ósea roja
- Factores S en órganos muy cercanos pero que no se tocan (en los fantasmas voxelizados es difícil modelar esa situación y en general los órganos demasiado cercanos, se consideran en contacto).

Fantomas antropomórficos según morfometría

Según la forma que adopta el fantoma antropomórfico computacional, existen tres categorías morfométricas:

1- Fantomas de referencia: tiene la forma de un individuo promedio (percentilo 50), existen distintos fantomas para distintas edades. Existen estilizados, voxelizados e híbridos.

2- Fantomas dependiente del paciente: librería de fantomas de alturas y pesos que no son promedio (percentilos $\neq 50$). Utilizar las bibliotecas de factores S que se construyeron con estos fantomas en una solución intermedia para que la dosimetría basada en modelos se acerque lo mejor posible al altura y peso del paciente. Existen estilizados, voxelizados e híbridos.

3- Fantoma paciente- específico: una representación exacta del paciente en términos de contorno corporal y anatomía interna. Existen voxelizados e híbridos.

Según la categoría morfométrica del fantoma utilizado, la dosimetría se divide en “basada en modelos estandarizados” y “específica del paciente”. Los fantomas de referencia y los fantomas dependientes del paciente se utilizan en la “Dosimetría basada en modelos estandarizados”, en el cálculo de la biblioteca de factores S. Los fantomas paciente- específicos se utilizan en la “Dosimetría específica del paciente”, como modelo donde se realizan los cálculos computacionales de D.

Fantomas en dosimetría basada en modelos estandarizados

Para evaluar los riesgos y beneficios que implica el uso de los RF en MN es imprescindible conocer la D por distintos órganos de interés. Dado que *la medida directa de las dosis* que reciben los órganos utilizando detectores físicos dentro del cuerpo del paciente al cual se le administraron los radionucleidos, *no es factible*, la dosimetría en MN se basa en el cálculo de dosis, mediante diversas estrategias, de las cuales la más utilizada es el formalismo MIRD.

$$D_{r_k} = \sum_h \tilde{A}_h S(r_k \leftarrow r_h)$$

donde el factor S tiene la siguiente expresión:

$$S(r_k \leftarrow r_h) = \frac{\sum_i y_i E_i \phi_i(r_k \leftarrow r_h)}{m_k}$$

Nótese que el formalismo MIRD divide el cálculo dosimétrico en dos tareas diferentes. Una tarea es determinar la $\tilde{A}$ en los órganos que concentran al RF ($\tilde{A}_h$), dato que en general se obtiene a partir de imágenes de MN de la biodistribución del RF a distintos tiempos. No solo es

necesario adquirir las imágenes, también es necesario *cuantificar* la actividad en órganos particulares a partir de las imágenes.

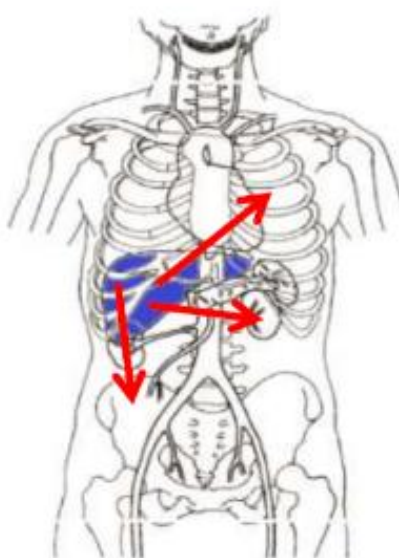
Por otro lado es necesario calcular la transferencia de energía de la región fuente a la región blanco ($S(r_k \leftarrow r_h)$) usando *fantomas antropomórficos computacionales* combinados con métodos de transporte de radiación de Montecarlo. Para conocer el factor S, es necesario cuantificar la transferencia de energía desde las regiones fuente a los órganos y tejidos donde interesa hacer el cálculo de D (regiones blanco, r_k).

El cálculo del factor S siempre implica realizar simulaciones computacionales en fantomas antropomórficos computacionales:

- 1- se debe contar con un modelo del cuerpo humano (fantoma antropomórfico computacional) en el cual la composición atómica, densidad, geometría y distancia deben estar definidas.
- 2- se debe “crear” la radiación (y_i, E_i) en la region fuente S (azul, en Fig. 2.2)
- 3- se debe simular el transporte de la radiación a través de todos los órganos (conociendo las ecuaciones de transporte y depósito de energía) (flechas rojas en Fig. 2.2)
- 4- se debe calcular la fracción de energía absorbida ϕ en los distintos órganos.

La agrupación de términos en la ecuación de D que propone el formalismo MIRD es practiquísima ya que permite crear herramientas de cálculos dosimétricos basadas en bibliotecas de coeficientes dosimétricos S precalculados; y ocuparse solo de cuantificar actividad a partir de imágenes de MN, lo cual es toda un área en pleno desarrollo.

Figura 2.2. Transporte y depósito de E de las emisiones radiactivas de un órgano fuente



La evolución de los fantomas y la evolución de los factores S

Los fantomas antropomórficos computacionales fueron evolucionando desde estilizados simplificados (matemáticos), pasando por fantomas voxelizados más realistas (tomográficos), hasta fantomas híbridos flexibles. La evolución de los fantomas surgió de la necesidad de llegar a un realismo anatómico y flexibilidad geométrica, para aumentar la exactitud de la dosimetría. Cada vez que una nueva generación de fantomas computacionales surgió, se calcularon bibliotecas de factores S cada vez más exactos.

Fantomas en dosimetría específica del paciente

El cálculo de D en la dosimetría específica del paciente se realiza sobre geometrías propias del paciente. De allí que la utilización de fantomas computacionales en este tipo de dosimetría es compulsiva. La Dosimetría específica utilizando Imágenes del paciente se tratará en el Cap. 7.

Fantomas Físicos vs. Fantomas Computacionales

Desde los comienzos de la MN fue necesario el empleo de “fantomas”. Antes del desarrollo descomunal que tuvo la informática en las últimas décadas, los únicos fantomas posibles eran de naturaleza física; dispositivos en general de acrílico que podían rellenarse con material radiactivo; de diferentes complejidades que van desde un simple cilindro hasta complejas formas antropomórficas. Estos fantomas interactuaban con el equipo de MN real. No eran parte de ninguna simulación computacional. En general son dispositivos relativamente costosos; no solo por el trabajo de diseño y construcción, sino por la necesidad de fabricarlos con una precisión que garantice que sus dimensiones, espesores y densidad de los materiales sean siempre las mismas (Fig. 2.3). Este requerimiento de estandarización es lo que posibilita que puedan ser empleados por diferentes usuarios, sin necesidad de que sea “el mismo artefacto”; saber que se usa tal modelo, es entonces una garantía de que pueden compararse los resultados obtenidos en distintos centros, sin necesidad de estar transportando continuamente los fantomas de un lugar a otro.

Lo que tienen en común los fantomas físicos y los modelados en una computadora es que conocemos con certeza sus características. Eso es lo que hace tan útiles e indispensables estos dispositivos. Conocemos sin lugar a duda sus dimensiones, sabemos con seguridad la concentración de actividad y su distribución, pues las introducimos (o la configuramos) nosotros. Y co-

nocer a ciencia cierta esas características implica que las podamos utilizar para evaluar la eficacia y precisión con que nuestros equipos detectan la actividad, pues sabemos el resultado que deberíamos obtener.

Figura 2.3 . Fantomas “Físicos”. A la izquierda un Jaszack, a la derecha varios antropomórficos



Consideramos útil la inclusión en este capítulo de unas líneas sobre los fantomas físicos, pues no es inapropiado considerar su utilización al momento de iniciarnos en las prácticas de Dosimetría Interna. Sin embargo, nos inclinamos a sugerir enfáticamente emplear y acumular experiencia con los fantomas computacionales. Trataremos de fundamentar la sugerencia.

Unos párrafos antes, en este capítulo, se explicitó que hay propósitos de la Dosimetría Interna, como la Dosimetría Específica del paciente, que solo pueden llevarse a cabo con los computacionales. Allí los fantomas físicos están excluidos. Pero cuando la única pretensión de un Servicio de MN fuera corroborar la capacidad de su equipo para cuantificar la actividad, como se explicó en el Cap. 1, un fantoma físico podría aparecer como una opción viable. Es más, hay grupos de trabajo, que, con mucho rigor, proponen el uso de fantomas físicos específicamente en Dosimetría Interna (Sanz, 2017). Es probable que las particularidades de la RTM de una patología como el hipertiroidismo en que se basa el trabajo citado, permitan perfeccionar el método apoyándose en fantomas físicos. Aun así, nos decantamos por el uso de los fantomas computacionales. Es cierto que, para certificar la capacidad de cuantificar de un equipo, un fantoma físico es apto. Conocemos sus características y por ende sabemos qué resultados esperar y con qué comparar las adquisiciones obtenidas. Sin embargo, si queremos evaluar múltiples escenarios, por ejemplo, la cuantificación de la actividad a lo largo del tiempo, puede ser valioso explorar cómo responde el aparato al cuantificar una actividad que va decayendo. La sensibilidad en la detección no tiene por qué ser la misma. Llevar a cabo esa indagación con un fantoma computacional es solo un cambio en el *seteo* de un valor y unos minutos de cálculo. En un fantoma

físico implica llenar (muchas veces y con precisión) el fantoma, con distintas concentraciones de A y fundamentalmente demanda mucho “tiempo de uso del equipo”, algo difícil de gestionar en Servicios dedicados a la práctica clínica, no a la investigación. Esta sola ya es a nuestro entender una razón suficiente para elegir los fantomas computacionales.

Pero hay otro hecho no menor que también debemos considerar para deducir la conveniencia de los fantomas computacionales; en el mundo real, la detección gammagráfica (sea de un fantoma o de un paciente) implica complejos procesos que se dan en forma simultánea. En el capítulo anterior habíamos sintetizado el proceso diciendo *“La emisión gamma original es detectada y transformada en un voltaje, el voltaje medido, analizado, amplificado y convertido de información analógica en digital. La emisión original es ahora un bit de información en una matriz digital”*. Y esa secuencia se multiplica por millones que tienen lugar en el mismo segundo. Cualquier dato que nos resulte difícil de explicar, o que pueda parecernos inconsistente, es muy difícil de investigar separándolo del resto de los fenómenos. Cuando la “detección” es un modelado computacional, podemos dividir y analizar por separado cada una de las partes del proceso. Solo estamos haciendo cálculos probabilísticos sustentados por un código, no estamos ante un complejo fenómeno real indivisible. Por dar un ejemplo sencillo, las curvas del espectro de la energía detectada, en un fantoma físico las observaremos como un área donde se engloban fotones que han entregado toda su energía (fotopico) con fotones que han interactuado con otros sitios (fotones Compton) En la simulación computacional, es muy sencillo requerir que el resultado discrimine en curvas y cifras distintas cada tipo de interacción. Incluso que distinga los fotones que provienen del *scatter* en sus diferentes órdenes (cuántas interacciones ha experimentado cada uno antes de ser detectado). La cantidad de información que solo puede lograrse en la simulación computacional del fenómeno, permite que depuremos nuestro procedimiento y adaptemos el protocolo a las situaciones más favorables para que el equipo de nuestro Servicio cuantifique con exactitud la A detectada.

Un rasgo común a todos los “fantomas computacionales”

Todos los fantomas computacionales que pretendamos emplear en MN y Dosimetría Interna presentan dos características en común. Sean matemáticos, voxelizados o híbridos, imiten formas simples o sean insuperablemente antropomórficos, para poder emplearlos como fantomas, todos deben detentar la capacidad de aprehender matemáticamente dos distribuciones físicas:

- La distribución de una fuente abierta de actividad (virtual)
- La distribución espacial del material atenuante

Esto significa en principio, que debe ser factible asignar un valor representativo de la concentración de A a cada una de las estructuras que constituyen el fantoma. Esta asignación es insoslayable y es lo que da sentido y posibilita la simulación de una distribución de actividad. Llevarla a cabo en entornos como el de Simind y con fantasmas Zubal es muy sencillo. Con otro tipo de fantasmas, o en el marco de otros softwares (Gate, Fluka) es un proceso igualmente ineludible pero más arduo.

La otra capacidad común obligatoria en los fantasmas de MN, aprehender matemáticamente la distribución del material atenuante, significa que las estructuras y segmentos que lo constituyen deben tener definida su capacidad de atenuar el paso de la radiación. En los fantasmas voxelizados (o sus derivados híbridos) que provengan de una TC, esta característica podríamos decir que ya está por defecto. Dado que el método que genera las imágenes de la TC se basa justamente en la distinta capacidad de las estructuras de atenuar el paso de los rayos, el fantoma a que dan origen ya posee de alguna forma ese dato. En los fantasmas matemáticos u otros que no provengan de una TC, debemos asegurarnos de definir esos valores de atenuación.

Construcción de un fantoma voxelizado específico

Construir nosotros mismos un fantoma voxelizado a partir de la TC de un paciente, es hoy posible contando con una computadora personal y apoyados en software accesibles y gratuitos. En la bibliografía se encuentran múltiples referencias a los meses que tardó Zubal en construir el primer fantoma, que décadas después aún empleamos. Y no fue casual que tardaran años en construirse otros. Actualmente es un proceso que solo demanda un par de horas.

La pregunta que surge es qué sentido podría tener para nosotros llevar adelante esa tarea, aunque solo nos requiera un par de horas.

Por supuesto que es una práctica didáctica que permite al usuario conceptualizar plenamente qué es un fantoma computacional. Hace escasos 5 años, las herramientas informáticas no estaban tan desarrolladas como en la actualidad, e igualmente encarábamos esa tarea en el marco de los Cursos de Dosimetría. ¡Nos conformábamos con segmentar, etiquetar, y asignar actividad en un riñón! Y eso demandaba toda una tarde. Hoy en día concretar todo un fantoma voxelizado demanda un par de horas, por lo que sigue siendo una actividad pedagógica aconsejable.

Pero veremos un par de ejemplos y usos de un fantoma voxelizado específico que intentarán mostrar su enorme aporte en cualquier nivel de Dosimetría Interna que vayamos a encarar y que vale el esfuerzo de construirlo.

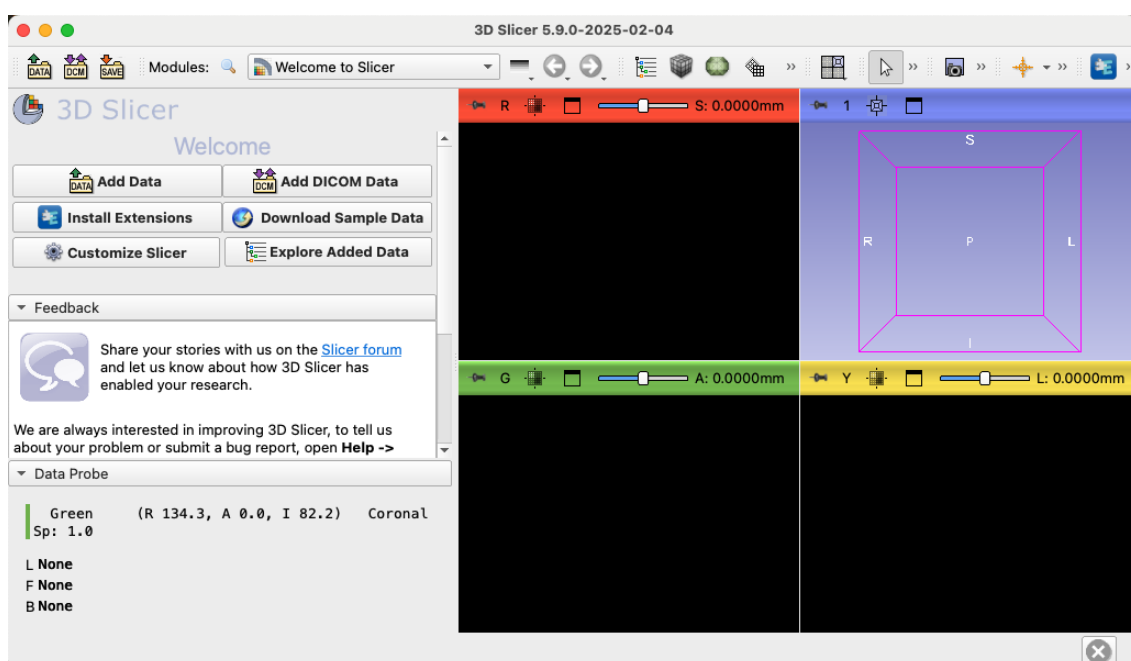
El software que nos permitirá llevar a cabo la tarea es 3D Slicer. Se descarga de su sitio web, corre en cualquier sistema operativo sin demasiadas exigencias de hardware. Existen muchísimas extensiones (*plugins*) que agregan funcionalidades adicionales al programa principal. En

estas líneas proponemos el uso de dos extensiones que son esenciales para nuestro cometido. Una es “Total Segmentator”, y la otra “OpenDose”. Ambas se descargan e instalan automáticamente solicitándolas desde el mismo programa principal. No hay necesidad de buscarlas en la web ni descargarlas de sitios dudosos.

Para construir nuestro fantoma voxelizado específico debemos por supuesto contar con una TC del paciente cuyo fantoma vamos a construir. La tomografía debe estar en formato Dicom. Desde la ventana principal de 3D Slicer, lo primero que haremos será “cargarla” en el programa. Una aclaración importante y algo elogiada del programa: a partir de que “cargamos” la TC en 3D Slicer, todas las transformaciones que llevemos a cabo, las guardemos o no en nuestro disco, para nada modifican la TC original. 3D Slicer la modifica en su entorno de trabajo, y la guardará en sus propias carpetas, pero nunca altera absolutamente nada del archivo original de la TC. Se recalca esto pues es de enorme utilidad si trabajamos con imágenes de pacientes que pueden ser irrepetibles.

La ventana principal de 3D Slicer (Fig. 2.4) por defecto, muestra sobre la derecha el acceso a los controles, modelos, extensiones etc. y sobre la izquierda 4 ventanas más pequeñas en la que se despliegan las imágenes de los estudios que estamos usando. Tres de ellas muestran los 3 cortes clásicos (axial, coronal y sagital) y la cuarta, si se lo solicitamos, exhibe la visión tridimensional de todo el volumen. Si bien es algo visualmente impactante ver todo el volumen, no es recomendable solicitarlo mientras estamos trabajando, (salvo que lo necesitemos) pues demanda un considerable e innecesario uso del procesador. El orden descrito de las ventanas, que se muestra en la imagen de la figura, es el que viene por defecto, es simplemente ilustrativo pues puede organizarse a gusto del usuario.

Figura 2.4. Ventana principal de inicio de 3D Slicer

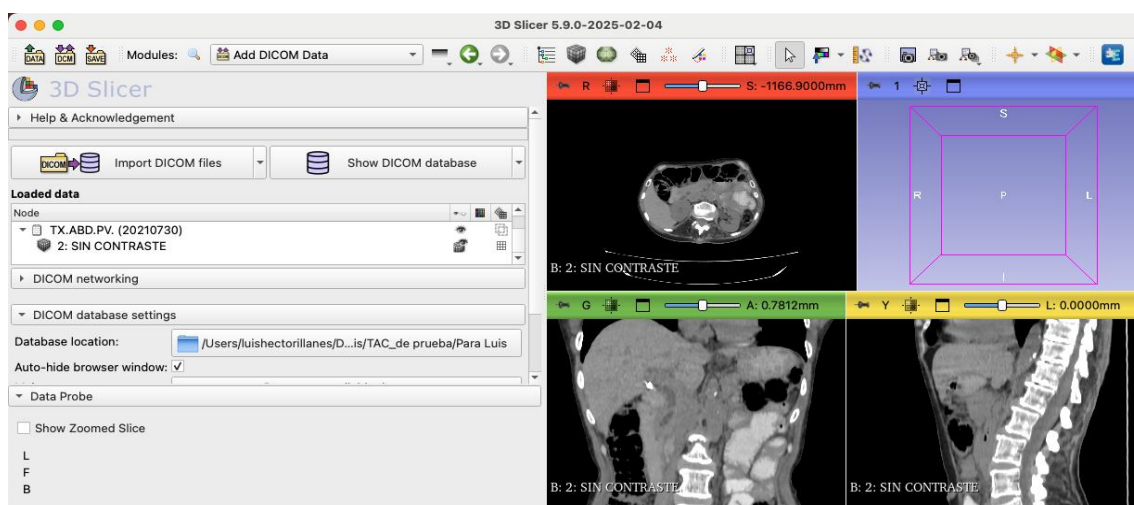


Esto no pretende ser un tutorial para usar 3D Slicer, pero para quienes estén abriendo el programa por primera vez, observen a la derecha los cuatro “botones” principales. “Add Data” carga un estudio en que estemos trabajando y hayamos guardado. “Add Dicom Data” nos permite cargar la TC de nuestro paciente para empezar. “Install Extensions” nos permitirá solicitar las dos extensiones esenciales que mencionamos e instalarlas. Y “Download Simple Data” nos brinda acceso a un listado de distintos estudios (TC, RMN) que tiene Slicer en la web para que podamos probar diferentes modalidades. Sirven para quien recién se inicia.

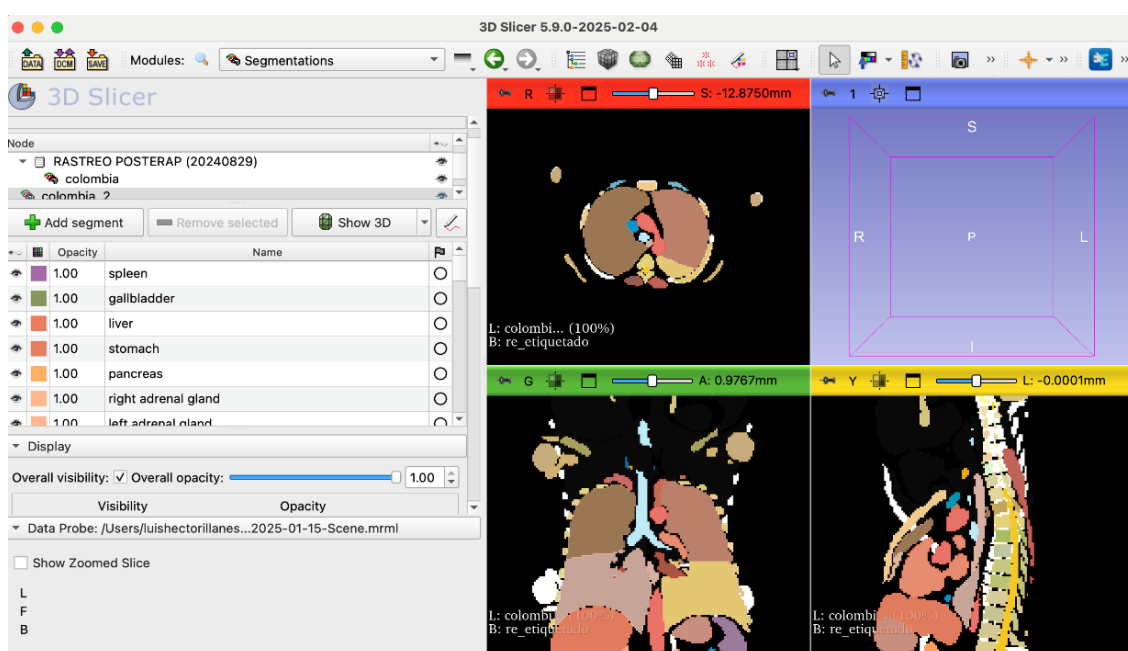
La primera tarea entonces (cargar en Slicer la TC de nuestro paciente) la podemos concretar con el botón “Add Dicom Data” y navegar hasta la carpeta de nuestro disco duro en que tenemos guardado ese estudio. Para cargarse en el entorno de Slicer solo demanda unos pocos segundos, y, como ya se dijo, aparecerán los cortes en los 3 planos en las ventanas correspondientes (Fig. 2.5).

Una vez cargada la tomografía, vamos al módulo de “Total Segmentator” (se supone que ya tenemos descargada esa extensión) Hasta que estemos diestros en las muchas formas de acceder a cualquier módulo instalado, una forma práctica inicial es buscarlo con su nombre en la “lupa” que se encuentra en el margen superior derecho de la ventana.

Figura 2.5. Se cargó la TC de nuestro paciente y se muestran los cortes en los tres planos



Al acceder al módulo *Total Segmentator*, el sector derecho de la ventana de Slicer cambia sus opciones y nos permite elegir las particularidades de la segmentación que deseamos. Básicamente si “rápida” (*fast*) o no. De la elección dependerá el tiempo que demanda el proceso y la calidad del producto. Al concluir nos muestra la TC ya segmentada. (Fig. 2.6)

Figura 2.6. TC segmentada, a la derecha vemos los nombres de las estructuras

La extensión *Total Segmentator* realiza su tarea apoyándose en la Inteligencia Artificial. La diferencia entre optar por el procesamiento rápido o no, se manifiesta en la calidad del producto obtenido, por ejemplo, en las superficies bien delimitadas, o en estructuras muy pequeñas. El tiempo que demanda depende básicamente de las capacidades del equipo, del número de núcleos del procesador, de las posibilidades de su tarjeta gráfica, etc. En una máquina moderna y actualizada (al momento de escribir estas líneas) el proceso rápido demanda 5 minutos y la otra opción alrededor de 50 minutos. En máquinas más antiguas pero que soporten el módulo, eso es sumamente variable.

Ya casi tenemos nuestro fantoma voxelizado específico de nuestro paciente. Obsérvese que hasta ahora lo que hicimos es segmentar la TC. El producto obtenido cumple con una de las dos características que más arriba explicamos que son indispensables en los fantasmas. Lo hecho hasta ahora es segmentar una estructura que tiene claramente definida las densidades y capacidad de atenuación de cada estructura. Resta buscar la forma de adjudicar una distribución de concentración de actividad a cada segmento que deseamos que aparezca en nuestra simulación.

La forma de adjudicar la distribución de A dependerá del tipo de fantoma con que decidimos trabajar. Siempre nos estamos refiriendo a fantasmas voxelizados, que están a nuestro alcance y que podremos usar con Simind, el software que en el capítulo anterior recomendamos emplear para las simulaciones computacionales. Simind admite dos tipos de fantasmas voxelizados, los tipos Zubal, y voxelizados que no sean Zubal. Cuando decimos “tipo Zubal” no nos referimos exclusivamente al creado por el autor en la década del 90 (Zubal, 1995). En el manual de Simind se definen las características esenciales de estos fantasmas. Básicamente deben ser de 8 bit. Esto no es necesariamente una limitación, pero muchas de las TC más modernas tienen una

profundidad mucho mayor y transformarlas en 8 bit puede degradarlas en algunos casos. La ventaja indudable de hacer que nuestro fantoma sea “tipo Zubal” es la simpleza con que se puede configurar la distribución de actividad. El otro tipo de fantoma tolerado por Simind es de 16 bit. Esto permite conservar mejor las características de la TC en que se originó, pero conlleva un proceso un poco más largo a la hora de adjudicar la actividad a los diferentes segmentos. Nada imposible de llevar a cabo, por ejemplo, con unas pocas líneas de Python, pero sin duda implica un poco más de dedicación.

Sea cual fuese nuestra elección, si bien siempre nos referimos al *fantoma voxelizado* como si fuera un único elemento, en la práctica computacional, a Simind, entramos con dos archivos. Uno es el mapa de densidad, que proviene de la TC segmentada y con las unidades de densidad que requiere Simind. El otro archivo es el mapa de distribución de la fuente, o distribución de actividad. Que sería la misma TC pero etiquetadas cada una de sus estructuras con un valor de concentración de actividad. En el caso de los fantasmas que no son de tipo Zubal, son literalmente dos archivos con extensiones distintas. Pero incluso si usáramos el fantoma Zubal original que viene con el programa y es un solo archivo *.dat Simind lo utiliza en sus cálculos de dos formas. Una de ellas es el mero mapa de densidad del archivo .dat y en otros momentos lo usa en combinación con un archivo .zub que configura el usuario y que le permite considerar al mismo archivo .dat pero ahora como un mapa de actividades. Lo que se intenta dejar claro es el concepto de que, para la simulación computacional, en el fantoma deben estar ambas distribuciones matemáticas, aunque hablemos de un único fantoma.

Lo expuesto hasta ahora pretende animar a lector a que comprenda que es muy factible con las herramientas actuales construir su propio fantoma específico de un paciente.

Queda entonces argumentar por qué esto podría ser de utilidad para quien recién se decide a comenzar a realizar cálculos dosimétricos, y a lo sumo aceptó realizar una simulación computacional inicial para corroborar las posibilidades de su equipo al cuantificar actividad. Y entiende, con cierto fundamento, que esto lo puede realizar simplemente con Simind y empleando el fantoma Zubal que viene con el paquete.

Nos enfocaremos en la respuesta con un ejemplo práctico. Es frecuente que quienes se inician en Dosimetría Interna lo hagan trabajando con ^{131}I - NaI. Es sin duda el RF más empleado en RTM. Y también es muy factible que sus primeros casos sean con hipertiroidismo, por lo frecuente de la enfermedad y por la menor magnitud y consecuencias de las actividades administradas.

Entonces, el Servicio realiza su primera simulación computacional para testear las capacidades de cuantificación de su equipo. Por un lado, tiene un paciente al que le administra una actividad del RF y un equipo en el que intentará obtener datos de la A que se concentró en la tiroides (para calcular el término $\tilde{A}$ que requiere el cálculo dosimétrico). Por otro lado, ha configurado Simind para que imite las posibilidades de su equipo y emplea el fantoma Zubal en el que declara una concentración de actividad en la glándula tiroides. Y repetirá el procedimiento

hecho en la realidad pero en su computadora. La gran diferencia es que conoce el valor de la actividad en la tiroides de la simulación y ese es el dato que dará el veredicto de las posibilidades de su equipo. Pero hay un dato que estamos soslayando y es la masa de la glándula tiroides, su volumen, su peso, o como prefiramos expresarlo. Es cierto que el “término” masa está explícito aparte en la fórmula genérica de la D, y nosotros por ahora solo estamos intentando averiguar la Actividad que se detecta. Pero resulta que la glándula tiroides de un fantoma Zubal, que proviene de un paciente promedio es una masa de unos 20 gramos. La glándula de un paciente hipertiroides por un bocio difuso tóxico, puede pesar con frecuencia 60 gramos o más. ¡Es una masa tres veces más grande! Si bien el término masa recién se coloca en la fórmula final, la detección en el aparato real se hace de una “fuente” de un volumen tres veces más grande que la fuente usada en la simulación. Es indudable que eso influirá en el resultado que se obtenga. Por bien que estemos imitando el equipo, el fantoma usado difiere demasiado del paciente real. Y también es indiscutible que si trabajáramos con un fantoma específico de ese paciente, el problema se habría evitado.

Fue solo un ejemplo, pero creemos que es bastante demostrativo de la utilidad de un fantoma específico del paciente aun en los niveles más iniciales.

En el próximo apartado veremos la utilidad de la otra extensión propuesta para 3D Slicer, “Slicer OpenDose”

El uso de 3D Slicer como una herramienta de Dosimetría

Si bien 3D Slicer comenzó como un software destinado a lograr archivos compatibles con las impresoras 3D, su evolución y las múltiples extensiones lo hicieron una excelente herramienta para muy variados propósitos. Entre otros la visualización y análisis de imágenes médicas. Y, particularmente con la extensión *OpenDose Slicer*, el programa nos brinda una ayuda incomparable por su sencillez y potencia para encarar Dosimetría Interna de RF.

Sus posibilidades exceden el ámbito de las simulaciones computacionales. Es decir, podemos cargar tanto fantasmas y estudios simulados, como resultados de adquisiciones de paciente que realmente están realizando una RTM. En ambos casos, simulados o reales, nos devolverá los valores dosimétricos solicitados. Dado que se supone que hemos cargado en el programa un estudio de MN que exhibe la distribución de A administrada, y una TC del mismo paciente, el software tiene los elementos para realizar el cálculo dosimétrico en instantes. Podemos definir nosotros cuál queremos que considere órgano fuente y cuáles órganos blancos, o permitir que lo haga automáticamente (y lo hace con excelente precisión). Estas aptitudes que adquiere *3D Slicer* con la extensión *OpenDose Slicer*, serán abordadas en detalle cuando se trate cada método de cálculo dosimétrico en particular.

Referencias

- Chiavassa, S., Lemosquet, A., Aubineau-Laniece, I., De Carlan, L., Clairand, I., Ferrer, L., ... & Zankl, M. (2005). Dosimetric comparison of Monte Carlo codes (EGS4, MCNP, MCNPX) considering external and internal exposures of the Zubal phantom to electron and photon sources. *Radiation protection dosimetry*, 116(1-4), 631-635.
- Cristy, M. (1980). Mathematical phantoms representing children of various ages for use in estimates of internal dose (No. NUREG/CR-1159; ORNL/NUREG/TM-367). Oak Ridge National Lab., TN (USA).
- International Commission on Radiological Protection. Task Group on Reference Man. (1975). *Report of the Task Group on Reference Man: a report* (No. 23). Pergamon Press.
- Lee, C. (2024). A Review of Organ Dose Calculation Methods and Tools for Patients Undergoing Diagnostic Nuclear Medicine Procedures. *Journal of Radiation Protection and Research*. Korean Association for Radiation Protection. <https://doi.org/10.14407/jrpr.2023.00087>
- Sanz, R. B., García, N. F., Simón, J. L., Martí-Climent, J. M., Gómez, L. C. M., Gabiña, P. M., ... & Ballarín, M. Á. R. (2017). Procedimientos recomendados de dosimetría de pacientes en tratamientos de hipertiroidismo con I-131. Grupo de trabajo de dosis tras la administración de radiofármacos de la SEFM. *Revista de Física médica*, 18(2).
- Snyder W. S., Ford M. R., Warner G. G., Watson S. B. (1975). MIRD pamphlet No. 11: S absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs. *J Nucl Med*. 16(1):5-257.
- Stabin, M. G., Watson, E. E., Cristy, M., Ryman, J. C., Eckerman, K. F., Davis, J. L., ... & Gehlen, M. K. (1995). Mathematical models and specific absorbed fractions of photon energy in the nonpregnant adult female and at the end of each trimester of pregnancy (No. ORNL/TM-12907). Oak Ridge National Lab.(ORNL), Oak Ridge, TN (United States).
- Valentin, J. (2002). Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values: ICRP Publication 89, *Annals of the ICRP*, Volume 32, Issues 3-4, Pages 1-277, ISSN 0146-6453, [https://doi.org/10.1016/S0146-6453\(03\)00002-2](https://doi.org/10.1016/S0146-6453(03)00002-2).
- Zubal, I. G., Harrell, C. R., Smith, E. O., Smith, A. L., & Krischlunas, P. (1995). Two dedicated software, voxel-based, anthropomorphic (torso and head) phantoms. In *Proceedings of an International Workshop on Voxel Phantom Development held at the National Radiological Protection Board, Chilton, UK* (pp. 6-7).

CAPÍTULO 3

Dosimetría preclínica

Cecilia Yamil Chain y Luis Héctor Illanes

Etapas en el desarrollo de un radiofármaco

Para que un fármaco nuevo (sea o no radiactivo) sea aprobado por la agencia regulatoria de medicamentos (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica –ANMAT– en Argentina) debe superar una serie de etapas consecutivas de estudio e investigación:

- 1- Estudios preclínicos (Estudios *in vitro* –células en cultivo– e *in vivo* –en animales–)
- 2- Estudios clínicos (fase I, II y III) destinados a responder una serie de preguntas acumulativas:

Fase I: ¿el compuesto es seguro?

Fase II: ¿el compuesto es eficaz?

Fase III: ¿el compuesto es mejor que otro que se encuentra en el mercado?

Luego de realizadas esas tres fases de estudios clínicos, el ente regulatorio evaluará la posibilidad de que el fármaco pueda o no comercializarse.

Los estudios clínicos no terminan allí, sino que continúan en una llamada “Fase IV”, que se realiza luego de que el fármaco ya se encuentra en el mercado, cuyo objetivo es responder la pregunta: “¿Qué más es necesario saber?”. En la Fig. 3.1 se muestra esquemáticamente la sucesión de los ensayos que deben ser realizados con un fármaco novedoso haciendo hincapié en el número de individuos involucrados en cada fase.

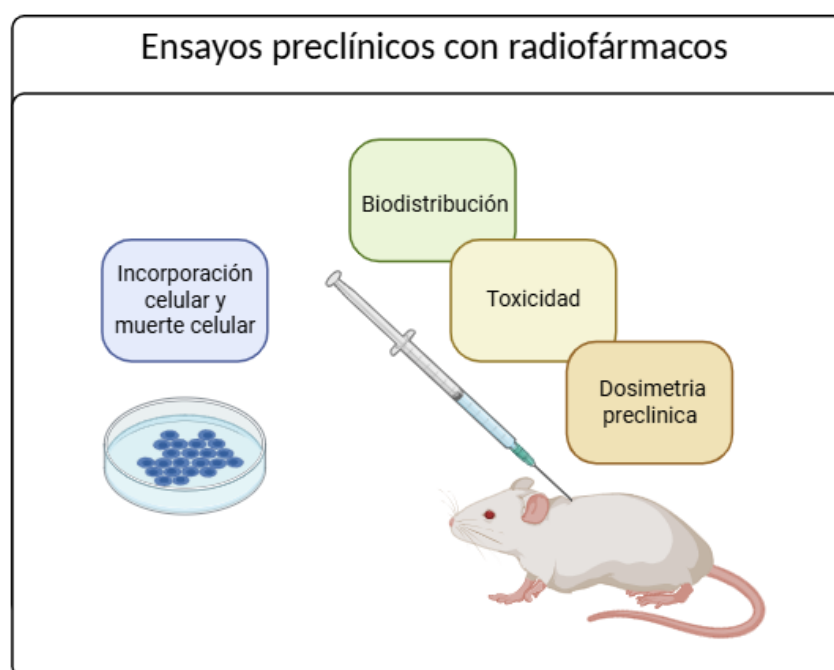
Figura 3.1. Etapas en el desarrollo de un fármaco: sucesión y número de individuos.

Nota. Adaptado de <https://educainflamatoria.com/tratamiento-de-la-enfermedad-inflamatoria-intestinal/investigacion-y-ensayos-clinicos/estudios-y-ensayos-clinicos/>.

En el caso de un RF novedoso, los cálculos dosimétricos forman parte de los ensayos que deben realizarse antes de que el compuesto llegue a ser aprobado por la Agencia Regulatoria. Un gran número de ensayos clínicos para RFs novedosos y ya establecidos han implementado los cálculos dosimétricos, tanto en la etapa preclínica (Maina, 2016) como en las fases I- III de la etapa clínica (Flux, 2022; Trapogge, 2021). Recientes publicaciones permiten explorar el estado del arte de la dosimetría preclínica (Korde, 2022; Stokke, 2024).

Estudios preclínicos en radiofármacos novedosos

En 2021 la IAEA publicó una guía con recomendaciones para realizar estudios preclínicos con RF (IAEA, 2021). Los estudios preclínicos de un RF incluyen ensayos *in vitro* en cultivos celulares y en tejidos, y ensayos en animales. Los ensayos en animales pueden ser *in vivo* o *ex vivo* (según el animal este vivo o se haya sacrificado) y están destinados a evaluar la biodistribución (en qué órganos se encuentra el RF a distintos tiempos post - administración), la toxicidad y a realizar estudios dosimétricos (Dosimetría preclínica) (Fig. 3.2).

Figura 3.2. Aspectos que se investigan en los estudios preclínicos con RF.

Nota. Created in <https://BioRender.com>

Modelos animales

Los modelos animales más utilizados en dosimetría preclínica son los roedores (en particular ratones), aunque también pueden utilizarse perros, primates y otros. Existen notables diferencias de tamaño y fisiológicas entre el modelo animal y el ser humano (Tabla 3.1), que limitan la utilidad de los datos obtenidos en los ensayos preclínicos. Ningún modelo animal demostró ser mejor que otro; se utilizan ratones por comodidad.

Tabla 3.1. Diferencias fisiológicas entre el ser humano y el ratón

	Ratón	Ser humano
Volemia (mL)	1,7	5000
Frecuencia respiratoria (1/min)	60-230	12- 20
Frecuencia cardíaca (1/min)	300- 800	60- 90

Estudios de biodistribución en animales

Los estudios de biodistribución de un RF en animales están enfocados en conocer en qué órgano o espacio anatómico se encuentra el compuesto a distintos tiempos post - administración. Para realizar este tipo de estudios se administra el RF a un grupo (o cohorte) de animales.

Para cuantificar el RF que se incorpora en cada órgano se pueden utilizar dos metodologías:

1. Método “cortar y contar”: se usaba clásicamente en los estudios de biodistribución. Se sacrifican animales a distintos tiempos (3 a 5 animales por cada tiempo), se disecan los órganos y/o se extraen excretas y se cuenta la actividad en contadores gamma. Dado que este método implica el sacrificio de los animales, se habla de estudios *ex vivo*.
2. Métodos de imagen de pequeños animales: el animal se anestesia y se le toman imágenes a distintos tiempos. Se delimitan las regiones de interés (ROIs) en las imágenes y se cuantifica la actividad en los órganos de interés. Dado que este método no implica el sacrificio de los animales, se habla de estudios *in vivo*.

En la actualidad los estudios de biodistribución se inclinan hacia la imagenología de pequeños animales, que requiere equipamiento de dimensiones adecuadas para las especies que se van a estudiar, capaces de regular la temperatura durante la medida, con líneas de gas para administrar anestesia a los animales y con *webcam* en vivo (para el monitoreo de los animales). Un ejemplo de equipamiento dedicado a la imagenología preclínica es equipo trimodal micro-PET/SPECT/CT, que consta de tres instrumentos integrados para la adquisición de imágenes preclínicas: un tomógrafo computado (CT) de resolución micrométrica, un sistema de tomografía por emisión de positrones (PET) y un sistema de tomografía por emisión de fotón único (SPECT), estos dos últimos con resoluciones espaciales milimétricas.

En la Tabla 3.2 se presenta una comparación entre los dos métodos sobre los que se basan los estudios de biodistribución.

Tabla 3.2. Métodos para estudiar la biodistribución de un RF

Método cortar y contar	Imágenes de pequeños animales
😊 Pueden contarse órganos con actividades bajas	😞 Solo cuantifican órganos que incorporan altas actividades del RF
😞 Requiere del uso de muchos animales (restricciones regulatorias)	😊 De un mismo animal se pueden obtener muchas imágenes a distintos tiempos
😞 Solo cuenta la actividad en aquellos órganos que se pueden disecar	😞 La anestesia cambia la biodistribución (Cicone, 2017).

Los estudios preclínicos de biodistribución de un RF en animales permiten:

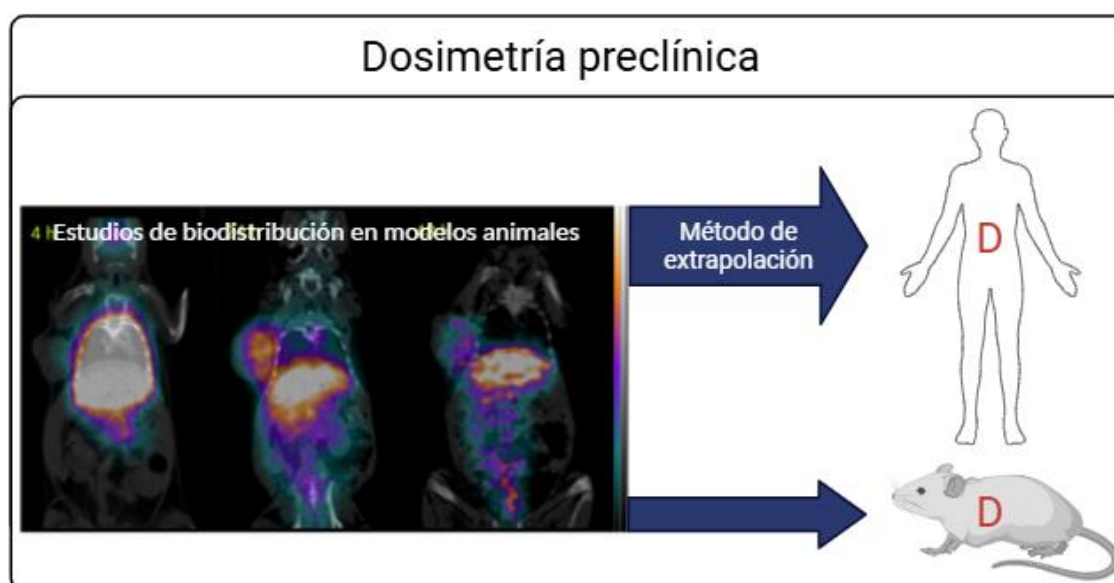
1. Confirmar la localización del RF en el órgano blanco.
2. Conocer la farmacocinética y biodistribución del RF en “órganos no blanco” para evaluar su comportamiento biológico, su metabolismo y determinar las vías de excreción. Es importante mencionar que, si la unión del RF a órganos no blanco es muy alta, el RF no supera la etapa preclínica y no se prueba en humanos.
3. Realizar dosimetría preclínica para
 - identificar el órgano crítico y limitante de dosis, es decir, el órgano no blanco con mayor D.
 - obtener la máxima actividad tolerable que servirá como referencia para posibles ensayos clínicos en pacientes.

Dosimetría Preclínica

La Dosimetría Preclínica siempre se basa en estudios de biodistribución en modelos animales. Se distinguen dos estrategias de trabajo, según el cálculo de dosis se realice en un modelo humano o en el modelo animal:

- 1- Extrapolación de la biodistribución del RF observada en animales a seres humanos y cálculo de D en humanos (la más común).
- 2- Utilización de la biodistribución del RF observada en animales para realizar el cálculo de D en animales (en los últimos años).

Figura 3.3. Dosimetría preclínica: estrategias de trabajo según el modelo donde se calcula la D



Nota. Created in <https://BioRender.com>

El cálculo de D en modelos animales es de interés en el campo de la investigación científica asociada a los RF novedosos para explicar la radiotoxicidad y/o la eficacia en la eliminación del compuesto. El cálculo de D en el animal implica conocer factores dosimétricos (DF) propios para animales, derivados de simulaciones computacionales realizadas en fantomas animales computacionales que son cada vez más complejos, exactos y flexibles (Keenan, 2010).

La estrategia de trabajo más común de la dosimetría preclínica es realizar cálculos de D en humanos a partir de los datos de biodistribución observados en animales. Este cálculo de D implica extrapolar los datos de biodistribución de RF medidos en animales $(\% \text{ RF})_{t, \text{órgano X del animal}}$ a seres humanos para obtener $(\% \text{ RF})_{t, \text{órgano X del humano}}$. Se han descrito 5 métodos principales para extrapolar los datos de biodistribución del RF observados en el modelo animal a aquellos que corresponderían al ser humano (Cicone, 2022).

Los datos de D en humanos que emergen de combinar los datos de biodistribución del RF en ratones con factores dosimétricos humanos son muy aproximados, pero son el único nexo entre los estudios *in vitro* y los estudios en pacientes. La predicción de D en humanos a partir de la administración del RF a modelos animales se considera un resultado preliminar de la D en los pacientes (Stokke, 2024) y determina si un RF avanza o no hacia ensayos clínicos.

Métodos de extrapolación de dosis absorbida

Se han propuesto distintos métodos para extrapolar los datos de biodistribución observados en animales a aquellos que corresponderían a un ser humano. Las fórmulas correspondientes pueden expresarse en términos de dos magnitudes íntimamente relacionadas:

1- El porcentaje de RF que se incorpora en un cierto órgano fuente X a un tiempo t . En la dosimetría preclínica los datos que se miden en el modelo animal son el porcentaje de RF que se incorpora en el órgano X de un modelo animal A a un tiempo t $(\% \text{ RF}_{t,X,A})$, y lo que se trata de extrapolar es el porcentaje de RF que se incorporaría en ese mismo órgano X de un ser humano H a un tiempo t $(\% \text{ RF}_{t,X,H})$.

2- El coeficiente de actividad integrado en el tiempo (TIAC, de *time integrated activity-coefficient*), antes llamado “tiempo de residencia”, es el número total de desintegraciones en el órgano fuente X dividido por la actividad administrada. En la dosimetría preclínica el dato que se calcula a partir de las medidas es el coeficiente de actividad integrada en el tiempo para un órgano X de un modelo animal A $(\text{TIAC}_{X,A})$, y lo que se trata de extrapolar es el coeficiente de actividad integrada en el tiempo ese mismo órgano X en un ser humano $(\text{TIAC}_{X,H})$.

A los fines de hacer comparables los diferentes métodos, se presentan las fórmulas de extrapolación propuestas en términos de $\text{TIAC}_{X,H}$:

1. Extrapolación directa:

$$TIAC_{X,H} = TIAC_{X,A}$$

2- Extrapolación con ajuste de masa (Cicone, 2022):

$$TIAC_{X,H} = TIAC_{X,A} \frac{(masadel\acute{o}rganoX/masadelcuerpototal)_H}{(masadel\acute{o}rganoX/masadelcuerpototal)_A}$$

Según la extrapolación con ajuste de masa, si el cerebro humano es, respecto a la masa del cuerpo entero, 4 veces más grande que el de la rata, entonces se asume que la incorporación del RF en el cerebro humano es 4 veces mayor que en la rata.

3- Extrapolación con escalado de tiempos fisiológicos:

$$TIAC_{X,H} = \left(\frac{A_{0,X,A}}{\frac{\lambda_{b,A}}{k_b} + \lambda_{f,A}} \right)$$

El método asume que los tiempos biológicos de los ciclos respiratorios y cardíacos, las vidas medias de fármacos, y los tiempos de contracción musculares, entre otros, escalan con exponentes de masa corporal de 0,25 (Lindstedt, 1981):

$$t_H = t_A \left(\frac{masadelcuerpototal_H}{masadelcuerpototal_A} \right)^{1/4}$$

Donde se define k_b como

$$k_b = \left(\frac{masadelcuerpototal_H}{masadelcuerpototal_A} \right)^{1/4}$$

Puede verificarse la validez de la ecuación de escalado de tiempos fisiológicos analizando la relación numérica entre las frecuencias cardíacas en un modelo animal (ratón, 40 g, 500 latidos/min) y un ser humano (70.000 g). Como la frecuencia varía con la inversa del tiempo, el exponente para realizar el cálculo será -0.25 (Lindstedt, 2002). Así:

$$t_H = 500latidos/min \left(\frac{70.000g}{40g} \right)^{-1/4} = 77latidos/min$$

Dicho esto, se pueden expresar los tiempos de residencia biológicos de un RF en un dado órgano X entre dos especies como:

$$\tau_{X,H} = \tau_{X,A} \cdot k_b$$

En base a lo antedicho, se expresa el τ_x en términos de k_b en la ecuación del tiempo de residencia efectivo y el escalado resulta:

$$TIAC_{X,H} = \left(\frac{A_{0,X,A}}{\frac{\lambda_{b,A}}{k_b} + \lambda_f} \right)$$

donde $A_{0,X,A}$ es la fracción inicial del RF en el órgano X del modelo animal y λ son las constantes de semidesaparición biológica en el animal (b,A) y física (f). Esta extrapolación supone una desaparición monoexponencial del RF en el órgano fuente (Cicone, 2022).

4- Extrapolación con escalado de tiempos fisiológicos y ajuste de masa:

$$TIAC_{X,H} = \left(\frac{A_{0,X,A}}{\frac{\lambda_{b,A}}{k_b} + \lambda_f} \right) \frac{(masadel\acute{o}rganoX/masadelcuerpototal)_H}{(masadel\acute{o}rganoX/masadelcuerpototal)_A}$$

5- Extrapolación utilizando coeficientes alométricos específicos de órgano

$$TIAC_{X,H} = TIAC_{X,A} \left(\frac{masadelcuerpototal_H}{masadelcuerpototal_A} \right)^{\beta_{del\acute{o}rgano}}$$

La alometría (literal “de otra medida”) describe los cambios desproporcionados de forma, tamaño o función que se observan cuando se comparan distintas especies animales. Los coeficientes alométricos solo fueron reportados para hígado, riñón y pulmones ($\beta = b-1$, con b de 0.92, 0.85 y 1 respectivamente). Esto limita la aplicabilidad del método.

Comparación de los métodos de extrapolación de dosis

Un reporte reciente de Cicone *et al* (Cicone, 2022) presenta una comparación entre los cinco métodos de extrapolación de dosis desde ratones a seres humanos. En el trabajo utilizan datos propios publicados para la incorporación de dos RF diferentes en 28 regiones del cuerpo de ratones y humanos (para la comparación es necesario contar con los datos de incorporación del RF versus tiempo en animales y también en humanos). Los autores calculan el cociente la D en humanos que predice cada método de extrapolación y la D calculada efectivamente en humanos. En el caso de los métodos que incluyen ajuste de tiempos fisiológicos (métodos 3 y 4), recalculan la constante k_b .

A partir del análisis realizado, los autores verifican que:

- En general los métodos de extrapolación dan resultados muy diferentes entre sí.
- El método que mejor extrapola la D en humanos es el basado en tiempos fisiológicos. Sin embargo, las D estimadas son más altas que los otros métodos.
- Los otros métodos (1, 2, 4, 5) no muestran un buen acuerdo con las dosis calculadas en humanos.

Como perspectiva se propone mejorar la robustez del método de extrapolación de dosis basado en escalado de tiempos fisiológicos utilizando coeficientes k_b que representen mejor el escalado interespecies.

Referencias

- Cicone, F., Viertl, D., Quintela Pousa, A. M., Denoël, T., Gnesin, S., Scopinaro, F., ... & Prior, J. O. (2017). Cardiac radionuclide imaging in rodents: a review of methods, results, and factors at play. *Frontiers in medicine*, 4, 35.
- Cicone, F., Viertl, D., Denoël, T., Stabin, M. G., Prior, J. O., & Gnesin, S. (2022). Comparison of absorbed dose extrapolation methods for mouse-to-human translation of radiolabelled macromolecules. *EJNMMI research*, 12(1), 21.
- Flux, G., Leek, F., Gape, P., Gear, J., & Taprogge, J. (2022). Iodine-131 and iodine-131-meta-iodobenzylguanidine dosimetry in cancer therapy. In *Seminars in Nuclear Medicine* (Vol. 52, No. 2, pp. 167-177).
- Keenan, M. A., Stabin, M. G., Segars, W. P., & Fernald, M. J. (2010). RADAR realistic animal model series for dose assessment. *Journal of Nuclear Medicine*, 51(3), 471-476.
- Korde, A., Mikolajczak, R., Kolenc, P., Bouziotis, P., Westin, H., Lauritzen, M., ... & Decristoforo, C. (2022). Practical considerations for navigating the regulatory landscape of non-clinical studies for clinical translation of radiopharmaceuticals. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*, 7(1), 18.
- Lindstedt, S. L., & Calder III, W. A. (1981). Body size, physiological time, and longevity of homeothermic animals. *The Quarterly Review of Biology*, 56(1), 1-16.
- Lindstedt, S. L., & Schaeffer, P. J. (2002). Use of allometry in predicting anatomical and physiological parameters of mammals. *Laboratory animals*, 36(1), 1-19.
- Maina, T., Konijnenberg, M. W., KolencPeitl, P., Garnuszek, P., Nock, B. A., Kaloudi, A., ... & Decristoforo, C. (2016). Preclinical pharmacokinetics, biodistribution, radiation dosimetry and toxicity studies required for regulatory approval of a phase I clinical trial with ^{111}In -CP04 in medullary thyroid carcinoma patients. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 91, 236-242.

RADIOISOTOPES, I. A. E. A.; SERIES, RADIOPHARMACEUTICALS. Guidance for preclinical studies with radiopharmaceuticals. *International Atomic Energy Agency: Vienna, Austria, 2021.*

Stokke, C., Gnesin, S., Tran-Gia, J., Cicone, F., Holm, S., Cremonesi, M., ... & Gear, J. (2024). EANM guidance document: dosimetry for first-in-human studies and early phase clinical trials. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 51(5), 1268-1286.

Taprogge, J., Wadsley, J., Miles, E., & Flux, G. D. (2021). Recommendations for multicentre clinical trials involving dosimetry for molecular radiotherapy. *Clinical Oncology*, 33(2), 131-136.

CAPÍTULO 4

Diseño de un estudio de dosimetría interna

Cecilia Yamil Chain y Luis Héctor Illanes

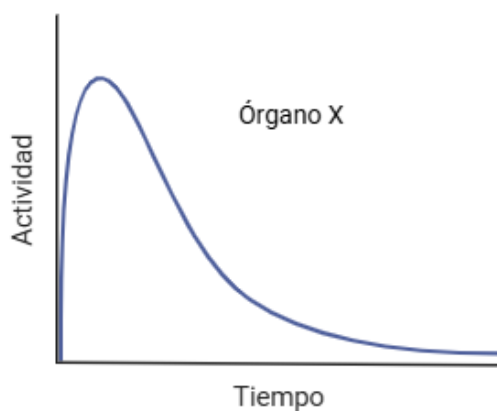
Diseño de un ensayo clínico de dosimetría interna

El esquema general de un ensayo clínico dosimétrico para un nuevo RF (o un RF existente) incluye, en líneas generales:

- administrar el RF a un grupo de pacientes,
- adquirir imágenes de MN de cada paciente a distintos tiempos post- administración,
- cuantificar la actividad del RF en órganos particulares, en cada una de las imágenes adquiridas

A partir de los datos biocinéticos $A(t)$ en un órgano particular, es decir la actividad del RF en ese órgano a los distintos tiempos estudiados, se construye la llamada curva de retención para el órgano en cuestión (Fig. 4.1). El área debajo de la curva de retención $A(t)$ es la actividad acumulada $\tilde{A}$ (en el sistema MIRD) o, lo que es lo mismo, el número de desintegraciones totales N (en el sistema RADAR).

Figura 4.1. Curva de retención para un RF (TAC) en un dado órgano



El número de pacientes en un estudio clínico tiene que ser mayor o igual a 10 para considerar la variabilidad entre los distintos individuos.

En cuanto al número de imágenes que se deben adquirir, se debe tener en cuenta que al menos se deben tomar dos imágenes por paciente, dado que cada cinética de eliminación del RF (de tipo exponencial $a \cdot e^{-bt}$) tiene dos incógnitas y requiere de 2 puntos (A , t) para ser ajustada. Siguiendo el mismo razonamiento, habrá que agregar 2 puntos temporales más por cada mecanismo adicional de eliminación del RF que se quiera considerar. Respecto al máximo de imágenes, es claro que cuantos más puntos tenga la curva de retención, la estadística aumenta y el ajuste mejora, aunque también lo hace el costo del estudio y las molestias al paciente. De manera general, se puede señalar que se recomienda adquirir de 3 a 7 imágenes por paciente. De acuerdo a una reciente publicación de la EANM, el número de imágenes por paciente podría disminuirse en los casos en los que la farmacocinética del RF sea conocida (Gear, 2023).

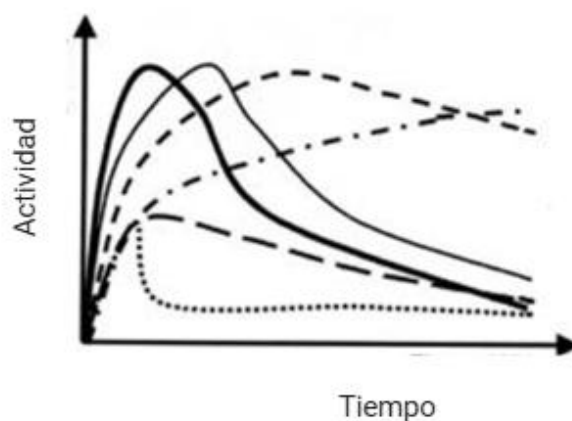
Respecto al espaciamiento entre las imágenes, es necesario realizar tempranamente (es decir, apenas administrado el RF) 1 o 2 imágenes de modo de conocer la actividad inicial en cada órgano (antes de que comience la eliminación). Tardíamente, deben adquirirse la mayor parte de puntos temporales posible para caracterizar las fases tardías de la cinética, con la limitante de tiempo máxima de aproximadamente $6 T_{1/2}$ físico del radionucleído.

Posibles cinéticas de un RF en el órgano fuente

Si se considera un RF que se administra a un paciente, el compuesto se incorporará a distintos órganos siguiendo una cinética donde se describen dos fases principales:

1. Fase de Incorporación al órgano fuente: la región de la curva de retención que se extiende desde el tiempo cero hasta el tiempo en que la A del RF es máxima en el órgano considerado. La incorporación puede ser instantánea post- administración (el máximo de la curva de retención en $t_{\max}=0$) o no instantánea (el máximo de la curva de retención en $t_{\max} \neq 0$), tal como se observa en la curva de retención mostrada en la Fig. 4.1.
2. Fase de Eliminación del órgano fuente: corresponde a la región de la curva que se extiende desde el $t_{\max}$ hasta el infinito. La eliminación del RF del órgano fuente puede deberse a la desintegración del RN y/o a la eliminación biológica del RF (que a su vez puede tener más de una cinética).

La Fig. 4.2 ilustra distintas curvas de retención de un órgano fuente mostrando en todos los casos incorporación no instantánea y distintos patrones de eliminación (c/ curva corresponde a una situación fisiológica/ patológica distinta).

Figura 4.2. Curva de retención mostrando distintas cinéticas de un RF en un dado órgano

Constante de desaparición efectiva de un RF

La fase de eliminación de un RF de un órgano fuente depende de la constante de desaparición efectiva del RF ($\lambda_{\text{efectiva}}$) en ese órgano. La $\lambda_{\text{efectiva}}$ es la combinación de los dos mecanismos de eliminación (físico y biológico), ambos con un comportamiento monoexponencial decreciente. La suma matemática de las curvas de desaparición física y biológica conlleva a la aparición de una nueva curva de eliminación, también monoexponencial, gobernada por la constante $\lambda_{\text{efectiva}}$, que siempre es mayor a las constantes de eliminación por separado (curva más “empinada”).

Si el RF experimenta más de un mecanismo de eliminación biológica aparecen curvas de eliminación que son sumas de funciones exponenciales. Por cada mecanismo adicional de eliminación biológica aparece una nueva contribución exponencial a la curva de retención. Cada contribución exponencial incluye la componente de desaparición física y biológica. Si el RF tiene dos cinéticas de eliminación biológica, se habla de eliminación biológica “temprana” y “tardía”.

La importancia del espaciamiento entre imágenes

La correcta elección de los puntos temporales en los cuales se adquirirán las imágenes del paciente determina el grado de exactitud en el cálculo de la actividad acumulada $\tilde{A}$.

Simplificando, las cinéticas de eliminación de un RF en un órgano siguen alguno de estos modelos:

- 1- Incorporación INSTANTÁNEA SIN eliminación biológica tardía.

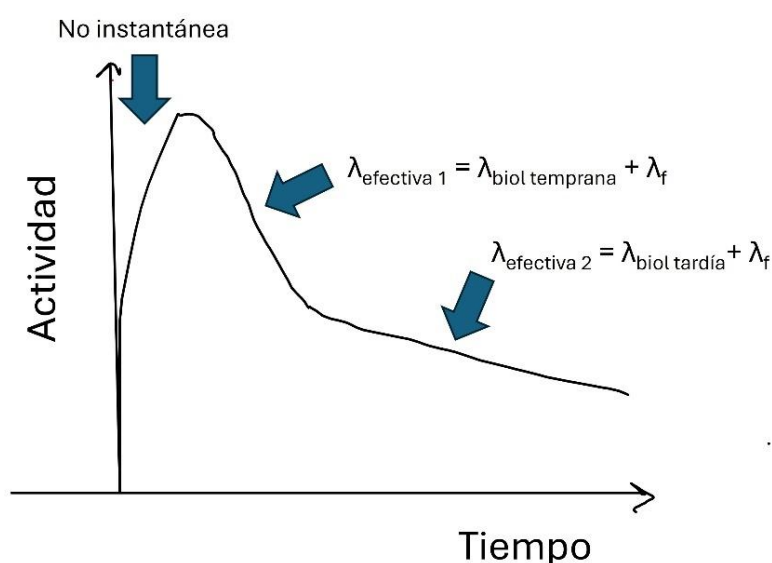
2- Incorporación INSTANTÁNEA CON eliminación biológica tardía.

3- Incorporación NO INSTANTÁNEA SIN eliminación biológica tardía.

4- Incorporación NO INSTANTÁNEA CON eliminación biológica tardía.

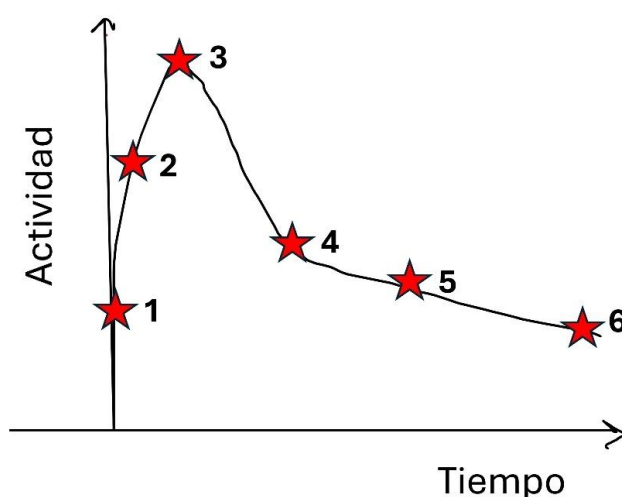
En la Fig. 4.3 se observa una curva de retención de un RF en un órgano donde la incorporación no es instantánea y la eliminación biológica muestra dos fases claramente diferenciadas (una temprana caracterizada por la constante de desaparición $\lambda_{\text{biol temprana}}$ y otra más lenta, caracterizada por $\lambda_{\text{biol tardía}}$). Esta curva corresponde al caso 4 enumerado previamente.

Figura 4.3. Incorporación no instantánea con eliminación biológica tardía.



Si el RF en estudio presentara una cinética del tipo de la Fig. 4.3, es decir “incorporación no instantánea con eliminación biológica tardía”, *¿cuáles serían los puntos temporales necesarios para definir con exactitud la forma de la curva?*

En la Fig. 4.4 se presenta la mínima cantidad de puntos temporales que podrían definir la curva. Los puntos 1 y 2 son importantes para definir la incorporación instantánea. Los puntos 3 y 4 son los que definen la eliminación biológica temprana (recordar que por cada fase de eliminación se necesitan al menos 2 puntos de ajuste). Finalmente, los puntos 5 y 6 sirven para definir la eliminación biológica tardía.

Figura 4.4. *Mínima cantidad de puntos que definen la curva de retención del caso 4*

Es importante definir correctamente el número y espaciamiento de las imágenes para no cometer errores en el ajuste del área bajo la curva de retención que comprometan la exactitud del cálculo dosimétrico.

(Como simulacro didáctico, se pide al lector que reflexione sobre el error en exceso que se cometería en el ajuste del área bajo la curva presentada en la Fig. 4.4., si no se realizaran imágenes en los tiempos tempranos (puntos 1 y 2)).

Identificación de los órganos fuente

El esquema MIRD necesita, como se ha mencionado, que el operador defina, entre todos los órganos del cuerpo, las llamadas “regiones fuente” r_h . Una guía para definir las regiones u órganos fuente es la siguiente:

- 1- Cada región que incorpore suficiente actividad es un órgano fuente.
- 2- El resto del cuerpo (cuerpo total menos los órganos fuente) también debe ser considerado un órgano fuente potencial.
- 3- En principio se pueden ignorar los órganos involucrados en las vías excretorias (estómago, intestinos, vesícula biliar, vejiga). En general no se miden curvas de retención en esos órganos, sino que se tratan con modelos cinéticos estandarizados de excreción (ver “Modelo Dinámico de la Vejiga Urinaria” en el Cap. 6, para más detalles).

Algunas de las consideraciones hasta aquí descriptas (tiempo entre imágenes, número de puntos temporales, definición de los órganos fuente) también son válidas para los cálculos dosimétricos de un paciente individual.

Cuantificación de imágenes en Medicina Nuclear

En los cálculos dosimétricos se necesita cuantificar la actividad de RF que se localiza en órganos fuente de interés para calcular la actividad acumulada $\tilde{A}$ y de allí la D. La cuantificación de la actividad se realiza a partir de imágenes seriadas del paciente.³ Los métodos de imagen utilizados son los de rutina en MN, pero se debe hacer un “salto” y pasar de un resultado cualitativo a uno cuantitativo.

En la Tabla 4.1 se presentan las diferencias conceptuales entre la cuantificación de imágenes bidimensionales y tridimensionales de MN.

Tabla 4.1. Diferencias entre la cuantificación de imágenes 2D y 3D

	Cuantificación de imágenes 2D	Cuantificación de imágenes 3D
Nombre del método	“Método de las imágenes conjugadas”	“Cuantificación SPECT/CT”
Número de imágenes por punto temporal	Dos. Una anterior y una posterior	Todas las proyecciones necesarias para reconstruir la imagen 3D
Regiones por delimitar	ROIs en cada una de las imágenes.	VOIs en la imagen reconstruida.
Correcciones necesarias para la tasa de conteo medida	1- Actividad del fondo 2- Radiación dispersa 3- Órganos que se solapan	1- Acumulación de pulsos 2- Tiempo muerto
Factor de calibración del equipo	Se debe medir	Se debe medir
Efectos que se deben corregir	Efectos de atenuación de la radiación	Efecto de volumen parcial
Perspectiva del método (Sjögreen Gleisner, 2022)	Pese a verse afectada por la superposición de actividad con órganos que se solapan, aún se describen aplicaciones en cálculos dosimétricos	Las imágenes SPECT son consideradas el método de elección para la gran mayoría de las aplicaciones dosimétricas en la actualidad

³ Por razones obvias el método “cortar y contar” no se utiliza en los pacientes.

Método de las imágenes conjugadas

El objetivo del “método de las imágenes conjugadas” es, a partir de imágenes bidimensionales de MN, cuantificar la actividad de los órganos fuente a cada tiempo y construir la curva de retención $A(t)$. En el método de las imágenes conjugadas se adquieren imágenes planares en general de cuerpo entero, opuestas 180° (anterior y posterior), con una cámara gamma (o SPECT). La imagen posterior se invierte (con el software) de modo de alinear los órganos con la imagen anterior y crear vistas “conjugadas”.

El método “clásico” de las imágenes conjugadas solo incluye imágenes de cámara gamma y se realizan correcciones *ad hoc*. El método de las imágenes conjugadas asistido con imágenes TC supone utilizar los datos provistos por la TC para corregir efectos de atenuación y dispersión. Este último método requiere de una cuidadosa superposición de las imágenes 2D con las 3D.

Una vez adquiridas las imágenes, las regiones de interés (ROI) se dibujan manualmente sobre los órganos, tumores o cuerpo entero.

La actividad en una región dada está dada por la siguiente fórmula:

$$A(r_s, t) = \sqrt{C_A(t) \cdot C_P(t)} \cdot a(\mu, L) \cdot \frac{1}{Q_{pl}}$$

donde C_A , C_P son la tasa de conteo medida en la ROI delineada, en las vistas anterior y posterior (cuentas/t), Q_{pl} es el factor de calibración planar (tasa de conteo por unidad de actividad para una fuente de actividad conocida), y $a(\mu, L)$ es la corrección por atenuación.

La corrección por atenuación se puede obtener a partir del μ_{eff} (coeficiente de atenuación lineal efectivo para el conjunto RN, cámara, colimador) y L , el espesor del paciente. Otra alternativa es derivarlo de un estudio de transmisión del paciente.

En algunas ocasiones la fórmula de $A(r_s, t)$ se corrige por un factor de autoatenuación de la fuente radiactiva.

Método clásico de las imágenes conjugadas: correcciones necesarias

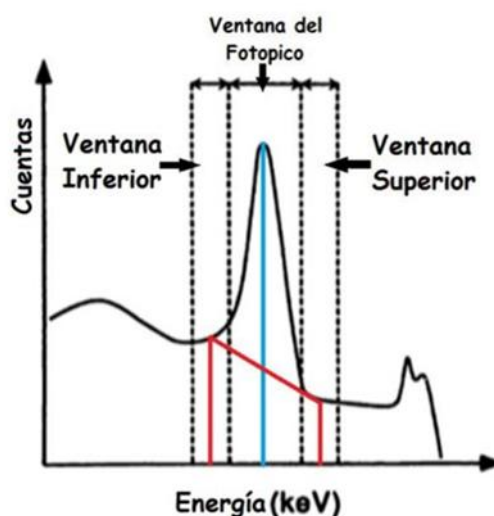
En el método clásico de las imágenes conjugadas, la tasa de conteo en la ROI de interés debe corregirse por:

1. Radiación dispersada: las cuentas en imágenes de MN se obtienen definiendo una ventana de energía que típicamente es del $\pm 10\%$ del fotopico de interés. Dado que todos los fotopicos están montados sobre una línea de base de fotones Compton (dispersados –curva roja en la Fig. 4.5), es necesario sustraer dicha contribución para no sobreestimar las cuentas en el órgano fuente.

La corrección de la radiación dispersada mediante la “técnica de la triple ventana energética” supone definir dos ventanas energéticas a los lados del fotopico de modo que la suma de sus anchos sea igual al ancho del fotopico. Las cuentas de dichas ventanas se restan del fotopico (a veces corregidas por un factor que considera que los fotones Compton en general disminuyen al aumentar la E) y las cuentas corregidas resultan:

$$C_{\text{totales}} = C_{\text{fotopico}} - f \cdot (C_{\text{ventanainf.}} + C_{\text{ventanasup.}})$$

Figura 4.5. Idea conceptual del “método de la triple ventana” para corrección por radiación dispersa



2- Actividad del fondo: se define como “actividad del fondo” al nivel uniforme de actividad que se localiza en sangre y en fluidos extracelulares, principalmente. Por este motivo, las cuentas totales de la ROI de un órgano fuente incluirán, además de las cuentas propias del órgano de interés, las que provengan del fondo. La corrección consiste en elegir una “ROI del fondo” en alguna región que esté cercana al órgano de interés y medir las cuentas/píxel para la ROI del fondo, que luego se restarán de las cuentas/píxel de la ROI del órgano de interés en cada uno de los píxeles.

3- Órganos que se solapan: uno de los mayores problemas que se deben sortear si se desea cuantificar actividad a partir de imágenes planares es el solapamiento de los órganos en la imagen. Si dos órganos solapados acumulan A es difícil evaluar las cuentas por separado.

La corrección varía según el caso. Por ejemplo, para corregir el solapamiento del hígado con el riñón derecho, se pueden medir las cuentas del riñón izquierdo y, asumiendo que son iguales, restarlas del total de cuentas del hígado. Otra alternativa es medir las cuentas en una región del órgano que no presente solapamiento y luego, sabiendo qué fracción del total del órgano representa esa región, calcular las cuentas que tendría todo el órgano.

4- Son necesarias también otras correcciones (por desintegración radiactiva, por tiempo muerto, entre otras).

Cuantificación SPECT/CT

Si se trata de cuantificar la actividad de un RF a partir de imágenes SPECT, la fórmula que describe la actividad en una región r_s a un tiempo t post- administración es:

$$A(r_s, t) = \frac{C(v_{VOI}, t)}{Q_{sp} \cdot R(v_{VOI})}$$

donde $C(v_{VOI}, t)$ es la tasa de conteo total medida en un VOI de volumen v (cuentas/t), Q_{sp} es el factor de calibración del SPECT y $R(v_{VOI})$ es el coeficiente de recuperación (efecto de volumen parcial).

Para realizar la cuantificación 3D es necesario delimitar VOIs en imágenes segmentadas.

Cuantificación de imágenes 3D: desglosando los términos

1- Factor de calibración SPECT (Q_{sp}): debe ser estimado utilizando una fuente de actividad conocida, de la cual se adquieren imágenes en exactas condiciones que la adquisición de imágenes del paciente. El factor de calibración se define como:

$$Q_{sp} = \frac{C_{cal}}{A_{cal}}$$

donde C_{cal} es la tasa de conteo en el VOI de la fuente radiactiva y A_{cal} es la concentración de actividad de la fuente por volumen del VOI.

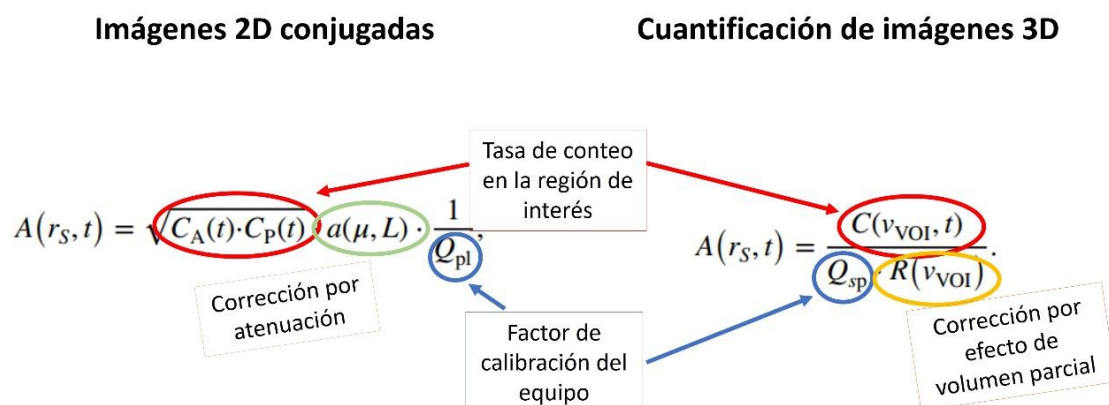
2. Tasa de conteo $C(v_{VOI}, t)$: se debe estimar la performance de $C(v_{VOI}, t)$, que está afectada por acumulación de pulsos y tiempo muerto.
3. Corrección por efecto del volumen parcial $R(v_{VOI})$: se debe estimar a través del cálculo del coeficiente de recuperación $R(v)$ de un inserto de volumen v :

$$R(v) = \frac{C_R(v)}{Q_{sp} \cdot A_R(v)}$$

donde $C_R(v)$ es la tasa de conteo en el VOI de volumen v y $A_R(v)$ es la actividad del RN contenida en el inserto.

En la Fig. 4.6 se comparan las expresiones para la cuantificación de actividad de un RF a partir de imágenes 2D y 3D, haciendo énfasis en las consideraciones conceptuales que se realizan en cada caso.

Figura 4.6 . Comparación de las expresiones de cuantificación de A a partir de imágenes 2D y 3D



Cuantificación SPECT/CT: consideraciones importantes

De lo expuesto precedentemente, ha quedado claro el gran cambio que implica comenzar a requerir información *cuantitativa* de un método diseñado, probado y que evolucionó para adquirir datos *cualitativos*. Ahora que nuestro objetivo es el cálculo dosimétrico, cobran importancia algunas consideraciones que antes soslayábamos; no por desconocimiento sino porque no eran relevantes en nuestros resultados diagnósticos. Pero ahora que intentamos entrar con precisión a la RTM, ya no tenemos la misma tolerancia y tiene sentido que queramos repasarlas.

Los comentarios y conceptos que se desarrollan a continuación, en general se basan en la idea que los datos biocinéticos son tomados de estudios SPECT. Es la técnica gammagráfica presente en cualquier Servicio de MN.

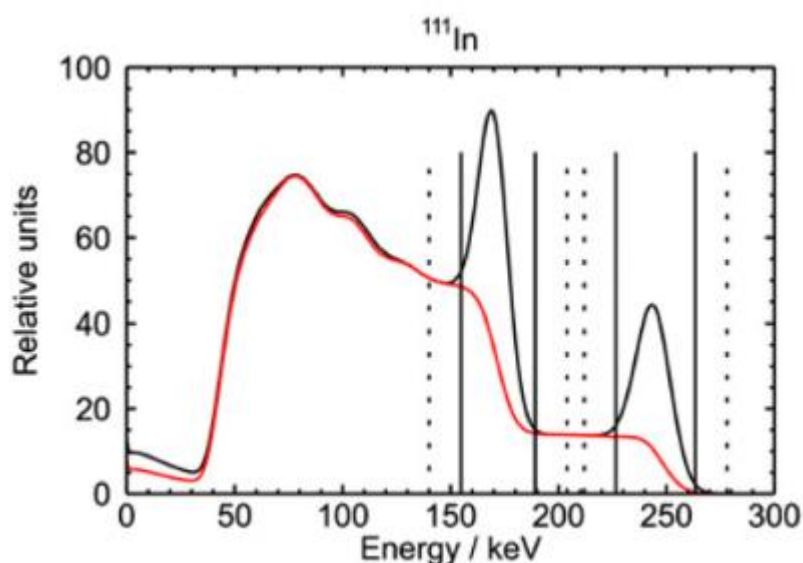
Una gran diferencia que surge al intentar la cuantificación es la *NO uniformidad regional y temporal* a la que nos enfrentaremos. Cuando el objetivo es diagnóstico y el dato buscado cualitativo, elegimos sin dudar el mejor momento para adquirir las imágenes; esto es cuando consideramos que el RF alcanzó la mejor relación de concentración del objeto del estudio respecto al fondo; hay un número significativo de información en el objeto; el RF se ha lavado del fondo etc. En la obtención de datos con fines dosimétricos no tenemos semejantes ventajas. Los tiempos a los que realizamos la adquisición de las imágenes de las que luego pretendemos obtener datos cuantitativos, los fija el protocolo que hayamos elegido en función de obtener distintos puntos en el tiempo donde luego calcular la actividad. En esos tiempos la distribución de la Actividad o el fondo que obstaculiza, son una incógnita. Y en general debemos obtener imágenes en varios tiempos, y los escenarios cambian constantemente, el RF desaparece por su propio tiempo de semidesintegración pero también desaparece por la depuración biológica.

Entonces, deseamos obtener datos cuantitativos de imágenes adquiridas en tiempos distintos y con actividades y distribuciones cambiantes. Todo un desafío que obliga a tener en cuenta cada

cuestión de las que se reseñan en los apartados que siguen. Y vamos adelantando un comentario que repetiremos luego. Cada una de estas consideraciones puede implicar tomar una decisión. Y qué decidir no está incluido en estos concisos apartados. Y es porque esa decisión dependerá del contexto, del isótopo, pero fundamentalmente del equipo con que contemos. La única posibilidad de que tomemos esas eventuales decisiones sobre cómo proceder, será la SIMULACIÓN COMPUTACIONAL del equipo con que contamos, enmarcándolo en el escenario, el RF e inclusive el paciente de que se trate.

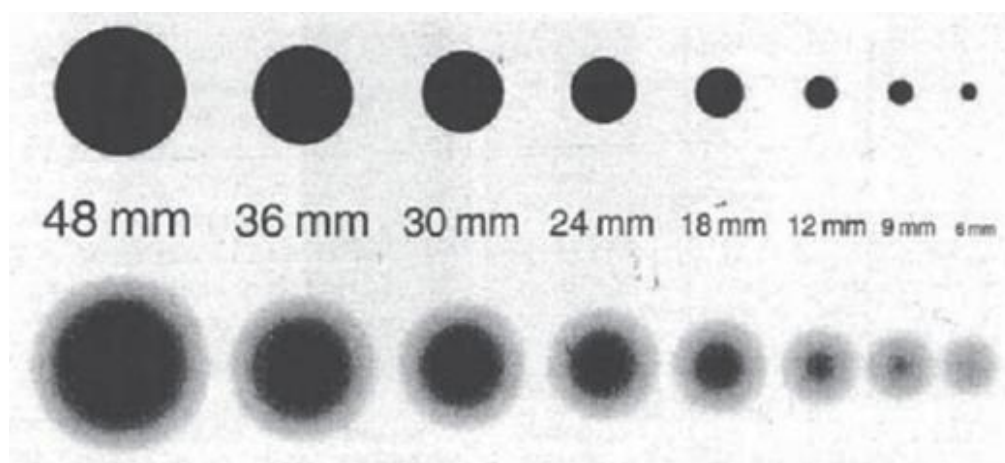
Se deben considerar los siguientes factores:

1. Corrección por atenuación: se menciona en primer lugar pues su relevancia es tal que, al intentar un cálculo dosimétrico con imágenes de un SPECT, en caso de no contar con las herramientas para corregirla, es preferible elegir el abordaje del cálculo obteniendo los datos mediante métodos planares como los de las Imágenes Conjugadas.
2. Colimadores: cuando se encara la obtención de imágenes con fines dosimétricos, los colimadores pasan a ser tenidos en cuenta desde otra perspectiva. Lo obvio es que la elección del colimador deriva de la energía del radioisótopo que marca el RF que se detectará. No obstante, en los datos biocinéticos que deseamos analizar, aspiramos a que estén lo menos contaminados posibles de otros datos espurios. Por ejemplo, hay algunos RF en que la radiación con que se adquieren las imágenes para cuantificar es de baja energía. El colimador de elección parece ser sin duda el diseñado para bajas energías. Sin embargo, no es imposible que el mismo radioisótopo emita también energías gamma de rango más alto, o incluso radiación de frenamiento (también conocida como *bremssstrahlung*). Estas radiaciones, pueden atravesar las septas del colimador de baja energía, y, en algunas situaciones, o en algunos equipos, podría ser una mejor opción elegir un colimador diseñado para el rango de energías medias, cuyas septas de mayor espesor blindarían mejor esa radiación espuria. El fenómeno quizá no altera el resultado cuando se prioriza la detección de la distribución de actividad para el estudio diagnóstico, pero sí se vuelve relevante cuando el objetivo es cuantificar.
3. Ventana de energía: la elección de la ventana de energía también debe tener en cuenta otras consideraciones. Esto puede parecer una incongruencia pues se considera que la ventana de energía para obtener imágenes es sin duda la que presenta el pico de energía con más “cuentas” y, por ende, será también la mejor para cuantificar. Pero no necesariamente es así. Para dar un ejemplo práctico, consideremos el caso del ^{111}In marcado con DOTA- TATE, que es útil para el diagnóstico de tumores neuroendocrinos, pero también podría servir para obtener datos con fines dosimétricos empleados luego en una RTM con ^{90}Y -DOTA-TATE. El ^{111}In , tiene dos picos gamma relevantes: uno de 171 keV, y otro de 245 keV. El esquema con los picos de energía del ^{111}In se muestra en la Fig. 4.7; en el mismo gráfico, en color rojo, se marca lo que corresponde al efecto Compton y su superposición con las energías provenientes del fotopico.

Figura 4.7. Esquema del espectro de energía del ^{111}In 

El pico de 171 keV es sin duda el que más fotones recolecta y, por ende, el que se utiliza para lograr las mejores imágenes de *distribución* de actividad. No obstante, el componente de la radiación secundaria del efecto Compton es muy importante en este pico. Eso no es un impedimento para obtener una excelente imagen diagnóstica que nos revela la presencia de un tumor neuroendocrino. Lo importante para esa imagen *cualitativa* es la cantidad de información que es estadísticamente significativa por el elevado número de cuentas, y hace posible decir que ese foco tiene mucha más actividad que su entorno. Pero si lo que necesitamos es la precisión para lograr un análisis biocinético para encarar la RTM con ^{90}Y -DOTA-TATE, merece considerarse la posibilidad de ubicar la ventana de energía en el pico más alto que es notoriamente inferior en cuentas, pero proporcionalmente, estas no tienen tanta influencia de radiación secundaria. No indefectiblemente ésta es la mejor opción para cualquier equipo y para todos los escenarios. Y allí solo la Simulación Computacional nos puede aproximar a una decisión bien fundamentada.

4. Efecto de Volumen Parcial: el Efecto del Volumen Parcial es un fenómeno que el método gammagráfico contempla desde hace mucho, aun cuando solo se buscaba información cualitativa. Un antiguo esquema con que se lo ejemplificaba se muestra en la Fig. 4.8.

Figura 4.8. Esquema ejemplificando el Efecto del Volumen Parcial

Si se contaba con varias esferas huecas, y se las llenaba con la misma concentración de actividad, deberían verse como las de la línea superior de la Fig. 4.8. Obviamente no tenían igual actividad, pero sí idéntica concentración; lo esperable es entonces que fueran detectadas como las de esa primera línea. Sin embargo, cualquier método gammagráfico las mostrará como las de la línea inferior. Nótese que el tamaño de la esfera más pequeña está muy próximo al límite del tamaño habitual del píxel de una matriz de 64 X 64 de una cámara gamma. Esto quiere decir, que la esfera más pequeña está por debajo del límite de resolución de esa cámara. Lo mínimo que una gammagrafía detecta es el tamaño equivalente a dos píxeles de la matriz con que se esté adquiriendo. Esa pequeña esfera no tiene otra posibilidad que ser expresada por un promedio de dos píxeles, por lo que “la vemos” más grande de lo que es, pero su actividad se “repartió” en esos elementos.

La consideración del efecto del Volumen Parcial es necesaria al intentar el abordaje dosimétrico con estudios gammagráficos tridimensionales como el SPECT.

5. Tiempo muerto: el tiempo muerto es la forma de referirse a la Resolución Temporal que ofrece un equipo. Se refiere a la capacidad del sistema para registrar dos eventos sucesivos que ocurren en un intervalo de tiempo muy corto. Es el tiempo que el detector necesita para recuperar su sensibilidad después de haber detectado un fotón y procesar la información. Los detectores se caracterizan por comportarse de distinta manera en la espera del evento siguiente, y eso los divide en paralizables o no paralizables. El fenómeno está presente siempre y es inherente al método de detección gammagráfica. Se lo puede medir y calcular con pruebas sencillas. Pero solo ante altísimas tasas de conteo se torna una dificultad manifiesta para detectar la radiación. Dado que esas altísimas tasas de conteo son prácticamente imposibles en las actividades empleadas en MN diagnóstica, no es en general algo que se considere por más que siempre está presente. La situación cambia en la Dosimetría Interna. Por un lado, porque en cuando el fin es terapéutico, no es imposible que se empleen Actividades muy altas. Sino porque también

es factible que estemos intentando cuantificar con Actividades muy dispares; por ejemplo, cuando medimos por un lado una fuente de calibración con escasos μCi y con ella intentamos cuantificar sobre las imágenes de un foco en que hay una Actividad 100 o 200 veces más grande. ¡En posibilidad de recolectar eventos en las imágenes de la fuente y la del foco el tiempo muerto tuvo un peso muy diferente! El fenómeno puede o no estar incorporado a las fórmulas con que se lleva a cabo el cálculo dosimétrico, o hasta puede que el equipo con que contamos lo contemple cuando el fin es cuantificar (hay equipos modernos que incorporan software con esa capacidad). Lo importante es que lo tengamos en cuenta y que sepamos como lo estamos gestionando, en función del equipo que usamos, de las Actividades que administramos y del protocolo que elegimos.

6. Método de reconstrucción: cuando estamos trabajando con imágenes gammagráficas tridimensionales como el SPECT, lo que se adquiere son imágenes planas (“proyecciones”) con una Cámara Gamma que rota alrededor del objeto. Dichas imágenes deben ser Reconstruidas para lograr los “cortes tomográficos” que constituyen el SPECT. La reconstrucción siempre se lleva a cabo mediante un software, que emplea dos posibles métodos. Uno, el más tradicional, rápido y práctico es la “Retroproyección Filtrada”; el segundo, más efectivo pero más demandante de cálculo, es la “Reconstrucción Iterativa”: más conocida como FBP (derivado de su denominación en inglés Filtered Back Projection). La Retroproyección está presente desde el inicio de la tomografía, utiliza la Transformada de Fourier y siempre debe emplear filtros matemáticos para corregir las imágenes, y el “ruido” (información espuria) es inevitable en los cortes resultantes. La Reconstrucción Iterativa tardó más en imponerse como método y estar presente en todos los equipos por ser mucho más demandante, pero es indudablemente superior, sobre todo en lo referente al ruido en los cortes que se reconstruyen. De todas formas, ambos son métodos conocidos y válidos. Pero a la hora de intentar abordar Dosimetría, es impensable hacerlo con precisión si solo se cuenta con la Retroproyección. Hay muchos Servicios en nuestro medio, cuyos equipos solo reconstruyen por Retroproyección. Sin embargo, eso no tendría que ser un impedimento para abordar la Dosimetría. Lo que debe estar claro es que la Retroproyección no es apropiada para ese propósito. Hay software libre, muy robusto y comprobado como *Castor*, que realiza la Reconstrucción Iterativa en cualquier computadora personal (es utilizado habitualmente para reconstruir SPECT o PET provenientes de Simulaciones). *Castor* es totalmente apto para reconstruir cortes de estudios reales provenientes de un equipo que solo cuente con software para reconstruir por Retroproyección. Puede descargarse sin inconvenientes del sitio oficial (<https://www.castor-project.org/>).
7. Empleo de filtros: tradicionalmente en la reconstrucción de imágenes SPECT se han empleado diversos filtros para mejorar la calidad de la imagen, reducir ruido y compensar la degradación de la señal. En la Retroproyección Filtrada antes descripta, el Filtro rampa se emplea indefectiblemente para eliminar artefactos y desenfoque. Hay otros filtros más opcionales, pero prácticamente siempre alguno está presente; son los filtros

de suavizado como el *Hanning* de suavizado simple, *Hamming* y *Butterworth*, que reducen el ruido de alta frecuencia.

Cuando el fin es el cálculo dosimétrico, ya quedó claro en el apartado anterior, que la reconstrucción mediante Retroproyección Filtrada es inapropiada. Por ende, los filtros dejan de ser empleados *por defecto*. No está vedado el empleo de filtros; pero dado que no son inocuos al tiempo de intentar cuantificar en esos cortes que han sido filtrados, hay que tener claro fundamento y conocimiento de por qué se necesitaría aplicarlo, y no hacerlo por un mero fin estético o de rutina.

8. Cristal detector: el cristal de centelleo del equipo es algo que habitualmente no se considera en la práctica diaria de MN. No porque se ignore su importancia sino porque obviamente es inamovible. Sus dimensiones fue una opción que puede haber sido tomada en cuenta a la hora de decidir su compra. Pero ya no es algo que podamos modificar. Pero cuando decidimos encarar cálculos dosimétricos mediante la cuantificación de Actividad de las imágenes que se obtienen con el equipo, particularmente el espesor del cristal pasa a ser un dato francamente relevante. Ejemplificamos con un cristal de yoduro de sodio dopado con talio, simplemente porque es el más común en los equipos actuales, pero conceptualmente, lo que se describe en este apartado es válido para cualquier cristal de centelleo. El cristal de yoduro de sodio más frecuente es el que tiene un espesor de 0,95 cm (3/8 de pulgada). Y es el más común, porque ese espesor proporciona el mejor equilibrio entre sensibilidad y resolución. A mayor espesor, mayor sensibilidad, pues más fotones pueden dejar su energía en el cristal y por ende son detectados. Pero también a mayor espesor, empeora la resolución espacial, pues aumenta la probabilidad de que los fotones interactúen en el cristal más de una vez; si no entregan toda su energía en la primera interacción, puede que se detecten luego, pero serán adjudicados a una posición que no corresponde a las coordenadas reales del evento original del objeto en estudio, deteriorando la Resolución espacial. El espesor de 0,95 cm en el yoduro de sodio es el más equilibrado cuando trabajamos con energías de un rango relativamente bajo (alrededor de los 150 keV), como las que emiten la mayoría de radioisótopos empleados en la práctica diagnóstica para las cuales fueron diseñados los equipos gammagráficos.

Cuando se pretende llevar a cabo cálculos dosimétricos, no siempre nos encontraremos con energías del rango ideal para la que fue proyectado el cristal del equipo. O quizá la energía más conveniente para cuantificar sea de un rango más alto que la que habitualmente se detecta con fines diagnósticos.

Por dar un ejemplo sencillo y muy frecuente. El ^{131}I -NaI es utilizado en nuestro medio tanto con fines diagnósticos como en RTM. Para lograr una imagen diagnóstica basta con disponer del colimador adecuado, pero a la hora de intentar cuantificar el espesor del cristal de 0,95 cm no ofrece las mejores posibilidades. La energía de aproximadamente 365 keV (la más abundante del ^{131}I) es muy probable que atraviese este cristal y en determinados escenarios sea realmente una limitante para cuantificar con precisión. Esto no significa que no podemos hacer Dosimetría Interna, o que solamente la podemos llevar a cabo si contamos

con un equipo que tiene el cristal estándar siguiente, que tiene un espesor de 1,27 cm (1/2 pulgada). Hay equipos que vienen de fábrica equipados con este cristal, pero no es lo habitual. Lo que se intenta transmitir es que debe tenerse en cuenta el espesor del cristal, y ser conscientes de en cuanto puede o no afectar la cuantificación. Y no hay una respuesta única. A esta altura ya quedó claro que es una suma de factores y de eventuales incertidumbres que se concatenan. ¿Y cómo podemos posicionarnos en esta situación? La respuesta también ya la tenemos: con la Simulación Computacional de nuestro equipo. Modelando su comportamiento en el escenario que intentaremos trabajar. Y eso lo podemos hacer en nuestra computadora personal y con un software gratuito y disponible como Simind.

Referencias

- Gear, J., Stokke, C., Terwinghe, C., Gnesin, S., Sandström, M., Tran-Gia, J., ... & Gabiña, P. M. (2023). EANM enabling guide: how to improve the accessibility of clinical dosimetry. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 50(7), 1861-1868.
- Sjögreen Gleisner, K., Chouin, N., Gabina, P. M., Cicone, F., Gnesin, S., Stokke, C., ... & Gear, J. (2022). EANM dosimetry committee recommendations for dosimetry of ¹⁷⁷Lu-labelled somatostatin-receptor-and PSMA-targeting ligands. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 49(6), 1778-1809.
- Stabin, M. G. (2008). *Fundamentals of nuclear medicine dosimetry*. Springer Science & Business Media. Capítulo 4 (páginas 87 a 93 y 141- 151).
- Stabin, M. G. (2016). *The practice of internal dosimetry in nuclear medicine*. CRC Press. (capítulo 5, páginas 73 a 85).

CAPÍTULO 5

Análisis de datos biocinéticos

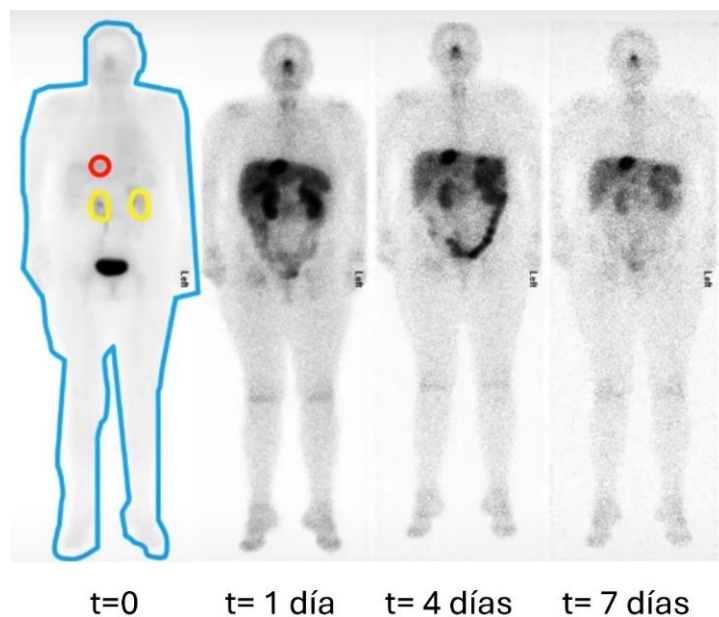
Cecilia Yamil Chain y Luis Héctor Illanes

Cómo se construye una curva de retención (TAC)

La curva de retención, curva $A(t)$ o TAC (*time- activity curve*) es la curva que da cuenta de la cantidad de RF que se localiza en un cierto órgano fuente a distintos tiempos luego de la administración del compuesto. Construir una curva de retención para un dado RF en un cierto órgano fuente implica cuantificar la actividad en ese órgano a distintos tiempos, tarea que en general se realiza a partir del análisis de imágenes de MN.

A los fines de exponer conceptualmente cómo se construye una curva de calibración, se analizará la secuencia temporal de cuatro centellogramas adquiridos a un paciente al que se le administró ^{177}Lu - DOTA- octreótido (Lassmann, 2021), que se muestra en la Fig. 5.1.

Figura 5.1. Centellogramas de un mismo paciente a distintos tiempos post- administración

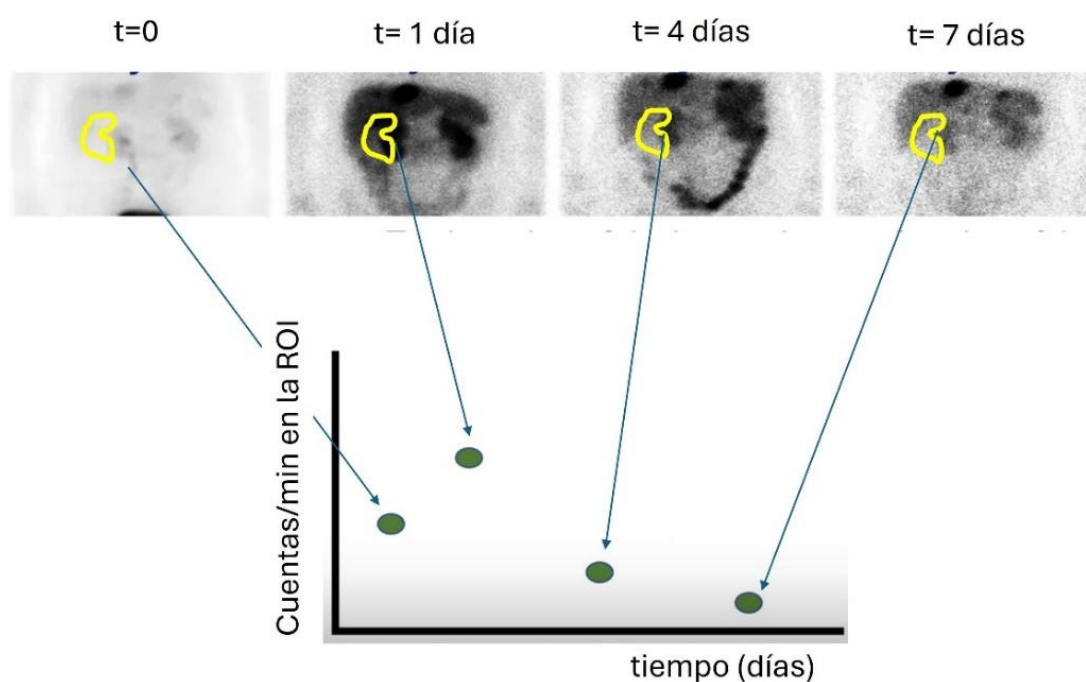


Como primer paso en la construcción de la curva de retención, se deben definir los órganos fuente (véase “Identificación de los órganos fuente” en el Cap. 4 para más detalles). En

el caso ilustrado en la Fig. 5.1, los órganos fuente que interesan para la dosimetría (Sjögreen Gleisner, 2022) son los riñones (curva amarilla), la lesión tumoral (curva roja) y el cuerpo entero (curva azul).

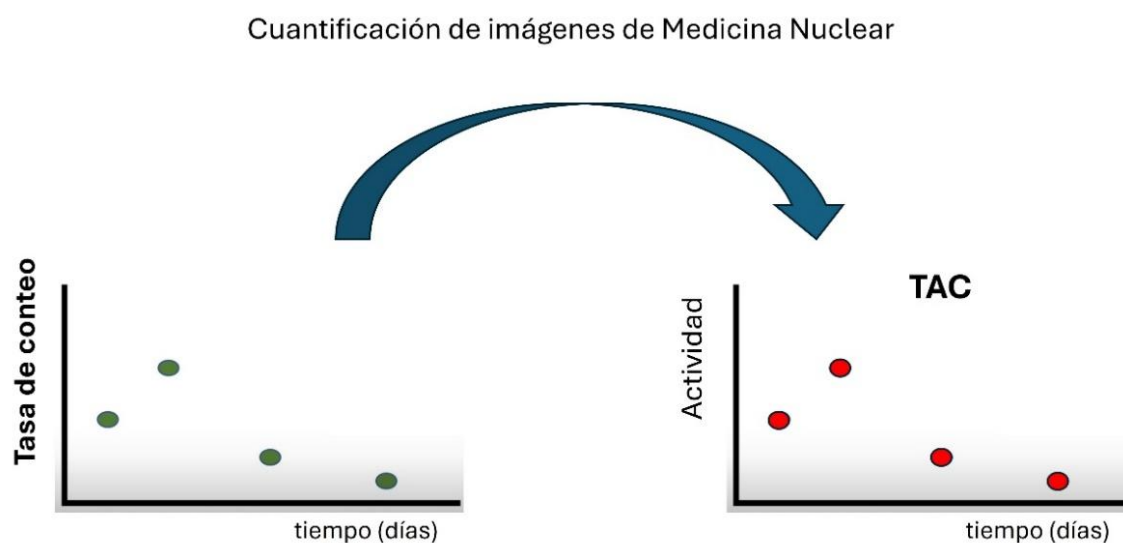
A los fines de la construcción de la curva, es necesario medir la actividad neta administrada (A_0) y determinar la tasa de conteo (cuentas/min) en las regiones de interés (ROIs) en cada uno de los tiempos de adquisición, tal cual se ilustra en la Fig. 5.2 para la ROI del riñón derecho. Considérese que esta labor debe realizarse para cada uno de los órganos fuente.

Figura 5.2. Curva de retención a partir de la tasa de conteo para una misma ROI a distintos tiempos



El siguiente paso es convertir, para cada punto t , la tasa de conteo en actividad (Fig. 5.3), utilizando, por ejemplo, el método de las imágenes conjugadas. Con los puntos $A(t)$ se construye la TAC, que determina un área bajo la curva que es la actividad acumulada $\tilde{A}$. Para determinar el área bajo la curva, en general se realiza un ajuste matemático de los puntos $A(t)$.

El mismo concepto yace tras la construcción de curvas de retención a partir de imágenes tomográficas, en las cuales la tasa de conteo debe evaluarse en un volumen de interés (VOI) y la cuantificación de imágenes se logra en general con imágenes híbridas SPECT/CT. Es de destacar que, en la actualidad, muchos equipos híbridos de MN incluyen softwares de cuantificación de imágenes.

Figura 5.3. Importancia de la cuantificación de imágenes en MN en la construcción de la TAC

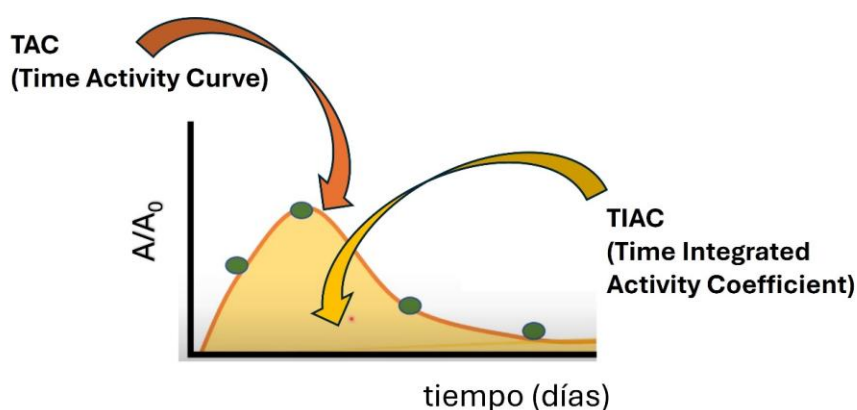
El concepto de tiempo de residencia (TIAC)

El TIAC (*Time Integrated Activity Coefficient*), antes llamado “tiempo de residencia”, se define para un cierto órgano fuente como la actividad acumulada $\tilde{A}$ en dicho órgano dividida por la actividad administrada A_0 al paciente:

$$TIAC = \frac{\tilde{A}}{A_0}$$

Si bien sus unidades son Bq x s/Bq, o similares, en el uso rutinario se expresa en unidades de tiempo (por ejemplo, en horas).

Conceptualmente, es importante destacar que el TIAC no debe ser entendido como el tiempo que pasa el RN en el órgano fuente. El TIAC de un órgano fuente es OTRA manera de hablar de la actividad acumulada en el órgano fuente, haciéndola independiente de la actividad administrada A_0 (ver Fig. 5.4). Permite comparar datos de distintos grupos que trabajan en dosimetría, independizándose de la actividad de RF que cada grupo administró a los pacientes.

Figura 5.4. Relación entre TAC y TIAC

Para comprender lo antedicho, basta considerar que la ecuación de la D depende de directamente de la actividad acumulada $\tilde{A}$:

$$D_{r_k} = \sum_h \tilde{A}_h S(r_k \leftarrow r_h)$$

Téngase en cuenta que la $\tilde{A}$, o desintegraciones totales en el órgano fuente, dependerá de la actividad A_0 que se haya administrado al paciente. Para un mismo paciente con una determinada fisiopatología, a mayor A_0 , mayor será $\tilde{A}$ de un dado órgano fuente y mayor la D asociada a la irradiación que proviene de ese órgano.

Es posible calcular la D por unidad de actividad administrada:

$$\frac{D_{r_k}}{A_0} = \sum_h \frac{\tilde{A}_h}{A_0} S(r_k \leftarrow r_h)$$

La expresión anterior, en términos del TIAC, tiene la siguiente forma:

$$\frac{D_{r_k}}{A_0} = \sum_h TIAC \cdot S(r_k \leftarrow r_h)$$

Análisis de datos biocinéticos

Los datos biocinéticos son los datos $A(t)$, es decir la actividad de un RF que se encuentra en una cierta región del cuerpo, a un dado tiempo t después de la administración del RF. El gráfico de $A(t)$ para un dado órgano fuente, es la llamada “curva de retención” o TAC.

El análisis de los datos biocinéticos tiene como objetivo obtener el área bajo la TAC, lo que se llama actividad acumulada $\tilde{A}$. Se describen tres métodos de trabajo para el análisis de datos $A(t)$:

1. Integración directa (método del trapezoide)
2. Ajuste de la TAC por cuadrados mínimos e integración
3. Obtención de un modelo compartimental para la distribución del RF e integración

Integración directa

El método de la integración directa consiste en integrar los datos medidos directamente, sin ajustar los puntos con una curva.

El método más común es el del “trapezoide”, que supone que el área entre dos puntos puede ser representada por el área de un trapezoide (ver Fig. 5.5), tal como se deduce en el siguiente párrafo.

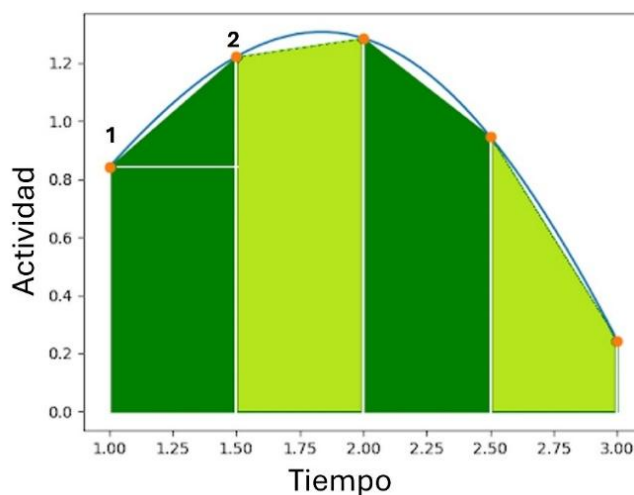
Sean el punto 1 (t_1, A_1) y el punto 2 (t_2, A_2) de la curva de retención de un dado RF en un dado órgano fuente, el área del trapezoide que delimitan es la suma de las áreas del triángulo y el rectángulo que forman ese trapezoide:

$$\text{Área}_{\text{trapezoide1-2}} = \text{Área}_{\text{triángulo}} + \text{Área}_{\text{rectángulo}}$$

$$\text{Área}_{\text{trapezoide1-2}} = \frac{(t_2 - t_1) \cdot (A_2 - A_1)}{2} + (t_2 - t_1) \cdot A_1$$

$$\text{Área}_{\text{trapezoide1-2}} = \frac{(t_2 - t_1) \cdot (A_1 + A_2)}{2}$$

Figura 5.5. Curva de retención mostrando un análisis de $A(t)$ directo, por el método del trapezoide



Este método es intuitivo y permite calcular el número de desintegraciones fácilmente, aunque no da mucha información sobre el sistema.

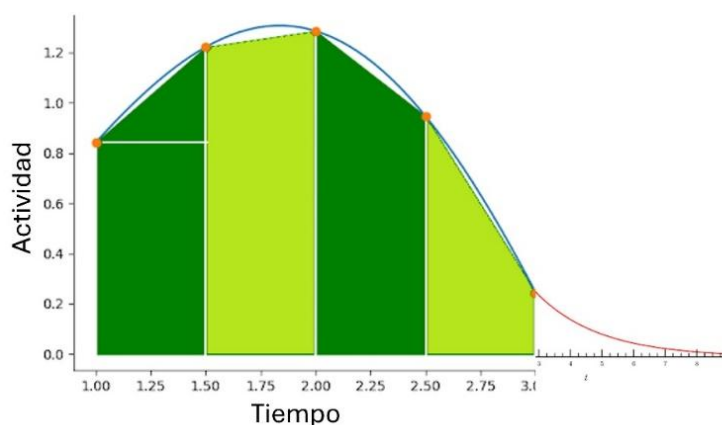
La mayor desventaja concierne a que el método del trapecioide solo puede contar la actividad acumulada durante el período de observación, es decir hasta el último punto A(t). Esta limitación cobra mucha importancia si el RF se elimina lentamente más allá del último tiempo medido, ya que una gran cantidad de desintegraciones radiactivas no se van a estar contando y se subestimarán la actividad acumulada $\tilde{A}$. Para subsanar esta limitación es necesario definir cómo se estimará el área bajo la curva luego de la última medida.

Método 1: Solo desintegración radiactiva luego del último punto medido

Uno de los métodos para estimar las desintegraciones que ocurren en el órgano fuente luego del último punto medido consiste en asumir que a partir de allí la desaparición del RF solo se debe a desintegración radiactiva (curva roja en Fig. 5.6).

Este método de estimación de las desintegraciones más allá del último punto medido es conservador, ya que sobreestima el área bajo la curva,⁴ y entonces también sobreestimarán la D asociada a ese órgano fuente.

Figura 5.6. Corrección del método del trapecioide suponiendo solo desintegración radiactiva



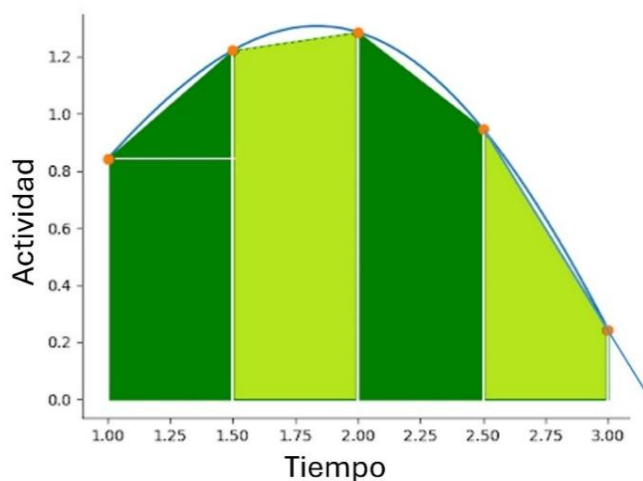
Método 2: Eliminación lineal más allá del último punto medido

A fin de estimar las desintegraciones que ocurren en el órgano fuente más allá del último punto medido, se puede asumir que la curva de retención va linealmente a 0 con la pendiente de

⁴ En el caso de RF con eliminación biológica tardía, la "caída" de la curva sería más abrupta ya que se sumarían la desaparición física del RN y la biológica del RF.

los últimos 2 o 3 puntos (línea azul en Fig. 5.7). Esta modalidad de trabajo suele subestimar el área bajo la curva.

Figura 5.7. Corrección del método del trapezoide suponiendo comportamiento lineal



Si bien hay que probar cuál aproximación funciona mejor y aclarar cuál se utilizó, conviene sobreestimar la $\tilde{A}$, y no subestimarla.

Análisis por cuadrados mínimos

El análisis por cuadrados mínimos se utiliza para ajustar una curva con una función que represente los datos medidos. Con la función definida, el área bajo la curva se obtiene por integración de la función.

El método más utilizado es ajustar los puntos $A(t)$ con una función exponencial o suma de exponenciales que minimice la suma del cuadrado de la distancia de los puntos medidos a la curva de ajuste:

$$A(t) = a_1 e^{-b_1 t} + a_2 e^{-b_2 t} + \dots$$

Se utilizan funciones exponenciales ya que la mayor parte de las curvas $A(t)$ están bien representadas de esta forma y porque son fáciles de integrar.

En cada término exponencial de la función de ajuste $A(t)$ el valor inicial a_i es la fracción de actividad asociada a ese mecanismo de desaparición y la constante b_i del exponente es la constante de desaparición del RF.⁵

Una vez que la curva se ajusta y se obtiene el valor de a_1, b_1, a_2, b_2 , etc., el área total bajo la curva es:

$$\int_0^{\infty} A(t)dt = \frac{a_1}{b_1} + \frac{a_2}{b_2} + \dots$$

donde a_i tiene unidades de actividad y b_i tiene unidades de 1/tiempo.

Modelos compartimentales

La idea de utilizar modelos compartimentales para el análisis de datos biocinéticos es ajustar los puntos experimentales $A(t)$ no con cualquier curva sino con una ecuación que surja de considerar que el RF se distribuye en un grupo de compartimientos (que representan los órganos fuente) relacionados por coeficientes de transferencia constantes.

A los fines de la comprensión conceptual, se presenta un caso sencillo de modelos compartimentales en la Fig. 5.8, donde cada órgano fuente está descrito por un sistema de ecuaciones diferenciales de primer orden:

$$\text{Sangre:} \quad \frac{dA_S}{dt} = K_2 A_B + K_4 A_R - (K_1 + K_3) \cdot A_S$$

$$\text{Bazo:} \quad \frac{dA_B}{dt} = K_1 A_S - K_2 \cdot A_B$$

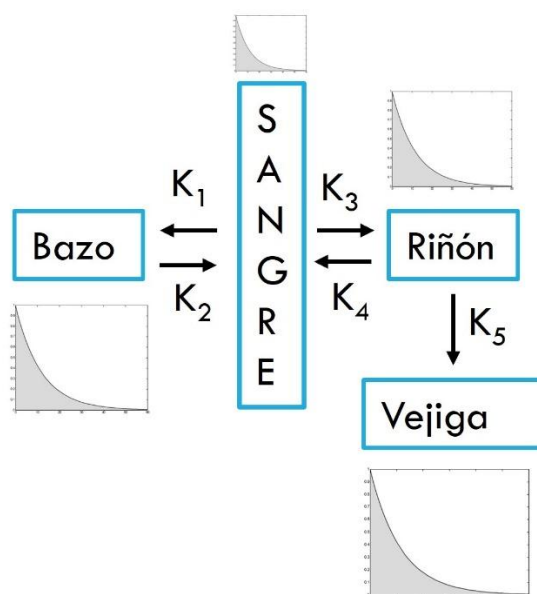
$$\text{Riñón} \quad \frac{dA_R}{dt} = K_3 A_S - (K_4 + K_5) \cdot A_R$$

$$\text{Orina} \quad \frac{dA_O}{dt} = K_5 A_R$$

donde dA_i/dt es la tasa de cambio de la actividad del RF en el compartimiento i , A_i es la actividad del RF en el compartimiento i y K_x es el coeficiente de transferencia entre compartimientos.

⁵ Nótese que se debe contar con un mínimo de dos puntos experimentales por cada término exponencial que se quiera proponer en la curva de ajuste.

Figura 5.8. Modelo de compartimientos propuesto para la biodistribución de un RF en cuatro regiones



El sistema de ecuaciones diferenciales se resuelve por métodos numéricos (se van variando K_x hasta que se ajusten bien los datos $A(t)$ de cada compartimiento), y los datos biocinéticos de cada órgano se ajustan con una función que es una suma de términos exponenciales:

$$A(t) = \sum_{i=1}^4 C_i e^{-\alpha_i t}$$

donde C_i y α_i son expresiones constantes que contienen los coeficientes K_x

Una vez que se resuelve el modelo y las expresiones de $A(t)$ son conocidas, es fácil de integrar la función suma de exponenciales para obtener la actividad acumulada en cada órgano.

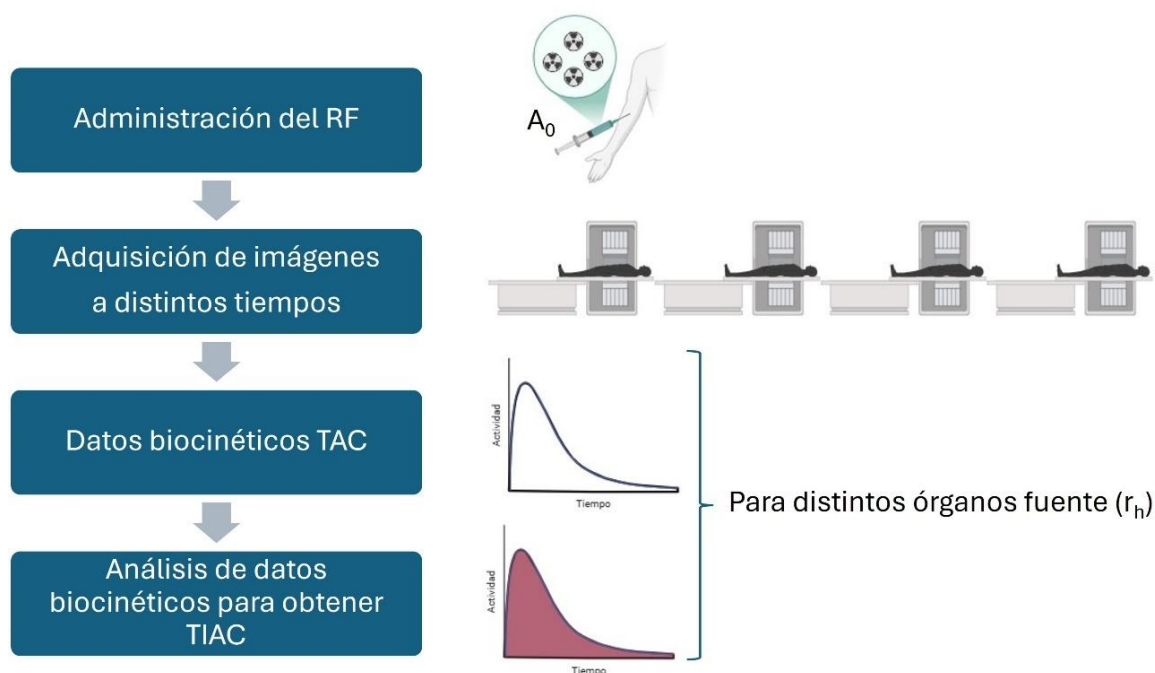
La utilización de modelos compartimentales es laboriosa para ser aplicada desde cero para el análisis de los datos biocinéticos de un paciente particular. Sin embargo, las herramientas dosimétricas de acceso libre suelen incluir el uso de modelos compartimentales para el cálculo de la actividad acumulada a partir de los datos biocinéticos que les carga el usuario, tal como se comentará más adelante en este capítulo.

Cálculos de dosis en pacientes

En la práctica, un cálculo dosimétrico en un paciente comienza cuando se administra una actividad A_0 del RF, y continúa con la adquisición de imágenes a distintos tiempos. Una vez que se ha cuantificado la A en los órganos fuente de interés, se grafican las curvas TAC para esos

órganos. Finalmente, el análisis de los datos biocinéticos permitirá obtener el coeficiente TIAC a partir de la actividad acumulada y de la actividad administrada. Un diagrama esquemático de este flujo de trabajo se muestra en la Fig. 5.9.

Figura 5.9. Flujo de trabajo para el cálculo de dosis en un paciente



El objetivo final, es decir el cálculo del valor numérico de la D en las regiones blanco, implica combinar el coeficiente TIAC de los órganos fuente r_h con los factores de conversión de dosis (factores S) adecuados:

$$\frac{D_{r_k}}{A_0} = \sum_h TIAC_{r_h} \cdot S(r_k \leftarrow r_h)$$

La ecuación precedente permite calcular la dosis que recibe un órgano blanco r_k debido a la irradiación de todos los órganos fuente r_h .

Los cálculos pueden realizarse manualmente si se cuenta con las tablas de factores S para ese radionucleído en el fantoma de interés. Sin embargo, dada la cantidad de cálculos que se deben realizar, lo más recomendable es usar herramientas matemáticas para el cálculo de la dosis (hojas de cálculo, o softwares de cálculo).

Las herramientas de cálculo dosimétrico son prácticas y amigables para el uso. Sin embargo, en muchos casos son “cajas negras” en las cuales el usuario carga datos y el software arroja un resultado sin muchas explicaciones de cuál fue el procedimiento seguido. Se recomienda utilizar

una herramienta de cálculo de dosis confiable y, en caso de duda, cotejar los datos que arroja el software con datos obtenidos con un análisis de datos manual.

Las herramientas disponibles para el cálculo dosimétrico

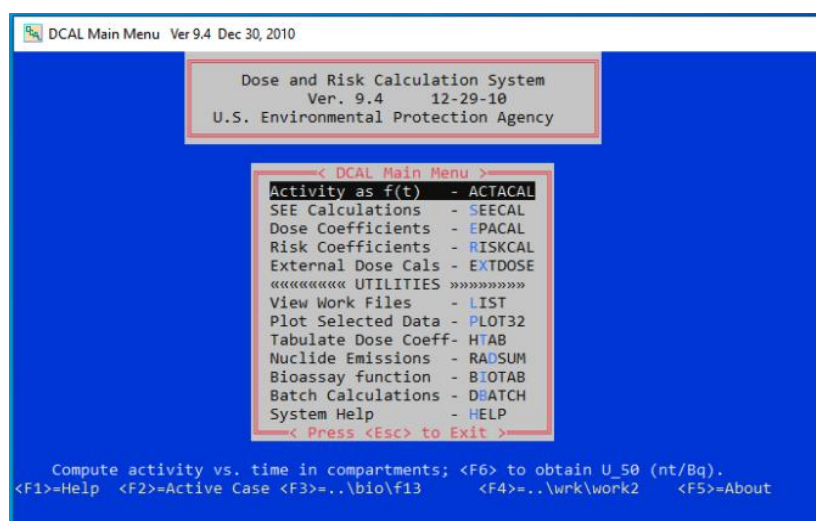
A continuación, se describen en un orden cronológico las herramientas más renombradas disponibles en Dosimetría Interna, si bien las primeras ya han quedado obsoletas.

SeeCal

SeeCal fue la primera herramienta disponible para el cálculo dosimétrico. En realidad, la primera disponible en forma pública. Funcionaba en “DOS”, el sistema operativo de disco, el antecesor de Windows, que también era propiedad de Microsoft. SeeCal derivaba de una herramienta previa que se llamaba simplemente “See” y que era empleada en el cálculo de exposiciones laborales. SeeCal basaba los cálculos en Factores S provenientes de fantasmas matemáticos. Su mención en el primer lugar de esta enumeración es porque ningún listado de herramientas que se respete la puede omitir. Pero obviamente su valor es simplemente histórico.

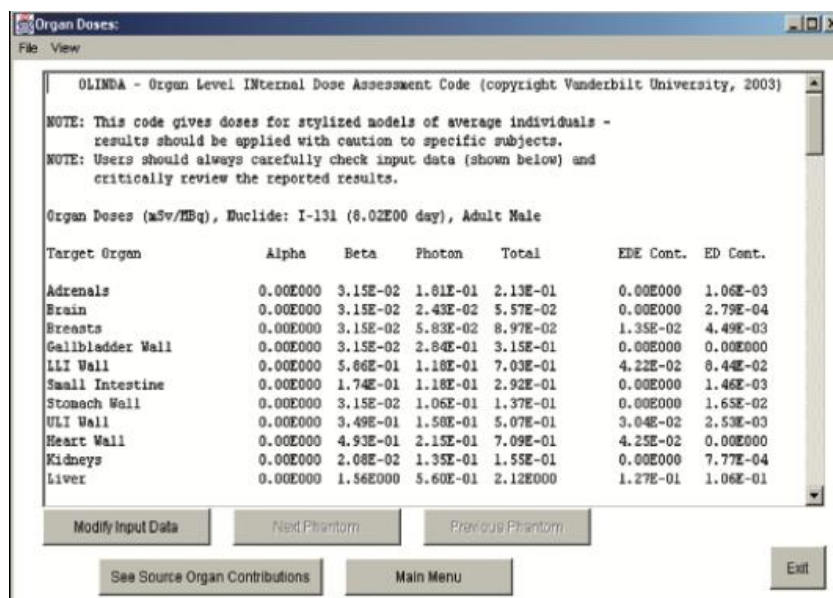
DCAL

DCAL es la herramienta para el cálculo dosimétrico en que se transformó SeeCal. En realidad, SeeCal “se incorporó a DCAL”, que fue evolucionando y aún hoy está disponible. Se ejecuta en Windows, ocupa solo 15 Mb, y sus cálculos se basan en Factores S de fantasmas voxelizados. Si bien evolucionó y se fue actualizando, los Factores S no se han optimizado como los que emplean hoy otras herramientas disponibles. En la Fig. 5.10 se muestra una captura de pantalla de la sencilla ventana donde se ejecuta DCAL. Tiene una interfase austera que presenta muchas opciones. Puede ser interesante explorarla, aunque sea para estudiar y deducir de esas opciones las distintas posibilidades del cálculo dosimétrico. Se la menciona por su accesibilidad y escasa demanda de hardware para instalarla y usarla. En el enlace <https://www.epa.gov/radiation/dcal-software-and-resources> se puede descargar libremente junto con un instructivo para el usuario.

Figura 5.10. Captura de pantalla de la ventana de ejecución de DCAL

OLINDA

OLINDA es sin duda el software dosimétrico más empleado, el más estandarizado y el que figura en la mayoría de los trabajos científicos que abordan temas de Dosimetría Interna. En la Fig. 5.11 se puede ver una captura de su ventana de ejecución. Es un software excelente y evolucionó acorde a los avances que se fueron haciendo en el tema. Por ejemplo, sus últimas versiones incorporaron factores S basados en Fantomas híbridos, con las ventajas ya comentadas de los mismos. Su único inconveniente es que ya no es una herramienta gratuita. Lo fue hasta hace unos años. Actualmente es un software muy costoso. No es la única herramienta para el cálculo basada en los últimos fantomas; es ineludible en este listado, pero no es la que recomendamos en estas líneas para iniciarse en Dosimetría Interna dado que hay otras versiones gratuitas y de libre acceso.

Figura 5.11. Ventana de ejecución de OLINDA

MIRD-calc

MIRD-calc es una herramienta de libre acceso, gratuita, muy potente; proviene de un proyecto que desarrolla el cálculo dosimétrico basado en el formalismo MIRD en el entorno de Microsoft Excel. Si bien esto condiciona a ser usada solo en el sistema operativo de Windows, merece ser explorada; es relativamente nueva, se puede acceder a ella desde el sitio web <https://mird-soft.org/mirdcalc>. Permite hacer cálculos dosimétricos sobre más de 300 radioisótopos, múltiples variaciones de órganos fuente-blanco, y trabaja con 12 fantasmas de referencia de la ICRP. Cuando proponemos explorarla no es necesario que ya estemos avanzados en la Dosimetría Interna. Incluso cuando recién nos iniciamos, ver las opciones de entrada a su pantalla, como por ejemplo ingresar con el “Tiempo de Residencia” (TIAC) visto al comienzo de este capítulo, ayuda a entender mejor esos conceptos y su utilidad.

IDAC- Dose 2.1

El software IDAC es utilizado desde 1987 por la ICRP para estimar la dosis efectiva y la D de RF en pacientes. Es un software informático gratuito y fácil de usar, fácil de instalar y de calcular. La versión IDAC -Dose 2.1 está disponible en <https://www.idac-dose.org/>.

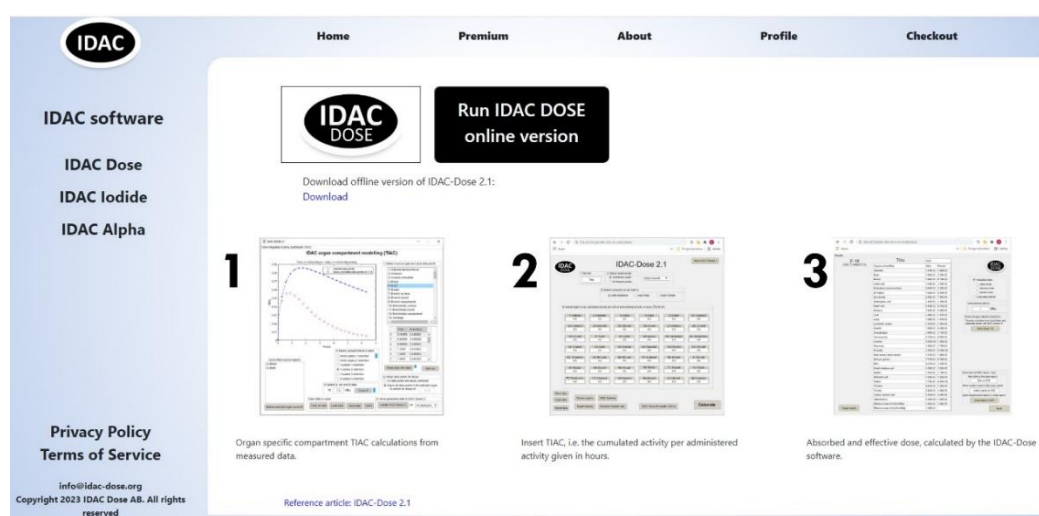
IDAC- Dose 2.1 (Andersson, 2017), basa las estimaciones de dosis en los últimos valores de coeficientes dosimétricos (Specific Absorbed Fractions, SAF) de la ICRP e implementa el marco computacional para la evaluación interna de la dosis ya utilizado por la ICRP. El software es adecuado para pacientes en MN.

El software permite ajustar curvas TAC a partir de datos provistos por el usuario y calcular coeficientes TIAC (ver número 1 en Fig. 5.12) utilizando distintos modelos compartimentales disponibles. Es posible también ingresar directamente los datos TIAC para distintas regiones fuente (ver número 2 en Fig. 5.12). A partir de los datos biocinéticos crudos o analizados, y utilizando los factores dosimétricos de su base de datos, el software arroja como resultado la D en órganos de interés (número 3 en Fig. 5.12).

Como se ha mencionado, esta herramienta se puede usar en línea y/o puede descargarse en la computadora personal. Se recomienda realizar la descarga para poder acceder al software aun cuando la herramienta en línea no funciona, situación que ocurre bastante frecuentemente. Justamente, por las excelentes prestaciones que brinda la herramienta web, y lo aceptada y requerida que es por toda la comunidad científica, hay momentos en que el sitio está muy saturado y es imposible acceder a IDAC. Disponer de ella en nuestra computadora personal y en cualquier momento es muy operativo. Hay versiones para Windows y supuestamente para MacOS (actualmente en el enlace de descarga para la versión para MacOS propone usar la herramienta online) El único inconveniente (no menor) es que requiere contar con MATLAB instalado

en nuestra computadora. Y este no es un software gratuito. En realidad, solo basta con algunas “librerías” específicas de MATLAB, pero para el caso, hay que disponer de ese paquete para poder correr IDAC en nuestra máquina. En algún momento el paquete de descarga para Windows desde el sitio de IDAC incluía esas librerías. Luego ya no estuvieron accesibles. De cualquier manera, lo concreto es que instalar IDAC en nuestra computadora es factible pero no algo que se haya desarrollado a la par del empleo online. Cuando se usa la versión online, el sitio de IDAC ya cuenta con esas librerías en el servidor y no es un requerimiento extra para nuestra computadora. Si ya contamos con MATLAB, quizá intentar descargar e instalarnos IDAC es una buena opción.

Figura 5.12. Interfaz de IDAC-Dose 2.1 mostrando las herramientas disponibles



NCINM: NCI dosimetry system

Este es el software dosimétrico desarrollado en el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos en su área de MN. Su nombre (NCINM) proviene de la sigla en inglés de la institución. Es gratuito. Pero acceder a él requiere registrarse y ser aceptado por su desarrollador (Dr. Choonsik Lee). No es que haya grandes requerimientos para que les permita descargarlo, pero sí se exige la firma de un acuerdo de uso, sin fines comerciales, etc. Se accede a través del enlace <https://dceg.cancer.gov/tools/radiation-dosimetry-tools/nuclear-medicine>.

El software tiene versiones para todos los principales sistemas operativos (Windows, MacOS y Linux).

Los factores S en que se basan sus cálculos dosimétricos provienen de fantasmas híbridos; esta es la primera herramienta gratuita que proponemos que tiene esa ventaja. La versatilidad

de los modelos híbridos le permite ofrecer obviamente cuerpos femeninos y masculinos, pero también de varios rangos de edad desde el recién nacido hasta el adulto. Pero ya que nos estamos refiriendo a los fantasmas híbridos que emplea NCINM para el cálculo, merece destacarse que el paquete que nos descargamos nos permite hacer uso de esos fantasmas en forma independiente. O sea, con el paquete del software, nos agenciamos también unos muy versátiles fantasmas híbridos que podemos usar en forma independiente, para una simulación computacional. Son los únicos fantasmas híbridos comprobados y estandarizados de los que hoy se puede disponer en forma gratuita. Una limitación es que no podemos usarlos en las Simulaciones en Simind, que es el paquete que más está a nuestro alcance en lo que se refiere a simpleza y curva de aprendizaje. Los fantasmas híbridos del NCINM pueden usarse en simulaciones en entornos de GATE ó Fluka.

Tiene una interfase gráfica muy amigable con el usuario y muy sencilla de abordar. Se la puede ver en la Fig. 5.13. En esa pantalla, podemos elegir con que fantasmas se realizarán los cálculos, pues además de los híbridos propios del NCI antes descriptos, también contamos con la posibilidad de usar los modelos clásicos del ICRP. También deben configurarse (simplemente seleccionando) el género y la edad del paciente y el RF. Finalmente, se debe cargar el dato de la Actividad Administrada (en unidades de mCi o MBq). Todos estos son “datos previos” que se definen sobre el borde izquierdo de la ventana en el Panel de entrada.

Figura 5.13. Pantalla de ingreso de datos y resultados del NCI dosimetry system

INPUT PANEL

NCI phantoms ☒ ICRP phantoms

Phantom Gender: ☒ Male ☐ Female

Phantom Age: ☐ 0 year ☐ 1 year ☐ 5 years ☐ 10 years ☒ 15 years ☐ Adult

Radionuclide: Radiopharmaceutical

18F-FDG (ICRP 106)

Administered activity: 444 MBq

12 mCi

OUTPUT PANEL

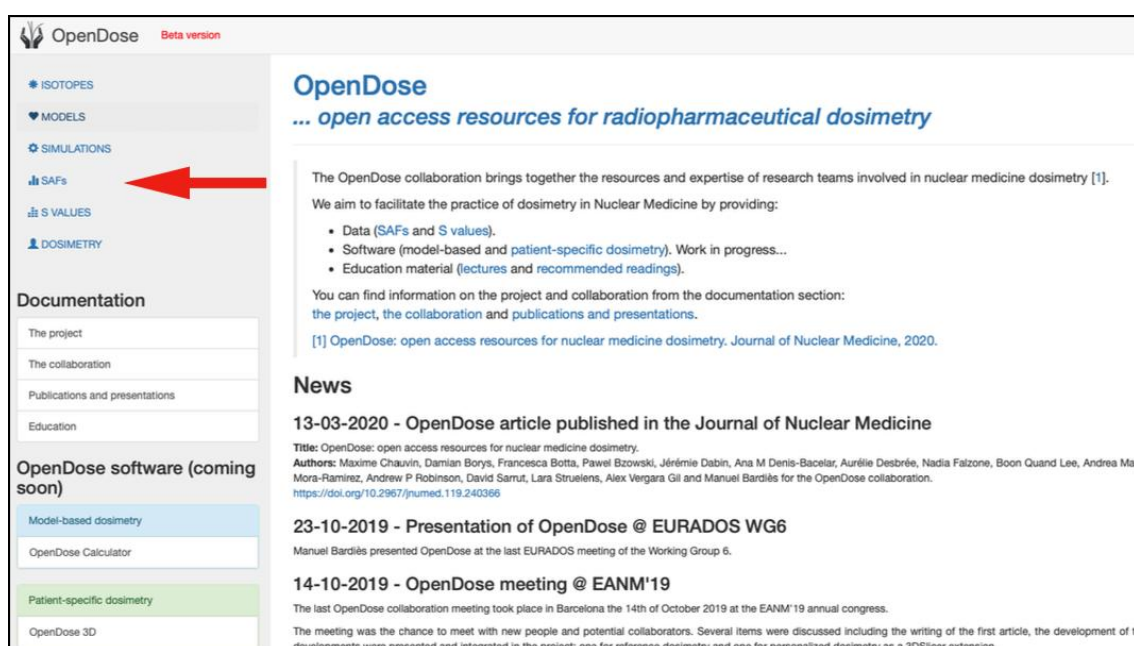
Target region	Organ mass g	Organ dose mGy	Dose per activity mGy/MBq
Adipose	20737.	4.29e+0	9.67e-3
Adrenal	17.37	7.16e+0	1.61e-2
Adrenal L	8.69	6.67e+0	1.5e-2
Adrenal R	8.69	7.66e+0	1.73e-2
Bronchi	178.66	5.49e+0	1.24e-2
Brain	1517.2	1.52e+1	3.42e-2
Breast adipose	15.	7.53e+0	1.7e-2
Breast glandular	9.98	5.53e+0	1.24e-2
Colon W	493.51	4.73e+0	1.07e-2
Colon W L	211.76	3.82e+0	8.6e-3
Colon W R	211.76	4.26e+0	9.58e-3
ET	39.44	5.48e+0	1.23e-2
Gall bladder W	15.04	6.26e+0	1.41e-2
Gonads	37.25	4.04e+0	9.1e-3
Heart W	891.74	1.2e+1	2.71e-2
Kidney	422.34	8.28e+0	1.87e-2
Kidney R	213.18	8.59e+0	1.93e-2
Kidney L	209.16	7.97e+0	1.8e-2
Kidney cortex L	125.81	8.15e+0	1.84e-2
Kidney cortex R	128.61	8.76e+0	1.97e-2
Kidney medulla L	56.96	8.12e+0	1.83e-2
Kidney medulla R	57.95	8.72e+0	1.96e-2
Kidney pelvis L	26.34	7.62e+0	1.72e-2
Kidney pelvis R	26.57	8.24e+0	1.86e-2
Lenses of eye	0.38	3.56e+0	8.02e-3
Liver	2361.6	8.05e+0	1.81e-2
Lung	1790.5	6.75e+0	1.52e-2
Lung L	848.2	8.28e+0	1.86e-2
Lung R	942.32	8.53e+0	1.92e-2
Lymph nodes ET	6.01	3.15e+0	7.09e-3
Lymph nodes b...	133.05	5.87e+0	1.32e-2
Lymph nodes t...	10.15	5.68e+0	1.28e-2
Muscle	29783.	3.93e+0	8.86e-3
Nasal passage ...	11.03	3.35e+0	7.54e-3
Nasal passage ...	28.41	6.31e+0	1.42e-2
Oesophagus	68.09	6.01e+0	1.35e-2

Aún hay otro dato que es necesario ingresar para que automáticamente aparezcan todos los resultados del cálculo dosimétrico. Y debemos ingresarlo en ese mismo panel izquierdo (“INPUT PANEL”), en el renglón correspondiente al órgano que consideramos fuente y en cuyas imágenes hemos realizado la medición de Cuentas y la hemos transformado en medidas de Actividad. Como se dijo más arriba, en los “datos previos” habíamos ingresado la Actividad Administrada (ese es un dato que obviamente siempre conocemos). Por ende, es indistinto qué columna completamos en el INPUT PANEL del órgano fuente. Si ingresamos la Actividad Acumulada, el software puede calcular automáticamente el TIAC. Y si declaramos el Tiempo de Residencia, ya no necesita más para hacer el cálculo dosimétrico. En unos segundos, sobre el panel de la derecha (“OUPUT PANEL”) aparecen los datos correspondientes a todos los órganos considerados blanco (incluido el propio órgano fuente). Los datos de este panel de salida son la masa del órgano blanco, la Dosis (en mGy) que recibió y la Dosis por unidad de Actividad. Hay otras utilidades como exportar los Factores S empleados para tenerlos en nuestro control o registro. Es cierto que estamos haciendo cálculos basados en modelos, pero eso no le quita a este software el mérito de su potencia y sencillez, sumado a que es gratuito y en el cálculo podemos optar por utilizar fantomas híbridos.

OpenDose

OpenDose es similar a IDAC en el sentido que funciona en un sitio web (<https://www.opendose.org/>). Su propio nombre alude al acceso libre a todas las herramientas necesarias para hacer Dosimetría Interna de Radiofármacos. Es un proyecto en el que generosamente colaboran expertos en el tema desde todo el mundo. Aún no ha madurado tanto como IDAC, pero su página ofrece en una interfaz sencilla el acceso simple e intuitivo a muchas formas de entrar en el cálculo dosimétrico. Si bien se basa aun en fantomas voxelizados, sus Factores S van evolucionando a expensas de aportes de cálculos de toda la comunidad que colabora en el proyecto. En la Fig. 5.14 puede observarse la ventana que tanto describe y promueve el proyecto, como todas las herramientas a las que podemos acceder para realizar online el cálculo dosimétrico. La flecha roja agregada en la Fig. 5.14, señala sobre el margen izquierdo esas opciones. Es bastante intuitiva para comenzar, y basta con ir recorriendo secuencialmente los ítems de ese margen (elección del isótopo, modelo de fantoma, etc.) para completar los datos del cálculo que deseamos realizar. Una vez que la conocemos le encontraremos muchas más funcionalidades y posibilidades.

Figura 5.14. Ventana de inicio de la página de OpenDose



Sin duda, el aporte más relevante de OpenDose a la Dosimetría no está estrictamente en esta aplicación online, sino en una sencilla “extensión” (un *plugin*) que algunos de los colaboradores del Proyecto crearon para potenciar un software del que ya hablamos, el *3D Slicer*. Nos hemos referido a *3D Slicer* en el Cap. 2, enmarcado en el tema de crear nuestro propio fantoma voxelizado. Allí también se describió brevemente la potencia de este *plugin*.

El *plugin* o extensión a que nos referimos se llama *OpenDose 3D*, o *Slicer OpenDose*. Dado el valor enorme y específico que esa herramienta tiene en la Dosimetría Interna, nos explayaremos sobre su alcance en el Cap. 7, al desarrollar el tema de la Dosimetría basada en el paciente. Si bien, como ya se dijo el *plugin*/extensión se instala desde el propio software de *3D Slicer*, desde esta página que se muestra en la Fig. 5.14 podemos acceder a valiosa información y ejemplos del uso de *OpenDose 3D* (en el ángulo inferior izquierdo está el enlace a repositorios y foros).

Importancia de considerar la incerteza en el cálculo dosimétrico

En el Cap. 4 se abordó el esquema general de un ensayo clínico dosimétrico y se describieron detalladamente los dos abordajes más frecuentes para la cuantificación de imágenes (el Método de las imágenes conjugadas y la cuantificación en un SPECT-CT).

El título del capítulo apunta al desarrollo de un ensayo clínico, lo que implica en principio a una cohorte de pacientes, y parecería un tema patrimonio de grupos de trabajo ya experimentados; pero todos los procedimientos descriptos y los conceptos que se exponen son válidos para cualquier cálculo dosimétrico que se encare incluso en un único paciente. Es más, a quienes recién comienzan en Dosimetría Interna de RF, les recomendamos seguir estas recomendaciones aun cuando no tomen decisiones a partir de los resultados. O sea, que si ya están realizando RTM con actividades fijas, continúen efectuándolas así, y simplemente vayan probando los cálculos dosimétricos hasta poder decantar con el método con el que se sientan más cómodos. Es decir, perfectamente se pueden realizar todos los procedimientos, aunque no implique tomar una decisión terapéutica en estos pacientes, y van de a poco acumulando experiencia y sedimentando el flujo de trabajo.

Los apartados que se desarrollan a continuación irán repasando los puntos ya explicados, pero haciendo foco en la incertidumbre que acompaña su cálculo.

Ya hemos insistido varias veces a lo largo del libro, que la MN solo requería de las imágenes datos cualitativos que servían muy bien a su propósito diagnóstico; y que la nueva exigencia de extraer datos cuantitativos de esas mismas imágenes, necesarios para el nuevo propósito de cálculos dosimétricos, implica todo un desafío.

La incertidumbre en los datos cualitativos

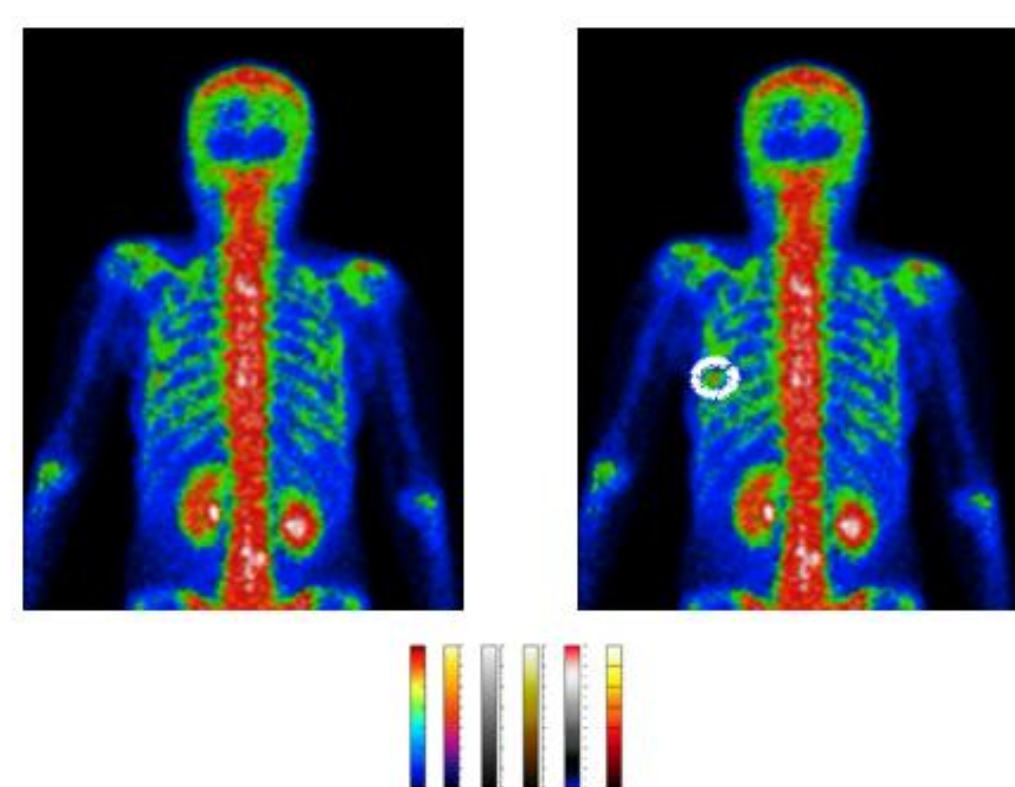
Cuando decimos “la MN solo requería de las imágenes datos cualitativos” no estamos planteando que este tipo de dato no lleve implícita una incerteza que debe ser calculada y conocida.

Es probable que un profesional médico que realiza en su Servicio de MN estudios diagnósticos ignore con qué incerteza está trabajando, pero sigue rigurosamente las indicaciones de las sistemáticas de trabajo, muy conocidas y publicadas para cada tipo de estudio, y sus resultados sean excelentes. Ocurre que son procedimientos que llevan años realizándose, son métodos maduros, y ese médico está trabajando con una incertidumbre tolerable que en nada afecta la potencia diagnóstica del resultado (aunque el concepto se le transparenta y no lo tiene en cuenta). Se muestra un ejemplo en la Fig. 5.15: del lado izquierdo se observa la imagen de un centellograma óseo, y en el octavo arco costal posterior izquierdo, un pequeño foco hipercaptante. Sobre la imagen derecha se remarca el defecto. El médico o el tecnólogo que realizan el estudio, comparan la distribución de la actividad con una escala de colores y juzgan que es un foco patológico.

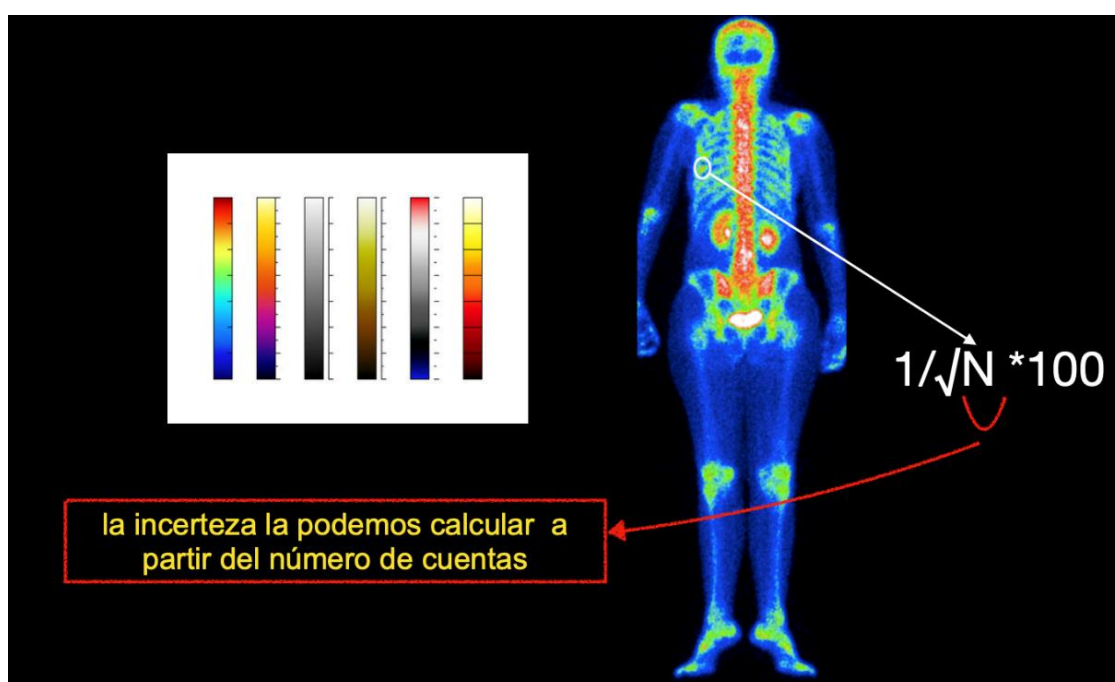
El razonamiento sería, “si el foco es de color rojo, que corresponde a un 100%, y el tejido óseo que en esa costilla es de color verde, que corresponde al 40%, la diferencia porcentual es enorme, y el foco es obviamente anormal”. Y no es incorrecto. Por supuesto a nadie que provenga del ámbito de las ciencias exactas, se le escaparía que la diferencia porcentual puede

corresponder a 4 “cuentas” en el tejido presuntamente normal y 10 “cuentas” en el foco que se considera patológico, como a 4.000 y 10.000 cuentas en uno u otro; y la diferencia porcentual sería la misma. Y la incertidumbre es totalmente distinta en ambas mediciones. La medición de cifras mayores nos asegura que ese foco es diferente del resto de la costilla; la diferencia entre 10 y 4 cuentas puede ser simplemente por “ruido electrónico” o cualquier otro factor de la compleja secuencia de la detección gammagráfica.

Figura 5.15. Centellograma óseo con foco hipercaptante marcado. Abajo escala usada



Si ese Servicio contara con un profesional de la Física Médica o especialidades afines, podría mostrarles cuan sencillo sería considerar en un estudio diagnóstico la incertidumbre con que se está trabajando, y juzgar la solidez de interpretar el hallazgo como anormal. Dado que en un paciente es inviable proponernos realizar muchísimas medidas para evaluar el promedio y las variaciones, optaremos por medir en una única imagen las cuentas y calcular el valor de $1/\sqrt{N}$ (siendo N el número de cuentas). El valor resultante, que puede expresarse como un porcentaje, e indica desde un enfoque análogo a la varianza, con cuánta confianza podemos hacer nuestra apreciación de normal o patológico, se esquematiza en la Fig. 5.16.

Figura 5.16. Esquema del cálculo de la incerteza de un hallazgo

Es realmente infrecuente que alguien en la MN diagnóstica realice ese cálculo para informarse sobre la incertidumbre con que se trabaja, y no es menos cierto que simplemente siguiendo al pie de la letra las recomendaciones, el estudio adquirido tiene la validez estadística necesaria. Es que, como se dijo más arriba, se trata de métodos maduros. Cuando las recomendaciones proponen adquirir no menos de 250.000 cuentas si se trabaja con una matriz de 64 X 64, o no menos de 400.000 cuentas en matrices de 128 X 128, y así sucesivamente, y aconsejan una determinada actividad para cada tipo de estudio, y en un equipo definido, están gestionando las condiciones para que los estudios trabajen en un rango de excelente confianza estadística en el resultado.

El ejemplo y las imágenes corresponden a sencillos estudios planares adquiridos con una cámara gamma. Pero en estudios más complejos, la condición es la misma. Por ejemplo, en un SPECT, la incerteza debe calcularse en las “proyecciones” que son las imágenes planares en que se origina; el cálculo de incerteza no debe hacerse en el estudio ya reconstruido en cortes, pues estos pasaron por cálculos y algoritmos que modifican los valores de los bits que se medirán en un píxel.

En resumen, la incertidumbre también juega en los datos cualitativos, pero la evolución de los métodos y procedimientos ya lo tienen en cuenta y en general, en la práctica clínica no se requiere que nos dediquemos a hacer ese cálculo para garantizar la credibilidad del resultado.

La incertidumbre en el cálculo dosimétrico

Al abordar cálculos dosimétricos nos enfrentaremos no solo a la incerteza de pretender datos cuantitativos de un método que se pensó y desarrolló para ofrecer información cualitativa. Estaremos ante una cadena de incertezas que incluso pueden superponerse y combinarse. Intentaremos desglosarlas y en el camino ir repasando lo ya visto.

Desde el primer capítulo de este libro, venimos insistiendo en el uso de las Simulaciones Computacionales y los fantasmas computacionales, aun en el nivel más inicial de la Dosimetría Interna; y lo apoyábamos diciendo que era la forma de corroborar que nuestros equipos serían aptos para el nuevo propósito de *cuantificar* la Actividad detectada y no solo mostrar cualitativamente la distribución. Eso por supuesto es cierto y recomendable, pero esas comprobaciones de que nuestro aparato era apto para determinada forma de cuantificar no implican que lo hará sin incertezas, ni nos exime de la responsabilidad de conocer ese grado de incertidumbre. Es más, veremos que no se trata solamente de la incertidumbre de una medición sino de toda una cadena de sucesos.

Es tal la diversidad de datos que intervienen en el cálculo dosimétrico, que deberíamos pensar en expresar la exactitud del resultado caracterizando la incertidumbre de todo el proceso. Esto implicaría la identificación de los principales procesos y variables de un cálculo de dosis y la evaluación del efecto potencial en la medición, teniendo también en cuenta la propagación de la incertidumbre.

Para desarrollar la idea, partiremos de un caso hipotético, del cálculo dosimétrico de un tumor donde intentaremos emplear las fórmulas explicadas y desarrolladas en la primera parte de este capítulo, para obtener la D en un sitio, entendida como el producto de la *Actividad acumulada* en ese sitio, por un Factor de Dosis (*Factor S*) que se obtiene de tablas. Es decir, revisaremos cómo abordamos la obtención de los datos para completar nuestra ya conocida fórmula que muestra la Fig. 5.17.

Figura 5.17. Fórmula de la D en una región r_k según el formalismo MIRD

$$D_{r_k} = \tilde{A}_h S(r_k \leftarrow r_h)$$

Cuando realizamos las mediciones para poder obtener el factor actividad acumulada $\tilde{A}$, estas dependerán de su propia varianza. Por su parte, el factor S expresado en el segundo término, que obtenemos de tablas, también expresa la varianza de las mediciones con que fue calculado.

Podría decirse que esas varianzas se computan en la incerteza de cada uno de esos factores por separado. Pero observemos que en este simple producto hay además una covarianza que involucra a ambos términos, pues ambos dependen de la medición del volumen. Al trazar la región de interés (ROI) alrededor del foco, o mejor dicho, el Volumen de Interés (VOI), pues si estamos ejemplificando con un SPECT estamos trazando un volumen, el procedimiento implica una enorme variabilidad. Ya sea que un operador lo trace manualmente, o que el software del equipo lo calcule (antes hubo que definir y configurar los umbrales). La variabilidad intra-operador puede ser muy grande. Y hay que decidir con qué coeficiente dosimétrico trabajar, (no hay un único factor S, son muchísimos) y también se está considerando un volumen y un percentil en la decisión de por cuál factor nos decantamos. Más incertezas que se concatenan.

Y ya que mencionamos el volumen que necesitamos trazar, se agrega aquí otro elemento que sumará incertidumbre. En el tamaño de ese volumen está jugando el llamado *Efecto del Volumen Parcial*. En el Cap. 4, se lo mostró y expuso como un elemento en las fórmulas que cuantifican en las imágenes 3D (como son las del SPECT). En las fórmulas está contemplado el intento de corregirlo a partir de añadir un “*factor de recuperación*”. Aquí simplemente queremos mencionar el efecto, plantear su omnipresencia en cualquier volumen y su importancia en la cuantificación.

Tal como se comentó en párrafos anteriores, el Efecto del Volumen Parcial se conoce hace mucho. En la práctica clínica diagnóstica, cuando se pensaba que estaba afectando la observación de una estructura muy pequeña, y que quizá se detectaba con menos actividad que su entorno, la solución era adquirir nuevamente la imagen pero empleando una matriz mayor. Si se había adquirido con una de 64 X 64 píxeles, se adquiría nuevamente pero con una de 128 X 128. La matriz en realidad siempre tiene el mismo tamaño, por lo cual, al aumentar el número de píxeles, el tamaño de cada píxel disminuye. En este nuevo escenario, con un píxel más pequeño, la pequeña esfera (o la pequeña estructura) quedaba dentro de los límites de resolución y el efecto ya no se evidenciaba. La esfera más pequeña se veía con una actividad similar al resto. Así se contemplaba y así se paleaba el fenómeno en las imágenes cualitativas.

Pero el Efecto del Volumen Parcial no está presente *solamente* en las estructuras más pequeñas o próximas al tamaño de un píxel. El Efecto se evidencia en toda situación donde está en juego la Resolución. Y una condición donde la capacidad de Resolución está en juego es en los bordes de cualquier estructura. El borde de una estructura, de un órgano, de una formación es detectado con mayor o menor nitidez según la capacidad de Resolución de ese equipo. Observemos que en la Fig. 4.8 los bordes de todas las esferas son borrosos, parecen tener menos actividad, no se pueden “resolver” ni detectar con precisión. ¡Es el efecto del volumen parcial omnipresente! ¿Y por qué no nos perjudicaba para la información cualitativa? Porque, de todos modos, en las esferas “grandes” podía saberse cuáles tenían más y cuáles menos actividad. El dato cualitativo era obvio. Los bordes borrosos no cambiaban nada significativamente.

Pero cuando estamos pretendiendo cuantificar, y para ello definimos un volumen, la Actividad que cuantifiquemos en ese volumen estará siempre afectada por el Efecto del volumen parcial, sea cual fuere su tamaño. Y para ello necesitamos un Factor de Corrección que nos rectifique el

resultado. Y ese no es un factor único o universal. Como se ve en las esferas de la Fig. 4.8, en la pequeña está muy afectada la detección y eventual cuantificación, en las de mayor tamaño la distorsión del valor será menor. Y además dependerá del equipo, de la matriz que usemos etc. O sea, debemos tener nuestro propio Factor de Corrección. Y digamos que para no sumar más incertidumbres parece ineludible obtenerlo y emplearlo como mostraba la fórmula de la primera parte de este capítulo.

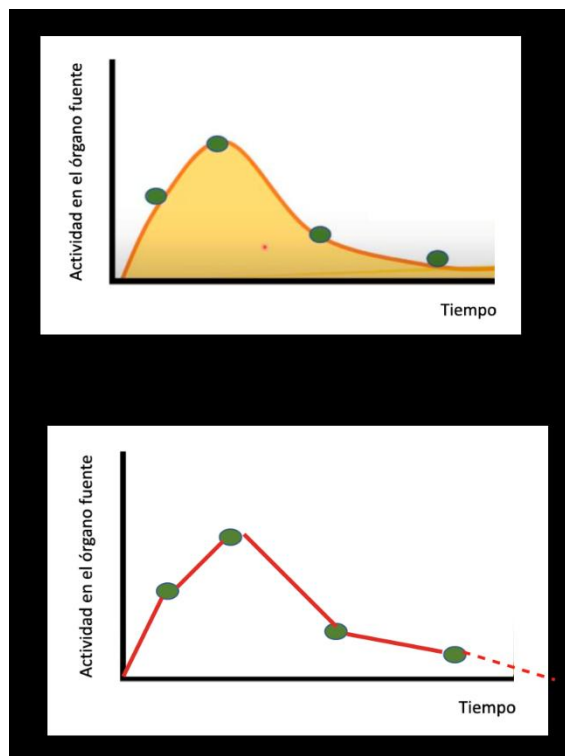
¿Cómo calcularlo? Digamos que manualmente deberíamos usar un fantoma físico (real) con insertos huecos de volumen conocido, que rellenaremos con la misma concentración de actividad. Detectamos, medimos las diferencias obtenidas en función de las diferencias de volúmenes y podremos elaborar alguna forma de corregir. Obviamente no es sencillo y solo tendremos aproximaciones a los volúmenes de nuestros insertos. Los equipos híbridos que combinan SPECT-CT tienen el problema bastante resuelto. La TC resuelve el tamaño de los volúmenes y permite un resultado inmediato de un factor de corrección para la actividad detectada en determinada estructura. La cuantificación de ese volumen tendrá una incertidumbre mucho menor con ese equipo.

Antes de continuar, maticemos con una aclaración necesaria. Estos párrafos para nada intentan mostrar el abordaje dosimétrico como algo inaccesible, engorroso o para unos pocos. Al contrario, intentan transmitir cuántos elementos debemos tener en cuenta a la hora de modelar y caracterizar la incertidumbre con la que eventualmente podremos trabajar. En la medida que vayamos ganando experiencia y perfeccionando los protocolos que estén a nuestro alcance para profundizar en el cálculo dosimétrico, llegaremos a estar convencidos de que encarar la Dosimetría Interna es algo mejor que estar administrando actividades fijas a todos los pacientes por igual.

Ya se expuso antes la necesidad de un Factor de Calibración, que nos permita transformar las “cuentas” que medimos en las imágenes en “valores de Actividad” necesarios para trazar la curva Actividad/Tiempo. Y tenemos claro que ese Factor de Calibración lo obtenemos de una fuente de A conocida a la que le tomamos imágenes en las que medimos “cuentas”, pero que en este caso sabremos a qué actividad corresponden y podremos usarla como patrón para convertir “cuentas” en Actividad. Bien, esa fuente de Actividad conocida es medida en un “activímetro”, esa cámara de ionización que posee todo servicio y en la que medimos las actividades que se administran a los pacientes. Lo que sigue es una obviedad, pero vale en esta modelación de incertezas. Cuando se administra a un paciente una A para estudio diagnóstico, por ejemplo, un centellograma óseo, no es significativo si la Actividad exacta fue 20 mCi, o fue 20,6 mCi o 19,8 mCi. Es totalmente intrascendente. Por eso, en la práctica y sabiendo que el activímetro funciona bien, medimos solo una vez la A a administrar y continuamos. Pero cuando se intenta lograr tener una Fuente de Calibración por ejemplo de 100 μ Ci, no podemos conformarnos con una medición. Debemos medir numerosas veces, obtener la media de las mediciones y ver cuánto varía esa A. Estaremos nada menos que obteniendo el dato de la incerteza que viene aparejada a nuestra Fuente de Calibración. ¿Que

es un valor muy pequeño? Mejor, pero ya lo conocemos y seguimos perfeccionando nuestra caracterización de la incertidumbre en los resultados que podremos obtener.

Figura 5.18. Esquematisación de la Curva Actividad tiempo y el trazado del final de la curva



Para los dos comentarios que restan necesitamos recordar un concepto. La curva Actividad/Tiempo se traza a partir de la Actividad que medimos en las imágenes en diferentes momentos. Estos puntos pueden ser pocos o muchos, pero nunca podremos seguir midiendo hasta un tiempo infinito. Con lo cual la última porción de la Curva Actividad/Tiempo puede terminar siendo una presunción. Por ejemplo, podríamos suponer que a partir del último punto obtenido mediante una medición la curva cae siguiendo la desintegración física del radioisótopo. Estaríamos suponiendo que a partir de ese punto ya no existe depuración biológica. Es simplemente una presunción. Digamos que sería “el escenario más desfavorable” y a lo sumo estaremos sobrecalculando la D. Recordemos que la actividad acumulada es la integral del área bajo la Curva Actividad/Tiempo. La trascendencia que en los valores finales pudiera tener la suposición de cómo es la porción final de la curva, dependerá por supuesto del RF que estamos trabajando. De igual manera también podríamos suponer que la curva concluye con una exponencial decreciente muy similar a la que ya trae, u otras posibles conjeturas que podamos exponer según el material con que se esté trabajando. En la Fig. 5.18 se esquematizan con líneas de puntos esos posibles finales que conjeturamos para la curva. La imagen superior muestra el área bajo la curva Actividad/Tiempo, cuya integral es el valor actividad acumulada $\tilde{A}$, fundamental en el cálculo de la D.

En la imagen inferior, se esquematiza cómo la presunción de los puntos finales de la Curva influirá en la estimación del área.

A partir de lo comentado en el párrafo precedente, un elemento para tener en cuenta se relaciona con los RF que se utilizan. A veces, el RF empleado en el cálculo dosimétrico pre-terapéutico, es el mismo RF que se administrará (obviamente con mayor Actividad) en la RTM. Por ejemplo, en Argentina el ^{131}I - NaI se usa para el cálculo con una actividad trazadora, y luego en la actividad terapéutica. La curva Actividad/Tiempo, y la D que se calcula, es totalmente extrapolable a una Actividad mayor, dado que es el mismo RF.

Otra posibilidad es que los RF empleados en el Cálculo Dosimétrico, y en la RTM, sean distintos. Y esto es una eventualidad relativamente frecuente. Un RF puede ser apto por su biodistribución para obtener imágenes y efectuar mediciones, y se usa para el cálculo dosimétrico, pero no emite una radiación eficaz para destruir un tejido. El realmente útil para emplearlo en la RTM, no provee buenas imágenes para cuantificar y por consiguiente trabajamos con los dos. Esto abre un abanico de varias posibilidades, que se podrían reflejar en incertezas disímiles según el caso. Analicemos tres posibilidades.

Una posibilidad es que ambos RF tengan un tiempo de semi desintegración similar. Tomemos un ejemplo factible. Se encara el cálculo dosimétrico para administrar una RTM con ^{90}Y -DOTA-TATE a un tumor neuroendocrino localizado en el páncreas. En este caso sería habitual optar por hacer el cálculo dosimétrico con un estudio SPECT con ^{111}I -DOTA-TATE (que además es útil para un diagnóstico confirmatorio de una eventual diseminación o metástasis del tumor). Los $T_{1/2}$ de ambos RF son bastante similares, como se muestra en la Fig. 5.19, la presunción de los puntos finales de la curva considerando la desintegración física del isótopo no se reflejaría en una variación significativa del área bajo la curva.

En este caso, la situación sería (en este aspecto) similar al uso del mismo RF para ambos fines. La curva Actividad/Tiempo, y la D que se calcula con el ^{111}I -DOTA-TATE, es extrapolable a lo que sería la curva con ^{90}Y -DOTA-TATE con una Actividad mayor.

Pero continuemos con la misma patología y el mismo tumor. Solo que en este caso optamos por realizar el estudio diagnóstico y para el cálculo dosimétrico realizar un PET/CT. Una excelente decisión si contamos con ese equipo. El RF es ^{68}Ga -DOTA-TATE. El ^{90}Y -DOTA-TATE continúa siendo el RF terapéutico. La situación cambia y mucho. El ^{68}Ga , como la mayoría de los emisores de positrones disponibles para diagnóstico, tiene un $T_{1/2}$ de poco más de 1 hora. Y el ^{90}Y como ya vimos, más de 60 hs. Nuestra presunción de los puntos finales de la curva tendrá ahora una influencia más significativa en el área que se calcule, como se esquematiza en la Fig. 5.20 y la potencial incerteza aumenta. Allí se muestran arriba las imágenes del PET/CT con ^{68}Ga -DOTA-TATE, el tumor en el páncreas y también una metástasis en el hígado. Abajo se esquematizan las curvas que resultan al conjeturar los puntos finales de la curva considerando la desintegración

física en radioisótopos con distinto $T_{1/2}$. Esto no contraindica esta forma de proceder, simplemente debemos tenerla en cuenta al tratar de considerar la incertidumbre en los resultados de nuestros cálculos.

Figura 5.19. Esquemización de las Curvas con dos RF distintos, pero con un $T_{1/2}$ similar

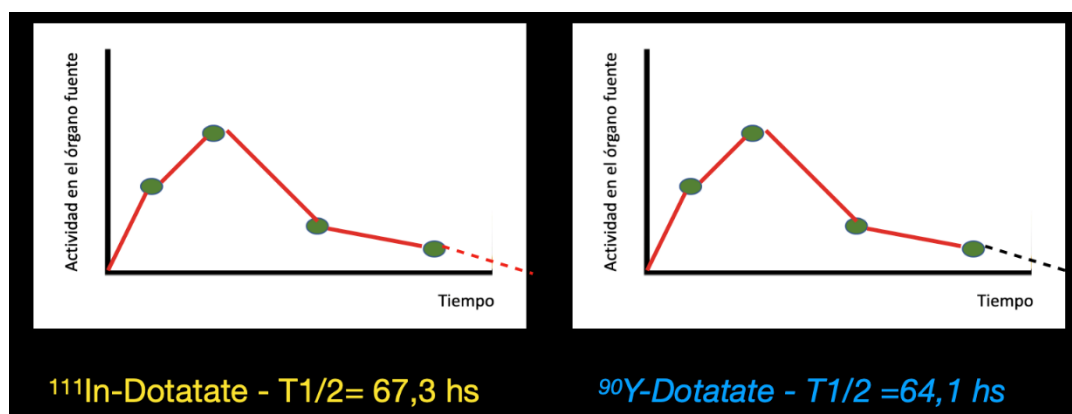
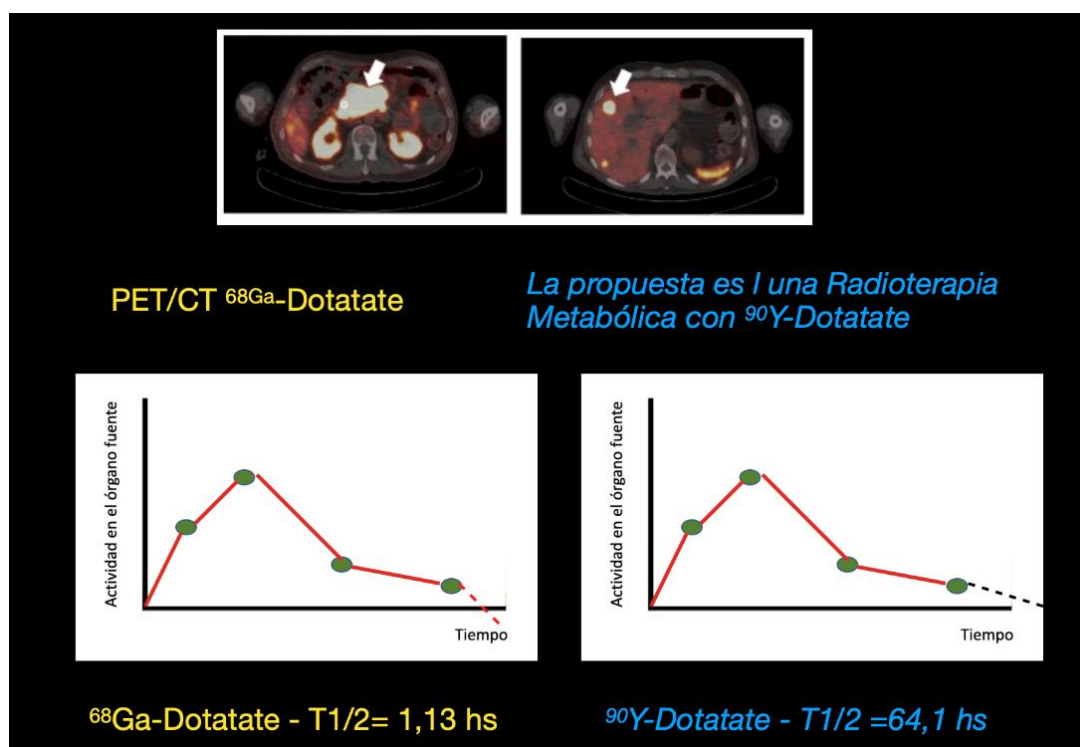


Figura 5.20. Imágenes PET-CT con $^{68}\text{Ga-DOTA-TATE}$. Curvas en RF con distinto $T_{1/2}$



Una última situación que podemos mencionar aprovechando justamente los ejemplos que se expusieron. Y volvemos al caso del SPECT en que los RF en juego eran $^{111}\text{In-DOTA-TATE}$ y para la RTM $^{90}\text{Y-DOTA-TATE}$. Pese a que el fármaco que transporta los radioisótopos es

siempre DOTA-TATE, el complejo resultante tiene mínimas diferencia en su biocinética según cuál radionucleido transporta. El ^{111}In -DOTA-TATE tiene diferente eliminación renal que el otro complejo. Eso sin duda se reflejará en alguna discrepancia en el área bajo la curva que eventualmente se trazara con uno u otro complejo. Y es interesante, pues justamente el ^{111}In -DOTA-TATE nos resultaba el más “apto” por la similitud en su $T_{1/2}$. Esta diferencia en la eliminación renal no invalida usarlo para el cálculo, pero tengamos en cuenta que estamos sumando otra fuente de incertidumbre.

Con esto terminamos con los ejemplos. Hay numerosas fórmulas que intentan contemplar todos estos factores y calcular la incerteza con la que estaremos trabajando, según qué método y sistemática de trabajo adoptemos. Simplemente para ver algunas posibilidades de cómo enfocar el cálculo, hay un trabajo que merece revisarse (Gear, 2018). Muchos de los ejemplos presentados en estas líneas fueron tomados de esa fuente.

Referencias

- Andersson, M., Johansson, L., Eckerman, K., & Mattsson, S. (2017). IDAC-Dose 2.1, an internal dosimetry program for diagnostic nuclear medicine based on the ICRP adult reference voxel phantoms. *EJNMMI research*, 7, 1-10.
- Gear, J. I., Cox, M. G., Gustafsson, J., Gleisner, K. S., Murray, I., Glatting, G., ... & Flux, G. D. (2018). EANM practical guidance on uncertainty analysis for molecular radiotherapy absorbed dose calculations. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 45, 2456-2474.
- Lassmann, M., Eberlein, U., Gear, J., Konijnenberg, M., & Kunikowska, J. (2021). Dosimetry for radiopharmaceutical therapy: the European perspective. *Journal of Nuclear Medicine*, 62(Supplement 3), 73S-79S.
- Sjögreen Gleisner, K., Chouin, N., Gabina, P. M., Ciccone, F., Gnesin, S., Stokke, C., ... & Gear, J. (2022). EANM dosimetry committee recommendations for dosimetry of ^{177}Lu -labelled somatostatin-receptor-and PSMA-targeting ligands. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 49(6), 1778-1809.

CAPÍTULO 6

Modelos especiales para dosimetría

Cecilia Yamil Chain y Luis Héctor Illanes

Por qué son necesarios modelos especiales

A fin de comprender a qué nos referimos con “modelos especiales” para dosimetría interna, consideremos un par órgano fuente (r_h) / órgano blanco (r_k). En la mayor parte de las combinaciones r_h/r_k , el cálculo de dosis puede realizarse según la ecuación que propone el esquema MIRD:

$$D_{r_k} = \tilde{A}_h S(r_k \leftarrow r_h)$$

donde $\tilde{A}_h$ (o TIAC) se obtiene de la curva de retención de r_h que se construye a partir de imágenes de MN del paciente (ver Fig. 5.9) y el factor $S(r_k \leftarrow r_h)$ se encuentra tabulado en base a diversos fantomas (para mayor detalle dirigirse a “Fantomas en dosimetría basada en modelos estandarizados” en el Cap. 2).

Pero: ¿Qué sucede si la curva de retención es difícil de medir en una cierta región r_h , como sucede en el caso de la vejiga urinaria? ¿O si el factor S no está tabulado para el par r_h/r_k , como sucede en los tumores?

Para cubrir esos casos particulares, surgen los modelos especiales en dosimetría interna.

Los modelos especiales más notorios en dosimetría interna se usan para describir el caso de la vejiga urinaria como órgano fuente y de los tumores como órgano fuente y órgano blanco al mismo tiempo (modelo de esferas). Existen otros modelos especiales en dosimetría como los modelos propuestos para describir al hueso como órgano fuente que irradia a la médula ósea roja (Degteva, 2021), y al tracto gastrointestinal como órgano fuente (Jönsson, 2002).

Modelos de esferas

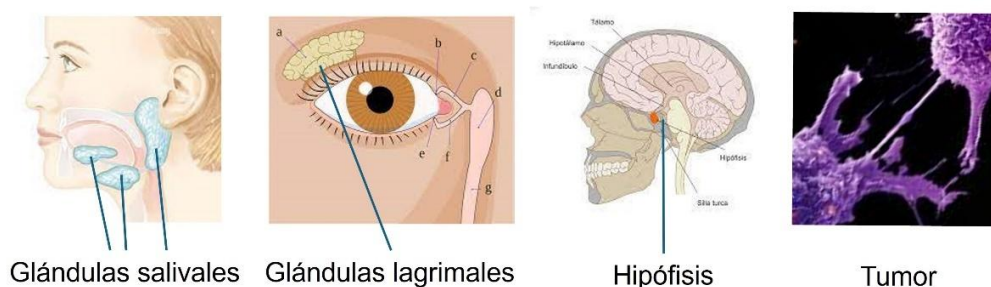
Órganos donde se utiliza

El modelo de esferas (Stabin, 2000) se utiliza para calcular los factores S de autoirradiación de tumores y órganos pequeños (como glándulas salivales, glándulas lagrimales e hipófisis). El

uso del Modelo de Esferas es estrictamente necesario en el caso de tumores y glándulas lagrimales ya que dichos órganos no se incluyen en los fantomas⁶ y, en consecuencia, los coeficientes dosimétricos S no pueden precalcularse con los métodos habituales.⁷ El uso del Modelo de Esferas para el cálculo de dosis en glándulas salivales e hipófisis es opcional⁸. En la Fig. 6.1 se muestra la ubicación y forma de los órganos donde se aplica el Modelo de Esferas.

Figura 6.1. Ubicación y forma de los órganos donde se utiliza el Modelo de Esferas

Órganos donde se utiliza el Modelo de Esferas



Alcance y limitaciones

El modelo de esferas provee “factores S de esferas” que pueden ser utilizados solo para calcular dosis de autoirradiación (se considera que no hay irradiación cruzada entre las distintas regiones fuente).

El modelo de esferas solo provee los factores S , de allí que, para realizar el cálculo de dosis en el órgano esférico, siempre será necesario realizar imágenes para cuantificar la actividad en el órgano que se modela como esfera.

Postulados del Modelo de Esferas (1968)

La aproximación más simple para modelar un tumor/glándula pequeño consiste en utilizar el modelo de esferas de densidad unitaria (Brownell, 1968):

⁶ Los fantomas no incluyen a los tumores (primarios o metástasis) ya que pueden tener cualquier tamaño y localización en el cuerpo, ni a las glándulas lagrimales, ya que es difícil delinear la ROI en la TC que da origen al fantoma.

⁷ En la mayoría de los órganos no es necesario utilizar el modelo de esferas para calcular los factores S , ya que los coeficientes de irradiación se obtienen a partir de simulaciones de Monte Carlo de la transferencia de energía en fantomas antropomórficos.

⁸ Las glándulas salivales e hipófisis son órganos que están incluidos en los fantomas antropomórficos y para los cuales existen factores S precalculados.

- suponerlo una esfera de densidad 1 g/ml, composición tejido equivalente y actividad uniformemente distribuida (pueden ser emisores de electrones o de fotones)
- suponer que la esfera está localizada en un medio infinito, de densidad 1 g/ml, composición tejido equivalente y sin actividad
- considerar únicamente autoirradiación⁹ de la esfera

Estas consideraciones son equivalentes a modelar la irradiación del tumor como que solo proviene del RF que se localiza en el mismo tumor, sin contribución del RF que se localiza en otros órganos fuente.

Modelo de Esferas (Stabin, 2000)

Utilizando el modelo de esferas de 1968 y utilizando dos códigos de Montecarlo (EGS4 y MCNP4B), se obtuvieron las fracciones de energía absorbida por autoirradiación $\phi_i(r \leftarrow r_i, E_i)$, proveniente de electrones y fotones de distinta energía inicial E_i depositados en esferas de distinto tamaño m (Stabin, 2000), hallazgo que permite avanzar hacia el cálculo del factor S de autoirradiación:

$$S(r_i \leftarrow r_i) = \frac{\sum_i y_i E_i \phi_i(r_i \leftarrow r_i, E_i)}{m}$$

En trabajos posteriores, se reportan los factores S para distintos RN, considerando para cada RN la fracción y_i de desintegraciones de energía E_i (Tabla 6.1). Obsérvese que a medida que la masa de la esfera aumenta, el valor S disminuye, tal como se observa en la fórmula.

Tabla 6.1. Valores S de esferas para distintos RN en esferas de distinto tamaño

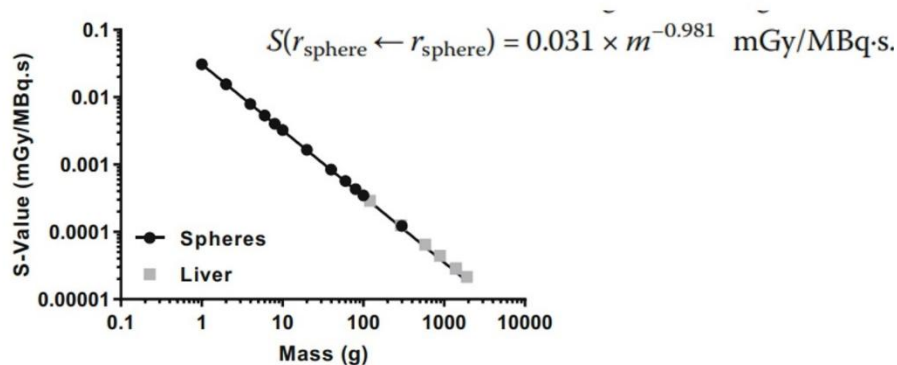
Mass (mg)	Absorbed dose rate per radioactivity S-value (mGy/MBq s)						
	⁹⁰ Y	¹¹¹ In	¹⁷⁷ Lu	²¹³ Bi	²¹³ Po	²⁰⁹ Pb	²⁰⁹ Tl
1	15.4	4.66	17.0	37.6	1273	17.4	19.4
5	5.21	1.04	3.92	9.55	260	4.48	6.14
10	3.26	0.539	2.05	5.28	131	2.41	3.72
50	1.06	0.112	0.436	1.30	26.5	0.545	1.08
100	0.643	0.0576	0.222	0.695	13.3	0.281	0.643
200	0.381	0.0295	0.113	0.367	6.65	0.144	0.364
300	0.278	0.0200	0.0756	0.252	4.44	0.0971	0.258
500	0.184	0.0123	0.0457	0.156	2.67	0.0591	0.166

Nota. Reproducido de S-values for ⁹⁰Y, ¹¹¹In, ¹⁷⁷Lu and ²¹³Bi with its daughters, in spheres with masses between 1 and 500 mg (Konijnenberg, 2014).

⁹ La dosis que la esfera puede dar o recibir de otros órganos no puede ser estimada, lo cual no es una limitación importante ya que son dosis muy pequeñas.

Dado que los valores S de esferas están publicados para un número finito de valores de masa de la esfera, es usual realizar una interpolación numérica en caso de que se necesite un valor S para una esfera de masa intermedia (Gear, 2020), como se ilustra en la Fig. 6.2.

Figura 6.2. Interpolación del valor S en una esfera conteniendo ^{131}I de masa intermedia



Nota. Reproducido de Plot of liver and sphere S values used to determine the patient specific S value used for dose calculation (Gear, 2020).

Dosimetría en tumores utilizando el modelo de esferas

En la práctica, para realizar cálculos dosimétricos en tumores utilizando el Modelo de Esferas se deben seguir básicamente los pasos descriptos en la Fig. 5.9:

1. Administración del RF al paciente
2. Adquisición de imágenes del paciente: se recomienda realizar de 3 a 5 imágenes (SPECT/CT) para cuantificar la A en el tumor, y que el último punto temporal sea entre el tercero y el séptimo día post- administración (el RF se elimina lentamente de los tumores)
3. Cuantificación de la actividad en el tumor y construcción de la TAC del tumor
4. Análisis de los datos biocinéticos para obtener TIAC del tumor
5. Elección del factor S del modelo de esferas: para elegir correctamente el factor S del modelo de esferas, es necesario conocer la masa del tumor. Este dato se obtiene delineando la lesión en una TC, SPECT/CT o PET/CT.

Un ejemplo práctico de este tipo de cálculo puede encontrarse en la literatura (Gear, 2020).

Dosimetría en glándulas salivales y lagrimales utilizando el modelo de esferas

Los cálculos dosimétricos en glándulas pequeñas utilizando el Modelo de Esferas incluyen la realización de los siguientes pasos:

1. Administración del RF al paciente
2. Adquisición de imágenes del paciente: se reportaron estrategias que realizan 3 a 5 imágenes (planar o SPECT/CT) para cuantificar la A en las glándulas a tiempos que varían entre 1 h y 72 h post- administración (en ciertos casos se incluye una imagen tardía) (Sjögreen Gleisner, 2022)
3. Cuantificación de la actividad en la glándula: a partir de imágenes planares o SPECT/CT
4. Análisis de los datos biocinéticos para obtener TIAC de la glándula
5. Elección del factor S del modelo de esferas: para elegir correctamente el factor S del modelo de esferas es necesario conocer la masa de la glándula. Este dato se obtiene delineando la glándula en una TC, SPECT/CT o PET/CT. En algunos casos se utilizan masas fijas¹⁰.

Un ejemplo práctico de este tipo de cálculo puede encontrarse en la literatura (Sjögreen Gleisner, 2022).

Qué tan buenos son los S de esferas

La concordancia del factor S que surge del Modelo de Esferas con el factor S de autoirradiación que se obtiene a partir de las simulaciones computacionales del transporte y depósito de energía en fantasmas antropomórficos, puede ponderarse si se considera el caso de las glándulas salivales y la hipófisis, ya que existen valores S de autoirradiación en dichos órganos porque están incluidos en los fantasmas.

¹⁰ Si no es posible estimar la masa a partir de imágenes (por ejemplo, porque es difícil delinear la ROI en la TC –lo que pasa en las glándulas lagrimales– o que no se cuenta con una RMN de alta resolución –que es necesario para estimar masa de la hipófisis–), se pueden consultar por ejemplo los modelos disponibles en OpenDose (https://www.opendose.org/pha_select):

1- Masa de glándulas lagrimales = 1,4 gramos.

2- Masa de glándulas salivales= 67,965 gramos (mujer) y 70,004 gramos (varón)

3- Hipófisis= 0,579 gramos (mujer) y 0,597 (varón)

En la Tabla 6.2 se comparan distintos factores S de autoirradiación con los factores S que surgen de considerar a los órganos en el modelo de esferas, arrojando una buena concordancia.

Tabla 6.2. Comparación de S de autoirradiación y S de esferas para hipófisis y glándulas salivales

	Mass (g) ICRP 89	S-value (mGy MBq ⁻¹ h ⁻¹)			Unit-density sphere S -value (mGy MBq ⁻¹ h ⁻¹)	
		Olinda 2.1	IDAC-Dose 2.1	OpenDose	IDAC-Dose 2.1	LED
Salivary glands (male)	85	1.00	0.947 (88.98 g)	0.994 (84.969 g)	1.01	1.00
Salivary glands (female)	70	1.22	1.17 (72.15 g)	1.20 (70.004 g)	1.23	1.22
Lacrimal glands	N/A	N/A	N/A	N/A	60.0 (1.4 g)	60.9 (1.4 g)
Pituitary gland (male)	0.6	N/A	127 (0.628 g)	133 (0.602 g)	137	142
Pituitary gland (female)	0.6	N/A	129 (0.618 g)	134 (0.597 g)	137	142

Nota. Reproducido de *Self-dose S-values for salivary, lacrimal, and pituitary glands, and unit density spheres, obtained from Olinda v.2.1, IDAC-Dose 2.1, and OpenDose. S-values for LED have been calculated based on $\Delta^{177}\text{Lu,e}$ from ICRP 107 (Table 1) divided by the mass (Sjögreen Gleisner, 2022).*

IDAC Spheres

La herramienta IDAC Spheres del software IDAC Dose 2.1 (<https://www.idac-dose.org/idac-dose>), cuya interfaz se muestra en la Fig. 6.3, permite realizar cálculos de dosis basados en el Modelo de Esferas. Se debe seleccionar el RN de interés (ver letra A en Fig. 6.4), el tejido de la esfera (ver letra B en Fig. 6.4) y el programa devuelve el factor S de esferas [mGy/MBq] para esferas de distintos tamaños (ver letra C en Fig. 6.4). A partir del volumen del tumor (ver letra D en Fig. 6.4) y de la actividad acumulada en el tumor (valor que introduce el usuario en base a la TAC del tumor, ver letra E en Fig. 6.4), y la tabla de factores S de esferas (ver letra C en Fig. 6.4), el programa calcula la dosis en el tumor (ver letra F en Fig. 6.4).

Figura 6.3. Interfaz del software IDAC Dose 2.1 mostrando la herramienta IDAC Spheres

Figura 6.4. Interfaz de la herramienta IDAC Spheres

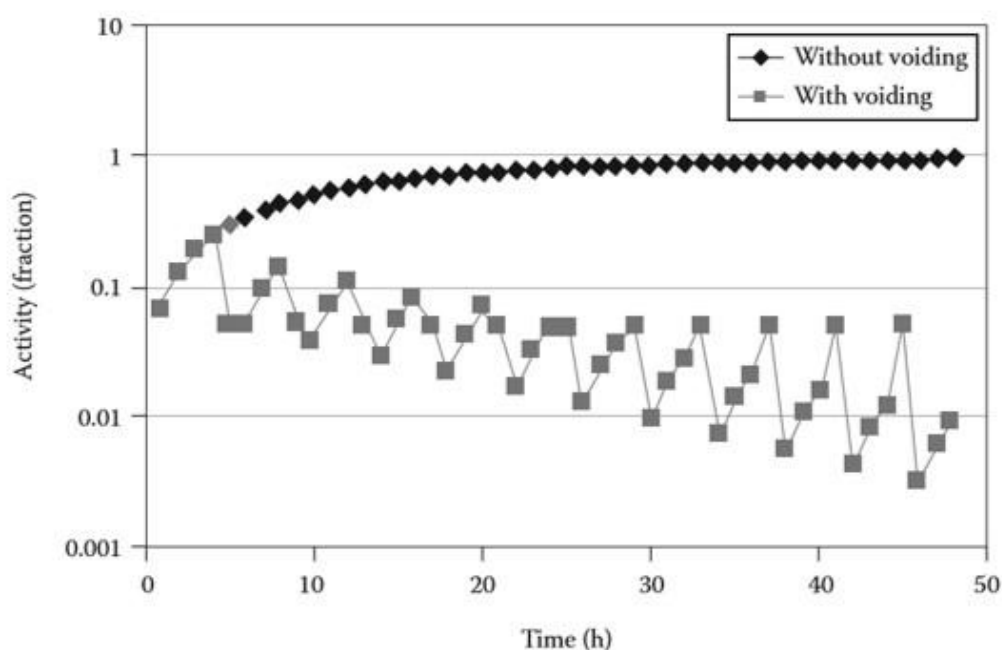
cm³	mGy
0.0100	6.0337e+
0.1000	6.9567e+
0.5000	1.4726e+
1	7.5093e+
2	3.8241e+
4	1.9469e+
6	1.3121e+
8	9.9187e+
10	7.9852e+
20	4.0767e+
40	2.0870e+
60	1.4129e+
80	1.0721e+
100	8.6591e+
300	3.0489e+
400	2.3253e+
500	1.8859e+
600	1.5900e+
1000	988.32
2000	521.57

Modelo dinámico de la vejiga urinaria

El modelo dinámico de la vejiga urinaria se utiliza para calcular la actividad acumulada en el contenido de la vejiga. A diferencia de lo que sucede en la mayoría de los órganos, donde el cálculo de la actividad acumulada se realiza a partir de imágenes de MN del órgano, definiendo ROIs (o VOIs) donde se cuantifica la actividad, en la vejiga urinaria (así como en el tracto gastrointestinal) no se trazan ROIs ya que en dichos órganos es difícil medir las curvas de retención.

La vejiga urinaria se llena y se vacía periódicamente y los puntos temporales que se pueden tomar en un análisis biocinético son demasiado infrecuentes como para caracterizar la curva $A(t)$ de la vejiga (cuadrados grises en la Fig. 6.5). De allí que la actividad acumulada de vejiga se estima utilizando modelos matemáticos en lugar de imágenes de MN.

Figura 6.5. Curva de retención de un RF en la vejiga con y sin evacuación



Nota. Reproducido de Urinary bladder time- activity curve (Stabin, 2017).

Modelo cinético para $A(t)$ en la vejiga

La depuración de sustancias en el cuerpo en general está gobernada por procesos exponenciales de primer orden, lo cual significa que la retención de un RF en el cuerpo se expresa como $A \cdot e^{-\lambda t}$, es decir la actividad del RF va desapareciendo del cuerpo. Si se considera que la elimi-

nación del RF del cuerpo se produce a través de la orina, la misma actividad de RF que desaparece del cuerpo irá apareciendo en la orina que se acumula en la vejiga y la curva de retención en la vejiga tendría la siguiente expresión si no hubiera evacuación (rombos negros en Fig. 6.5):

$$A(t)_{vejiga} = A \cdot (1 - e^{-\lambda t})$$

Sin embargo, la curva $A(t)_{vejiga}$ se interrumpe periódicamente porque la vejiga se vacía y la actividad cae aproximadamente a cero y luego comienza a acumularse nuevamente (ver cuadros grises en Fig. 6.5).

Para describir $A(t)_{vejiga}$ en la vejiga con evacuación, puede utilizarse el modelo cinético propuesto en 1973 para calcular la dosis en un feto debido a la acumulación de RN en la vejiga materna (Cloutier, 1973):

$$N = A_0 \sum_i f_i \left[\frac{1 - e^{-\lambda_i T}}{\lambda_i} - \frac{1 - e^{-(\lambda_i + \lambda_p)T}}{\lambda_i + \lambda_p} \right] \left[\frac{1}{1 - e^{-(\lambda_i + \lambda_p)T}} \right]$$

donde A_0 es la actividad administrada, λ_p la constante de desintegración física del RN, λ_i la constante de remoción biológica del RF por orina¹¹, T el intervalo de vaciamiento de la vejiga, que se asume constante, y f_i fracción de actividad que se elimina por orina. Nótese que en este modelo no se necesitan datos de la actividad del RF en la vejiga, sino de la actividad del RF que se elimina en la orina del paciente.

En algunos softwares de cálculo como OLINDA e IDAC, se incluye la posibilidad de realizar el cálculo de la actividad acumulada en vejiga a partir de un modelo biocinético, tal como se ejemplificará a continuación para el IDAC Dose 2.1.

IDAC Dose 2.1: Dynamic bladder calc.

La herramienta *Dynamic urinary calc.* del software IDAC Dose 2.1 (<https://www.idac-dose.org/idac-dose>), cuya interfaz se muestra en la Fig. 6.6, permite calcular la actividad acumulada en la vejiga urinaria por unidad de actividad administrada. Se debe seleccionar el RN de interés, el modelo de vejiga (ver letra A en Fig. 6.7) e incluir los datos de actividad del RF en la orina del paciente (a cada tiempo se suma toda la actividad eliminada hasta el momento, ver letra B en Fig. 6.7). A partir de esos datos el programa utiliza un modelo biocinético para calcular la curva de retención en la vejiga con evacuación (ver letra C en Fig. 6.7) y la integra. El programa

¹¹ La constante de remoción biológica por orina (λ_i) puede obtenerse:

1) a partir de imágenes de retención en cuerpo entero, midiendo la A en cuerpo entero y ajustando la curva TAC con $A(t) = A_0 e^{-\lambda t}$

2) A partir de medidas de actividad acumulada en orina, ajustando la curva TAC con $A(t) = A_0 (1 - e^{-\lambda t})$

devuelve la actividad acumulada en vejiga por unidad de actividad administrada para distintos fantomas (ver letra D en Fig. 6.7).

Figura 6.6. Interfaz del software IDAC Dose 2.1 mostrando la herramienta Dynamic bladder calc.

Figura 6.7. Interfaz de la herramienta Dynamic Bladder Calc.

Dynamic urinary bladder

A Select calculation method
☐ Static bladder
☒ Dynamic bladder

B Administered activity [MBq]
 Nuclide: I-131
 Adm. act. 129.5 MBq

C Activity in the urinary bladder content (no voiding)

Time [hours]	Bladder activity [MBq]
1	0.003
2	0.27
3	0.54
4	0.97
5	1.44
6	2.77
7	5.55
8	8.33
9	
10	

E Biological bladder parameters

	Flow rate to urinary bladder [ml/day]	Expected bladder capacity [ml]	Initial bladder volume [ml]	Residual volume after voiding [ml]
Adult male:	1600	250	100	10
Adult female & 15 year male:	1200	200	80	8
15 years female:	1200	175	70	7
10 years:	700	125	50	5
5 years:	500	100	32	3
1 year:	400	75	18	2
Newborn:	300	50	8	2

F Phantoms

Phantoms	MBq-h/MBq
Adult male	3.09e-01
AD F & 15-M	3.27e-01
15-yrs female	3.27e-01
10 years	2.94e-01
5 years	4.34e-01
1 year	4.37e-01
Newborn	4.18e-01

D Calculated activity in the urinary bladder

Graph showing MBq vs Hours. Legend: Inserted data points (from table), Calculated activity (based on biological parameters).

Calculate **Back**

El siguiente paso será combinar la actividad acumulada en vejiga con los coeficientes dosimétricos adecuados para obtener la D en los órganos blanco debida a la irradiación desde la vejiga.

Referencias

- Brownell, G. L., Ellett, W. H., & Reddy, A. R. (1968). Absorbed fractions for photon dosimetry. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 29-39.
- Cloutier, R. J., Smith, S. A., Watson, E. E., Snyder, W. S., & Warner, G. G. (1973). Dose to the fetus from radionuclides in the bladder. *Health Physics*, 25(2), 147-161.
- Degteva, M. O., Tolstykh, E. I., Shishkina, E. A., Sharagin, P. A., Zalyapin, V. I., Volchkova, A. Y., ... & Napier, B. A. (2021). Stochastic parametric skeletal dosimetry model for humans: General approach and application to active marrow exposure from bone-seeking beta-particle emitters. *PLoS One*, 16(10), e0257605.
- Gear, J., Chiesa, C., Lassmann, M., Gabiña, P. M., Tran-Gia, J., Stokke, C., ... & EANM Dosimetry Committee. (2020). EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for internal dosimetry for ¹³¹I mIBG treatment of neuroendocrine tumours. *EJNMMI physics*, 7, 1-21.
- Jönsson, L., Liu, X., Jönsson, B. A., Ljungberg, M., & Strand, S. E. (2002). A dosimetry model for the small intestine incorporating intestinal wall activity and cross-doses. *Journal of Nuclear Medicine*, 43(12), 1657-1664.
- Konijnenberg, M. W., Breeman, W. A., de Blois, E., Chan, H. S., Boerman, O. C., Laverman, P., ... & de Jong, M. (2014). Therapeutic application of CCK2R-targeting PP-F11: influence of particle range, activity and peptide amount. *EJNMMI research*, 4, 1-15.
- Sjögreen Gleisner, K., Chouin, N., Gabina, P. M., Cicone, F., Gnesin, S., Stokke, C., ... & Gear, J. (2022). EANM dosimetry committee recommendations for dosimetry of ¹⁷⁷Lu-labelled somatostatin-receptor-and PSMA-targeting ligands. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 49(6), 1778-1809.
- Stabin, M. G., & Konijnenberg, M. W. (2000). Re-evaluation of absorbed fractions for photons and electrons in spheres of various sizes. *Journal of nuclear medicine*, 41(1), 149-160.
- Stabin, M. G. (2016). The practice of internal dosimetry in nuclear medicine. CRC Press.

CAPÍTULO 7

Dosimetría específica basada en imágenes del paciente

Cecilia Yamil Chain y Luis Héctor Illanes

Dosimetría basada en Modelos: limitaciones

Los cálculos dosimétricos, independientemente de su complejidad, siempre se basan en la ecuación genérica de la D:

$$D = \frac{\tilde{A} \sum_i y_i E_i \phi_i}{m}$$

La actividad acumulada $\tilde{A}$, o número de desintegraciones totales en la región fuente, debe calcularse a partir de curvas TAC, que se construyen a partir de imágenes de MN del paciente (ver Cap. 5 “Análisis de datos biocinéticos” para más detalles).

En la Dosimetría basada en modelos:

1. La actividad acumulada se calcula a nivel de órgano, en general a partir de imágenes (planares y/o tomográficas).
2. El término $\frac{\sum_i y_i E_i \phi_i}{m}$ que da cuenta de la dosis absorbida por el órgano blanco por unidad de desintegración en el órgano fuente, también llamado coeficiente dosimétrico, se precalcula utilizando simulaciones computacionales en geometrías similares a las del paciente (ver “Fantomas en dosimetría basada en modelos estandarizados”, Cap. 2, para más detalles).

De allí que un cálculo dosimétrico basado en modelos implica calcular $\tilde{A}$ (a partir de imágenes del paciente) y combinarla con el coeficiente dosimétrico adecuado. En general los cálculos dosimétricos basados en modelos se realizan con softwares que contienen bibliotecas completas de factores S y que permiten ajustar los datos A(t) que el usuario ingresa para el órgano fuente.

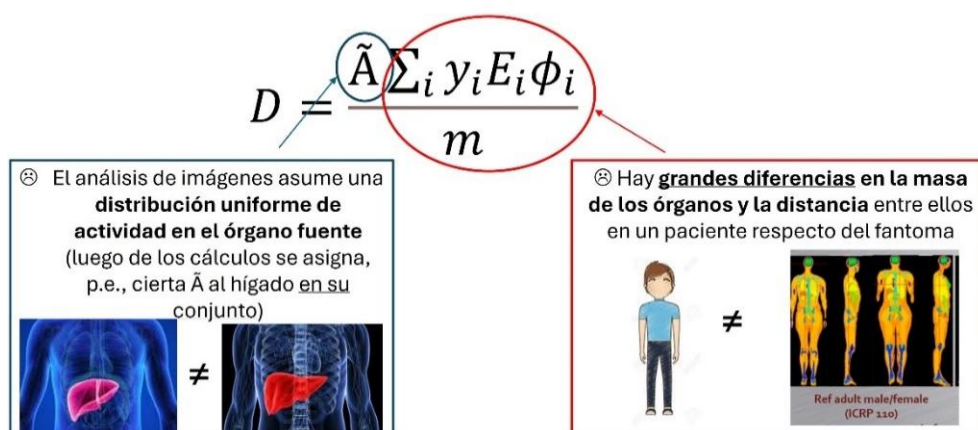
La Dosimetría basada en modelos tiene dos limitaciones importantes, que se resumen en la Fig. 7.1:

1. El análisis de imágenes de MN (ya sea planares o tomográficas) asume una distribución uniforme de actividad en el órgano fuente (luego de los cálculos se asigna, por ejemplo,

una cierta $\tilde{A}$ al hígado en su conjunto, más allá de que la actividad estuviera localizada en una región particular del hígado).

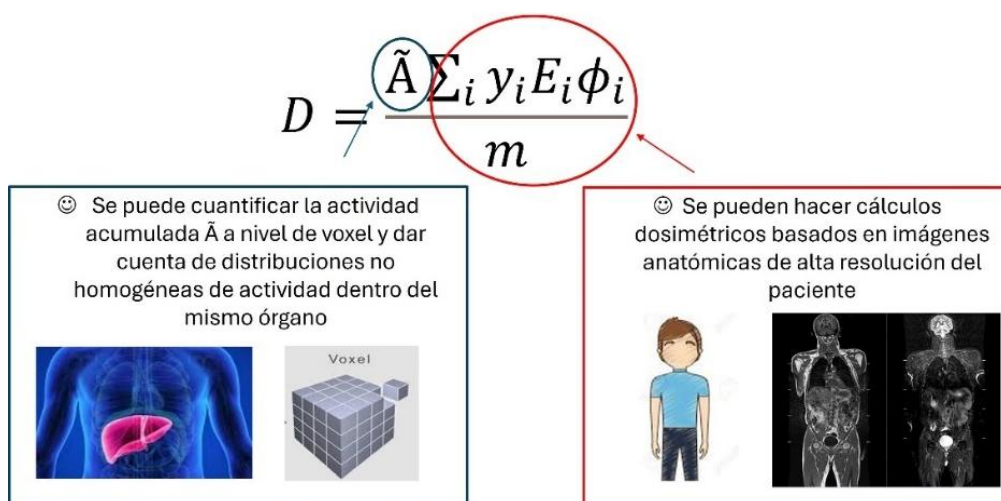
- Hay grandes diferencias en la masa de los órganos y la distancia entre ellos en un paciente respecto a lo que ocurre en un fantoma antropomórfico.

Figura 7.1. Limitaciones de la Dosimetría basada en Modelos, en base a la ecuación de D



Para superar las limitaciones de la dosimetría basada en Modelos (Fig. 7.1) surge la “Dosimetría basada en Imágenes del Paciente” (Fig. 7.2) que permite cuantificar la actividad acumulada $\tilde{A}$ a nivel de vóxel (para dar cuenta de distribuciones no homogéneas de actividad dentro del mismo órgano) y realizar el cálculo del coeficiente dosimétrico en geometrías computacionales que se basan en imágenes anatómicas del paciente.

Figura 7.2. Ventajas de la Dosimetría basada en Imágenes del Paciente, en base a la ecuación de D



Dosimetría específica basada en Imágenes del Paciente

En la Dosimetría específica basada en Imágenes del Paciente:

1. La actividad acumulada se calcula a nivel de vóxel, siempre a partir de imágenes tomográficas de MN, que deben fusionarse con imágenes tomográficas de alta resolución.
2. El término $\frac{\sum_i y_i E_i \phi_i}{m}$ se calcula para cada paciente en particular, a partir de cálculos computacionales basados en imágenes 3D de MN y anatómicas, fusionadas.

De allí que un cálculo dosimétrico basado en imágenes del paciente necesariamente implica:

1. Disponer de un equipo de adquisición de imágenes de modalidad dual (por ejemplo, SPECT/CT, PET/CT, SPECT/RMN).
2. Realizar cálculos computacionales de D basados en las imágenes 3D fusionadas para cada paciente en particular.

La factibilidad práctica de realizar dosimetría específica del paciente es cada vez mayor. En los últimos años se ha incrementado notablemente el número y variedad de equipos de MN duales que se ofrecen en el mercado. Y la capacidad de cálculo para realizar los cálculos computacionales, que años atrás solo era posible en centros que dispusieran de *clusters* computacionales, en la actualidad se encuentra disponible en herramientas de acceso libre como el proyecto *OpenDose3D*. De allí que el desafío continúa siendo el diseño de un estudio dosimétrico aplicable en el centro de salud y confiable en términos de la exactitud de la cuantificación de la actividad a partir de las imágenes SPECT/CT del paciente.

Dosimetría específica del paciente: imágenes

La Dosimetría específica basada en Imágenes del Paciente implica, necesariamente, utilizar imágenes tomográficas fusionadas del paciente que incluyen:

- 1- Imágenes anatómicas 3D (TC, RMN) cuya resolución espacial es de 1 mm.
- 2- Imágenes de MN 3D (SPECT, PET) cuya resolución espacial es de 5- 10 mm.

En el mercado se ofrecen equipos duales SPECT/CT, PET/RMN, y PET/CT. De allí que ambas imágenes se adquieren en la misma sesión, sin necesidad de mover al paciente.

Las imágenes tomográficas que se obtienen se analizan a nivel de vóxel:

1- Las imágenes anatómicas 3D se dividen en pequeños vóxeles y cada uno se asigna a un órgano en particular (proceso de segmentación).

2- Las imágenes 3D de MN se dividen en pequeños vóxeles y en cada vóxel se cuenta la actividad.

Así, para cada vóxel de la imagen fusionada del paciente se sabe: a qué órgano pertenece y cuánta radiactividad tiene.

Dosimetría específica del paciente: cálculos computacionales

Los cálculos de la dosis que se absorbe en cada vóxel de la imagen fusionada del paciente se realizan mediante herramientas computacionales:

- 1- Métodos numéricos (Simulación del transporte de energía basada en Montecarlo)
- 2- Métodos analíticos:
 - 2a) Convolución de kernels de dosis de fuente puntual (DPK)
 - 2b) Convolución de kernels de dosis a nivel de vóxel (DVK, factores S a nivel de vóxel)

1. Simulación del transporte de energía utilizando el método de Montecarlo

El método de Montecarlo es un método estadístico numérico usado para aproximar expresiones matemáticas complejas y difíciles de evaluar con exactitud.

Para aplicar el método de Montecarlo se necesita:

- 1. Generar números aleatorios
- 2. Conocer la función densidad de probabilidad de los números aleatorios
- 3. Definir una función matemática cuyo valor se va a evaluar en los números aleatorios

El método de Montecarlo reduce muchísimo el tiempo de cálculo respecto a otros métodos numéricos. Si el problema consiste en evaluar una función matemática para un grandísimo número de puntos, el método de Montecarlo genera números aleatorios y solo evalúa el valor de la función en dichos valores aleatorios. Luego, considerando la función densidad de probabilidad de los números aleatorios generados, estima el valor de la función en el total de puntos.

En el caso de utilizar el método de Montecarlo para realizar cálculos dosimétricos específicos basados en imágenes del paciente (Patni, 2024), los datos de entrada (necesarios para la simulación) son los siguientes:

1- Características del paciente¹² (geometría y densidad de los tejidos) y de la distribución tridimensional de la actividad. Esta información está contenida en las imágenes tomográficas duales del paciente.

2- Características de emisión del RN

3- Ecuaciones de transporte y depósito de energía

Con esta información de entrada, y utilizando el método de Montecarlo, se calcula la energía que depositarían 10^6 - 10^8 partículas radiactivas localizadas al azar en el cuerpo del paciente.

El dato de salida es la distribución de la energía que se deposita por desintegración radiactiva en todo el paciente, que luego se pesa por:

1- La probabilidad de que ocurra dicha desintegración

2- La $\tilde{A}$ del vóxel

Y se convierte en D por vóxel, dividiendo por la masa del vóxel. La D en un dado volumen de interés (VOI) se obtiene sumando por un lado la energía depositada en cada uno de los vóxeles del VOI y por otro las masa de cada uno de los vóxeles del VOI y luego dividiendo la E total depositada en el VOI por la masa total del VOI.

La dosimetría específica del paciente utilizando el método de Montecarlo toma cuenta la distribución del RN a nivel de vóxel y la distribución de densidades de los tejidos, de allí que el método de Montecarlo permite obtener una distribución de D más exacta que otras estrategias y es el método de referencia.

Varios softwares de cálculo de propósito general o especializados, como Geant4, MCNP, FLUKA, EGSnrc y GATE se han utilizado para realizar cálculos de dosimetría interna basados en el método de Montecarlo (Karimipourfard, 2022).

En cuanto a las limitaciones principales de la dosimetría específica basada en Montecarlo, se debe mencionar el tiempo de cálculo, que, si bien es mucho menor que el de otros métodos numéricos, supera ampliamente a los métodos que se basan en la convolución de kernels de dosis. A modo de fijar conceptos, considérese que una computadora actual puede tardar 100 horas en realizar un cálculo dosimétrico basado en Montecarlo, valor que varía de acuerdo con el número de partículas que se simulen, en comparación con unos pocos minutos que tardan los cálculos de D utilizando convolución de kernels. Es importante además cuantificar muy bien la $\tilde{A}$ a nivel de vóxel (a partir de un corregistro exacto de imágenes anatómicas y de MN) ya que el principal error proviene de propagar errores de datos de entrada no certeros (calcular $\tilde{A}$ a nivel de órgano tiene menos error).

¹² Los factores S utilizados en la dosimetría MIRD se calculan utilizando simulaciones de Monte Carlo de la transferencia y depósito de energía utilizando la geometría de un fantoma antropomórfico en lugar de la geometría de un paciente.

2. Convolución de kernel de dosis puntual (DPK)

El kernel de dosis de fuente puntual (DPK) representa la distribución radial de D alrededor de una fuente puntual de radiación (ver estrella en Fig. 7.3) emitiendo isotrópicamente en un medio infinito. Cada esfera concéntrica (definida por un radio r) alrededor de la fuente puntual (ver anillos en distintas tonalidades de azul en Fig. 7.3) representa una D . Como puede desprenderse del esquema presentado en la Fig. 7.3, las esferas más cercanas a la fuente radiactiva se corresponden con dosis mayores (Dieudonné, 2013).

Figura 7.3. Esquema conceptual de un Kernel de Dosis Puntual DPK



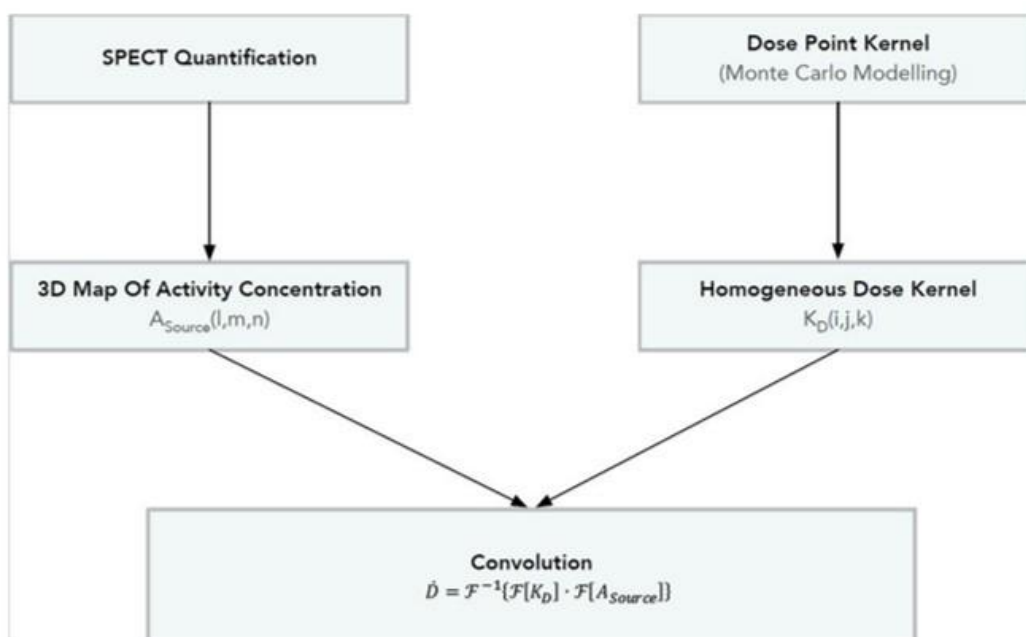
El cálculo de que D corresponde a cada esfera concéntrica del DPK se realiza utilizando simulaciones de Montecarlo, considerando (Peer-Firozjaei, 2021):

1. una fuente puntual de una dada energía (electrones o fotones) y con ciertas ecuaciones de transporte de energía
2. la densidad del medio donde se transporta la energía

Una vez obtenido el DPK, es necesario realizar una convolución¹³ con el mapa tridimensional de concentración de actividad para calcular la D en la región de interés del cuerpo del paciente (Fig. 7.4). En la Fig. 7.5 se esquematiza la presencia de 3 fuentes puntuales de actividad en el cuerpo de un paciente, con su DPK asociado, y la región de interés para el cálculo de D (círculo naranja). Nótese que en el caso esquematizado en la Fig. 7.5, solo dos de las tres fuentes puntuales contribuyen a la D en la región de interés.

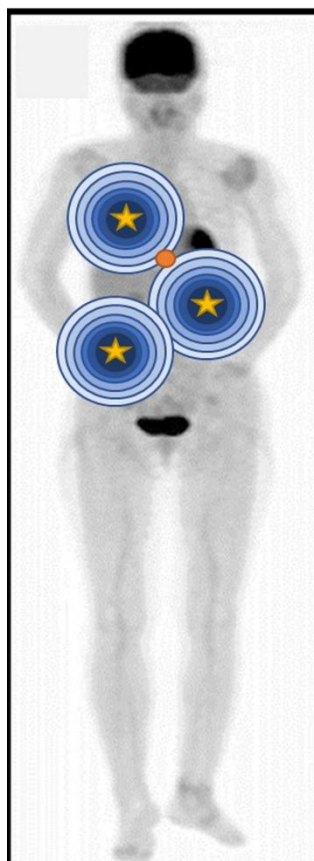
¹³ Convolución: operador matemático que transforma dos funciones f y g en una tercera función que en cierto sentido representa la magnitud en la cual se superponen f y una versión trasladada e invertida de g .

Figura 7.4. Flujo de trabajo del cálculo de dosis utilizando convolución de DPK



Nota. Reproducido de Flowchart of the DPK convolution approach (Dewaraja, 2024)

Figura 7.5. Esquema conceptual del cálculo de D utilizando convolución de DPK



En un cálculo de D utilizando convolución de DPK los datos de entrada son:

- 1- la distribución 3D de la actividad en el paciente (mapa de actividad acumulada)
- 2- la función DPK para el RN de interés

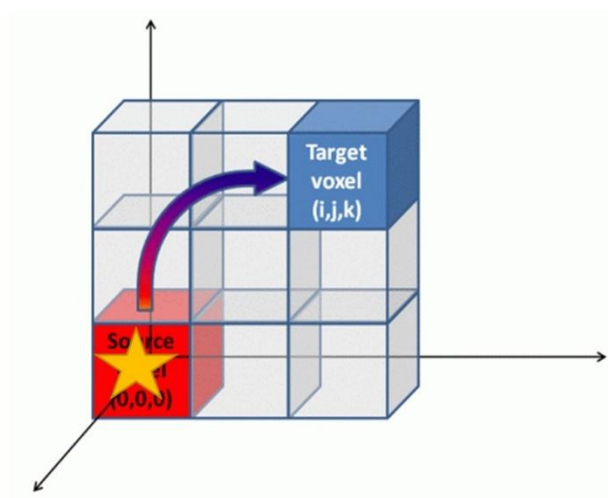
Luego, el mapa 3D de $\tilde{A}$ y la función DPK se convolucionan y se obtiene la distribución 3D de D.

Los cálculos de DPK implican asumir que la densidad dentro del volumen considerado es uniforme (de allí que estos cálculos no son adecuados para regiones del cuerpo altamente heterogéneas, por ejemplo, el tórax) y limitan la entrega de energía de la fuente radiactiva al tamaño del kernel.

3- Convolución de kernel de dosis a nivel de vóxel (VDK o DVK)

El kernel de dosis a nivel de vóxel (DVK: dose voxel kernel) representa la distribución de D alrededor de un vóxel central emisor de radiación (estrella en Fig. 7.6) emitiendo isotrópicamente en un medio uniforme infinito. Cada vóxel vecino tendrá una D asociada.

Figura 7.6. Esquema conceptual de un Kernel de Dosis a nivel de Vóxel DVK



Nota: Adaptada de https://www.medphys.it/res_svoxel.htm

VDK es sinónimo de valor S MIRD a nivel de vóxel. Es una adaptación del esquema MIRD para órganos fuente con distribución no uniforme del radioisótopo. Los valores S a nivel de vóxel se introdujeron por Bolch *et al* en el panfleto MIRD n° 17 (Bolch, 1999) para realizar cálculos de dosis en imágenes 3D digitales:

$$D(voxel_k) = \sum_{h=0}^N \tilde{A}_{voxel_h} \cdot S(voxel_k \leftarrow voxel_h)$$

El cálculo de que D que corresponde a cada vóxel se realiza utilizando DPK o simulaciones de Montecarlo con los siguientes datos de entrada:

- 1. un vóxel emisor con el RN de interés (tipo de emisión/ ecuaciones de transporte de energía)
- 2. tamaño del vóxel
- 3. composición del medio donde se transporta la radiación

En la Tabla 7.1 se presentan los valores S a nivel de vóxel para ⁹⁰Y y ¹³¹I correspondiente a autoirradiación (0,0,0), primeros vecinos (0,0,1) y segundos vecinos (0,0,2). De la comparación de los valores S de vóxel de los primeros vecinos y segundos vecinos se verifica que los vóxeles más alejados absorben menos dosis. La disminución del valor S a nivel de vóxel con la distancia dependerá del alcance de las radiaciones: en el caso del ¹³¹I el primer vóxel vecino al vóxel emisor tiene un valor S que es el 2 % del valor S del emisor ($E_{\beta\text{máx}}= 0.63 \text{ MeV}$), mientras que para el ⁹⁰Y el primer vóxel vecino al vóxel emisor tiene un valor S que es el 14 % del valor S del emisor ($E_{\beta\text{máx}}= 2,28 \text{ MeV}$).

Tabla 7.1. Valores S a nivel de vóxel para ⁹⁰Y e ¹³¹I, vóxel cúbico de 4,42 mm

TABLE 7.1. ABSORBED DOSE PER 10⁶ DECAYS DELIVERED TO THE VOXEL OF COORDINATES *i, j, k* FOR ⁹⁰Y AND ¹³¹I FOR CUBIC VOXELS OF 4.42 mm

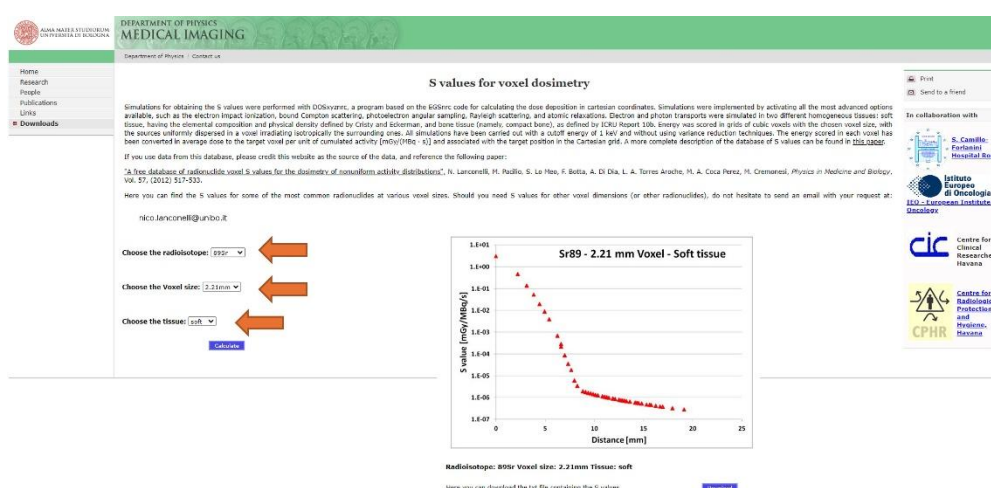
(© Institute of Physics and Engineering in Medicine. Reproduced by permission of IOP Publishing. All rights reserved.)

<i>i</i>	<i>j</i>	<i>k</i>	Voxel <i>S</i> value (mGy·MBq ⁻¹ ·s ⁻¹)	
			Y-90	I-131
0	0	0	6.89 × 10 ⁻¹	3.00 × 10 ⁻¹
0	0	1	9.73 × 10 ⁻²	7.33 × 10 ⁻³
0	0	2	2.10 × 10 ⁻⁴	2.15 × 10 ⁻⁴

Nota. Reproducido de ABSORBED DOSE PER 10⁶ DECAYS DELIVERED TO THE VOXEL OF COORDINATES *i, j, k* FOR ⁹⁰Y AND ¹³¹I FOR CUBIC VOXELS OF 4.42 mm (© Institute of Physics and Engineering in Medicine. Reproduced by permission of IOP Publishing. All rights reserved.) (Dewaraja, 2024).

En el sitio web dedicado a Imágenes Médicas del Departamento de Física de la Universidad de Boloña (Italia) (https://www.medphys.it/down_svoxel.htm) es posible descargar gratuitamente los valores S a nivel de vóxel (en mGy/ MBq/s) de los RN más comunes (^{89}Sr , ^{90}Y , ^{131}I , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re) para distintos tamaños de vóxel (de 2,21 a 9,28 mm) y en tejidos blandos o en hueso (Lanconelli, 2012). En la Fig. 7.7 se muestra una captura de pantalla del recurso en línea y del formato en que se pueden descargar los valores S a nivel vóxel.

Figura 7.7. Interfaz del recurso en línea para la descarga de valores S a nivel de vóxel



La realización de cálculos dosimétricos utilizando valores S a nivel de vóxel implica contar con los siguientes datos de entrada (Lanconelli, 2012):

- 1- Distribución 3D de la actividad acumulada en el paciente a nivel de vóxel (mapa de actividad acumulada)
- 2- Matriz de valores S a nivel de vóxel (en un arreglo cartesiano donde la posición (0,0,0) corresponde al vóxel emisor).

Luego, el mapa 3D de $\tilde{A}$ y la matriz de valores S a nivel de vóxel se convolucionan y se obtiene la distribución 3D de D. Actualmente la dosimetría basada en convolución de DVK puede realizarse de manera ágil y gratuita utilizando la extensión *OpenDose3D* del *3D Slicer* (Fig. 7.8), cuya interfaz gráfica en el cálculo de dosis se muestra en la Fig. 7.9.

Figura 7.8. Interfaz de la herramienta OpenDose3D en 3D Slicer

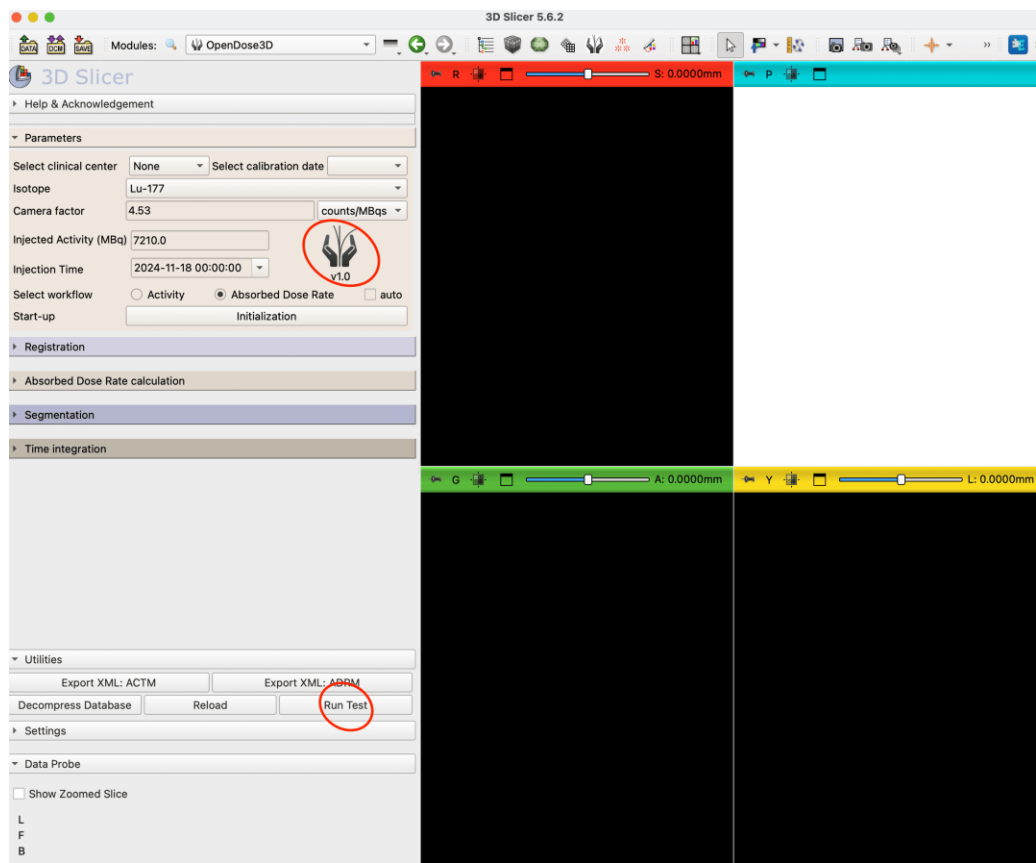
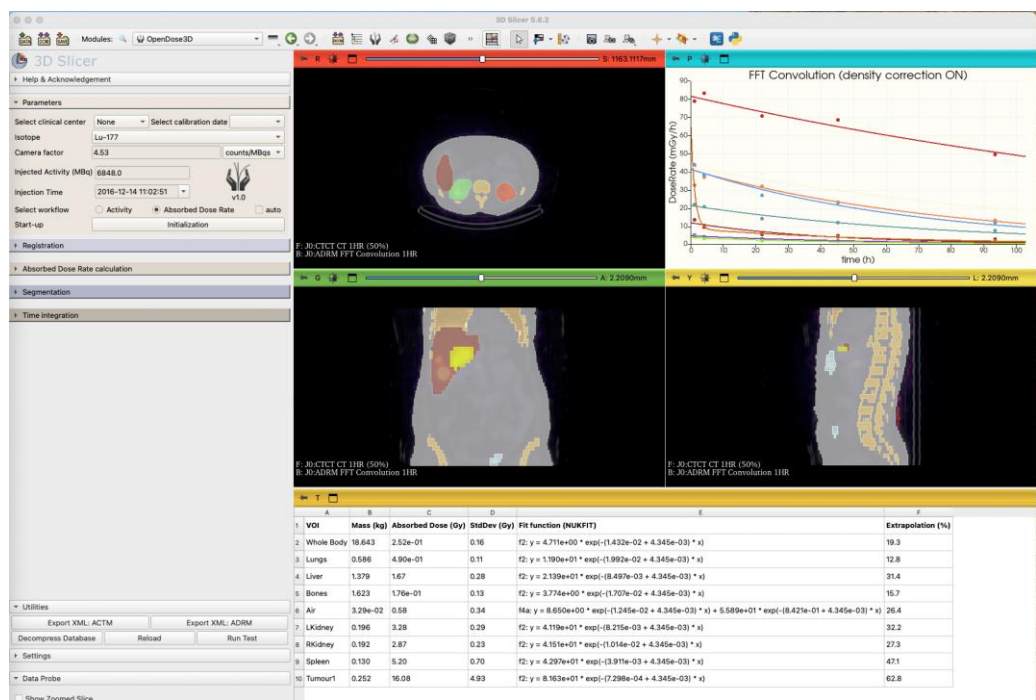


Figura 7.9. Interfaz gráfica del cálculo de dosis basado en convolución de DVK utilizando OpenDose3D



El cálculo de D utilizando el método de convolución DVK en OpenDose tarda entre 4 y 5 minutos en realizarse, ya que los kernels de dosis están precargados en el software. En términos de tiempo de cálculo, el método de convolución de DVK es superior respecto a la simulación de Montecarlo, que como se mencionó, tarda alrededor de 100 horas en obtener el valor de D. Sin embargo, el método VDK presenta esencialmente las mismas limitaciones que el método DPK:

1. los cálculos de VDK implican asumir que la densidad dentro del volumen considerado es uniforme, de allí que estos cálculos no son adecuados para regiones del cuerpo altamente heterogéneas, tal como el tórax (Marcatili, 2015)
2. los cálculos consideran que la deposición de energía del RN se circunscribe al tamaño del cubo del kernel (y no considera depósitos de energía a mayores distancias que esa). Debe considerarse que el máximo volumen del VDK es de 15 x 15 x 15 vóxeles.

Dosimetría específica del paciente utilizando OpenDose Slicer

Lo que sigue a continuación es un posible flujo de trabajo para quienes comienzan con esta herramienta. No es un tutorial para trabajar con la extensión. Se pueden encontrar muy buenos instructivos y ejemplos en los repositorios de los creadores de OpenDose Slicer (<https://gitlab.com/opendose/opendose3d>). Para instalar la extensión en 3D Slicer no es necesario descargarla de este repositorio; es más operativo y se instala mejor procediendo como se sugiere en el Cap. 2, desde el mismo entorno de 3D Slicer. Tarda solo un par de minutos y se instala correctamente. Tras la instalación y una vez que se reinicie 3D Slicer, el módulo *OpenDose3D* debería estar disponible en Todos los módulos → Radioterapia → OpenDose3D, junto con el módulo de calibración OpenDose (es un módulo anexo para calcular y almacenar varios factores de calibración).

Al acceder al módulo OpenDose Slicer nos encontramos en una ventana como la de la Fig. 7.8; en esa imagen se remarcaron dos elementos a los que merece prestarse atención. Uno es la versión de OpenDose; por ahora es V1.0, pero en caso de que cambie, es importante saber con qué versión hemos encarado determinado proyecto. El otro ítem remarcado es el “Run Test”. No es obligatorio correr esa prueba, pero es la mejor manera de estar seguros de que la instalación fue exitosa. Y también una forma de ver cómo se van sucediendo (automáticamente) pantallas, muy similares a las que luego se generarán cuando realmente estemos realizando un cálculo dosimétrico. Los valores, curvas y datos que emergen de esta prueba son irrelevantes. Simplemente está comprobando, con datos precargados, que la extensión está instalada y operativa. La ventana última de la prueba es la que aparece en la Fig. 7.9.

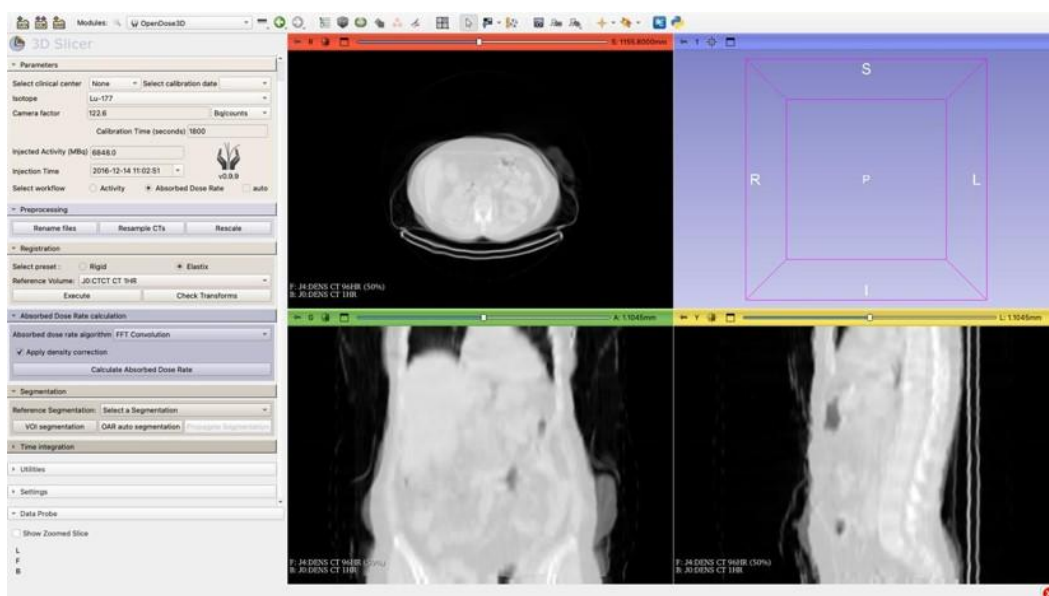
Ya estamos en condiciones de cargar nuestro primer paciente. Obviamente nos estamos refiriendo a un estudio dual destinado al cálculo dosimétrico. O sea, deben ser dos modalidades (una TC y un SPECT, por ejemplo). Y al paciente se le deben haber adquirido estudios a diferentes tiempos (eso dependerá del radioisótopo). Es decir que “nuestro primer paciente” consiste en varios pares de estudios adquiridos a diferentes tiempos. Si no tienen un paciente propio, hay algunos ejemplos disponibles en la web. Particularmente hay unos conjuntos de datos anónimos, de estudios multi-tiempo con ^{177}Lu -DOTA-TATE compartidos por la Universidad de Michigan (https://deepblue.lib.umich.edu/data/concern/data_sets/dn39x173n?locale=en).

La situación ideal es contar con estudios duales, provenientes de un equipo híbrido, que exporta los estudios en formato DICOM. Todos los procedimientos que se describen luego transcurren muy fluidos si esa es la situación.

El paciente (todos sus estudios) deben ser cargados en *Slicer* en formato DICOM. Esto se hace incluso antes de abrir el módulo *OpenDose3D*. El paciente se carga en el entorno de *Slicer*, y hará uso de todas sus extensiones. A nosotros nos interesa particularmente *OpenDose*, pero hay muchas otras funciones del entorno *Slicer* que estarán involucradas en el proceso. Por eso, la carga del paciente es previa a abrir *OpenDose*. Antes de continuar, hay algo para remarcar. Todo lo que hagamos a partir de cargar los datos del paciente en *Slicer*, para nada modifican el estudio original. Las transformaciones de mayor o menor envergadura que llevemos a cabo sobre las imágenes podemos o no guardarlas, pero nunca sobrescribirán nada en el estudio original. Por defecto se trabaja y se guarda en el entorno de *Slicer*. Esto es tranquilizador cuando trabajamos con datos de un paciente que quizá sean irrecuperables.

Una vez cargados en *Slicer* los datos en DICOM del paciente, vamos ahora sí al módulo *OpenDose3D* y nos encontraremos con una pantalla similar a la de la Fig. 7.10. Sobre el panel de la izquierda, vemos que se han cargado varios datos referidos al estudio. Todos imprescindibles; pero quizá falten algunos. Como es un estudio en formato DICOM, el encabezado de los archivos trae la información que se ha cargado en ese panel. El radioisótopo, la Actividad administrada, el tiempo de administración (para el cálculo de la desintegración radiactiva). No siempre esos datos están, si no estuvieran debemos completarlos.

Hay un dato en particular, que es probable que no figure en el DICOM del paciente, pero que es indispensable, el factor de calibración de la cámara. Ya en el Cap. 1 se hizo hincapié en que para poder transformar las cuentas que se miden en las imágenes en valores y unidades de actividad, debemos contar con un factor que se obtiene de medir las cuentas en la imagen de una fuente de Actividad conocida. Este valor se debe cargar en *OpenDose Slicer*.

Figura 7.10. Ventana de *OpenDose* con los datos del paciente cargados

Para facilitar las cosas, *OpenDose* va habilitando los botones de las opciones a medida que ya tiene los datos para seguir adelante. El primero de todos los botones es Inicializar. El segundo paso el Registro. En esos dos pasos *OpenDose* prepara todo para el cálculo. Cuando cargamos los datos del paciente en DICOM le suministramos al software un mapa de distribución de densidad (la TC), un mapa de cuentas distribuidas (el SPECT), la Actividad administrada, y el factor de calibración. Con esos datos *OpenDose* identifica los datos cuantitativos, remuestrea los estudios (se asegura que las matrices son equivalentes) e indexa ambos estudios. Ya dejan de ser meros mapas y pasan a ser estructuras debidamente indexadas y etiquetadas. Decíamos que, si el estudio proviene de un equipo dual, todo el proceso se hace en pocos segundos, pues ya todas las imágenes están ordenadas, son compatibles, etc.

Podría darse la situación de que contemos con los estudios del paciente, pero de equipos diferentes. En ese caso, podemos tener, por ejemplo, los estudios SPECT de los tiempos correspondientes, pero solo una TC. Es igualmente válido trabajar con esos elementos; en última instancia el mapa de densidad de la TC es siempre el mismo para los distintos tiempos del paciente. Pero en ese proceso de inicialización y co-registro debemos intervenir, indicando cuales son los estudios, asegurándonos que las dos modalidades se fusionan correctamente, etc. El entorno de *Slicer* tiene varias herramientas que permiten que alguno de esos pasos lo hagamos o controlemos manualmente.

Cálculos dosimétricos utilizando OpenDose

Completada la inicialización y el registro en *OpenDose*, se pasa al proceso de Cálculo de la tasa de dosis. Aquí hay tres opciones.

LED Local Energy Deposition

La primera de “depósito local de energía” asume que las radiaciones emitidas son no penetrantes, es decir, todas las partículas originadas en un vóxel/VOI emisor depositan toda su energía en ese mismo vóxel/VOI. Si puede demostrarse que, para una cierta geometría, se cumplen las condiciones de radiación no penetrante, esta opción de cálculo es muy rápida y atractiva (Dewaraja, 2024).

FFT Convolution

La segunda opción, “FFT Convolution”, empleará el método DVK; se valdrá también de otra extensión, *TotalSegmentator* (ya comentada en otra parte del libro) para segmentar los órganos. Paulatinamente se van habilitando los botones para “*Time Integration*” y finalmente las Tablas de D. Y nos aparecen los resultados del procedimiento. Esta es la opción que se utiliza con más frecuencia en *OpenDose*.

Monte Carlo

Esta opción es usar *OpenDose*; partiendo de los datos que hemos cargado del paciente, generar los macros que puedan correr en un software robusto como GATE, y llevar a cabo allí la simulación computacional por Montecarlo, o sea una dosimetría basada en el paciente.

Someramente podríamos resumir así el aporte de *OpenDose* en esta opción.

1- Construye un fantoma voxelizado basado en:

- Mapa de densidad (de la TC).
- Mapa de actividad (del SPECT).

2- Genera archivos macro de GATE que incluyen:

- Definición geométrica voxelizada: un “*phantom*” hecho de vóxeles con tamaños y posiciones derivados directamente de las imágenes.
- Asignación de materiales a cada vóxel, basada en la densidad (o en una segmentación si fue hecha previamente).

- Distribución espacial de la fuente radioactiva, de acuerdo con el mapa de actividad del SPECT.
- Configuración física (qué modelo físico usar en GATE, típicamente Geant4-DNA para electrones y Geant4 estándar para gammas).
- Parámetros de simulación: energía mínima de corte, volumen de *scoring* (donde se mide la dosis), número de partículas a simular, etc.

Es decir, la opción “Monte Carlo” NO se basa en DPKs ni en DVKs.

Cuando genera un macro para GATE, *OpenDose Slicer* olvida los kernels precomputados: lo que hace es definir la situación completa para que GATE siga cada partícula individualmente.

Está claro que las posibilidades de semejante cálculo exceden a *Slicer*, pero lo que nos aporta es mucho para poder encararlo. Si contamos con GATE en nuestra computadora, podemos intentar correr estos macros, pero puede tardar varios días. Otra posibilidad que actualmente se utiliza bastante, es usar *Docker*, que implica correr los macros pero sin necesidad de tener físicamente GATE en nuestra máquina; se “virtualiza” y en la práctica solo corremos una ventana de *Docker* con un GATE que en realidad está en otro sitio. Profundizar en esa forma de trabajo claramente excede las intenciones de estas líneas, pero puede ser una posibilidad que haga factible el cálculo planteado.

Referencias

- Bolch, W. E., Bouchet, L. G., Robertson, J. S., Wessels, B. W., Siegel, J. A., Howell, R. W., ... & MIRD Committee. (1999). MIRD pamphlet no. 17: the dosimetry of nonuniform activity distributions—radionuclide S values at the voxel level. *Journal of Nuclear Medicine*, 40(1), 11S-36S.
- Dewaraja Y., Sjögreen-Gleisner K. (2024). *Dosimetry in Radiopharmaceutical Therapies*. International Atomic Energy Agency (IAEA). Vienna.
- Dieudonné, A., Hobbs, R. F., Lebtahi, R., Maurel, F., Baechler, S., Wahl, R. L., ... & Gardin, I. (2013). Study of the impact of tissue density heterogeneities on 3-dimensional abdominal dosimetry: comparison between dose kernel convolution and direct Monte Carlo methods. *Journal of nuclear medicine*, 54(2), 236-243.
- Karimipourfard, M., Sina, S., & Alavi, M. S. (2022). Toward three-dimensional patient-specific internal dosimetry using GATE Monte Carlo technique. *Radiation Physics and Chemistry*, 195, 110046.

- Lanconelli, N., Pacilio, M., Meo, S. L., Botta, F., Di Dia, A., Aroche, L. T., ... & Cremonesi, M. (2012). A free database of radionuclide voxel S values for the dosimetry of nonuniform activity distributions. *Physics in Medicine & Biology*, 57(2), 517.
- Marcatili, S., Villoing, D., Mauxion, T., McParland, B. J., & Bardies, M. (2015). Model-based versus specific dosimetry in diagnostic context: comparison of three dosimetric approaches. *Medical physics*, 42(3), 1288-1296.
- Patni, H.K., Akar, D.K. (2024). Monte Carlo in Internal Dosimetry. In: Aswal, D.K. (eds) Handbook on Radiation Environment, Volume 2. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-97-2799-5_17
- Peer-Firozjaei, M., Tajik-Mansoury, M. A., Geramifar, P., Parach, A. A., & Zarifi, S. (2021). Implementation of dose point kernel (DPK) for dose optimization of ¹⁷⁷Lu/⁹⁰Y cocktail radionuclides in internal dosimetry. *Applied Radiation and Isotopes*, 173, 109673.

CAPÍTULO 8

Dosimetría en tratamientos de enfermedades tiroideas benignas

*Venecia Magalí Calandrón, Cecilia Yamil Chain
y Luis Héctor Illanes*

Introducción

El uso de radioisótopos en el tratamiento de enfermedades tiroideas benignas, especialmente el hipertiroidismo, ha sido una de las prácticas más consolidadas en MN desde mediados del siglo XX. El radioyodo (^{131}I), por su eficacia, disponibilidad y perfil dosimétrico favorable, continúa siendo la opción terapéutica estándar a nivel global.

A pesar del desarrollo normativo y metodológico promovido por organismos internacionales como la EANM y la IAEA, que abogan por un enfoque individualizado basado en la dosimetría, la aplicación sistemática de criterios dosimétricos personalizados sigue siendo limitada en muchos entornos clínicos, incluida Argentina.

Un relevamiento nacional realizado en 2021 por un equipo académico de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP) reveló que la mayoría de los centros de Argentina que realizan RTM continúan utilizando actividades fijas sin ajustar el tratamiento a las características individuales del paciente (Calandrón, 2024). Este hallazgo, que puede extenderse al resto de Latinoamérica y el Caribe, evidencia una brecha entre las prácticas clínicas y las recomendaciones internacionales vigentes. Guías dosimétricas como la EANM (Hänscheid, 2013) y SEFM (Barquero, 2017) para la dosimetría pre-terapéutica en enfermedades tiroideas benignas con ^{131}I refuerzan la necesidad de calcular la D específica para cada paciente.

En patologías tiroideas benignas como la enfermedad de Graves, el bocio multinodular tóxico y el adenoma tóxico, el uso de actividades fijas o estandarizadas para la administración de ^{131}I -NaI ha demostrado una efectividad clínica aceptable, a menudo buscando inducir rápidamente el hipotiroidismo para luego tratarlo con terapia hormonal. No obstante, la dosimetría personalizada ofrece la posibilidad de modular la terapia para minimizar efectos adversos, evitar exposiciones innecesarias y alcanzar con mayor precisión objetivos terapéuticos definidos, como lograr el estado eutiroideo o una reducción significativa del volumen glandular (Barquero, 2017). Este enfoque individualizado, busca optimizar el efecto determinístico del tratamiento y controlar la D,

lo cual es crucial, especialmente en pacientes jóvenes, y está directamente relacionado con la disminución de la masa funcional de la glándula.

La estimación de la D en el tejido diana, paso fundamental en la dosimetría preterapéutica¹⁴ para tratamientos de hipertiroidismo con ¹³¹I- NaI, se basa en la evaluación individual de tres parámetros principales en cada paciente:

- 1- La masa captante de la glándula o de las lesiones hiperfuncionantes.
- 2- La actividad captada en el tejido diana en diferentes momentos post-administración de una actividad trazadora.
- 3- Modelado cinético de eliminación, usualmente mediante funciones mono o bicompartimentales.

En este marco, el presente capítulo propone avanzar desde una visión descriptiva hacia una mirada operativa sobre las metodologías dosimétricas aplicables a enfermedades tiroideas benignas. Se abordarán los protocolos de captación y estimación de masa, los modelos de cálculo, y se presentará el potencial de herramientas computacionales, tanto en contextos clínicos como de validación y simulación.

Esta transición hacia una dosimetría paciente-específica no busca imponer una complejidad innecesaria, sino proporcionar una vía realista y escalable para que los servicios de MN puedan mejorar progresivamente la calidad de sus tratamientos, incluso comenzando con métodos simplificados para ganar experiencia. Las simulaciones computacionales, los ajustes cinéticos individuales y la validación operativa de equipos representan hoy no solo un ideal técnico, sino una exigencia creciente en entornos regulados y de alta responsabilidad clínica.

Utilización de ¹³¹I- NaI en terapias de enfermedades tiroideas

El yodo-131 (¹³¹I), habitualmente administrado como yoduro de sodio marcado (¹³¹I-NaI), es un radionúclido con características ideales para su uso terapéutico, y es factible y difundido su empleo diagnóstico en MN. Su desintegración emite partículas beta (β^-) con una energía máxima de 606 keV y un alcance promedio de hasta 2,3 mm en tejido, lo que permite inducir necrosis o apoptosis en tejido hiperfuncionante. Además, emite radiación gamma (γ) —principalmente fotones de 364,5 keV con una intensidad del 81,7%— que posibilita su detección mediante gamma-cámara o SPECT. Este perfil dual lo convierte en una herramienta teranóstica por excelencia.

Cuando se administra como ¹³¹I-NaI, el RF exhibe propiedades de captación altamente específicas hacia el tejido tiroideo, aunque también puede acumularse en mucosa gástrica, glándulas

¹⁴ La dosimetría preterapéutica se basa en la evaluación de la cinética individual de ¹³¹I en el tejido diana tras la administración de esta actividad trazadora.

salivales y, en menor medida, en otros tejidos. La vía de administración preferida es la oral, aunque también puede utilizarse la vía endovenosa en contextos particulares.

El mecanismo de captación se basa en el transporte activo mediado por el simportador sodio-yodo (*sodium-iodide symporter*, NIS), una proteína transmembrana localizada en la membrana basolateral de las células foliculares tiroideas. Este transportador facilita el ingreso del yoduro en contra del gradiente de concentración, permitiendo su posterior organificación e incorporación a la tiroglobulina como parte del proceso de síntesis hormonal (T3 y T4). Esta especificidad es la clave de su eficacia terapéutica y diagnóstica, pero también sugiere la necesidad de un control estricto sobre las actividades administradas para evitar toxicidad no deseada.

La biodistribución del ^{131}I -Nal puede verse alterada por diversos factores exógenos que interfieren en la captación tiroidea. Entre los más relevantes se encuentran medicamentos como la amiodarona, medios de contraste yodados, suplementos alimenticios, productos tópicos y alimentos con alto contenido en yodo. Estos compuestos pueden saturar los mecanismos de transporte y reducir significativamente la eficacia del tratamiento. Además, debe asegurarse que el entorno y las condiciones del paciente sean comparables entre la fase de dosimetría preterapéutica y la terapia definitiva a fin de garantizar resultados consistentes.

Desde el punto de vista histórico, el uso del ^{131}I -Nal representa uno de los hitos fundacionales de la MN. En los años 30, investigadores del MIT lograron obtener ^{131}I mediante bombardeo de yoduro con neutrones lentos. Tras validar su afinidad tiroidea en animales, en 1941 se administró por primera vez en humanos con fines terapéuticos, marcando el inicio formal de la teragnosis: el uso de un mismo RF para diagnóstico y tratamiento.

Las décadas siguientes consolidaron su uso en el tratamiento del hipertiroidismo y del CDT. Esta evolución permitió reconocer que la eficacia no depende exclusivamente de la actividad administrada (MBq), sino de la D por el tejido blanco (Gy). Así surgió la necesidad de incorporar principios dosimétricos clínicamente aplicables.

Ya en la década del 40, Marinelli propuso una fórmula dosimétrica que, aunque limitada por la tecnología de su época, representó un primer intento riguroso de estimar la D (Marinelli, 1948). Incluso antes de su formalización matemática, los médicos evaluaban la masa tiroidea (por palpación) y la curva de captación del RF para estimar necesidades terapéuticas. En este contexto, se asumía que una tiroides normal pesaba aproximadamente 24 g., ajustando la actividad en función de nódulos o prolongaciones retroesternales.

En la segunda mitad del siglo pasado, el uso clínico del ^{131}I -Nal se expandió significativamente, tanto para el tratamiento de enfermedades benignas como el hipertiroidismo (incluyendo la enfermedad de Graves y el adenoma tóxico), como en el abordaje del CDT. La experiencia acumulada reveló que la dosis absorbida por el tejido blanco —y no simplemente la actividad administrada— era la variable crítica para alcanzar el éxito terapéutico.

Este cambio de paradigma dio origen a la necesidad de incorporar principios dosimétricos individualizados en la planificación terapéutica. Actualmente, esta orientación se refleja tanto en guías clínicas como en normativas regulatorias, incluyendo directivas de EURATOM (<http://data.europa.eu/eli/dir/2013/59/2014-01-17>), que exigen la justificación y optimización de las RTM a través del cálculo individualizado de la D.

La dosimetría preterapéutica, basada en la cinética individual del ^{131}I -NaI, se presenta como una estrategia personalizada y basada en la evidencia, no solo permite adaptar la terapia a las características fisiológicas del paciente, sino que representa una transición clave hacia un enfoque que podría mejorar la calidad y los resultados de la terapia con radionúclidos.

Tratamientos de enfermedades tiroideas benignas con ^{131}I -NaI

Enfermedades tiroideas benignas

En este contexto el término enfermedades tiroideas benignas abarca principalmente diversas formas de hipertiroidismo, entre ellas la enfermedad de Graves, el bocio nodular tóxico (adenoma autónomo) y el bocio multinodular hiperfuncionante. Estas entidades clínicas se caracterizan por una hiperfunción tiroidea, observable en estudios centellográficos mediante captaciones intensificadas, patrones heterogéneos o distribución nodular del RF (Barquero, 2017). La capacidad del tejido tiroideo hiperfuncionante de concentrar activamente el yodo constituye la base fisiológica que permite el uso terapéutico del ^{131}I -NaI.

Desde una perspectiva clínica, la enfermedad de Graves-Basedow representa el paradigma de hipertiroidismo autoinmune (Barquero, 2017). En ella, anticuerpos específicos estimulan el receptor de TSH, provocando hiperplasia difusa e hipersecreción hormonal. La gammagrafía en estos casos típicamente muestra una captación uniforme y difusa en ambos lóbulos tiroideos. Esta forma de hipertiroidismo es más prevalente en regiones con aporte suficiente de yodo, y puede manifestarse en cualquier grupo etario. El objetivo terapéutico puede variar desde alcanzar el eutiroidismo hasta inducir un hipotiroidismo controlado mediante tiroxina.

En contraste, el bocio multinodular tóxico (también llamado enfermedad de Plummer) y el adenoma tóxico presentan una fisiopatología distinta, habitualmente asociada a mutaciones activadoras en el receptor de TSH. En el adenoma tóxico, un único nódulo hiperfuncionante desplaza la función del resto de la glándula, lo que se traduce en una captación centellográfica focal (nódulo caliente) con supresión del parénquima adyacente. En el bocio multinodular, la captación se distribuye de forma heterogénea entre múltiples nódulos con actividad variable.

La elección del tratamiento depende de múltiples factores: tipo y severidad del desorden, edad del paciente, comorbilidades asociadas y la decisión médica personalizada. Es importante, no obstante, descartar malignidad antes de iniciar una terapia con ^{131}I -NaI, especialmente en casos de nódulos tiroideos. Además de controlar el hipertiroidismo, este enfoque puede utilizarse para reducir el volumen glandular en bocios no tóxicos con síntomas compresivos y captación suficiente.

Dosis de referencia

Los objetivos clínicos del tratamiento con ^{131}I varían significativamente según la patología tiroidea benigna y el contexto específico del paciente (Hänscheid, 2013). Para lograr un estado eutiroideo en pacientes con hipertiroidismo, como la enfermedad de Graves o el adenoma tóxico, se recomienda una D en la tiroides de 100–150 Gy. Sin embargo, algunas estrategias más conservadoras para la enfermedad de Graves-Basedow pueden optar por D del orden de 50-60 Gy. Si el objetivo es inducir un hipotiroidismo controlado (ablación funcional), como en el concepto ablativo para la enfermedad de Graves, el objetivo de D se eleva a 200–300 Gy. Estrategias más agresivas para la enfermedad de Graves-Basedow pueden incluso prescribir D desde 120 Gy hasta 200 Gy o más (Barquero, 2017). En el caso de nódulos autónomos (adenomas tóxicos), las D prescritas se encuentran generalmente en el entorno de los 150-250 Gy. Para la ablación de nódulos autónomos, se ha sugerido una D de 300-400 Gy.

Consideraciones prácticas

Antes de administrar ^{131}I -NaI para el tratamiento de enfermedades tiroideas benignas, es fundamental asegurar una preparación adecuada del paciente para evitar efectos perjudiciales sobre la cinética del yodo. Esto implica considerar varios aspectos para maximizar la captación tiroidea y la eficacia terapéutica (Hänscheid, 2013).

Es crucial evitar o eliminar cualquier exceso de ingesta de yodo antes de la terapia con yodo radiactivo. En la práctica, esto significa que durante los tres meses previos a la terapia con yodo radiactivo no se deben administrar agentes de contraste yodados para rayos X. Además, se deben evitar fármacos yodados como la amiodarona. En caso de duda, se recomienda verificar el estado del pool interno de yodo de los pacientes midiendo la excreción urinaria de yodo (Dewaraja, 2024). Esta precaución es importante ya que el suministro con yodo estable debe ser idéntico antes de la dosimetría preterapéutica y la terapia, y se debe evitar la contaminación por fármacos o nutrición que contengan cantidades considerables de yodo.

Asimismo, los antitiroideos de síntesis (ATDs) deben suspenderse, idealmente al menos 3 días antes de la administración del ^{131}I -Nal, para evitar interferencias en la captación y organificación del yodo por la tiroides (Dewaraja, 2024). Esta recomendación se fundamenta en que los ATDs pueden afectar la capacidad de la tiroides para incorporar y procesar el yodo radiactivo, disminuyendo potencialmente la eficacia del tratamiento. En situaciones donde la suspensión de los ATDs no es clínicamente viable, por ejemplo, en pacientes con enfermedades cardíacas concomitantes, se aconseja mantener la medicación durante todo el proceso de dosimetría preterapéutica y terapia. El objetivo en estos casos es asegurar una farmacocinética del yodo similar en ambas etapas del tratamiento (Hänscheid, 2013).

Las estrategias terapéuticas con ^{131}I - Nal pueden estructurarse en tres grandes enfoques:

Administración de actividades fijas de ^{131}I - Nal

Método simple y ampliamente usado en la práctica clínica. Se basa en la administración de una actividad estándar que habitualmente se sitúa entre 370 y 740 MBq (10–20 mCi), sin considerar características específicas del paciente. Si bien este enfoque puede ser eficiente en contextos de alta demanda o con recursos limitados, presenta limitaciones en términos de precisión terapéutica. La administración de una actividad estándar no contempla la variabilidad individual del paciente, la masa tiroidea, la captación de yodo o la farmacocinética específica del RF. Esta falta de personalización puede traducirse en subdosificación o sobredosificación, afectando la eficacia del tratamiento y aumentando los riesgos de recurrencia o efectos secundarios innecesarios (Dewaraja, 2024).

Actividad de ^{131}I - Nal basada en volumen tiroideo

Estima la actividad a administrar en función del tamaño de la glándula determinado por ecografía o gammagrafía. La actividad se calcula utilizando un factor por unidad de volumen (típicamente entre 3,7 y 11,1 MBq/mL). Este enfoque representa una mejora en la individualización del tratamiento al considerar la masa del tejido diana. Sin embargo, aunque se tiene en cuenta el tamaño, esta estrategia aún no incorpora información funcional sobre la captación y el metabolismo individual del yodo. Es importante destacar que la medición fiable del volumen tiroideo es un requisito previo para una dosimetría correcta. La ecografía es un método adecuado y rentable para delimitar el volumen diana, aunque la incertidumbre en la estimación del volumen puede superar el 20%. Por ello, se recomienda comparar las imágenes ecográficas con los resultados de la gammagrafía con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - pertechnetato para verificar que el volumen medido se corresponde con el volumen objetivo acumulante.

Modelos mixtos con captación y farmacocinética individual

Representan el estándar emergente. Implican la administración de una actividad trazadora (por ejemplo, 2 MBq si se utiliza una sonda de captación) y posterior evaluación biocinética a través de uno o más puntos de captación tiroidea mediante gammacámara o sonda de captación (Barquero, 2017). A partir de estos datos, se construye una curva tiempo-actividad (TAC) que permite calcular la actividad terapéutica necesaria para alcanzar una D predefinida al tejido diana. Estos modelos exigen mayor logística, pero permiten una dosificación más precisa y ali-neada con las directrices actuales de medicina personalizada.

Dosimetría preterapéutica en RTM de enfermedades tiroideas benignas (SOP-EANM 2013)

Objetivos del documento

El Procedimiento Operacional Estándar (SOP) para la dosimetría preterapéutica con ^{131}I -Nal en enfermedades tiroideas benignas, publicado por la EANM en 2013 (Hänscheid, 2013), tiene como objetivo principal proporcionar recomendaciones a científicos y clínicos sobre cómo llevar a cabo evaluaciones de D específicas para cada paciente. Aunque ha transcurrido más de una década desde su lanzamiento, este documento sigue siendo una referencia clínica vigente y altamente valorada por su enfoque metodológico claro y su aplicabilidad práctica.

Este SOP, tal como se indica en su introducción, añade información complementaria y exhaustiva a las correspondientes directrices específicas de la enfermedad con orientación médica proporcionadas por el Comité de Terapias de la EANM. Su objetivo no es discutir los antecedentes médicos del procedimiento o las D objetivo, para lo cual remite a las guías médicas correspondientes. En cambio, se centra en los aspectos prácticos de la realización de la dosimetría preterapéutica con ^{131}I -Nal en enfermedades tiroideas benignas.

Este documento describe detalladamente cómo **adaptar la actividad terapéutica de ^{131}I -Nal que se va a administrar para el tratamiento de enfermedades tiroideas benignas**, como la enfermedad de Graves o el hipertiroidismo. La metodología propuesta se basa en la **evaluación de la cinética individual del ^{131}I -Nal en el tejido diana** tras la administración de una actividad trazadora. Este enfoque de **dosimetría preterapéutica y personalizada** busca determinar la actividad de ^{131}I -Nal con la mayor probabilidad de éxito terapéutico, **limitando al mismo tiempo la exposición a la radiación a la cantidad necesaria** (Hänscheid, 2013).

La guía EANM propone un protocolo estructurado basado en la administración de una actividad trazadora muy baja de ^{131}I (aproximadamente 2 MBq), lo cual permite caracterizar la captación tiroidea sin alterar la cinética del RF. Esta actividad es suficiente cuando se utiliza una sonda

de captación recomendada (Hänscheid, 2013), evitando el fenómeno de “aturdimiento” que puede producirse con actividades más altas y que distorsiona la curva de captación.

El enfoque se fundamenta en la medición de la captación fraccional y en la estimación precisa del volumen tiroideo, generalmente mediante ecografía. Con esos datos se aplica una fórmula derivada del modelo de Marinelli para calcular la actividad terapéutica necesaria, ajustada a una dosis objetivo. Esta estrategia constituye la base operativa de la dosimetría preterapéutica individualizada, tal como la EANM recomienda.

Es importante señalar que este SOP forma parte de un esfuerzo más amplio por la estandarización de los protocolos de dosimetría en la terapia con RF para facilitar la intercomparabilidad entre instituciones y la compilación de relaciones dosis-respuesta consistentes. La adopción de estas directrices es crucial para avanzar hacia una terapia guiada por dosimetría individualizada (Dewaraja, 2024).

Equipamiento necesario

Una de las fortalezas más notables del SOP-EANM 2013 es la flexibilidad metodológica que propone para la cuantificación de la actividad tiroidea. El protocolo valida tanto el uso de imágenes planares con gammacámara como el empleo de sondas de captación tiroidea, permitiendo a los equipos clínicos elegir la técnica más adecuada en función de los recursos disponibles y las características del paciente.

- **La gammacámara planar** permite obtener información espacial sobre la distribución de la actividad en la glándula, facilitando una mejor delimitación de la región de interés (ROI) y la corrección del fondo. Si bien una única imagen anteroposterior puede ser suficiente en muchos casos, el protocolo recomienda el uso de imágenes conjugadas para lograr una mejor corrección por la profundidad del tiroides y el espesor cervical.
- **La sonda de captación tiroidea**, por su parte, representa una opción ampliamente accesible en la práctica clínica. Aunque no brinda datos espaciales, permite una cuantificación precisa de la actividad captada si se aplica una correcta calibración, tanto general como específica para cada paciente. El protocolo incluye indicaciones sobre el uso de maniqués, corrección por atenuación y fondo corporal, lo que refuerza su aplicabilidad.

Sonda de captación tiroidea: herramienta clave en entornos con recursos limitados

La sonda de captación tiroidea constituye un recurso fundamental para servicios de MN que no cuentan con equipamiento avanzado de imagen, y sigue siendo una opción para realizar mediciones en la dosimetría preterapéutica (Barquero, 2017).

Este dispositivo se basa en un detector de centelleo, típicamente un cristal de yoduro de sodio activado con talio [Na(Tl)]¹⁵, combinado con un colimador de plomo que delimita el campo de visión (FoV)¹⁶ (Fig. 8.1). Su función principal es cuantificar la captación de ^{131}I en el tiroides sin necesidad de generar imágenes, lo que simplifica la logística y reduce los costos operativos en comparación con el uso de una gammacámara (Hänscheid, 2013).

Para realizar la dosimetría preterapéutica con esta técnica, se administra una pequeña actividad trazadora de ^{131}I . NaI, y se efectúan mediciones seriadas *in vivo* de la captación tiroidea. La sonda mide la tasa de recuento en cuentas por segundo (cps), por lo que es fundamental utilizar la tasa de cuentas neta, corregida para el fondo. Esta corrección implica restar la contribución de la radiación ambiental, el fondo corporal y cualquier dispersión proveniente de tejidos adyacentes.

Figura 8.1. Sonda de captación tiroidea. (Izq.: vista lateral, derecha: vista frontal)



Nota: Reproducido de (Barquero, 2017)

La técnica requiere mantener una distancia estándar y reproducible¹⁷, típicamente de 25 cm, entre la sonda y el cuello del paciente. Esta geometría debe replicarse exactamente tanto en el paciente como en el maniquí de calibración, que contiene una cantidad conocida de ^{131}I . NaI simulando la ubicación y profundidad de la tiroides. A partir de esta configuración se obtiene un

¹⁵ Se recomienda un cristal de 5 cm de diámetro y 5 cm de profundidad (2×2 pulgadas).

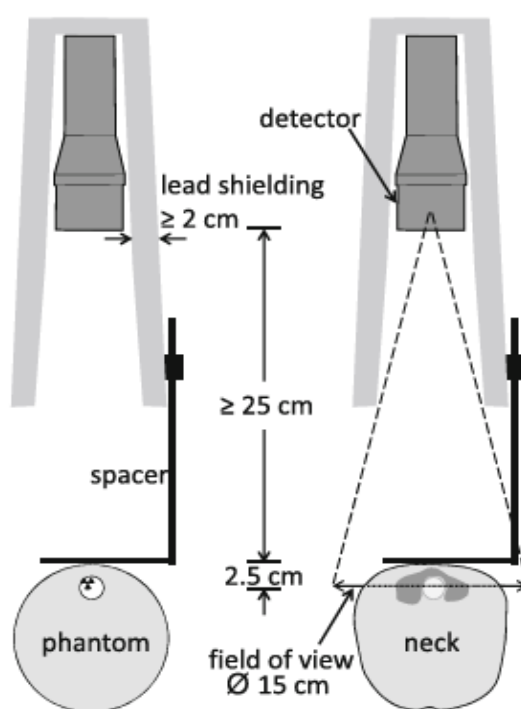
¹⁶ Colimador de plomo permite definir un Fov con un diámetro de unos 15 a 20 cm sobre el cuello del paciente y proteger suficientemente contra la radiación procedente del resto del cuerpo (Dewaraja, 2024).

¹⁷ Nota crítica: la tasa de cuentas disminuye con el cuadrado de la distancia. Por lo tanto, una mínima desviación en la geometría introduce errores significativos. Se recomienda el uso de un espaciador rígido y de baja atenuación para garantizar reproducibilidad.

coeficiente de calibración (K) que convierte la tasa neta en actividad (MBq). Se recomienda que el maniquí tenga una profundidad de simulación de 2–2.5 cm y esté construido con materiales equivalentes al tejido blando (Fig. 8.2).

Este método no es adecuado para actividades terapéuticas elevadas, ya que puede saturar fácilmente el sistema de detección. En contextos post-terapéuticos con altas actividades de ^{131}I -NaI (200-800 MBq), la sonda presenta limitaciones por tiempo muerto del detector y requerimientos de protección radiológica. Su uso óptimo es en contextos preterapéuticos, con actividades bajas (1–2 MBq), destinadas a modelar la cinética del radioyodo (Dewaraja, 2024).

Figura 8.2. Mediciones con una sonda de captación en un maniquí (izq.) y cuello (der.) con igual geometría.



Nota: Reproducido de (Dewaraja, 2024)

Cuando no se dispone de un maniquí, el protocolo EANM contempla alternativas: por ejemplo, una fuente estándar en aire libre puede utilizarse para calibrar, aplicando luego un factor de corrección por atenuación. Además, la tasa de cuentas medida debe corregirse por el fondo ambiental y, en algunos casos, por el fondo corporal. Algunos equipos modernos integran automáticamente en el software la corrección de fondo, proporcionando directamente la tasa neta en pantalla.

Pese a su practicidad, la sonda tiene limitaciones en escenarios complejos. En casos de adenoma tóxico, donde el nódulo hiperfuncionante coexiste con tejido tiroideo sano con captación

residual, la sonda no permite diferenciar contribuciones. Esto puede llevar a una sobreestimación de la actividad en el nódulo si se atribuye toda la tasa de cuentas al mismo (Hänscheid, 2013). En tales casos, la gammacámara es adecuada al permitir delimitar regiones de interés y aplicar correcciones espaciales más precisas.

El esquema MIRD como fundamento del cálculo de D

En el marco de la dosimetría interna, el protocolo SOP-EANM 2013 adopta una formulación simplificada del esquema MIRD especialmente adaptada al tratamiento con ^{131}I -NaI en patologías tiroideas benignas. Esta simplificación se basa en un supuesto anatómico y funcional clave: el órgano blanco (tiroides) es simultáneamente el órgano fuente de radiación, es decir, se trata de un caso de autoirradiación.

En estas condiciones, la fórmula clásica de MIRD:

$$D(r_T) = \sum \tilde{A}(r_s) \cdot S(r_T \leftarrow r_s)$$

donde $\tilde{A}(r_s)$ es la actividad acumulada en cada órgano fuente r_s y $S(r_T \leftarrow r_s)$ es la D en el órgano blanco r_T por unidad de actividad acumulada en el órgano fuente r_s se reduce a una forma más directa en el caso específico de autoirradiación:¹⁸

$$D(r_T) = \tilde{A} \cdot S(r_T)$$

Aquí, $\tilde{A}$ representa la actividad acumulada (número total de desintegraciones) en la tiroides, y $S(r_T)$ es el factor de dosis específico para la autoirradiación de este tejido.

Esta actividad acumulada puede estimarse a partir de la integración de la curva de captación tiroidea (RIU(t)), multiplicada por la actividad administrada A_a :

$$\tilde{A} = A_a \int_0^{\infty} \text{RIU}(t) dt$$

El SOP y los protocolos complementarios, como el de la SEFM (Barquero, 2017), adoptan este principio operativo y lo convierten en fórmula de trabajo clínico. La ecuación más utilizada es:

$$D = \frac{A_a \int_0^{\infty} \text{RIU}(t) dt \cdot E}{M}$$

A: actividad terapéutica necesaria (MBq)

D: dosis deseada (Gy)

¹⁸ El factor S para la autoirradiación tiroidea puede estimarse considerando la energía de las emisiones del ^{131}I y la masa del tiroides del paciente.

M : masa del tejido blanco (g), obtenida por ecografía

E : energía media depositada por desintegración ($\text{Gy}\cdot\text{g}\cdot\text{MBq}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)

$\int_0^\infty RIU(t)dt$: integral de la fracción de captación a lo largo del tiempo (tiempo de residencia)

Ecuación dosimétrica para tiroides hipertiroidea

Una de las contribuciones clave del SOP-EANM 2013 es la formalización de una fórmula operativa para el cálculo de la actividad terapéutica necesaria en tratamientos con ^{131}I -NaI. Esta expresión, que adapta el formalismo MIRD al contexto clínico tiroideo, permite personalizar el tratamiento de acuerdo con las características individuales del paciente. La ecuación se presenta a continuación:

$$A_a = \frac{1}{E} \cdot \frac{M \cdot D}{\int_0^\infty RIU(t)dt}$$

Donde:

A_a : Actividad a administrar (en MBq), ajustada para alcanzar la dosis objetivo.

D : Dosis deseada en el tejido blanco

M : Masa del tejido diana (en gramos), determinada mediante ecografía o gammagrafía¹⁹.

E : Energía media depositada por desintegración en el órgano blanco; el valor más utilizado es $2.808 \text{ Gy}\cdot\text{g}\cdot\text{MBq}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ para una glándula de 20 g. Las recomendaciones advierten que el error introducido al aplicar este valor hasta masas de 90 g es aceptable (<5%), aunque también ofrece fórmulas de corrección para bocios de mayor tamaño.

$\int_0^\infty RIU(t)dt$: Integral de la fracción de captación tiroidea a lo largo del tiempo, que refleja la actividad acumulada en el órgano en relación con la actividad administrada. Esta se estima a partir de mediciones de captación tiroidea o utilizando imágenes planares con gammacámara (idealmente tres puntos) o, en contextos con restricciones, a partir de un único punto más una estimación razonada de la semivida efectiva.

¹⁹ Históricamente se utilizó la palpación clínica como método estimativo de volumen, esta técnica es altamente imprecisa y dependiente del operador, y por tanto no se recomienda para fines cuantitativos. Se recomienda principalmente ecografía, dado su bajo costo, accesibilidad y adecuada precisión anatómica. No obstante, en casos de captación heterogénea o tiroides con extensión retroesternal, debe complementarse con gammagrafía planar o centellograma con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetato, los cuales permiten verificar la correspondencia entre el volumen anatómico y el volumen funcionalmente captante. Ambos métodos —ecografía y gammacámara— requieren calibraciones específicas y correcciones para fondo, atenuación y geometría, a fin de reducir errores sistemáticos. La validación de estas mediciones implica el uso de maniqués tiroideos o fuentes patrón en aire, con correcciones por profundidad o geometría aplicadas según el equipo utilizado. (Hänscheid, 2013).

Espaciamiento temporal de las medidas: diferentes posibilidades

Más allá del equipamiento utilizado —sonda de captación o imágenes planares—, el propósito de la dosimetría preterapéutica con ^{131}I -Nal es construir una curva RIU (Radioiodine Uptake). Esta representa la fracción de actividad tiroidea (normalizada entre 0 y 1) en función del tiempo y permite estimar con precisión la actividad acumulada ($\tilde{A}$) o el TIAC. La precisión de esta estimación depende del número de mediciones realizadas (Hänscheid, 2013).

Respecto a las curvas tiempo-actividad (TAC), la captación del ^{131}I -Nal en el tejido tiroideo no es instantánea: se observa una fase inicial de acumulación, seguida por una declinación exponencial determinada por la combinación de la eliminación biológica y la desintegración física. Este comportamiento tiene implicancias directas en el análisis dosimétrico y justifica la necesidad de realizar múltiples mediciones temporales. La exactitud en la estimación de la D depende del número de mediciones realizadas (Hänscheid, 2013).

La guía EANM 2013 reconoce la necesidad de un balance entre precisión dosimétrica y factibilidad operativa. Al ofrecer diversas estrategias de cuantificación y permitir distintos grados de complejidad en el modelado cinético, este protocolo facilita la implementación de esquemas personalizados, incluso en centros con infraestructura limitada, sin abandonar el estándar de calidad necesario para una dosimetría clínica confiable. De allí que en la SOP EANM se proponen modelos dosimétricos de distinto grado de complejidad: desde modelos compartimentales hasta estrategias de punto único. Estos modelos dosimétricos se discuten a continuación.

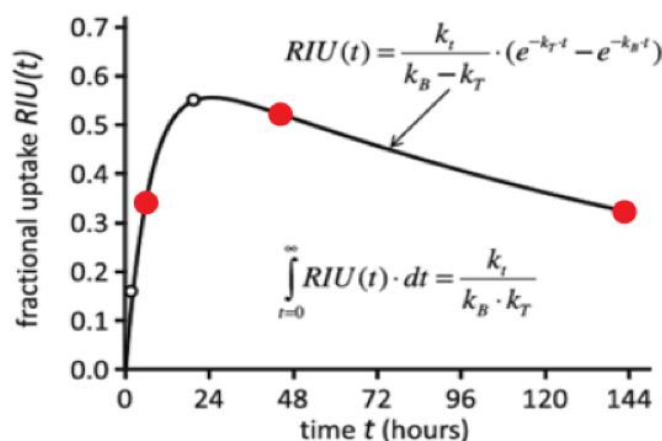
Modelo de tres puntos temporales

La estrategia dosimétrica más completa contempla realizar al menos tres puntos de evaluación de captación tiroidea tras la administración del trazador de ^{131}I -Nal, lo que permite ajustar modelos biocinéticos robustos²⁰ (Fig. 8.3):

- 4–6 h post-administración: representa la fase de captación inicial.
- 1–2 días: aproxima el pico de captación o meseta.²¹
- 5–8 días: refleja la fase de eliminación, por liberación hormonal y desintegración radiactiva.

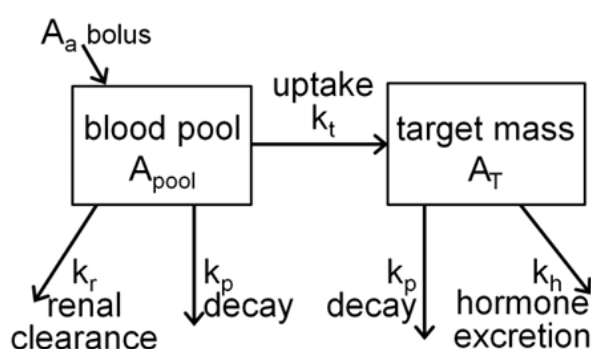
²⁰ Modelos que buscan representar de manera detallada y precisa la cinética de un radiofármaco dentro del organismo. Si bien para la práctica clínica rutinaria, modelos más sencillos pueden ofrecer una precisión adecuada, los modelos biocinéticos robustos son más apropiados para el estudio detallado de la biocinética y el metabolismo de los RF

²¹ El pico de captación suele estar entre 12 y 24 horas. Las mediciones a 1 o 2 días son representativas de esta fase, (Barquero, 2017).

Figura 8.3. Curva de captación tiroidea con los tres datos biocinéticos propuestos para su ajuste

Nota: Adaptado de (Hänscheid, 2013)

Este esquema, basado en modelos compartimentales –habitualmente con dos compartimentos representando el pool sanguíneo y el tejido diana– permite describir la cinética del radioyodo en enfermedades tiroideas benignas (Fig. 8.4). Cada compartimento modela el tránsito del radio-núclido entre el plasma y la glándula tiroides, utilizando constantes de transferencia (por ejemplo, k_B, k_T, k_t) que reflejan las tasas de captación, retención y liberación hormonal. Estas constantes se obtienen mediante el ajuste de funciones modelo a los datos empíricos de captación fraccional (RIU(t)), típicamente a través de regresión no lineal.

Figura 8.4. Modelo de dos compartimientos propuesto para la biocinética de ^{131}I en tiroides

Nota: Reproducido de de (Hänscheid, 2013)

Modelo intermedio (dos puntos)

Requiere al menos dos mediciones de captación para determinar la actividad acumulada. Se recomiendan mediciones a los 1–2 días (fase de captación, típicamente después de que la captación alcance su máximo que suele ser entre 12 h y 24 h) y 4–8 días (fase de eliminación), con

un intervalo entre las dos medidas de al menos 3 días. Este esquema permite calcular la semivida efectiva (T_{eff}) con una precisión razonable (error <10%), y es útil cuando el acceso logístico a múltiples mediciones es limitado.

Modelos simplificados (un punto)

En situaciones de mayor restricción operativa, puede realizarse una única medición de captación, esta puede ser una medida tardía o temprana. Este esquema considera un modelo de 1 compartimiento (tiroides).

A pesar de su valor práctico, este enfoque de un punto temporal debe considerarse con cautela: introduce una mayor incertidumbre, sobre todo si la estimación de la semivida efectiva no refleja adecuadamente la realidad fisiológica del paciente. Por tanto, no reemplaza el nivel de precisión alcanzado mediante la dosimetría multipunto, pero puede resultar útil en escenarios con limitaciones técnicas o de acceso. Esta opción, aunque simplificada, puede implementarse de dos maneras:

Medición tardía: este esquema permite estimar la actividad terapéutica (A_a) con una sola medición de captación fraccional en fase de eliminación, usualmente entre los días 4 y 8 post-administración.

Aunque la cinética real del ^{131}I en tiroides es bicompartimental (fase de captación y eliminación), la fase tardía se aproxima razonablemente a un comportamiento monoexponencial, lo que permite utilizar una fórmula directa²² basada en la medición puntual de captación:

$$A_a[\text{MBq}] = \frac{0.357 \cdot M[\text{g}] \cdot D[\text{Gy}]}{E \cdot RIU(t_l) \cdot t_l}$$

Donde: A_a = Actividad a administrar [MBq]

M = Masa del tejido tiroideo [g]

D = Dosis objetivo [Gy]

E = Energía promedio depositada por desintegración ($\approx 2.808 \text{ Gy} \cdot \text{g} / (\text{MBq} \cdot \text{d})$)

$RIU(t_l)$ = Fracción de captación medida en tiempo tardío

t_l = Tiempo desde administración hasta la medición [d]

²² Esta ecuación deriva de un modelo cinético más complejo (ver Eq. S16 del suplemento EANM). A pesar de que no incluye explícitamente la semivida efectiva (T_{eff}), su estructura hace que la estimación sea insensible a T_{eff} dentro de un rango fisiológico razonable ($0.45 \cdot t_l < T_{eff} < 1.17 \cdot t_l$), con errores <6%.

La máxima precisión se logra con mediciones cercanas al día 6, donde el error típico se mantiene por debajo del 10%. Sin embargo, el margen se reduce a los extremos del rango:

A los 4 días, el método sobreestima la dosis si $T_{eff} > 6.5 \text{ días}$

A los 8 días, subestima la dosis si $T_{eff} < 2.9 \text{ días}$

Esto convierte la medición tardía (~6 días) en un predictor robusto del TIAC total, permitiendo un enfoque dosimétrico de bajo costo, operativamente viable y con alta confiabilidad clínica, incluso sin estimar formalmente T_{eff} .

Medición temprana: Este procedimiento se propone en contextos donde no es posible realizar una medición tardía, ya sea por limitaciones logísticas u operativas. Consiste en registrar una única captación fraccional en fase de captación temprana, usualmente entre los días 1 y 3 post-administración del trazador. A diferencia del esquema tardío, esta metodología depende críticamente de asumir o estimar la semivida efectiva T_{eff} , ya que en esta fase aún no predomina la eliminación biológica del radionúclido.

La actividad terapéutica A_a se calcula con la siguiente expresión²³

$$A_a [\text{MBq}] = \frac{0.357}{E} \frac{M[\text{g}] \cdot D[\text{Gy}]}{RIU(t_e) \cdot 2^{t_e T_{eff}} T_{est}[\text{d}]}$$

Donde: A_a = Actividad a administrar [MBq]

M = Masa del tejido tiroideo [g]

D = Dosis objetivo [Gy]

E = Energía promedio depositada por desintegración ($\approx 2.808 \text{ Gy} \cdot \text{g} / (\text{MBq} \cdot \text{d})$)

$RIU(t_e)$ = Fracción de captación medida en tiempo temprano (t_e).

t_{est} = Estimación de la semivida efectiva

Aunque el modelo se aproxima conceptualmente a una decadencia monoexponencial $RIU(t) = RIU_0 e^{\lambda_{eff} t}$, su fórmula proviene de un formalismo más completo, y no debe confundirse con un ajuste directo desde el tiempo cero. El ajuste incorpora correcciones teóricas para compensar la fase inicial de acumulación no observada. El modelo de un punto temprano requiere asumir una semivida efectiva, lo que introduce un nivel de incertidumbre mayor. Solo es clínicamente defendible si no se puede acceder a una medición en fase tardía y se comunica claramente su limitación interpretativa.

²³ Este enfoque es altamente sensible a la exactitud de t_{est} . La guía sugiere usar un valor de referencia (como 5.5 días) o uno promedio para el tipo de enfermedad (ej., Graves, adenoma tóxico), pero la variabilidad interindividual es considerable, y errores superiores a un factor de dos son posibles si T_{eff} real difiere de la asumida.

Análisis de las diferentes modalidades

La dosimetría en enfermedades tiroideas benignas tiene como eje la estimación precisa de la D mediante la integración de la captación tiroidea y la masa funcional del tejido diana. Aunque los esquemas simplificados de punto único —especialmente el temprano— permiten resolver limitaciones logísticas, sacrifican precisión al depender de valores cinéticos promedio. En cambio, los modelos con múltiples mediciones o con una única medición tardía permiten capturar mejor la cinética real del RF y reducen la incertidumbre. Por ello, siempre que sea viable, la dosimetría personalizada basada en múltiples puntos sigue siendo el estándar de referencia, permitiendo un equilibrio óptimo entre eficacia terapéutica y seguridad radiológica.

En la Tabla 8.1 se presenta una comparación esquemática de las tres modalidades dosimétricas propuestas para la RTM de enfermedades tiroideas benignas.

Tabla 8.1. Comparación de los esquemas dosimétricos para RTM de enfermedades tiroideas benignas

Modelo	N° de medidas	Tiempos sugeridos	Precisión estimada	Ventajas	Limitaciones / Riesgos
Completo	3	4–6 h, 1–2 d, 5–8 d	Alta (± 5 –10%)	Ajuste cinético individual, permite cálculo de T_{eff} real	Requiere logística intensiva y regresión no lineal sobre datos empíricos
Intermedio	2	1–2 d 4–8 d	Moderada (± 10 –15%)	Estima T_{eff} sin necesidad de múltiples visitas	No capta fase de captación inicial; menos robusto si la captación no es simétrica
Simplificado Medida tardía	1	4–8 días (ideal: día 6)	Razonable (± 10 –20%)	Buena correlación con el tiempo de residencia sin necesidad de T_{eff} explícita	Errores $\uparrow$ si T_{eff} del paciente se aleja del rango ideal; limitada adaptabilidad individual
Simplificado Medida tem- prana	1	1–3 días	Baja (posible error >2X%)	Factible donde no es viable realizar medición tardía	Requiere asumir $T_{eff} \rightarrow$ alta incertidumbre inter-individual, alto riesgo de sub/sobredosificación

Perspectivas de la dosimetría en RTM de enfermedades tiroideas benignas

A pesar de la coherencia lógica y la creciente precisión técnica que ofrecen los enfoques dosimétricos personalizados en el tratamiento con ^{131}I -NaI, la evidencia clínica comparativa aún no ha demostrado de forma concluyente su superioridad absoluta frente al uso de actividades fijas. Esta realidad refleja una tensión no resuelta entre la sofisticación metodológica y la robustez del respaldo clínico acumulado.

El protocolo de la EANM reconoce esta dualidad: por un lado, propone un modelo de dosimetría individualizada basado en biocinética real; por otro, admite que la administración de actividades fijas aún prevalece en la práctica clínica cotidiana, especialmente en contextos de alta demanda o infraestructura limitada. Sin embargo, guías internacionales y estudios recientes subrayan que la D se correlaciona directamente con los desenlaces clínicos, como la tasa de curación, la inducción de hipotiroidismo o la recurrencia, reforzando así la necesidad de controlar con precisión la actividad administrada, particularmente en pacientes jóvenes o de riesgo.

En este escenario, la verdadera cuestión no es optar entre dosimetría y actividad fija, sino establecer con claridad en qué contextos clínicos y en qué condiciones técnicas y logísticas debe implementarse la dosimetría personalizada como estándar racional de tratamiento. Lejos de ser una disyuntiva meramente teórica, esta necesidad de decisión estratégica subraya la urgencia de acumular evidencia clínica sistemática mediante estudios prospectivos y multicéntricos que no solo validen su impacto, sino que consoliden su integración progresiva en la práctica terapéutica contemporánea.

Para facilitar esta transición hacia una MN basada en evidencia individual, cobran protagonismo herramientas computacionales avanzadas que automatizan y estandarizan el cálculo dosimétrico. Estas soluciones permiten integrar parámetros clínicos, curvas tiempo-actividad (TAC) y modelos biocinéticos de forma precisa y reproducible.

La herramienta dosimétrica IDAC-Iodide

Presentación

Una de las herramientas más significativas en el avance de la simulación computacional para terapias de enfermedades tiroideas benignas con ^{131}I -NaI es IDAC-Iodide, una variante especializada del sistema IDAC diseñada específicamente para aplicaciones en hipertiroidismo. A dife-

rencia del IDAC-Dose convencional, IDAC-Iodide funciona exclusivamente online y está adaptado a las particularidades de las enfermedades tiroideas benignas, lo que lo convierte en una plataforma más accesible y orientada a equipos clínicos multidisciplinarios.

El software está estructurado en dos bloques de ingreso de información:

1- Datos dinámicos: tiempos (en días) y fracciones de captación tiroidea (en escala decimal, no porcentual). Estos valores se utilizan para construir curvas tiempo-actividad (TAC) y calcular la actividad acumulada en el tejido blanco.

2- Datos estáticos: masa tiroidea estimada (en gramos) y selección del modelo biocinético.²⁴ La masa es un parámetro crítico, ya que la actividad terapéutica necesaria se escala directamente con ella.

Además de su interfaz clara para la carga de parámetros, IDAC-Iodide permite comparar los datos del paciente con modelos biocinéticos estándar propuestos por la ICRP, calcular la actividad tiroidea integrada en el tiempo, la D por órganos y tejidos, y la dosis efectiva total. También ofrece una salida gráfica de los resultados, facilitando su interpretación (Fig. 8.5). Componen de IDAC-Iodide una herramienta de determinación de volumen y absorción de yoduro de tiroides a partir de imágenes DICOM (izquierda, en Fig. 8.5), una interfaz gráfica de entrada del software (centro en Fig. 8.5) y una interfaz gráfica para la salida de los cálculos (derecha en Fig. 8.5) que incluye la D a los órganos y tejidos, la dosis efectiva y la actividad tiroidea integrada en el tiempo del ajuste descrito en la imagen de entrada.

Figura 8.5. Interfaz gráfica del software IDAC Iodide



²⁴ EL IDAC- Iodide utiliza un modelo compartimental por defecto que típicamente incorpora una semivida efectiva estándar de 5,5 días, útil como aproximación inicial cuando no se dispone de múltiples mediciones para ajuste biocinético personalizado.

Una de sus particularidades es su compatibilidad con imágenes en formato DICOM nativas, siempre que estas contengan metadatos cuantitativos válidos. Esto habilita la integración entre imagen funcional (por ejemplo, SPECT) y simulación dosimétrica, automatizando el flujo entre adquisición de datos y decisión terapéutica. Sin embargo, no todos los DICOM son válidos: solo pueden utilizarse aquellos que provienen de equipos calibrados, con resolución conocida y parámetros técnicos completos. Archivos generados por conversión (como JPG → DICOM) carecen de valor dosimétrico y no deben usarse en simulaciones clínicas. En este contexto, la validación de los datos de entrada y de las imágenes utilizadas debe estar a cargo de un profesional capacitado, como el físico médico. Su rol es garantizar que la información sea confiable y que los resultados tengan aplicación clínica segura.

Las limitaciones de IDAC- Iodide responden a supuestos internos no editables y modelos compartimentales fijos, que, si bien ofrecen una buena aproximación inicial, no siempre reflejan la fisiología específica del paciente.

Parámetro clave en IDAC-Iodide: masa tiroidea

Uno de los factores más determinantes para obtener una simulación dosimétrica realista en IDAC-Iodide es el ingreso preciso de la masa tiroidea. El modelo por defecto del software utiliza un fantoma de referencia que asume un paciente adulto promedio (70 kg) con una tiroides de 23 gr. Sin embargo, este valor es inadecuado para la mayoría de los pacientes con hipertiroidismo, en quienes la glándula puede superar fácilmente los 30 a 50 gramos, e incluso más en casos de bocio nodular o enfermedad de Graves avanzada.

Esta discrepancia introduce un sesgo significativo en el cálculo de dosis, dado que la actividad a administrar se escala directamente con la masa tiroidea. Por ello, se recomienda sustituir el valor por defecto mediante una estimación personalizada basada en una combinación de métodos anatómicos y funcionales, ecografía tiroidea y centellograma tiroideo con ^{99m}Tc - pertechnetato.

La ecografía tiroidea permite obtener dimensiones anatómicas con alta resolución. Se sugiere modelar cada lóbulo como un elipsoide, midiendo su longitud (A) y anchuras (B y C) para calcular la masa (M) y aplicar las fórmulas como $M = \frac{A \cdot B \cdot C}{2}$ (con dimensiones en cm y masa en gramos) para estimar el volumen, que luego puede convertirse a masa considerando una densidad tiroidea de aproximadamente 1,05 g/cm³. Aunque este método es directo y accesible, se reconoce una incertidumbre potencial superior al 20% en algunos casos, especialmente en glándulas irregulares.

El centellograma con ^{99m}Tc - pertechnetato aporta una visión funcional del tejido captante, lo cual es clave en glándulas heterogéneas o con nódulos hiperfuncionantes, donde la captación

no es uniforme. Este método es especialmente útil para corroborar que el volumen anatómico ecográfico se corresponde con el tejido metabólicamente activo.

En pacientes con tiroides agrandadas (>40 g) o con extensión retroesternal, donde la ecografía puede estar limitada por campos acústicos o accesibilidad, el centellograma permite estimar el volumen funcional, facilitando un ajuste más preciso del modelo en IDAC-Iodide. En estos casos, la gammacámara puede ser ventajosa para medir exclusivamente el nódulo y estimar la dosis no intencionada en el tejido tiroideo sano.

En todos los casos, se enfatiza que la integración de ambos métodos —ecográfico y centellográfico— es la vía más robusta para obtener un valor fiable de masa tiroidea. De esta forma, se minimizan errores sistemáticos y se ajustan las simulaciones a las condiciones fisiológicas reales del paciente.

Aporte de las Simulaciones Computacionales

La incorporación de la simulación computacional en las terapias con ^{131}I -NaI representa un paso estratégico hacia una MN más precisa, fundamentada en datos cuantitativos y respaldada por un enfoque interdisciplinario cada vez más exigente. En este contexto, las directrices internacionales no solo actualizan los parámetros dosimétricos aplicables al tratamiento de enfermedades tiroideas benignas, sino que enfatizan la necesidad de evaluaciones individualizadas de D (Dewaraja, 2024), así como la creciente evidencia de que los tratamientos personalizados y basados en la evidencia podrían mejorar significativamente la calidad y los resultados terapéuticos con radionúclidos.

Un cambio relevante en estas guías es la inclusión explícita del físico médico —o de profesionales provenientes de las ciencias exactas— como parte esencial del equipo terapéutico. Esta incorporación responde a la complejidad creciente de las herramientas, fórmulas y modelos requeridos en la práctica dosimétrica contemporánea. El dominio de las ecuaciones, su interpretación clínica y su integración con datos de captación individualizada demandan una experticia técnica que excede los límites del enfoque médico tradicional. La convergencia entre física, matemática computacional y medicina clínica se impone hoy como una condición operativa indispensable, no como un complemento académico opcional.

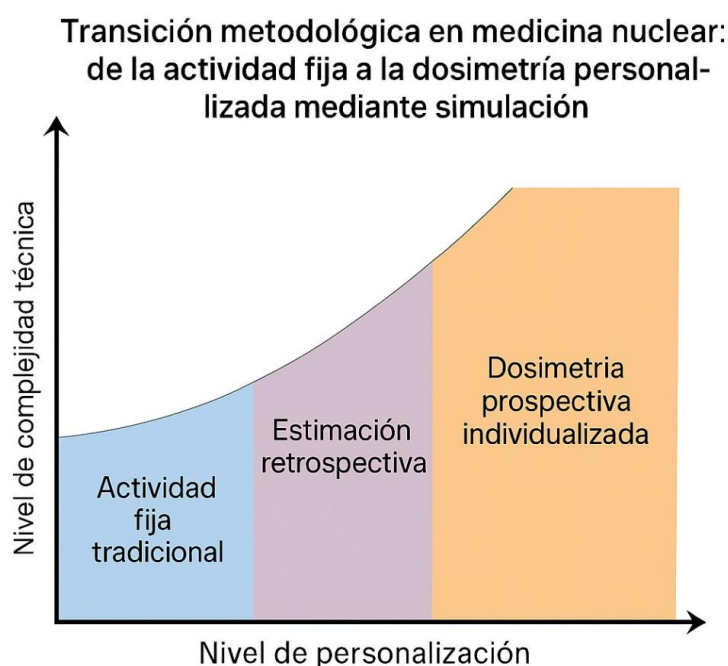
Más allá del cálculo prospectivo destinado a ajustar la actividad terapéutica antes de su administración, las nuevas directrices alientan la implementación de estrategias de simulación retrospectiva o paralela. Incluso en centros que continúan aplicando protocolos con actividades fijas, se recomienda comenzar a estimar de forma sistemática la D post-terapia, paciente por paciente. Esta práctica, de bajo costo operativo y alta rentabilidad clínica, permite a cada institu-

ción construir una base de experiencia dosimétrica propia, optimizar modelos predictivos y avanzar progresivamente hacia esquemas de tratamiento personalizados sin necesidad de modificar bruscamente los protocolos vigentes. (Fig. 8.6).

La adopción de simulaciones computacionales permite reducir de forma considerable el grado de incertidumbre asociado a los procedimientos estándar (Illanes, 2022). Su implementación en forma retrospectiva posibilita evaluar la capacidad de los equipos clínicos para cuantificar con mayor exactitud la actividad localizada en cada órgano fuente, y de allí reducir la incerteza en el cálculo de la D (Dewaraja, 2024).

En definitiva, se trata de un proceso de profesionalización metodológica que posiciona la simulación computacional como una herramienta clave de transición entre la práctica convencional y una MN personalizada, más precisa, adaptable y ajustada a los perfiles fisiológicos reales de cada paciente.

Figura 8.6. Esquema conceptual que ilustra la transición metodológica en MN terapéutica



Simulaciones Montecarlo con SIMIND en enfermedades tiroideas benignas

La implementación de simulaciones Montecarlo en MN ha cobrado un protagonismo creciente, particularmente en el ámbito de la dosimetría interna personalizada. En el tratamiento con ^{131}I -Nal de enfermedades tiroideas benignas, donde la exactitud de los datos de entrada es

crítica para ajustar la actividad terapéutica al perfil fisiológico del paciente, herramientas como SIMIND se posicionan como recursos estratégicos.

SIMIND es un software diseñado específicamente para simular la adquisición de imágenes en una cámara gamma mediante modelado Montecarlo, permitiendo reproducir en detalle el transporte de radiación, su interacción con el medio y la respuesta del sistema detector. El programa permite ingresar parámetros específicos como la geometría del colimador, el tipo y espesor del cristal detector, la distancia entre la fuente y el sistema de detección, así como las características del medio irradiado. Si bien SIMIND se centra en la simulación de imágenes (De la Cruz Marin, 2025), la salida de estas simulaciones (la distribución de actividad cuantificada a nivel vóxel) se vuelve valiosa cuando se combina con fantasmas voxelizados derivados de imágenes anatómicas (CT/MRI) del paciente (Sánchez, 2023). Estos fantasmas representan la geometría real y las densidades de los tejidos individuales.

En el contexto específico de las enfermedades tiroideas benignas tratadas con $^{131}\text{I-NaI}$, el uso de simulaciones computacionales con software como SIMIND permite:

1- Evaluar la capacidad real del equipamiento clínico (cámara gamma, SPECT) para cuantificar la actividad del RF en la glándula.

2- Simular la respuesta del sistema de detección con base en parámetros específicos del equipo y del escenario clínico, utilizando fantasmas antropomórficos virtuales ajustados a la geometría del paciente. Esto resulta indispensable para determinar si las imágenes obtenidas –por ejemplo, estudios SPECT o vistas planares conjugadas– pueden ser utilizadas con confianza en los cálculos dosimétricos.

Otra capacidad clave del software es la simulación de vistas planar (anterior/posterior) necesarias para aplicar el enfoque MIRD, incluyendo correcciones por dispersión, penetración septal y atenuación. Esto es particularmente útil cuando se trabaja con captaciones heterogéneas, como en el caso de nódulos autónomos o zonas funcionalmente diferenciadas del tejido tiroideo, donde el cálculo uniforme de dosis resultaría impreciso.

Adicionalmente, SIMIND puede utilizarse para comparar el rendimiento de distintos colimadores, protocolos de adquisición o tiempos post-administración, simulando escenarios realistas con diversos radionúclidos y configuraciones clínicas. Esto ayuda a optimizar las condiciones de trabajo de cada equipo antes de aplicarlas al paciente, minimizando el error sistemático y la incertidumbre en la cuantificación de la actividad acumulada (Calandrón, 2024a).

En conjunto con herramientas como IDAC-Iodide, SIMIND no solo complementa el cálculo dosimétrico práctico, sino que amplía el alcance clínico al permitir una validación previa de los parámetros técnicos. Esto permite transicionar desde aproximaciones empíricas hacia una MN terapéutica personalizada, cuantificable y validada.

Referencias

- Barquero, S., Ferrer, G., Luis, S., Martí-Climent, J. M., Martínez, G., Mínguez, G., ... & Rivas, B. (2017). Procedures for use in dosimetry of patients undergoing ^{131}I therapy of benign thyroidal disease. Report of the SEFM. Working group on radiation dose estimations after administration of radiopharmaceuticals. *Revista de Física Médica*, 18(2).
- Calandrón, V. M., Cédola, P., Corti, M. A., Sanz, V. M., Illanes, L. H. Chain, C. Y. (2024). Radioterapia metabólica en argentina: resultado de una encuesta 2021, 14° Congreso Argentino de Física Médica, Bariloche, octubre de 2024.
- Calandrón, V. M., Illanes, L. H. Chain, C. Y. (2024a). Dosimetría interna en tratamiento de hipertiroidismo con ^{131}I -NaI: evaluación de la actividad cuantificada mediante simulaciones computacionales, 14° Congreso Argentino de Física Médica, Bariloche, octubre de 2024.
- De la Cruz Marin, J. L., Chain, C. Y. y Illanes L. H., (2025) Modelo computacional de una cámara gama como simulador de imágenes clínicas. *Anales Asociacion Fisica Argentina (en prensa)*.
- Dewaraja Y., Sjögreen-Gleisner K. (2024). *Dosimetry in Radiopharmaceutical Therapies*. International Atomic Energy Agency (IAEA). Vienna.
- Illanes L, Chain Y, Sánchez J. (2022) *Simulaciones computacionales en medicina nuclear: Un enfoque para la aplicación práctica en servicios de diagnóstico y en cálculos de dosimetría interna*. 1ª ed. Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. 2022. ISBN: 978-950-34-2172-7.
- Hänscheid, H., Canzi, C., Eschner, W., Flux, G., Luster, M., Strigari, L., & Lassmann, M. (2013). EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 40, 1126-1134.
- Marinelli, L. D., Quimby, E. H., & Hine, G. J. (1948). DOSAGE DETERMINATION WITH RADIOACTIVE ISOTOPES. 2. *Nucleonics*, 2(5), 44-49.
- Sanchez, J., Chain, C. Y., & Illanes, L. H. (2023). The effect of acquisition parameters in brain SPECT imaging: a SIMIND Monte Carlo study. *Anales Asociación Física Argentina (Online)*, 33(4), 99-102.

CAPÍTULO 9

Dosimetría en tratamientos de Carcinoma Diferenciado de Tiroides

*María Julia Vitaller, Cecilia Yamil Chain
y Luis Héctor Illanes*

Definición del CDT y sus terapias

El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) es una neoplasia maligna que se origina a partir de las células tiroideas. Representa aproximadamente el 90% de los casos de cáncer de tiroides, lo que lo convierte en la forma más común de malignidad del sistema endocrino. Aun así, constituye solo entre el 1 y el 2% del total de diagnósticos oncológicos, por lo que suele considerarse relativamente poco frecuente. Sin embargo, en las últimas décadas, su tasa de detección ha experimentado un marcado incremento a nivel mundial.

Este tipo de cáncer afecta con mayor frecuencia a mujeres que a hombres, presentando un aumento de incidencia a partir de los 10-15 años, con un pico que se sitúa alrededor de los 60 años en mujeres y los 55 en varones. Luego de estas edades, la incidencia comienza a disminuir de manera progresiva (Saha, 2017).

La tasa de supervivencia del CDT depende de diversos factores, entre ellos la edad al momento del diagnóstico, el tamaño tumoral, la extensión local del tumor y la presencia de metástasis. También influye significativamente el tipo histológico y el grado de diferenciación celular.

El diagnóstico y tratamiento del CDT se fundamentan en una clasificación histológica reconocida internacionalmente y en la identificación de alteraciones genéticas específicas presentes en la citología tumoral. (Lloyd, 2017).

El abordaje terapéutico debe individualizarse según el pronóstico de cada paciente. Para estimarlo, se utilizan herramientas como la clasificación TNM (tumor-nódulo-metástasis) de la American Joint Committee on Cancer (8ª edición) y la estratificación de riesgo de recurrencia propuesta por la American Thyroid Association (ATA) en 2015. Según esta última, los pacientes se agrupan en tres niveles de riesgo: bajo, intermedio y alto. Esta estratificación permite orientar tanto el pronóstico como las decisiones terapéuticas más adecuadas.

El tratamiento estándar del CDT incluye tiroidectomía total o parcial, terapia hormonal sustitutiva y tratamiento con yodo radiactivo (RAI), administrado bajo estimulación de TSH. Esta estimulación puede lograrse de forma endógena, suspendiendo la levotiroxina, o de manera exógena mediante la aplicación de TSH recombinante humana (rhTSH).

En pacientes de riesgo bajo, una opción viable es la vigilancia activa. No obstante, esta estrategia implica múltiples consideraciones. Aunque la mayoría de los CDT de bajo riesgo siguen un curso indolente y tienen buen pronóstico, la decisión debe tomarse de forma conjunta con el paciente, considerando factores como el acceso a recursos sanitarios, el impacto económico y las posibles barreras emocionales. La vigilancia activa suele incluir controles ecográficos semestrales durante dos años, y luego anuales. Pueden llevarse a cabo o ser recomendable la obtención de muestras anatomopatológicas de forma de poder determinar el pronóstico con mayor precisión. Según los resultados clínicos, se toma la decisión del tratamiento a seguir o mantener la vigilancia.

Para pacientes dentro del grupo de riesgo intermedio, el manejo habitual consiste en la extirpación quirúrgica glandular, seguida de tratamiento adyuvante con RAI. Dado que este grupo es clínicamente muy diverso, las decisiones terapéuticas deben ajustarse a las características particulares de cada caso.

Por último, los pacientes clasificados de alto riesgo reciben tiroidectomía total seguida de RAI. Este tratamiento tiene como objetivo eliminar cualquier resto tiroideo y tratar posibles focos residuales de la enfermedad. Aproximadamente a los seis meses se administra una actividad trazadora de radioyodo para realizar un estudio de cuerpo entero que permita identificar restos tiroideos, recurrencia o metástasis a distancia. Si la primera administración de RAI no logra los resultados esperados, se indica una nueva administración de radioyodo con fines terapéuticos para erradicar las lesiones detectadas.

Terapia con radioyodo para CDT

Actualmente, la eficacia del tratamiento con RAI en el manejo del CDT está ampliamente comprobada. Este tratamiento ha demostrado reducir de forma significativa tanto la tasa de recurrencia como la mortalidad asociada a la enfermedad. Sin embargo, en pacientes sin metástasis a distancia ni enfermedad extensa en el cuello, no se ha observado un impacto significativo en la expectativa de vida en comparación con pacientes que no reciben RAI.

Dado que el RAI actúa de forma específica sobre el tejido tiroideo, su uso se considera altamente selectivo para tratar patologías de origen tiroideo. Además, cuando se administra siguiendo los protocolos clínicos establecidos, sus efectos secundarios suelen ser mínimos. No

obstante, en algunos casos pueden presentarse alteraciones hematológicas, como una disminución de plaquetas y glóbulos blancos en sangre periférica, alcanzando valores del 60-70% respecto a los niveles normales. Estas complicaciones se deben a la toxicidad del RF sobre la médula ósea roja, órgano que resulta limitante por su alta radiosensibilidad.

En el contexto del CDT, el tratamiento con RAI tiene dos objetivos principales: por un lado, la ablación del tejido tiroideo remanente tras la cirugía, y por otro, una función terapéutica o paliativa en casos de enfermedad avanzada, es decir, cuando existe recurrencia o metástasis derivada del tumor primario.

La **terapia ablativa** del tejido tiroideo remanente se encuentra recomendada como tratamiento complementario luego de realizarse la tiroidectomía. En la práctica clínica, los principales objetivos de la ablación con ^{131}I -NaI son destruir pequeños focos ocultos de CDT, con el fin de reducir el riesgo de recurrencia a largo plazo de la enfermedad y eliminar tejido tiroideo residual para aumentar la especificidad en la detección de un CDT persistente o recurrente. Transcurrido un tiempo prudencial de la tiroidectomía y el tratamiento con RAI, se realizan estudios de rastreo corporal al paciente con la finalidad de evaluar la eficacia del tratamiento.

La **terapia curativa o paliativa** con RAI (terapia de la enfermedad avanzada) es recomendada como tratamiento complementario tras la tiroidectomía en pacientes con CDT recurrente o metástasis a distancia. El pronóstico en estos casos dependerá en gran medida de la capacidad de las lesiones metastásicas para captar el yodo radiactivo. La mayoría de las intervenciones terapéuticas son enteramente empíricas, basadas en la experiencia clínica, ya que no existe un consenso claro sobre el momento exacto de comenzar la terapia, la cantidad de actividad a administrar, el uso de dosimetría o el momento adecuado de cesar el tratamiento. El enfoque más habitual para realizar una terapia con RAI es a través de la administración de una actividad estándar de ^{131}I -NaI. En el caso de la terapia ablativa postquirúrgica, las actividades administradas oscilan los 250 mCi, aunque esta cifra puede variar en función del criterio médico y del protocolo del centro. En el tratamiento de enfermedad avanzada con RAI, las actividades administradas suelen hallarse entre los 100 y 300 mCi. La experiencia clínica acumulada a lo largo de varios años indica que, en general, a mayor actividad de ^{131}I -NaI administrada, mayor es la eficacia en la ablación del tejido remanente, particularmente luego de la tiroidectomía. Asimismo, se ha observado que el uso de actividades más altas en la RTM se asocia con una mayor sobrevida en pacientes tratados por CDT. Sin embargo, también existen registros que sugieren que la RTM fraccionada, es decir, la administración repetida de actividades bajas de ^{131}I -NaI, podría inducir cambios en la biocinética del tumoral, lo cual reduciría progresivamente la captación de yodo en los ciclos terapéuticos sucesivos, con una consecuente pérdida de eficacia del tratamiento a medida que la terapia avanza.

Además de la actividad administrada, múltiples factores influyen en la D por el tejido tiroideo. Uno de los más relevantes es la avidéz por el yodo, que depende tanto del nivel de estimulación de TSH como del grado de diferenciación tumoral. Otros parámetros que condicionan la D incluyen la biodisponibilidad del yodo radiactivo, el tiempo de vida media efectivo del radioisótopo en

el organismo y la energía media depositada por unidad de desintegración, entre otros. Todos estos factores varían significativamente según las condiciones individuales de cada paciente.

Debido a esta amplia variabilidad entre individuos, surge la necesidad de adoptar un enfoque dosimétrico personalizado. Para reducir la incertidumbre asociada a la biodistribución individual del radioyodo, se han propuesto distintos esquemas dosimétricos, orientados a optimizar la eficacia terapéutica al tiempo que se minimizan los efectos adversos.

Enfoques dosimétricos para el tratamiento del CDT con radioyodo

El enfoque propuesto por Benua (Benua, 1962) representa uno de los primeros modelos dosimétricos aplicados al tratamiento del CDT con ^{131}I -NaI. Este método se basa en limitar la D por el órgano crítico, en este caso, la médula ósea roja, a un umbral considerado seguro. El valor establecido es de 2 Gy, ya que dosis superiores se asocian con un riesgo significativo de mielotoxicidad. El objetivo del método es administrar entonces la máxima actividad terapéutica posible sin superar este umbral, garantizando así la seguridad del paciente. La D en médula ósea se estima de forma indirecta a partir de mediciones seriadas de la actividad en sangre periférica, bajo el supuesto de que existe una correlación entre la actividad en sangre y la irradiación medular. Este enfoque está incorporado en el protocolo dosimétrico recomendado por la EANM para este tipo de RTM (Lassmann, 2008), bajo el nombre de “Método Basado en Sangre”.

Una de las principales ventajas del enfoque de Benua es su seguridad comprobada, permitiendo personalizar el tratamiento en función del riesgo hematológico individual. Sin embargo, su limitación más significativa es que no proporciona información sobre la D en las lesiones tumorales, lo que podría comprometer la eficacia si el tumor no capta adecuadamente el RF.

Un segundo esquema dosimétrico conocido es el propuesto por Maxon *et al.* (Maxon, 1983). En contraste con el método de Benua, este esquema se centra en la D por el tejido blanco, es decir, el tumor o las metástasis, lo que se da en llamar Dosimetría de Lesiones. Este enfoque utiliza imágenes y datos cuantitativos para calcular la actividad necesaria para alcanzar una dosis terapéutica efectiva en las lesiones. Este modelo plantea la administración de actividades mínimas que otorguen a los tumores dosis eficaces, calculadas a partir de datos dosimétricos previos y centrados en las estructuras blanco. Para ello, Maxon utiliza valores promedio de captación obtenidos de múltiples pacientes. Establece como referencia que los remanentes tiroideos deben recibir al menos 300 Gy, mientras que las metástasis, 80 Gy, para lograr una ablación eficaz. La principal desventaja de este método radica en que considera lesiones homogéneas y no considera la heterogeneidad tumoral que puede darse incluso dentro de un mismo paciente. Diferentes lesiones pueden presentar distinta avidéz por yodo, distribución vascular o grado de diferenciación, lo que complica la

estimación precisa de la D por cada foco tumoral bajo la suposición principal de este método. El método dosimétrico propuesto por Maxon no es de aplicación clínica en la actualidad, aunque merece revisarse, tal como se discutirá al final del capítulo.

Cálculos dosimétricos en tratamiento de CDT con ^{131}I -NaI (SOP EANM 2008)

El protocolo que se encuentra consensuado internacionalmente para la dosimetría de CDT es el método de Benua. Presentado por la EANM este método recibe el nombre de “Método basado en sangre”.

El enfoque basado en sangre se fundamenta en el modelo MIRD, en el cual la sangre se considera el órgano crítico (órgano blanco). En este modelo, la sangre es irradiada tanto por la emisión beta de ^{131}I presente en el propio compartimento sanguíneo, como por la radiación gamma emitida por el resto del cuerpo (órgano fuente). El objetivo es administrar en el paciente una actividad que no supere los 2 Gy en sangre y, además, asegurar que la actividad corporal retenida a las 48 horas no exceda los 4,4 GBq (120 mCi), o 3 GBq (80 mCi) en ausencia o presencia de metástasis pulmonares difusas ávidas por yodo, respectivamente, dado el riesgo de fibrosis pulmonar.

Este método permite individualizar el tratamiento, siendo especialmente útil para identificar pacientes en los que una actividad fija de RF podría resultar no segura. A su vez, este método permite administrar una única actividad de RF alta, evitando cambios en la biocinética tumoral relacionadas al fraccionamiento, como puede ser la disminución progresiva de captación de yodo (efecto *stunning*). Una desventaja relevante del método basado en sangre es que no proporciona información sobre la D por el tumor, limitando la posibilidad de correlacionar la dosis con la respuesta terapéutica. Además, el protocolo implica extracciones de sangre seriadas y repetidas tomas de imágenes, lo cual puede ser de gran incomodidad para los pacientes.

Por otro lado, este enfoque no es válido en pacientes con compromiso óseo extenso, ya que el depósito de ^{131}I -NaI en el hueso (irradiación beta) no se considera en los cálculos dosimétricos planteados, sino que solo contempla la contribución gamma del hueso a la dosis en el tejido sanguíneo. Esto podría subestimar la dosis efectiva en médula ósea en pacientes con esta patología.

Otra cuestión en discusión es si la administración de una actividad trazadora previa de ^{131}I -NaI puede inducir el fenómeno de *stunning*, el cual consiste en una reducción de la captación de yodo por el tejido tiroideo posterior a la actividad trazadora. Su importancia radica en que

este efecto podría comprometer la eficacia terapéutica, aunque no existe consenso si el efecto está presente aun utilizando actividades trazadoras de ^{131}I (Sundaram, 2021).

Parámetros y mediciones requeridas

Para realizar este tipo de dosimetría, se requieren mediciones de la actividad en los órganos fuente, es decir, el cuerpo entero y la sangre.

Las mediciones corporales pueden realizarse mediante cámara gamma con imágenes planares utilizando el método de las imágenes conjugadas o bien mediante mediciones con sonda tiroidea.²⁵ Estas mediciones se consideran relativas, ya que se utiliza como referencia la captación inicial de cuentas por minuto (cpm) registradas tras la administración del RF y se normaliza respecto a esta primera medición. Esto elimina la necesidad de calibraciones absolutas mediante fantasmas o factores de conversión. El tiempo de la primera adquisición debe comenzar dentro de los 10 minutos post administración, si la vía es endovenosa, o 2 horas si la vía es oral. Las cpm mediadas a este tiempo inicial corresponderán al 100% de la actividad administrada. Las cpm de las imágenes adquiridas a tiempos sucesivos posteriores referirán a la medida inicial de referencia.

Se considera que la D en sangre, al tratarse del órgano blanco, es aproximadamente igual al producto entre la actividad acumulada en sangre y el factor S de autorradiación β^- (sangre a sangre), más la contribución del cuerpo entero, representada por la actividad corporal total multiplicada por el factor S correspondiente a la radiación y desde el cuerpo entero hacia la sangre:

$$D_{sg} = \tilde{A}_{sg} \cdot S(sg \leftarrow sg) + \tilde{A}_{cp} \cdot S(sg \leftarrow cp)$$

Donde:

D_{sg} representa la D total en sangre (en Gy), $\tilde{A}_{sg}$ la actividad total acumulada en sangre (en MBq·h), $S(sg \leftarrow sg)$ el factor S para autoirradiación β^- desde la sangre, $\tilde{A}_{ce}$ la actividad total acumulada en cuerpo entero (en MBq·h) y $S(sg \leftarrow cp)$ el factor S para irradiación y desde el cuerpo al volumen sanguíneo.

Para estimar la D en sangre, se requieren mediciones seriadas en base a extracciones a ciertos intervalos de tiempo. Según las recomendaciones del *Standard Operating Procedure*

²⁵ La actividad en cuerpo entero se puede medir:

Con cámara gamma de doble cabezal, colimadores de altas energías, cristales de al menos, 1,59 cm de espesor. Con el paciente sobre la camilla, con la mínima distancia posible a los detectores.

Con Sonda: este método implica cuantificar la actividad sin realizar imágenes. La sonda, con un cristal de centelleo de al menos 3 x 3 pulgadas. Paciente al menos a dos metros de la sonda, de pie o en posición decúbito ventral (tendido boca abajo).

(SOP) de la EANM (Lassmann, 2008), para realizar una dosimetría basada en sangre en pacientes con CDT, se sugiere la administración de una actividad trazadora de ^{131}I -NaI no superior a 2 mCi. Las muestras sanguíneas deben obtenerse del brazo contralateral al utilizado para la administración del RF (en caso de que la administración sea intravenosa), con una primera extracción realizada a los 10 minutos o a las 2 horas posteriores a la administración del ^{131}I -NaI, dependiendo de si esta fue intravenosa u oral. La sangre recolectada se coloca en tubos heparinizados y se mide la actividad en un contador gamma de pozo. Las cuentas por minuto por mililitro (cpm/ml) deben corregirse por el fondo radiactivo para obtener una estimación precisa de la actividad real²⁶. El paciente debe orinar antes de continuar con las mediciones, para reducir la interferencia de la actividad retenida en vejiga. El espaciamiento de medidas de actividad sugerido luego de las imágenes planares o con sonda tiroidea y extracción sanguínea iniciales, son a las 6, 24 y 96 horas post-administración. Para capturar adecuadamente las fases lentas de la curva tiempo-actividad —y evitar una subestimación de la dosis total absorbida— es fundamental realizar una última medición sanguínea a las 144 hs posteriores a la administración. La medida en cuerpo entero a los 6 días se omite ya que presenta mucho error debido a la baja actividad presente en el mismo.

Es importante notar que cada medida requiere realizar una extracción de sangre del paciente y la obtención de imágenes de éste, lo que supone una carga logística, clínica y, hasta a veces, difícil de llevar para el paciente. No obstante, este protocolo permite estimar con precisión la curva tiempo-actividad, esencial para calcular la D por la médula ósea y asegurar la seguridad del tratamiento con ^{131}I -NaI.

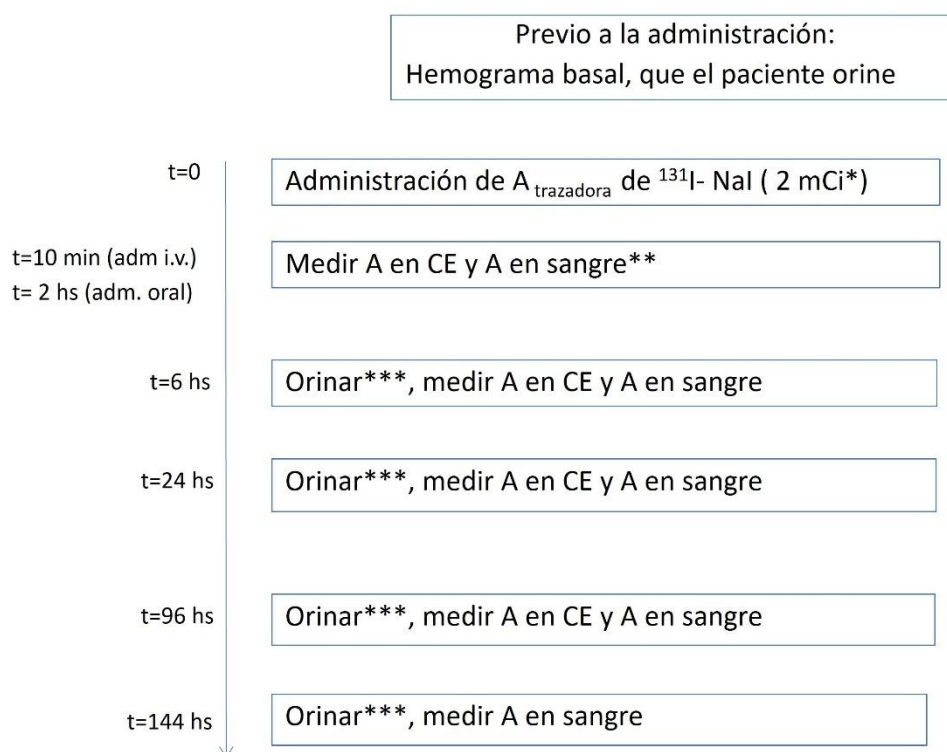
En la Fig. 9.1 se esquematiza el protocolo de trabajo donde se sintetizan los pasos descritos en el texto. Notar que:

* 2 mCi es la A trazadora máxima, para evitar el atontamiento del tejido tiroideo

**Es necesaria una cuantificación basal con 100% de A administrada.

*** La micción es obligatoria antes de las mediciones e incluso se debe asegurar que el paciente defeque 1 o 2 veces por día para evitar artefactos debido a ^{131}I retenido en el intestino delgado y colon.

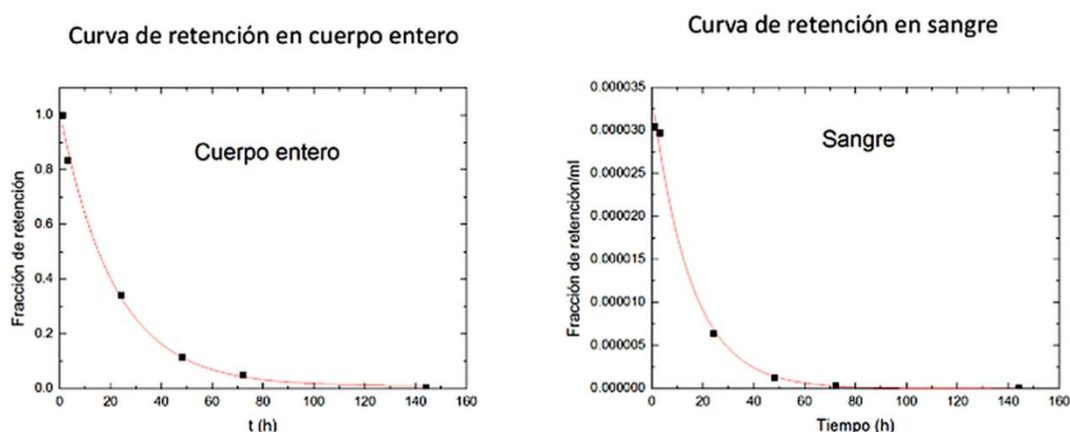
²⁶ El contador gamma arroja el valor de cpm de la muestra de sangre y, para llevar la medición en *de un estándar de ^{131}I de actividad conocida.

Figura 9.1. Protocolo de trabajo del SOP de la EANM (Lassmann, 2008).

En cuanto al cuerpo entero, su contribución representa aproximadamente entre un 20 y 25% de la D en sangre. Sin embargo, las mediciones a tiempos prolongados presentan menor exactitud, ya que la actividad remanente en el cuerpo disminuye considerablemente, como se describió previamente. Por otro lado, la actividad en sangre constituye la principal fuente de irradiación beta para la propia sangre, aportando cerca del 80% de la D.

A partir de los datos obtenidos experimentalmente en el paciente, se generan las curvas de retención de actividad en cuerpo entero y en sangre. En el caso del cuerpo entero, las coordenadas de la curva representan la fracción de actividad retenida respecto a la actividad inicialmente administrada.

Los puntos experimentales obtenidos se ajustan mediante funciones monoexponenciales o biexponenciales, dependiendo de la cinética observada en cada paciente (Fig. 9.2). En general, la mayor parte de la actividad administrada de ^{131}I - NaI se elimina con una vida media efectiva aproximada de 12 horas. Sin embargo, pequeñas fracciones pueden permanecer en tejidos con alta capacidad de retención de yodo, como metástasis bien diferenciadas, o remanentes tiroideos funcionales.

Figura 9.2. Curvas TAC para el Método dosimétrico basado en la Sangre

Una vez ajustada la curva, se puede integrar la función tiempo-actividad para obtener el valor del TIAC (Tiempo Integral de la Actividad por unidad de actividad administrada), expresado en horas.

$$TIAC = \frac{\tilde{A}}{A_{adm}} = \frac{A_1}{\lambda_1} + \frac{A_2}{\lambda_2}$$

De esta forma, al integrar la curva de ajuste en cuerpo entero se puede obtener τ_{CE} y de la curva de ajuste en sangre se obtiene equivalentemente τ_{mldesg} . Y de esta forma se procede al cálculo de la D en sangre por unidad de actividad administrada, según la ecuación:

TIAC_{sangre}

↓

TIAC_{cuerpo entero}

↓

$$\frac{D_{sg}}{A_0} = 108\tau_{mldesg} + \frac{0,0188}{(wt)^{2/3}}\tau_{CE}.$$

Donde:

D_{sg} representa la D media en sangre, A_0 la actividad administrada, τ_{mldesg} el tiempo de residencia en sangre, expresado en horas, wt el peso del paciente, en kg, y τ_{CE} el tiempo de residencia del cuerpo entero, en horas.

Actualmente, estos cálculos se realizan de manera automatizada mediante softwares especializados en dosimetría, lo que permite una evaluación más precisa y eficiente.

De esta manera, el método basado en sangre permite estimar la D en sangre por unidad de actividad administrada (D_{sg}/A_0) antes del tratamiento. Con este valor, es posible calcular la actividad terapéutica óptima A_0 , de forma tal que la dosis en sangre no supere el umbral de 2 Gy, considerado como el límite de seguridad para evitar toxicidad hematológica.

Este procedimiento permite, por tanto, determinar la máxima actividad que puede administrarse de manera segura a cada paciente, personalizando la terapia según su fisiología y cinética individual del RF, y minimizando el riesgo de daño a la médula ósea roja.

Numerosos estudios respaldan la utilidad del enfoque dosimétrico en el tratamiento del CDT. Entre los hallazgos más destacados se observa un aumento significativo en la eficacia terapéutica en pacientes con enfermedad localmente avanzada tratados con dosimetría individualizada: una respuesta completa del 35,7% frente al 3,3% en aquellos tratados con dosis estándar (Klubo-Gwiezdinska, 2011).

Asimismo, se ha documentado una correlación directa entre la D en sangre y la ablación tumoral, estableciendo un umbral de dosis de 350 mGy (Verbug, 2011).

Enfoques y posibilidades que surgen con los nuevos equipos

La dificultad de verificar aumento de eficacia en el tratamiento del CDT

Como se comentaba en la introducción del libro, la Dosimetría Interna trae aparejada la necesidad de aunar las modalidades diagnóstica y terapéutica de la MN. De las imágenes gammagráficas se pretenden ahora datos cuantitativos precisos, y los nuevos equipos son cada vez más aptos para brindarlos. La modalidad terapéutica de la MN debe adaptarse a las nuevas propuestas de abordaje dosimétrico, y a realizar cálculos de relativa complejidad que se traducirán en una RTM más eficaz. En nuestra región, cada vez son más los centros de MN que incorporan nuevos equipos duales, y esto abre un panorama alentador.

En el CDT hay ciertas consideraciones que deben tenerse en cuenta al proyectar realizar Dosimetría Interna empleando el ^{131}I -NaI como RF. El carácter indolente en la evolución de estos tumores, particularmente la variedad más común (Carcinoma Papilar) le asigna un muy buen pronóstico a este tipo de cánceres; por supuesto cada caso cambia según el grado de extensión o diseminación al momento de ser detectado, pero sin duda se encuentran entre los cánceres de mejores índices de sobrevida.

Se menciona al comienzo de este capítulo que, en las últimas décadas, hay un marcado incremento de la tasa de detección del CDT a nivel mundial. Es interesante observar que el índice de aparición de carcinoma de tiroides en autopsias de personas que fallecen por otra

causa siempre ha sido muy alto. Dar un porcentaje puede ser engañoso pues habría que separar, por género, edad y métodos empleados en la necropsia. Pero sin duda es un índice muy alto; más aún si se considera que el CDT representa solo un 1 a 2% de los diagnósticos oncológicos. Pero esa tasa de detección mundial va en aumento, entre otras cosas por el formidable avance de los métodos de diagnóstico por imágenes (especialmente el ultrasonido). Se acaba encontrando un cáncer de tiroides en pacientes que consultan por otra razón y en los que no se sospecharía su existencia. Estas observaciones, simplemente intentan abonar la idea del buen pronóstico que en general tiene esta patología. Por supuesto esto es algo positivo. Pero también entraña ciertos inconvenientes cuando se piensa cambiar el paradigma en la forma de tratar la enfermedad.

En patologías oncológicas, una forma de aceptar y adoptar una modificación en las formas de encarar un tratamiento es demostrar que el cambio implica una mejora en la tasa de sobrevida. Por ejemplo, determinada patología neoplásica, con determinado esquema de tratamiento tiene una sobrevida de 2 años, pero con una nueva propuesta terapéutica esa sobrevida se eleva a 4 años. Semejante cambio en la tasa de supervivencia es un fundamento sólido para incorporar el nuevo esquema al arsenal terapéutico. Pero evaluar eso no es muy viable en el CDT. Un paciente con CDT puede tener una sobrevida de décadas, aún con complicaciones. Es irrealizable un ensayo clásico en base a la mejora en la sobrevida, que compare el actual pronóstico del cáncer de tiroides con la mejora que deriva de la incorporación de la Dosimetría Interna a las RTM. Decimos y estamos convencidos de que el cálculo dosimétrico hace posible una RTM más eficaz; pero la propuesta no puede pretender ser fundamentada mostrando la mejora en los índices de supervivencia; por lo menos no en un corto plazo.

La RTM con ^{131}I - NaI en cáncer de tiroides comenzó a mediados del siglo XX. No es casual que los trabajos que arrojaron datos contundentes y que permitieron sacar conclusiones de las mejores formas de tratamiento, o las mejores propuestas, fueron apareciendo cada 10 o 20 años. No es que en el intermedio no hubiera producción científica. Pero solo se trataba de corroboraciones o refutaciones de lo que iba apareciendo cada ese tiempo. Y es que se requieren muchos años para poder observar cambios en la sobrevida de esta enfermedad. Repasaremos estos trabajos que cimentaron la forma en que hoy se trabaja y trataremos de moldear la forma en que podemos formar parte de las nuevas propuestas de RTM en esta enfermedad.

El valor de la dosimetría en el tratamiento del CDT con radioyodo

El primer empleo terapéutico del radioyodo data de 1941. En los años posteriores se fue extendiendo el uso terapéutico del ^{131}I - NaI. Las actividades que se administraban fueron muy variables y fluctuaban en general entre 30 y 100 mCi. Dependían más de normas regulatorias de

cada lugar que de un criterio fundamentado en la experiencia. Lo más frecuente era administrarlo a pacientes post tiroidectomía total. Debemos entender esto en el contexto de la época. Habitualmente se operaban tumores ya palpables, no eran detectados antes, pues los métodos de diagnóstico por imágenes aún no se habían desarrollado. Esto hacía más imperativo intentar quitar todo resto tiroideo, pues era conocido que muchos de estos tumores podían ser multifocales. De allí que la administración del radioyodo post cirugía era imperativa pues influiría decisivamente en la evolución.

En el año 1981 se presenta un trabajo de Mazzaferri (Mazzaferri, 1981), en que realiza un análisis exhaustivo de los 10 años previos a la publicación, pero acumula las experiencias y el panorama de los primeros 40 años de RTM con radioyodo. Sus observaciones son muy valiosas. Pero si tuviéramos que sintetizar lo más contundente es su observación comprobada de que el pronóstico a largo plazo era el mismo si se conseguía la eliminación total del remanente tiroideo, independientemente de si se conseguía administrando 30 ó 100 mCi de ^{131}I - Nal.

Once años después en 1992, se presenta un trabajo de Maxon en el Journal of Nuclear Medicine (Maxon, 1992). Y hace un aporte fundamental a la dosimetría con radioyodo. En un seguimiento exhaustivo de 85 pacientes, comprueba que la destrucción del remanente era evidente cuando se depositaban en el mismo una dosis 300 Gy. No importaba qué actividad se administrara, fueran 30 ó 100 mCi, sino que esa actividad fuera capaz de depositar 300 Gy en el remanente.

Si miramos los dos aportes, el de Mazzaferri y el de Maxon, estamos frente a los pilares de la Dosimetría en tratamiento con ^{131}I - Nal del CDT. Podría pensarse que luego de semejantes observaciones y muy bien fundamentadas, la idea sería administrar la actividad necesaria para que en el remanente se depositaran 300 Gy, y el valor de esa actividad debería ser deducido de algún cálculo dosimétrico. Pero no fue así. Se continuó administrando actividades muy variables, según diferentes criterios. Desde grupos de trabajo que privilegiaban un enfoque más clínico administrando mínimas actividades o aumentarlas en función de la extensión inicial de la enfermedad, hasta Servicios que adherían a conceptos provenientes de la Radioterapia Externa y administraban la máxima actividad posible mientras no se dañaran órganos sensibles (en este caso la médula roja).

Esta falta de reconocimiento a la necesidad y beneficios que se obtendrían realizando cálculos dosimétricos a los pacientes, después de aquellos sólidos pilares fundacionales que brindaron Mazzaferri y Maxon, tiene varias causas.

Una es la ya comentada naturaleza indolente y poco agresiva de la patología; es muy difícil proponerse trabajos prospectivos, y lo retrospectivos tardan años en acumular datos de mejoras confirmadas con tal o cual postura terapéutica. Se comprobó que cuando se administraban 300 Gy se destruía el remanente, pero no que con 200 Gy no se hubiera también erradicado. Es decir, los trabajos retrospectivos no permiten ciertas discriminaciones. Y en la experiencia de algunos grupos, la actividad fija, por ejemplo, de 150 mCi era satisfactoriamente efectiva en la

mayoría de sus pacientes, y no juzgaban necesario complicarse y complicar la comodidad del paciente averiguando a cuantos Gy depositados equivalían.

La otra causa para desestimar la dosimetría deriva de que no es tan estrictamente cierto que se cuenta con una experiencia de más de 80 años en el tratamiento del CDT con radioyodo. Es real que se utiliza ^{131}I -NaI desde hace más de ocho décadas, pero la enfermedad no es exactamente la misma. Para ser más claros, antes se trataban enfermedades relativamente avanzadas; los pacientes debutaban con un nódulo de tamaño palpable, con tumores que quizá ya eran multifocales y que no era improbable que tuvieran metástasis en los ganglios regionales. Hoy en día la mayoría de los pacientes son diagnosticados por un hallazgo ecográfico, formaciones milimétricas cuya naturaleza oncológica se confirma por una punción con aguja fina. El mismo estudio de ultrasonido que lo diagnostica, no encuentra otra formación sospechosa, y es muy improbable que un cáncer de tan pequeñas dimensiones haya generado metástasis o múltiples focos. Con lo expuesto en este párrafo, simplemente se intenta dejar planteado que, ante tantas variaciones, hay casos de cáncer de tiroides que en algunos contextos ni siquiera consideren el radioyodo como la opción imperativa tras la cirugía.

Durante las décadas posteriores a las comunicaciones de Mazzaferri y Maxon, los trabajos presentados sobre el tema, reafirmaron los hallazgos ya presentados. Solo por dar un ejemplo, en año 2000, un trabajo de Suhail en *Clinical Endocrinology* (Doi, 2000), muestra que con 100 mCi se consigue erradicar aproximadamente el 75% de los remanentes, mientras que con 30 mCi solo se logra en la mitad. Analiza más de 2500 pacientes, que no es poco. Y encuentra que en un tercio de las tiroides extirpadas el tumor era multifocal. O sea que nada garantizaba que en un pequeño remanente no hubiera un foco del carcinoma y, por lo tanto, la ablación total del remanente era imperativa. Es sin duda una observación muy válida, pero debe tenerse en cuenta que pasaron más de 25 años de su comunicación.

¿Y dónde estamos hoy? ¿Qué podríamos proponernos hacer para iniciarnos en Dosimetría Interna con radioyodo en CDT?

En lo estrictamente dosimétrico, tenemos los enfoques de Benua y de Maxon descriptos más arriba, que perduran y siguen siendo válidos; si bien uno es más próximo al criterio de administrar la máxima actividad tolerada, y el otro propone un criterio orientado a la dosimetría de lesiones.

Por otro lado, y concluyendo con el escueto recorrido bibliográfico, merece revisarse un consenso relativamente reciente, de 2022, presentado por Pacini en el *European Thyroid Journal* (Pacini, 2022). Es un consenso más de índole clínica que dosimétrica, pero concierne a estas líneas porque directamente se pregunta cuándo sería necesario indicar una RTM en el cáncer de tiroides. Dado que los planteos tienen en cuenta las posibilidades de detección temprana de la enfermedad, contempla posibilidades de seguimiento y actitudes menos agresivas. Podríamos resumir que su propuesta va de la tiroidectomía parcial en aquellos pacientes con focos milimétricos, pasando por la administración de actividades que garanticen que el remanente sea erradicado, y eventualmente más actividad en la enfermedad diseminada. Es un trabajo interesante

por venir del ámbito netamente clínico-endocrinológico y, si bien se plantea que quizá en determinados casos el radioyodo podría evitarse, aboga por que lo que se administre implique una decisión guiada por un cálculo dosimétrico.

Perspectivas de cálculo dosimétrico en RTM con ^{131}I - NaI en CDT

En las líneas que siguen proponemos un recorrido posible para iniciarnos en el cálculo dosimétrico con ^{131}I - NaI en CDT. Nos referimos a pacientes que sean derivados al Servicio de MN con que estamos vinculados para una radioterapia adyuvante con radioyodo. O sea, cuando el objetivo es destruir un remanente tiroideo o eventualmente actuar sobre una enfermedad avanzada. No tenemos en cuenta los casos en que se considera que merecen una actitud de seguimiento, no porque tomemos una postura al respecto, sino porque esos pacientes no estarán recurriendo a la MN terapéutica y no trataremos con ellos.

La propuesta es realizar el cálculo dosimétrico, aunque al comienzo el resultado no implique ninguna decisión. Así dicho podría parecer un trabajo inútil. Pero, al contrario, es la manera de comenzar a pulir un protocolo y acumular experiencia sin la presión de tener que tomar una decisión. Quizá el Servicio viene administrando actividades fijas con determinado criterio y puede continuar así. Pero eso no impide que abordemos en esos pacientes un cálculo dosimétrico, y que lleguemos a la conclusión de qué actividad habría que administrar para conseguir determinada dosis en la lesión o el remanente. Podremos compararla con la actividad administrada, ver si el valor sugerido por nuestro cálculo es significativamente diferente y, quizá hasta en la evolución del paciente, verificar si nuestro cálculo podría haber implicado algún beneficio para éste. Ya sea porque nuestro cálculo sugería dar más actividad y resultó que el paciente debe recibir una nueva administración de actividad, que, quizá no hubiera sido requerida. O, al contrario, ver que la actividad fija fue eficaz, aunque difería de la que proponía nuestro protocolo dosimétrico.

¿Y a qué protocolo debemos adherir? ¿Qué sistemática de las propuestas en estos capítulos es la mejor?

No tenemos una respuesta para eso. Debemos adherir a la sistemática que esté al alcance de las posibilidades de nuestro equipo. Si solo contamos con una cámara gamma, el método de las imágenes conjugadas pone a nuestro alcance una herramienta en la que vale la pena que intentemos acumular experiencia. Si nuestro Servicio tiene un SPECT, pero no puede corregir por atenuación los cortes tomográficos, es probablemente más seguro que sigamos prefiriendo el método de las imágenes conjugadas. Si el lugar de trabajo cuenta con un equipo dual que permita adquirir tanto un SPECT como realizar una TC, sin duda estamos en las mejores condiciones para adentrarnos en el cálculo dosimétrico basado en imágenes del paciente. A lo largo del libro ha sido descripto y también se insistió en que hay software

gratuito y muy comprobado para encarar esos procedimientos, como 3D Slicer y sus “extensiones” OpenDose y TotalSegmentator. Y debemos recordar que antes de comenzar con cualquiera de los métodos debemos corroborar que nuestro equipo es capaz de cuantificar, y para eso las Simulaciones con Simind nos serán indispensables.

Bien, nos decidimos a comenzar a hacer Dosimetría Interna con nuestros pacientes. ¿Qué Dosis queremos que se deposite en una lesión? Simplemente como una sugerencia para empezar, hasta que los nuevos aportes de Consensos y SOP sugieran y fundamenten algo distinto, podríamos calcular cuál es la actividad necesaria para que en un remanente tiroideo se depositen 300 Gy. Si no disponemos de una herramienta en nuestro equipo, (solo los equipos muy nuevos las incorporan) podemos trabajar con IDAC, con el modelo de las esferas que se describe en el capítulo 7. ¿Y si se tratara de metástasis? En general se acepta que deberíamos calcular la actividad para que en la metástasis se depositen no menos de 80 Gy. Y para esto también podemos usar el modelo de esferas de IDAC. Y dado que estamos todavía trabajando en un terreno seguro, sin tomar decisiones y acumulando experiencia, también podemos usar *OpenDose* en el entorno de *Slicer* para realizar cálculos de la complejidad que queramos abordar. Desde el simple depósito local de energía, hasta el cálculo de una dosimetría total basada en Montecarlo. Si bien estos cálculos pueden ya superar las posibilidades de una computadora personal, cada vez es más factible de encararlos y sin duda terminaremos recurriendo a ellos si avanzamos con la Dosimetría.

Obsérvese que, de alguna manera estas sugerencias se apoyan en el enfoque de Maxon. En general, las actividades con las que estaríamos trabajando (lo decimos en potencial porque se supone que al principio nuestros cálculos no implicarán decisiones terapéuticas) se mueven en un rango que no tiene trascendencia en lo que a la exposición de la médula se refiere. Pero en enfermedades diseminadas, en las que el radioyodo sería beneficioso, el cálculo puede arrojar valores muy altos de actividad. En ese caso, debemos animarnos a seguir el enfoque de Benua y realizar la Dosimetría en Sangre.

En resumen, sugerimos que opten por un método, el que esté a su alcance, el que la dinámica del Servicio tolere, y comiencen a efectuar cálculos dosimétricos, al principio sin compromiso, acumulando experiencia, adaptando el protocolo a lo que van viendo como posible, profundizando en los fundamentos del método que hayan elegido, y, en lo posible comparando evolutivamente los resultados teóricos y prácticos. También es de ayuda compartir experiencias con otros grupos que se inician. Hay varias redes dosimétricas de intercambio y aprendizaje, como la red PENSADO (Proyecto Enlace de Saberes y Acciones en Dosimetría Interna) impulsada por los autores de este libro, que reúne a más de 30 profesionales de Latinoamérica y Caribe que se desempeñan en el área de la dosimetría interna (para más información contactar a redpensado@gmail.com).

El aporte de SIMIND MC a la dosimetría en CDT

Como se ha mencionado, SIMIND MC es un software basado en simulaciones Montecarlo, desarrollado específicamente para modelar la interacción de partículas, como fotones y electrones, con detectores y materiales empleados en sistemas de imagen médica, como la cámara gamma y el SPECT.

SIMIND MC permite recrear con alta precisión el proceso de detección de radiación, generando datos confiables en diversos escenarios clínicos. Entre sus principales ventajas se encuentra la posibilidad de seleccionar radionúclidos específicos y definir su distribución en distintos fantasmas. Utilizando modelos de biodistribución del ^{131}I -NaI y trabajando con un fantoma Zubal (disponible en la biblioteca de SIMIND MC), o incluso con un fantoma personalizado, obtenido con *3D Slicer*, es posible simular la actividad radiotrazadora administrada, generar imágenes planares y aplicar el método de imágenes conjugadas. El aporte de Simind a la dosimetría es corroborar la capacidad de cuantificar del equipo con que trabajaremos y, por ende, su aptitud para el cálculo dosimétrico (Vitaller, 2025).

Referencias

- Benua, R. S., Leeper, R. D. (1962). A method and rationale for treating metastatic thyroid carcinoma with the largest safe dose of I-131. *J Nucl Med.* 3(1):1–15
- Doi, S. A., & Woodhouse, N. J. (2000). Ablation of the thyroid remnant and 131I dose in differentiated thyroid cancer. *Clinical endocrinology*, 52(6), 765-773.
- Klubo-Gwiedzinska, J., Van Nostrand, D., Atkins, F., Burman, K., Jonklaas, J., Mete, M., & Wartofsky, L. (2011). Efficacy of dosimetric versus empiric prescribed activity of 131I for therapy of differentiated thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(10), 3217-3225.
- Lassmann, M., Hänscheid, H., Chiesa, C., Hindorf, C., Flux, G., & Luster, M. (2008). EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 35, 1405-1412.
- Lloyd, R. V., Osamura, R. Y., Klöppel, G., & Rosai, J. (2017) WHO classification of tumours of endocrine organs. IARC.
- Maxon, H. R., Thomas, S. R., Hertzberg, V. S., Kereiakes, J. G., Chen, I. W., Sperling, M. I., & Saenger, E. L. (1983). Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *New England Journal of Medicine*, 309(16), 937-941.

- Maxon 3rd, H. R., Englaro, E. E., Thomas, S. R., Hertzberg, V. S., Hinnefeld, J. D., Chen, L. S., ... & Aden, M. D. (1992). Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer--a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 33(6), 1132-1136.
- Mazzaferri, E. L., & Young, R. L. (1981). Papillary thyroid carcinoma: A 10 year foliow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *The American journal of medicine*, 70(3), 511-518.
- Pacini, F., Fuhrer, D., Elisei, R., Handkiewicz-Junak, D., Leboulleux, S., Luster, M., ... & Smit, J. W. (2022). 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer?. *European Thyroid Journal*, 11(1).
- Saha, G. B (2017). *Fundamentals of nuclear pharmacy*. New York: Springer Cham.
- Sundaram, P. S., & Padma, S. (2021). Thyroid Stunning--A Myth Or A Reality & Does It Adversely Affect The Treatment Outcome In Differentiated Thyroid Cancers?.
- Verburg, F. A., Stokkel, M. P., Düren, C., Verkooijen, R. B., Mäder, U., van Isselt, J. W., ... & Luster, M. (2010). No survival difference after successful 131 I ablation between patients with initially low-risk and high-risk differentiated thyroid cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 37, 276-283.
- Verburg, F. A., Lassmann, M., Mäder, U., Luster, M., Reiners, C., & Hänscheid, H. (2011). The absorbed dose to the blood is a better predictor of ablation success than the administered 131 I activity in thyroid cancer patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 38, 673-680.
- Vitaller, M. J., Illanes, L. H., & Chain, C. Y. (2025). *Evaluación de métodos de cuantificación de actividad de ¹³¹I a partir de imágenes bidimensionales: Análisis comparativo utilizando SIMIND MC* (Doctoral dissertation, Universidad Nacional de La Plata).

Autores

Coordinadores

Chain, Cecilia Yamil

Bioquímica y Doctora de Facultad de Ciencias Exactas, área Ciencias Biológicas (FCE, UNLP). Profesora Adjunta de Técnicas en Radioanálisis y Dosimetría Interna de Radiofármacos (FCE, UNLP). Investigadora Adjunta del CONICET. Docente del Curso de Posgrado en Dosimetría Interna de Radiofármacos (FCE, UNLP, 2022–2025). Directora/Codirectora de tres tesis de grado (2021, 2022, 2025), y una tesis de Maestría (2025) en el área de Dosimetría Interna y Simulaciones Computacionales. Autora de los Libros de Cátedra “Radiofármacos en Medicina Nuclear” (EDULP, 2015) y “Simulaciones computacionales en Medicina Nuclear” (EDULP, 2022). Coautora de los trabajos “The effect of acquisition parameters in brain SPECT imaging: a SIMIND Monte Carlo study” (Anales AFA, 2023) y “Computational model of a gamma camera as simulator of clinical images” (Anales AFA, en prensa).

Illanes, Luis Héctor

Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA). Especialista en Medicina Nuclear, Endocrinología e Isótopos Radiactivos. Profesor Extraordinario Consulto (FCE- UNLP). Ex miembro del Consejo Asesor de Aplicaciones de Radioisótopos de la ARN (2010–2015). Docente del Curso Dosimetría Interna de Radiofármacos (FCE, UNLP, 2022–2025). Director/Co-director de tres tesis de grado y una tesis de Maestría en el área de Dosimetría Interna y Simulaciones Computacionales (2021- 2025). Autor de los Libros de Cátedra “Radiofármacos en Medicina Nuclear” y “Simulaciones computacionales en Medicina Nuclear”. Coautor de los trabajos “The effect of acquisition parameters in brain SPECT imaging: a SIMIND Monte Carlo study” y “Computational model of a gamma camera as simulator of clinical images”.

Autoras

Calandrón, Venecia Magalí

Estudiante de la Licenciatura en Física Médica (FCE- UNLP), desarrollando su Tesis de Grado “Modelo computacional de una cámara gama como simulador de imágenes cuantitativas de ¹³¹I

para aplicación en dosimetría interna en tratamientos de hipertiroidismo”. Docente de la carrera de Física Médica y del Curso de Posgrado “Dosimetría Interna de Radiofármacos” (FCE- UNLP). Becaria de formación en el Laboratorio de Dosimetría y Protección Radiológica (2022-2024). Autora de los trabajos “Evaluación de las potenciales fuentes de error en la dosimetría de tratamientos de hipertiroidismo con ^{131}I - NaI: una aproximación mediante simulaciones computacionales” (ALASBIMN-2023) “Dosimetría interna en tratamiento de hipertiroidismo con ^{131}I -NaI: evaluación de la actividad cuantificada mediante simulaciones computacionales” y “Radioterapia metabólica en Argentina: resultado de una encuesta 2021” (SAFIM-2024).

Vitaller, María Julia

Licenciada en Física Médica (FCE- UNLP), con Tesis de Grado “Evaluación de métodos de cuantificación de actividad de ^{131}I a partir de imágenes bidimensionales: Análisis comparativo utilizando SIMIND MC”. Docente de las carreras de Física Médica y Física (FCE- UNLP). Becaria doctoral de la UNLP con plan de trabajo “Precisión de la dosimetría específica en el tratamiento con radioyodo de pacientes con CDT: un estudio de MC”. Integrante del Laboratorio de Dosimetría y Protección Radiológica (2025). Autora de los trabajos “Empleo de Simulaciones Computacionales para la optimización de los cálculos dosimétricos en el tratamiento del CDT con ^{131}I -NaI” (ALASBIMN 2023), “Cálculo de Actividad Utilizando Simulaciones Computacionales en el Tratamiento de CDT con ^{131}I -NaI” (ITBA 2024) y “Cuantificación de Actividad a Partir de Imágenes Planares de ^{131}I : Un Estudio SIMIND MC” (SAFIM 2024).

Calandrón, Venecia Magalí

Dosimetría interna en Medicina Nuclear : estado del arte y perspectivas de aplicación del modelado computacional / Venecia Magalí Calandrón ; Cecilia Yamil Chain ; Luis Héctor Illanes ; Coordinación general de Cecilia Yamil Chain ; Luis Héctor Illanes. - 1a ed. - La Plata : Universidad Nacional de La Plata ; La Plata : EDULP, 2026.

Libro digital, PDF - (Libros de cátedra)

Archivo Digital: descarga

ISBN 978-950-34-2758-3

1. Medicina Nuclear. I. Chain, Cecilia Yamil II. Illanes, Luis Héctor III. Chain, Cecilia Yamil, coord. IV. Illanes, Luis Héctor, coord. V. Título.
CDD 610

Diseño de tapa: Dirección de Comunicación Visual de la UNLP

Universidad Nacional de La Plata – Editorial de la Universidad de La Plata
48 N.º 551-599 / La Plata B1900AMX / Buenos Aires, Argentina
+54 221 644 7150
edulp.editorial@gmail.com
www.editorial.unlp.edu.ar

Edulp integra la Red de Editoriales Universitarias Nacionales (REUN)

Primera edición, 2026
ISBN 978-950-34-2758-3
© 2026 - Edulp

e
exactas


EDITORIAL DE LA UNLP



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA