



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

---

---

UNIDAD IZTAPALAPA  
DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

ANÁLISIS DE TEXTURA E INTENSIDAD DE IMÁGENES  
PET/CT DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON  
TRASTORNOS DE MOVIMIENTO

T E S I S

Para obtener el grado de:

Maestra en Ciencias (Ingeniería Biomédica)

PRESENTA:

Lic. Ana Montserrat Alarid Gutiérrez

Asesores: Dr. Arturo Avendaño Estrada

Dr. Juan Azorin Nieto

Jurado:

Presidente: Dr. Arturo Avendaño Estrada

Secretario: Dr. Alejandro Guzmán de León

Vocal: Dra. Mercedes Jatziri Gaitán González

Iztapalapa, Ciudad de México, 12 de Enero de 2024

A Francisco Arturo mi mejor amigo, mi persona favorita, mi motivación y mi adoración.

## **Agradecimientos**

Primero quisiera agradecer a la Universidad Autónoma Metropolitana institución en donde tuve el honor de formarme.

Agradezco a CONACYT por otorgarme una beca que me permitió realizar la maestría.

La realización de este proyecto no hubiera sido posible sin la colaboración del Dr. Martínez Hernández a quien me gustaría agradecerle por todas sus aportaciones al proyecto. También quisiera agradecerle a la Dra. Kerik Rotenberg y al Dr. Cardeña por permitirme hacer uso de sus recursos y por sus valiosos comentarios y observaciones.

Quisiera agradecer a la Dra. Refugio posadas, al Dr. Peña Castillo y a la Dra. Castañeda-Villa por todo el apoyo y cariño que me brindaron como coordinadores del posgrado en ingeniería biomédica.

Me siento una persona muy afortunada de haber tomado clases con profesoras y profesores tan maravillosos en particular, me gustaría agradecerle al Dr. Gonzáles Camarena por compartirme su pasión por la fisiología y por todo el apoyo que me brindó cuando fue mi tutor.

Todxs lxs compañerxs con quienes tuve la oportunidad de convivir durante la maestría engrandecieron mi experiencia, particularmente la Ingeniera Guerrero Chimal, una de las personas más bellas, interesantes y divertidas que he tenido el gusto de conocer y la mejor compañera y amiga con quien puede haber compartido esta etapa.

También, le doy gracias a la Dra. Gaitán Gonzales por sus interesantes comentarios y al Dr. Guzmán de León por su paciencia, entusiasmo, motivación y por sus valiosas observaciones.

Quiero agradecerle al Dr. Azorin Nieto por su constante apoyo y motivación desde que inicié la maestría.

Finalmente, me gustaría expresar mi agradecimiento a mi asesor, el Dr. Avendaño Estrada por haber sido mi guía, por haberme propuesto varios proyectos de investigación hasta a encontrar uno que me entusiasmara, por haberse dado el tiempo de escuchar todas mis dudas, ideas e inquietudes y responder a cada una de ellas con infinita paciencia.

## -Índice-

Resumen	5
Abstarct	6
Glosario	7
Introducción	8
Parkinsonismos	8
Escalas de evaluación para trastornos de movimiento	11
Capítulo I: Marco teórico	13
• I.I Tomografía por emisión de positrones	13
• I.II Radiofármacos	14
• I.III Cuantificación de imágenes PET/CT	16
• I.IV Variables radiómicas	20
Capítulo II	34
Justificación	34
Hipótesis	34
Objetivos	34
Capítulo III: Metodología	36
Capítulo IV: Resultados	42
Capítulo V: Discusión	55
Capítulo VI: Conclusiones y trabajo a futuro	61
Anexo A	62
Anexo B	63
Anexo C	64
Referencias	79

## -RESUMEN-

---

Los trastornos de movimiento se definen como un conjunto de síndromes de tipo neurológico, que ocasionan movimientos anormales. Los trastornos de movimiento son una de las principales causas de discapacidades neurológicas en los adultos mayores; la enfermedad de Parkinson (PD, por sus siglas en inglés), uno de los trastornos de movimiento más comunes, es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente en personas mayores de 50 años. El diagnóstico de los trastornos de movimiento se realiza principalmente, mediante la evaluación clínica de los síntomas del paciente. Realizar un diagnóstico preciso resulta difícil debido a la similitud y coincidencia de los síntomas que se presentan en diferentes trastornos de movimiento y en otras enfermedades neurodegenerativas. Es necesario establecer métodos de diagnóstico que utilicen medidas cuantitativas robustas y objetivas, que funcionen como biomarcadores, y que faciliten al médico especialista establecer diagnósticos diferenciados y precisos tanto de la enfermedad, como del estadio en el que se encuentra el paciente.

En la presente investigación se propone realizar un análisis de imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) de participantes diagnosticados con trastornos de movimiento, utilizando el método de radiómica, un método de un análisis de imágenes que aporta medidas cuantitativas de intensidad, textura y de forma. Para evaluar si la radiómica tiene el potencial de ser utilizada para estudiar trastornos de movimiento, se realizó una prueba de principio en la cual, se analizó si los valores obtenidos mediante el análisis de radiómica permiten establecer correlaciones con valores correspondientes a escalas clínicas utilizadas para determinar el estadio y el diagnóstico del participante. Los resultados fueron comparados con resultados de correlaciones entre escalas clínicas y los resultados del análisis por cocientes, el método de análisis de imágenes PET/CT más utilizado en la práctica clínica.

Los resultados obtenidos a partir del análisis estadístico sugieren que el análisis de radiómica podría ser una herramienta útil para el estudio de los diferentes trastornos de movimiento. Además, una de las ventajas principales del el análisis de radiómica es que la segmentación se puede realizar de manera semi-automática, lo que la convierten en una técnica de análisis usuario independiente y reproducible, a diferencia del análisis por cocientes, que requiere del trazado manual de las regiones de interés en el cuerpo estriado.

## **-ABSTRACT-**

---

Movement disorders can be defined as neurologic syndromes distinguished by abnormal movements, movement disorders are one of the leading causes of neurological disabilities amongst the elderly; Parkinson`s disease (PD) one of the most common types of movement disorders, is the second most frequent neurodegenerative disease amongst people over the age of 50. Movement disorders are diagnosed with a clinical evaluation of the patient`s symptoms; due to the similarity on the symptoms present in different movement disorders and other neurodegenerative diseases, a precise diagnosis is hard to achieve, therefore it is important to develop objective parameters that can be used as biomarker to enable a more precise diagnosis.

This project suggests the possibility to analyze positron emission tomography (PET/CT) images of patients diagnosed with movement disorders using radiomics, an image analysis method that offers quantitative measurements based on intensity, texture and shape. To assess whether this image analysis method is suitable to study movement disorders a proof of principle was made analyzing if the results from the radiomics analysis could be correlated with values obtained from clinical scales. The results were then compared to correlations between the values from the clinical scales and quantitative values from the tissue to ratio analysis, one of the most frequent methods used to quantify PET/CT images. The results obtained from this analysis suggests that radiomics may be a useful tool to study and assist the diagnosis of movement disorders.

## -GLOSARIO-

---

**PD:** Enfermedad de Parkinson

**PSP:** Parálisis supranuclear progresiva

**CDB:** Degeneración corticobasal

**MSA:** Atrofia de sistemas múltiples

**LBD:** Demencia con cuerpos de Lewy

**UPDRS:** Escala de estandarizada de cuantificación para la enfermedad de Parkinson

**PET:** Tomografía por emisión de positrones

**CT:** Tomografía computarizada.

**MRI:** Imagen por resonancia magnética.

**[<sup>18</sup>F]FDOPA:** [<sup>18</sup>F]-fluorodopa

**AADC:** L-aminoácido aromático descarboxilasa.

***BP<sub>ND</sub>*:** Potencial de unión no desplazable.

**GLCM:** Matriz de co-ocurrencia de nivel de gris.

**NGLDM:** Matriz de diferencia de los niveles de gris dentro de un vecindario.

**GLRLM:** Longitud de corrimiento de nivel de gris.

**GLZM:** Matriz de longitud de la zona de niveles de gris.

# **-INTRODUCCIÓN-**

---

Los trastornos de movimiento son una de las principales causas de discapacidades neurológicas en los adultos mayores, la frecuencia con la cual se presentan es indistinta entre ambos sexos y aumenta con la edad [1]. Los trastornos de movimiento se definen como un conjunto de síndromes de tipo neurológico, que ocasionan movimientos anormales los cuales, se pueden manifestar como movimientos excesivos, que pueden ocurrir de manera involuntaria, o como movimientos voluntarios escasos, que no se relacionan con debilidad ni con espasticidad [2].

Existen dos categorías en las cuales es posible clasificar a los trastornos de movimiento: parkinsonismos y los trastornos de movimiento que no se definen como parkinsonismos [2]. El parkinsonismo se presenta con síntomas motores que incluyen: bradicinesia, temblor en reposo, bloqueos motrices, rigidez e inestabilidad postural [2], [3]. El diagnóstico de parkinsonismo se realiza mediante una evaluación clínica cuando existe bradicinesia en combinación con temblor en reposo, rigidez, o ambas [4]. Estos síntomas, característicos de la mayoría de los parkinsonismos, representan una dificultad para realizar un diagnóstico preciso y diferenciado. La presente investigación plantea un método de evaluación, que utiliza parámetros obtenidos a partir de un análisis cuantitativo realizado en imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) de pacientes diagnosticados con diferentes parkinsonismos, para evaluar si es posible encontrar correlaciones entre los parámetros cuantitativos, obtenidos del análisis de imágenes, y los diferentes diagnósticos, el grado de severidad de los síntomas, y el estadio de la enfermedad. A continuación, se hace una breve descripción de los parkinsonismos con los cuales se realizó el trabajo de investigación, y de las escalas clínicas que más se utilizan para valorarlos y estatificarlos.

## **Parkinsonismos**

### **La enfermedad de Parkinson**

La enfermedad de Parkinson (PD, por sus siglas en inglés) es la forma más común de parkinsonismo [2], [5]. La PD es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente en personas mayores de 50 años, el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México estima una prevalencia de 50 casos nuevos por cada 100 mil habitantes al año [6]. La PD se caracteriza, principalmente, por la presencia los siguientes síntomas [7], [5], [8]:

1. Temblor en reposo: los temblores son unilaterales y suelen comenzar de manera intermitente por una extremidad o inclusive, sólo un dedo, antes de volverse más constantes. El temblor en reposo también se puede presentar en los labios, en la barbilla y en la mandíbula [8], [3].
2. Bradicinesia: este término hace referencia a movimientos lentos o a un decremento en la amplitud o en la velocidad de los movimientos, se puede presentar como duda o detención al momento de realizar un movimiento o como dificultad para planear, iniciar



o ejecutar un movimiento, y realizar tareas secuenciales y simultaneas [3]. También, se puede manifestar como pérdida de movimientos espontáneos y gesticulación, pérdida de expresión facial, disminución de pestañeo y una reducción del movimiento de los brazos al caminar [8], [3].

3. Rigidez: se caracteriza por un aumento de resistencia a mover las extremidades y también, se puede llegar a presentar en el cuello, hombros, caderas, muñecas o en los tobillos [8].
4. Inestabilidad postural: se debe a la pérdida de reflejos posturales y normalmente, se presenta en los últimos estadios de la PD después de que se han manifestado otros síntomas clínicos [8].

La presencia de cualesquiera de los tres primeros síntomas mencionados anteriormente se usa para realizar el diagnóstico clínico de la PD [7], [8]. La PD también se asocia con síntomas no motores, que suelen preceder a los síntomas motores aproximadamente una década, algunos de estos síntomas son: fatiga, estreñimiento, pérdida de olfato, deterioro cognitivo, trastornos del sueño, depresión, demencia, alucinaciones, hiper somnolencia, apatía, disfunción sexual, entre otros [5], [3]. En la figura 1 se muestra un cronograma adaptado de cronogramas presentes en [5], [9] que muestra aparición de los síntomas clínicos asociados con PD.

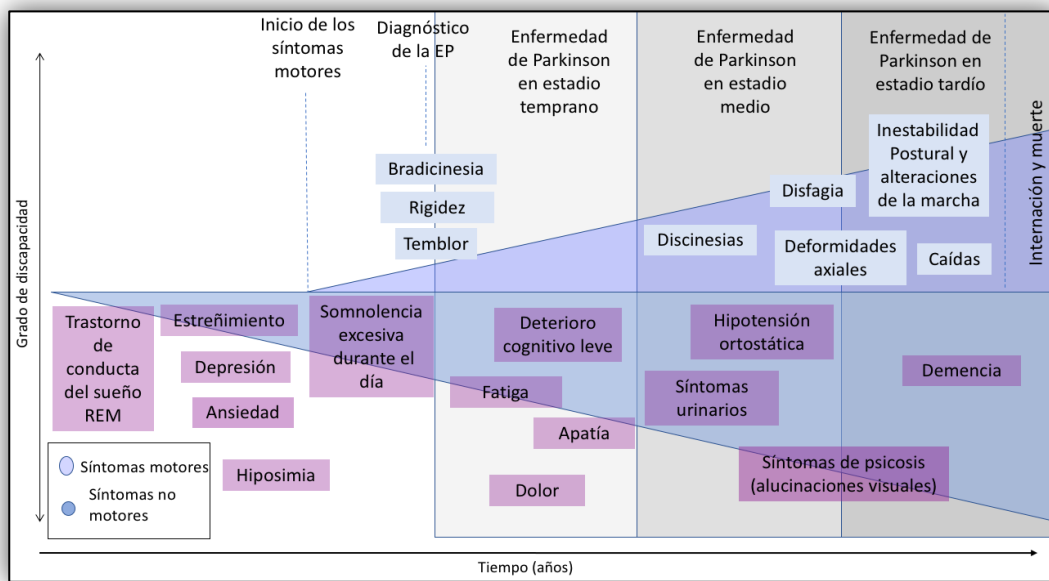


Figura 1: Cronograma adaptado de [5] y [9] de los síntomas motores y no motores que se presentan en la enfermedad de Parkinson (PD).

Los síntomas motores que caracterizan a la PD se deben, entre otras cosas, a una deficiencia de dopamina en los ganglios basales ocasionada por una pérdida de neuronas que ocurre principalmente, en la sustancia *nigra* [5], [9]. Otra característica fisiológica de la PD es la presencia de cuerpos de inclusión intracelulares de agregados anormales de la proteína

alfa-sinucleína, que reciben el nombre de cuerpos de Lewy, se cree que los cuerpos de Lewy juegan un papel importante en la pérdida de neuronas [5] [9]. Ni la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia *nigra*, ni la presencia de cuerpos de Lewy son específicos de la PD, sin embargo, la presencia simultánea de ambas neuropatologías es necesaria para establecer que se trate de la PD [9], la única forma de confirmar que el padecimiento sea la PD es mediante una autopsia que evalúa la pérdida neuronal y la presencia de cuerpos de Lewy en la sustancia *nigra* [3].

En la práctica clínica, el diagnóstico de la PD se realiza mediante la evaluación de los síntomas motores y no motores, esta valoración suele resultar imprecisa para realizar un diagnóstico diferenciado y determinar el estadio del paciente [3]. El tratamiento clínico de la PD se enfoca en sustituir la dopamina mediante fármacos, la terapia dopaminérgica permite que la PD pueda ser gestionada de manera efectiva para controlar los síntomas de la enfermedad y de esta manera, aumentar la calidad de vida del paciente inclusive décadas después del inicio de la enfermedad, sin embargo, ninguno de estos tratamientos es curativo y la PD continúa siendo una enfermedad causante de una discapacidad severa [9].

### **Parálisis supranuclear progresiva**

La parálisis supranuclear progresiva (PSP, por sus siglas en inglés) es una enfermedad neurodegenerativa ocasionada por agregados de la proteína Tau 4R [10]. El gen que codifica la proteína Tau es el cromosoma 17 que en los individuos afectados por PSP es desproporcionado, lo que ocasiona que la proteína experimente modificaciones posteriores a su traducción y forme ovillos neurofibrilares característicos de la enfermedad [11].

La PSP suele ser diagnosticada inicialmente como PD debido a que sus primeros síntomas incluyen dificultad para levantarse de la silla, problemas al caminar y cambios en el habla similares a los que presentan pacientes que padecen de la PD. Sin embargo, conforme la enfermedad progresa, los síntomas se comienzan a diferenciar de la PD: la marcha se va volviendo cada vez más inestable, el paciente comienza a experimentar dificultades con el movimiento voluntario vertical de los ojos, además, se presentan dificultades del movimiento voluntario en todas las direcciones, el habla se vuelve suave y monótona y se puede desarrollar disartria. El paciente también puede desarrollar distonia y afectación pseudobulbar y eventualmente, ir perdiendo la capacidad de moverse [12].

### **Degeneración corticobasal**

La degeneración corticobasal (CBD, por sus siglas en inglés) es un desorden neurodegenerativo que se caracteriza por la presencia de agregados de la proteína Tau 4R en diferentes regiones del cerebro [13]. En la corteza afectada se suelen encontrar placas de astrocitos que contienen proteínas Tau, la pérdida neuronal y la gliosis ocurren en el tálamo, globo pálido y en la sustancia *nigra* [12].

Esta condición es similar a la PD durante los primeros estadios, cuando el temblor y la rigidez se presentan de manera asimétrica. Conforme progresa la enfermedad, es común que el paciente desarrolle apraxia en la extremidad afectada, algo que normalmente no les ocurre a los pacientes con PD, además, los pacientes que padecen CBD no muestran una respuesta de los síntomas motores a los tratamientos dopaminérgicos, y los pacientes con CBD tienen riesgo de padecer demencia, algunas veces severa. [12].

## **Atrofia de sistemas múltiples**

La atrofia de sistemas múltiples (MSA, por sus siglas en inglés) es un trastorno neurodegenerativo que se distingue por la presencia de inclusiones que contienen a la proteína alfa-sinucleína desdoblada en el citoplasma de los oligodendrocitos [14], [15]. Los pacientes con MSA presentan atrofia de las fibras pontocerebelosas y una pérdida de neuronas en diferentes regiones cerebrales particularmente, en el putamen, la sustancia *nigra* y el cerebelo [12], [14].

Como en su nombre se indica, en la MSA se atrofian múltiples sistemas que incluyen al sistema extrapiramidal, el cerebelo y el sistema nervioso autónomo. Esta enfermedad se clasifica de acuerdo a los síntomas predominantes del paciente. Si los síntomas extrapiramidales son más prominentes se trata de la variedad parkinsoniana (MSA-P, por sus siglas en inglés). En esta variante, los síntomas parkinsonianos como la rigidez y la acinesia son los primeros en manifestarse y suelen ser precedidos por urgencia urinaria, disfunción sexual, hipotensión ortostática y trastornos del sueño [12]. En la variedad cerebelosa (MSA-C, por sus siglas en inglés) uno de los primeros síntomas en presentarse es ataxia que se caracteriza por una pérdida de control de los músculos relacionados con la postura que se combina con dificultad para coordinar movimientos de las manos, movimientos de los ojos, caminar y hablar [15].

## **Demencia con cuerpos de Lewy**

La demencia es un síndrome clínico que se caracteriza por el deterioro progresivo del desempeño de uno o más de los dominios cognitivos, y que termina por interferir con las actividades cotidianas [16]. Cuando se presentan cuerpos de Lewy se trata de un padecimiento conocido como demencia con cuerpos de Lewy (LBD, por sus siglas en inglés) [17].

Muchos de los síntomas de la LBD coinciden con los síntomas de otros trastornos como los de la PD y de la enfermedad de Alzheimer. Los criterios clínicos principales para el diagnóstico de la LBD son: fluctuaciones que se manifiestan como alteraciones espontáneas de la cognición, atención o excitación, alucinaciones visuales, trastorno de conducta del sueño, y el Parkinsonismo [18].

Todos los trastornos de movimiento mencionados anteriormente se pueden evaluar, estadificar y monitorear utilizando diferentes escalas de clasificación que permiten llevar un registro de la progresión de los diferentes síntomas de la enfermedad.

### **Escalas de evaluación para trastornos de movimiento**

Las escalas de clasificación se utilizan para cuantificar la severidad de diferentes trastornos de movimiento, de los síntomas motores, de los síntomas no motores y la calidad de vida del paciente [3]. Estas escalas son la herramienta principal de los profesionales de la salud para la valoración de los trastornos de movimiento debido a que ayudan a sistematizar el diagnóstico de la PD, haciéndolo reproducible y facilitando la evaluación de la progresión de la enfermedad y la respuesta del paciente al tratamiento [7].

## **Escala de Hoehn y Yahr**

Esta escala fue desarrollada en 1967 por Margaret Hoehn y Melvin Yahr como resultado de la observación de 856 pacientes [7]. A pesar de su antigüedad sigue siendo ampliamente utilizada porque permite realizar una evaluación general de la severidad de la enfermedad de acuerdo a los síntomas clínicos y a la discapacidad funcional. La escala se enfoca principalmente en diferenciar entre síntomas unilaterales y bilaterales y la presencia de problemas con el balance [3]. Esta escala se utiliza para comparar grupos de pacientes y evaluar la progresión de la enfermedad [8].

En la escala se definen cinco estadios de progresión de la enfermedad [19]:

- 0: Asintomático.
- 1: Afectación únicamente unilateral.
- 2: Afectación bilateral sin alteración del equilibrio.
- 3: Afectación leve a moderada; cierta inestabilidad postural pero físicamente independiente.
- 4: Discapacidad grave; todavía es capaz de caminar o permanecer de pie sin ayuda.
- 5: Confinado en silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda.

## **Escala *Unified Parkinson's disease rating scale* (UPDRS)**

Es la escala mejor establecida para evaluar la discapacidad y el deterioro de pacientes con sospecha de padecer trastornos de movimiento [8]. La escala MDS-UPDRS desarrollada por la sociedad de trastornos del movimiento (MDS, por sus siglas en inglés) está compuesta de cuatro partes: en la parte I se evalúan las experiencias no motoras de la vida diaria, en la parte II se estudian las experiencias motoras de la vida diaria, en la parte III se realiza una exploración motora y en la parte IV se examinan las complicaciones motoras. Todos los aspectos de la escala se evalúan utilizando la siguiente escala: 0: Normal, 1: Mínimo, 2: Leve, 3: Moderado y 4: Grave [19].

# -CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO-

---

## I.I Tomografía por emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones es una técnica de imagenología molecular que permite realizar una examinación *in vivo* de ciertos procesos fisiológicos. Las imágenes PET/CT ayudan a detectar, estatificar, y diagnosticar una amplia gama de padecimientos [20], [21]. Con los datos adquiridos de un estudio PET/CT es posible medir cuantitativamente la distribución espacio-temporal del proceso fisiológico que se está estudiando [22], [23].

La técnica de imagen PET se basa en el fenómeno de emisión de positrones, también conocido como desintegración  $\beta^+$ , es un tipo de decaimiento radioactivo que ocurre en radionúclidos con exceso de protones, cuando un protón se convierte en un neutrón y en un positrón, que es la antipartícula del electrón, el positrón sale del núcleo atómico junto con un neutrino [24].

Un radiofármaco es un compuesto que participa activamente en procesos metabólicos, marcado con un radionúclido que está atravesando por una desintegración  $\beta^+$ . Los radionúclidos utilizados para la creación de radiofármacos se producen con un ciclotrón, acelerando iones negativos de hidrógeno por medio de energía eléctrica suministrada por electrodos. La aceleración del haz ocurre en un campo magnético que brinda la fuerza para curvar el haz, esto hace que las partículas recorran órbitas semi-espaciales hacia un radio de extracción. Una vez que las partículas han alcanzado la energía deseada, son emitidas fuera del ciclotrón y colisionan con un blanco en donde se lleva a cabo la reacción nuclear que genera al radioisótopo emisor de positrones, el cual, se une al fármaco mediante diversos métodos químicos [25],[26].

El radiofármaco se inyecta al torrente sanguíneo del sujeto por donde se dirigirá hacia su blanco molecular, desde donde emitirá una mayor cantidad de positrones; los positrones emitidos viajan a través el tejido perdiendo energía cinética; cuando la mayor parte de la energía cinética se haya perdido, el positrón se combinará con un electrón para formar un positronio, un sistema formado por un electrón y un positrón. El positronio dura aproximadamente  $10^{-10}$  segundos antes de que comience un proceso que se conoce como aniquilación, en el cual, la masa del electrón y del positrón se convierten en energía electromagnética en forma dos rayos gamma. Como ambas partículas se encuentran prácticamente en reposo al momento de la aniquilación, la energía que se libera proviene, en su mayoría de la masa de ambas partículas, esta energía se puede calcular a partir de la ecuación de Einstein que describe la equivalencia entre la masa y la energía,  $E = mc^2 = m_e c^2 + m_p c^2$  en donde  $m_e = 9.1 \times 10^{-31} \text{ kg}$  es la masa del electrón,  $m_p = 9.1 \times 10^{-31} \text{ kg}$  y  $c = 3 \times 10^8 \text{ m/s}$  son la masa del positrón y la velocidad de la luz. Al sustituir estos valores en la ecuación se obtiene el valor total de la energía liberada  $E = 1.022 \text{ MeV}$  entonces, cada fotón es liberado con una energía de  $E = 511 \text{ keV}$ . Después de ser emitidos, los fotones comienzan a viajar en direcciones opuestas a  $180^\circ$  [24].

Para realizar un estudio PET/CT el participante se recuesta en una camilla que está rodeada por un anillo de detectores compuestos por cristales de centelleo, materiales que emiten luz al recibir energía proveniente de fotones de alta energía. Los cristales de centelleo están conectados a tubos fotomultiplicadores los cuales, funcionan como detectores de

fotones capaces de convertir la luz proveniente de los cristales de centelleo en una corriente eléctrica [24]. Durante un estudio PET/CT se detectan millones de fotones provenientes de la aniquilación de positrones. La interacción entre los rayos gamma y los cristales induce un centelleo que da lugar a un pulso eléctrico en el fotomultiplicador el cual, es procesado por estaciones computacionales. Si un par de detectores localizados en extremos opuestos detectan dos rayos gamma dentro del rango de coincidencia, como se muestra en la figura 2, es posible establecer que el punto de aniquilación se encuentra en la línea que los une, esta línea es conocida como línea de respuesta. La aniquilación no siempre ocurre justo en medio de dos detectores por eso, existe una ventana de coincidencia que admite una diferencia temporal en la detección de la radiación de entre 4.2 a 12 ns [27] [24].

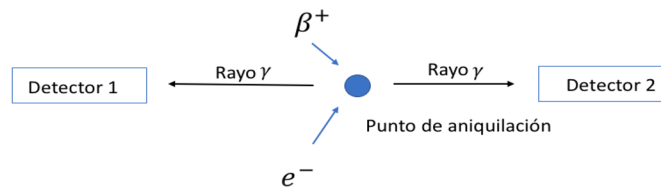


Figura 2: Detección de los rayos gamma obtenidos como resultado de la aniquilación de un positrón.

Cuando el equipo detecta una aniquilación, la registra en forma de coordenadas polares en un sinograma, una curva que representa el número de eventos registrados en cada línea de respuesta. La localización del cristal tiene una representación espacial en la matriz electrónica de la computadora de esta manera, se fijan las coordenadas espaciales del punto en donde se detectó la radiación. La detección de varias líneas atravesando cierto punto de aniquilación permite establecer sus coordenadas de manera precisa. El sinograma se procesa y se reconstruye, mediante algoritmos de reconstrucción a partir de los cuales se genera una imagen [27].

## I.II Radiofármacos

Existen diferentes radiofármacos específicos para estudiar la integridad de la vía dopaminérgica con la técnica PET/CT, en este trabajo de investigación se evaluaron dos de ellos, uno que permita estudiar las vías dopaminérgicas desde la perspectiva de la función pre-sináptica y otro desde la función post-sináptica como se muestra en la figura 3 [28].

### Función presináptica ( $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ )

La  $[^{18}\text{F}]$ -fluorodopa es un análogo de la levodopa que sigue la misma vía de síntesis de la dopamina, es descarboxilado por la L-aminoácido aromático descarboxilasa (AADC), enzima que se encarga de catalizar la conversión de levodopa a dopamina y es almacenado en las vesículas presinápticas como dopamina marcada con  $^{18}\text{F}$ . De esta manera, el  $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$  puede brindar medidas *in vivo* de la actividad del AADC y de la capacidad de almacenamiento y síntesis de dopamina [29], [30].

Los estudios PET/CT con  $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$  se suelen utilizar para determinar el estadio de los pacientes diagnosticados con la PD. En los pacientes que se encuentran en estadios tempranos se observa una reducción asimétrica en el consumo del radiofármaco en el putamen, véase figura 4, mientras que, en los pacientes que se encuentran en estadios más

avanzados de la enfermedad se observa una mayor reducción en la captación del radiofármaco [31].

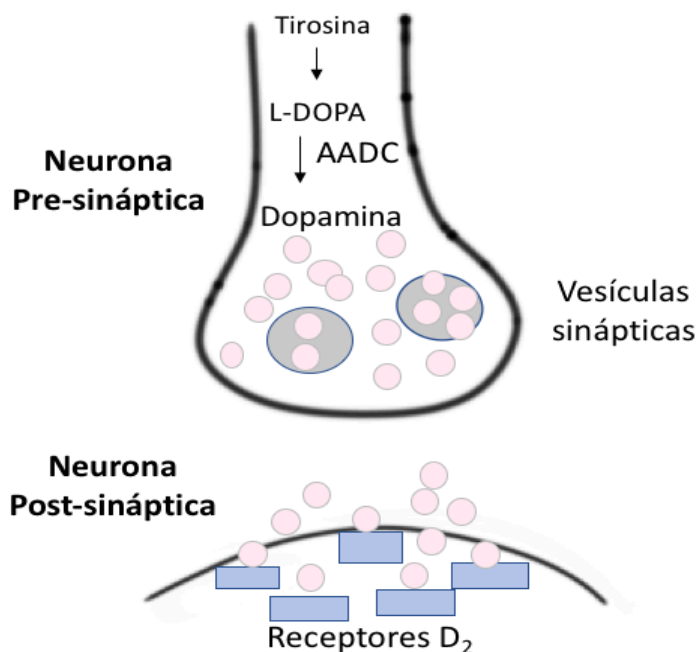


Figura 3: La dopamina es sintetizada por el L-aminoácido AADC y almacenada en las vesículas sinápticas en la neurona presináptica para, posteriormente ser recibida por los receptores D<sub>2</sub>.

### **Función postsináptica (<sup>11</sup>C]Raclopride)**

Las funciones neuronales que involucran a la dopamina son mediadas por una combinación de diferentes receptores de dopamina en el cerebro. Existen cinco subtipos de receptores diferentes, que juegan distintos roles funcionales: Los receptores D<sub>1</sub> y D<sub>5</sub> se clasifican como receptores tipo D<sub>1</sub>, los receptores D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub> se clasifican como receptores tipo D<sub>2</sub>, son los que permiten inducir funciones físicas después de la unión entre la dopamina y el receptor [29]. La disfunción dopaminérgica característica de la PD se encuentra estrechamente relacionada a los receptores tipo D<sub>2</sub> los cuales, se encuentran distribuidos en el hipotálamo, en el cuerpo estriado, en la sustancia *nigra* y en el lóbulo anterior de la hipófisis [29].

El [<sup>11</sup>C]Raclopride es una clase de benzamida que presenta afinidad por los receptores de dopamina. En los pacientes con PD el consumo de [<sup>11</sup>C]Raclopride aumenta especialmente, en el putamen donde la concentración de dopamina ha disminuido (véase figura 4) [32]. A partir de un estudio PET/CT con [<sup>11</sup>C]Raclopride es posible distinguir entre la PD y la MSA particularmente, cuando se trata de MSA-P [33].

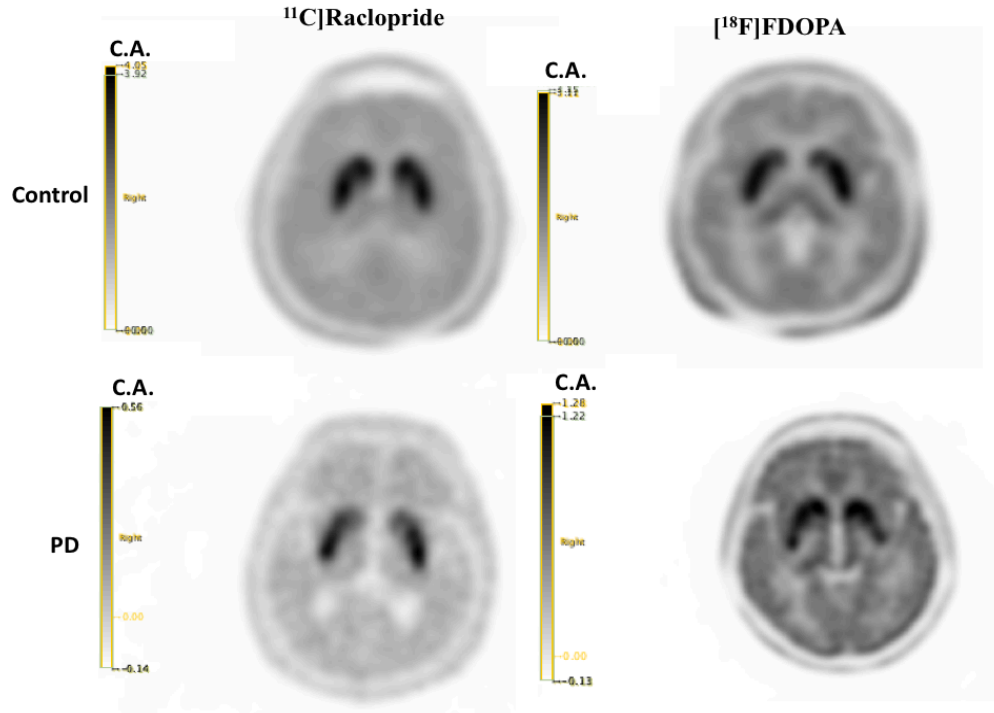


Figura 4: Imágenes PET/CT de sujetos controles adquiridas con  $[^{11}\text{C}]\text{Raclopride}$  (superior izquierda) y  $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$  (superior derecha), y de participantes diagnosticados con enfermedad de Parkinson (PD) adquiridas con  $[^{11}\text{C}]\text{Raclopride}$  (inferior izquierda) y  $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$  (inferior derecha). C.A es la concentración de actividad.

La evaluación visual es la principal forma de interpretación de imágenes PET/CT este tipo de evaluación es subjetiva, usuario dependiente y no es reproducible. Las imágenes también pueden ser analizadas cuantitativamente mediante el uso de diferentes parámetros. Un análisis cuantitativo aporta medidas objetivas, reproducibles e independientes del usuario [29]. A continuación, se describen dos métodos diferentes de cuantificación de imágenes PET/CT, los modelos compartimentales y la radiómica.

### I.III Cuantificación de imágenes PET/CT

#### Modelos compartimentales

Los modelos compartimentales se consideran uno de los métodos más precisos, para realizar un análisis cuantitativo de la cinética del radiofármaco dentro de los tejidos [34]. Este método propone representar el recorrido del radiofármaco dentro de un sistema biológico como un intercambio entre diferentes compartimentos, cada compartimento representa una entidad fisiológica o bioquímica, las tasas de intercambio del radiofármaco entre compartimentos se describen mediante ecuaciones diferenciales de primer orden y la concentración del radiofármaco en cada uno de los compartimentos se expresa como una función lineal, de la concentración en los demás compartimentos [35],[36]. A estas estimaciones se les conoce como métodos gráficos y se clasifican de acuerdo al tipo de



radiofármaco: el radiofármaco tiene un comportamiento irreversible, como el [ $^{18}\text{F}$ ]FDOPA, si se queda en el último compartimento, en este caso se utiliza el análisis de Patlak [35]. Cuando se trata de un modelo con un comportamiento reversible, es decir, cuando el radiofármaco no se queda en el último compartimento como el [ $^{11}\text{C}$ ]Raclopride se pueden utilizar diferentes tipos de análisis, uno de ellos es el análisis de Logan [35] [37]. En la figura 5 es posible apreciar dos modelos compartimentales sencillos, el primero es para un radiofármaco reversible, y el segundo es para un radio fármaco irreversible.

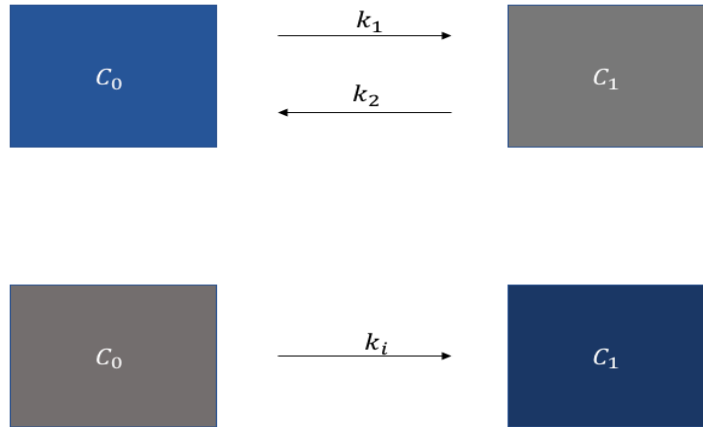


Figura 5: Modelos compartimentales con un radiofármaco reversible (arriba) e irreversible (abajo).  $C_0$  es la concentración de radiofármaco en la sangre,  $C_1$  es la concentración de radiofármaco en el tejido y  $k_1, k_2$  y  $k_i$  son las constantes de transporte del radiofármaco de la sangre al tejido, del tejido a la sangre y la tasa con la cual el radiofármaco queda atrapado de manera irreversible, respectivamente.

El análisis de Patlak para un modelo con dos compartimentos de los cuales, se asume que el primero ( $C_0$ ) es la función de entrada, es decir, la concentración de radiofármaco en la sangre y el segundo compartimento ( $C_1$ ) representa el radiofármaco en el tejido; los compartimentos se conectan mediante la constante  $k_i$  que representa el transporte unidireccional del radiofármaco del compartimento de la sangre al primer compartimento del tejido, véase figura 5 [36]. El sistema se describe mediante la ecuación (1) [38]:

$$\frac{dC_i(t)}{dt} = k_i C_0(t) \rightarrow C_i(t) = k_i \int_0^t C_0(t) dt \quad (1)$$

En donde  $C_0(t)$  es la función de entrada,  $C_i(t)$  es la señal obtenida del radiofármaco atrapado de manera irreversible dentro de la región de interés. La señal medida en la región de interés ( $ROI(t)$ ) se describe de la siguiente manera:

$$ROI(t) = C_i(t) + k_{bp} C_0(t) \quad (2)$$

$k_{bp}$  es la constante de flujo del radiofármaco del plasma al tejido.

Al sustituir la ecuación (2) en la ecuación (1) y dividir entre la función de entrada, para reducir la señal de fondo, se obtiene:

$$\frac{ROI(t)}{C_0(t)} = k_i \frac{\int_0^t C_0(t) dt}{C_0(t)} + k_{bp} \quad (3)$$

La ecuación anterior puede entenderse como la ecuación de una recta con  $x = \frac{\int_0^t C_0(t) dt}{P(t)}$  y  $y = \frac{ROI(t)}{C_0(t)}$  de manera que:  $y = k_i x + k_{bp}$ . En donde  $x$  representa el tiempo normalizado de acuerdo a las variaciones de la concentración de radiofármaco en el plasma, y  $y$  representa la señal normalizada de acuerdo a las variaciones de la concentración en el plasma. La constante  $k_i$  se conoce como tasa de consumo irreversible y permite cuantificar la tasa a la cual el radiofármaco queda atrapado de manera irreversible [38].

De manera análoga, el análisis de Logan, para radiofármacos reversibles, en un sistema de dos compartimentos en el que  $k_2$  que representa el transporte unidireccional que regresa del tejido a la sangre, se describe mediante la siguiente relación:

$$\frac{\int_0^t ROI(t)}{ROI(t)} = V_T \frac{\int_0^t C_0(t) dt}{ROI(t)} + k_v \quad (4)$$

$V_T$  es el volumen de distribución del radiofármaco, es decir, la proporción de la concentración del radiofármaco en la región de interés entre la concentración del radiofármaco en el plasma.

El análisis de imágenes mediante métodos gráficos no es un método práctico para realizar rutinariamente en la práctica clínica, debido a que requiere de la obtención de muestras de sangre y de imágenes dinámicas [35]. La función de entrada puede ser sustituida con el valor de la concentración de actividad del radiofármaco en una región donde no hay captación específica, y en donde se puede obtener un valor estimado del volumen de distribución estable, esta región se conoce como región de referencia [39]. Un índice cuantitativo comúnmente utilizado en la práctica clínica, que es equivalente a los valores obtenidos del análisis de métodos gráficos es el cociente entre concentración de actividad en la región de interés y la concentración de actividad en la región de referencia [39]:

$$cociente = \frac{Actividad\ en\ la\ región\ de\ interés}{Actividad\ en\ la\ región\ de\ referencia} \quad (5)$$

Este tipo de análisis permite realizar comparaciones intra e inter-sujeto y suele usarse para realizar estudios de receptores cerebrales utilizando el cerebelo o la corteza occipital, de acuerdo con el radiofármaco que se esté utilizando, como región de referencia [40],[41],[42]. Para radiofármacos reversibles, se utiliza el potencial de unión (BP, por sus siglas en inglés) que es la relación entre la concentración total de receptores en una muestra de tejido, y una constante de disociación del radioligando, que se define como la inversa de la afinidad que tiene un ligando por cierto receptor [43], [44]. Cuando un radioligando se dirige a receptores específicos, se calcula el potencial de unión no desplazable ( $BP_{ND}$ ) que hace referencia a la captación específica del radioligando en el tejido [45]. El  $BP_{ND}$  se puede describir en términos del volumen de la distribución del radioligando ( $V_T$ ) en el tejido, cuando hay una región de referencia en donde sea posible obtener un valor estimado del

volumen de distribución estable ( $V_{ND}$ ). Entonces, el  $BP_{ND}$  se define mediante la siguiente ecuación (12) [43], [45] y [46] :

$$BP_{ND} = \frac{V_T}{V_{ND}} - 1 \quad (6)$$

El  $BP_{ND}$  es un parámetro que se calcula cuando se utilizan imágenes dinámicas, el parámetro equivalente para imágenes estáticas se puede obtener restándole 1 al resultado de la ecuación (5). De esta manera es posible obtener una imagen normalizada con píxeles en los cuales hay captación específica, como en la figura 6 b).

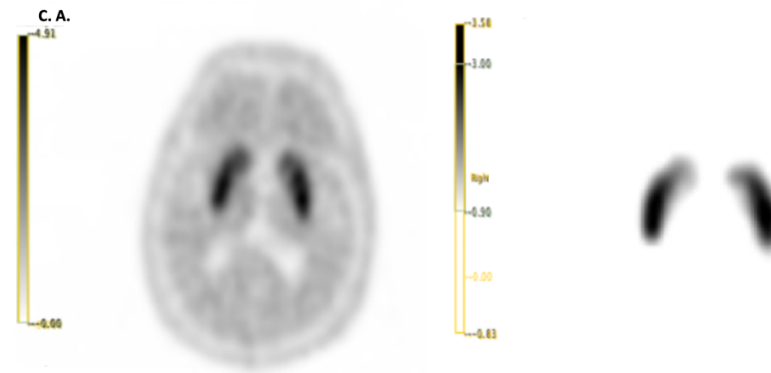


Figura 6: Imagen estática de un paciente diagnosticado con PD con los valores originales de los voxeles con los valores de la concentración de actividad (C.A) (dercha). Imagen del mismo paciente con los valores de los voxeles como resultado del potencial de unión específico ( $BP_{ND}$ ), En la imagen permanecen los voxeles en los cuales existe captación específica: la región de interés (izquierda).

## Radiómica

La radiómica es un proceso semiautomático mediante el cual, es posible extraer, analizar, e interpretar grandes cantidades de características cuantitativas obtenidas a partir de imágenes médicas [47], [48]. La radiómica tiene el potencial de ser utilizada para estudiar varias condiciones, sin embargo, hasta ahora se ha desarrollado principalmente en el área de la oncología para el estudio de tumores y otras entidades anormales [47], [49], [50]. A partir de las imágenes obtenidas de CT, MRI, SPECT y PET/CT, es posible extraer características cuantitativas basadas en la forma, volumen, intensidad y textura que aporten información de la región de interés y del microambiente en el cual se encuentra [49]. Las variables radiómicas pueden correlacionarse con otros datos provenientes de diferentes evaluaciones clínicas para aumentar la precisión en el diagnóstico, mejorar la caracterización fenotípica del objeto de estudio, perfeccionar la predicción de respuesta al tratamiento y evaluar el pronóstico del tratamiento de manera que funcionen como biomarcadores de imagen [47], [50]. En la figura 7 se muestra la diferencia entre una imagen de un paciente diagnosticado con PD en escala PET/CT y la misma imagen en escala de una variable radiómica.

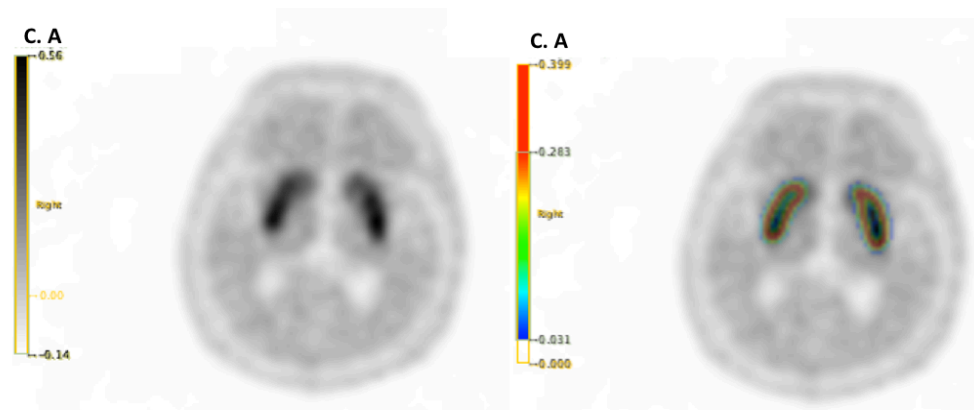


Figura 7: Imagen PET/CT de un paciente diagnosticado con PD, en la escala PET/CT (izquierda) y la misma imagen en la escala de la variable radiómica homogeneidad. C.A es la concentración de actividad.

Las variables radiómicas se agrupan en diferentes familias, entre las cuales se encuentran: características basadas en la estadística, características basadas en el histograma de intensidad, características obtenidas a partir de la forma, características de intensidad local y características basadas en matrices de textura [51].

## I.IV Variables radiómicas

### Variables obtenidas a partir de la forma

Las variables radiómicas obtenidas a partir de la forma describen las características geométricas de la ROI, estas características se basan en dos definiciones diferentes de volumen (para más información respecto al cálculo del volumen, véase anexo A) [51].

#### Volumen (mL y voxeles)

Esta variable representa el volumen de interés (VOI, por sus siglas en inglés) puede medirse en mL y en vóxeles y se obtiene a partir de la suma de los N vóxeles que forman el volumen de interés [52]:

$$FORMA_{volumen} = \sum_{i=1}^N V_i \quad (7)$$

$V_i$  corresponde al volumen del vóxel  $i$  del volumen de interés.

## Área de la superficie

Es la suma del número de vóxeles  $N$  que forman el exterior del VOI [51]:

$$\text{Área} = \sum_{i=1}^N A_i \quad (8)$$

$A_i$  corresponde al área del  $i$ -ésimo vóxel

## Compacidad

Esta variable indica qué tan compacto es el VOI y, se define de la siguiente manera [52]:

$$\text{Compacidad} = \frac{A^{3/2}}{V} \quad (9)$$

En donde  $V$  y  $A$  corresponden al volumen y al área del volumen de interés.

## Esfericidad

La esfericidad indica qué tan esférico es el VOI, si el resultado es igual a 1 se trata de una esfera perfecta [52]:

$$\text{Esfericidad} = \frac{(36\pi V^2)^{1/3}}{A} \quad (10)$$

## Características de textura

La textura es una característica presente en la mayoría de las superficies y brinda información respecto al arreglo estructural de las superficies y al ambiente que las rodea. La textura en una imagen se puede definir como el patrón que se forma a partir de la relación de unidades de textura denominados *texteles*. De acuerdo a la superficie, la textura puede ser rugosa, granulada, lisa, homogénea, heterogénea, ondulada, alineada, etc [53].

Una imagen puede estar formada por una o más texturas. Cuando se encuentran diferentes texturas en una imagen, es posible detectar y discernir el límite entre ambas a partir de un análisis de cuantificación de textura, además, de este tipo de análisis se puede obtener información valiosa para la segmentación de la imagen, extracción de características y clasificación de la imagen [51].

En las imágenes médicas, la textura se cuantifica identificando patrones de repetición. Los métodos de análisis de textura de imágenes dependen en las relaciones espaciales entre los niveles de gris de los píxeles y se pueden agrupar en dos categorías: métodos de análisis

de textura basados en estadística de primer orden y métodos de análisis de textura basados en estadística de segundo orden [48].

### **Métodos de análisis de textura basados en estadística de primer orden**

Los métodos de análisis de textura basados en estadística de primer orden realizan cálculos utilizando valores de un solo voxel, sin evaluar las relaciones entre ese voxel y los voxeles vecinos. Para este tipo de análisis se suelen calcular funciones de distribución acumulada de valores de píxeles y sus histogramas a través del VOI [48].

### **Variables obtenidas a partir del histograma discretizado de intensidad**

Los métodos de análisis de textura basados en la estadística de primer orden están basados en el histograma de la imagen, que describe la distribución de los voxeles en función de su intensidad. Los histogramas están compuestos de bins, cada bin representa un rango de valores de intensidad [54].

La discretización de intensidades dentro de un volumen de interés en una imagen facilita realizar cálculos a partir de algunos parámetros de textura. Además, discretizar las intensidades, ayuda a reducir el ruido en la imagen, para asegurar que el volumen de interés no sea muy pequeño, se recomienda trabajar con volúmenes de interés de al menos 64 bins [51].

Existen varios métodos para discretizar intensidades, sin embargo, cuando se trabaja con imágenes PET/CT se utiliza un método que permite mantener una relación directa con la escala original de intensidades. Este método se conoce como *tamaño fijo del bin* y consiste en asignar un bin a cada intervalo de intensidad [51].

El intervalo tiene un ancho  $w$  que se define como la diferencia entre la intensidad máxima  $I_{máx}$  y la intensidad mínima  $I_{min}$ , divididos entre un número fijo de bins  $N$  [51]:

$$w = \frac{I_{máx} - I_{min}}{N} \quad (11)$$

Para discretizar las intensidades de un conjunto de vóxeles, se sustrae la intensidad mínima  $I_{min}$  de la intensidad  $I_k$ , del voxel  $k$ . El resultado se divide entre el ancho  $w$  del bin y al valor absoluto del resultado, se le suma uno, para obtener la intensidad discretizada  $I_d$  [51]:

$$I_d = \left\lceil \frac{I_{min} - I_k}{w} \right\rceil + 1 \quad (12)$$

A partir del histograma de intensidades discretizado, es posible calcular las siguientes variables radiómicas:

### Oblicuidad discretizada a partir del histograma de intensidades

La oblicuidad discretizada es la asimetría en la distribución de los niveles de gris en el histograma y se define de la siguiente manera [52]:

$$Oblicuidad_{DH} = \frac{\frac{1}{E} \sum_i (I(i) - \bar{I})^3}{\left(\sqrt{\frac{1}{E} \sum_i (I(i) - \bar{I})^2}\right)^3} \quad (13)$$

$I(i)$  corresponde al número de vóxeles con intensidad  $i$ ,  $E$  es el número total de vóxeles en el volumen de interés y  $\bar{I}$  el promedio de niveles de gris en el histograma.

### Curtosis discretizada a partir del histograma de intensidades

Esta variable refleja la forma de la distribución de los tonos de gris (ya sea puntiaguda o plana) respecto a una distribución normal y se define de la siguiente manera [52]:

$$Curtosis_{DH} = \frac{\frac{1}{E} \sum_i (I(i) - \bar{I})^4}{\left(\frac{1}{E} \sum_i (I(i) - \bar{I})^2\right)^2} \quad (14)$$

En donde  $I(i)$  corresponde al número de vóxeles con intensidad  $i$ ,  $E$  es el número total de vóxeles en el volumen de interés e  $\bar{I}$  corresponde al promedio de niveles de gris en el histograma.

### Exceso de curtosis discretizada a partir del histograma de intensidades

Con esta variable se puede medir qué tan puntiaguda es la distribución de los tonos de gris y se define a partir de la siguiente relación [51]:

$$Exceso\ de\ curtosis_{DH} = \frac{\frac{1}{E} \sum_i (I(i) - \bar{I})^4}{\left(\frac{1}{E} \sum_i (I(i) - \bar{I})^2\right)^2} \quad (15)$$

En donde  $I(i)$  corresponde al número de vóxeles con intensidad  $i$ ,  $E$  es el número total de vóxeles en el volumen de interés e  $\bar{I}$  corresponde al promedio de niveles de gris en el histograma.

Sean  $I_d = \{I_{d1}, I_{d2}, \dots, I_{dN}\}$  un conjunto de intensidades discretizadas de  $N$  vóxeles en el volumen de interés y sea  $H = \{n_1, n_2, \dots, n_N\}$  el histograma en el cual cada

intensidad discretizada  $i$  se presenta en  $I_d$  con una frecuencia de  $n_i$ . La probabilidad  $p(i)$  de que un voxel presente cierta intensidad discretizada  $i$  se expresa de la siguiente manera:

$$p(i) = \frac{n_i}{N} \quad (16)$$

### **Entropía(log10) discretizada del histograma de intensidades**

Esta variable refleja la aleatoriedad de la distribución de los niveles de gris y se define de la siguiente manera [52]:

$$Entropía_{(log10)_{DH}} = - \sum_i p(i) \cdot \log_{10}(p(i)\varepsilon) \quad (17)$$

En donde  $p(i)$  es la probabilidad de ocurrencia de vóxeles con intensidad  $i$  y  $\varepsilon = 2 e^{-16}$ .

### **Entropía(log2) discretizada del histograma de intensidades**

Esta variable refleja la aleatoriedad de la distribución de los niveles de gris y se define de la siguiente manera [52]:

$$Entropía_{(log2)_{DH}} = - \sum_i p(i) \cdot \log_2(p(i)\varepsilon) \quad (18)$$

En donde  $p(i)$  es la probabilidad de ocurrencia de vóxeles con intensidad  $i$  y  $\varepsilon = 2 e^{-16}$ .

El valor máximo de la entropía se alcanza cuando las intensidades de los niveles de gris en una imagen tienen la misma probabilidad de ocurrir [54].

### **Energía discretizada del histograma de intensidades**

Esta variable refleja la uniformidad de la distribución de intensidad de los niveles de gris y está definida como [52]:

$$Energía_{DH} = \sum_i p(i)^2 \quad (19)$$

La energía alcanza su valor máximo cuando todos los píxeles en una VOI tienen la misma intensidad en los niveles de gris y el valor de la energía se aproxima a 1 [54].



## Métodos de Análisis de Textura basados en estadística de segundo orden

Los métodos de análisis de textura basados en estadística de segundo orden se utilizan para evaluar probabilidad de encontrar correlaciones espaciales en los voxeles vecinos. Estos métodos de análisis se enfocan en la detección y cuantificación de distribuciones no aleatorias de voxeles que se encuentran dentro del VOI [48].

### GLCM (*grey level co-occurrence matrix*)

Una matriz de co-ocurrencia de nivel de gris (GLCM, por sus siglas en inglés) es un arreglo que expresa la distribución de las combinaciones de diferentes intensidades (niveles de gris) en los voxeles vecinos de un VOI. La matriz GLCM se construye considerando la relación entre los pares de voxeles y la frecuencia con la cual se presenta la combinación de un par de intensidades dentro del VOI.

En el espacio tridimensional  $(x,y,x)$ , la matriz se calcula a partir de 13 vectores de dirección diferentes:  $(0,0,1)$ ,  $(0,1,0)$ ,  $(1,0,0)$ ,  $(0,1,1)$ ,  $(0,1,-1)$ ,  $(1,0,1)$ ,  $(1,0,-1)$ ,  $(1,1,0)$ ,  $(1,-1,0)$ ,  $(1,1,1)$ ,  $(1,1,-1)$ ,  $(1,-1,1)$  y  $(1,-1,-1)$  como se muestra en la figura 8 [51] - [53].

Una entrada  $(i, j)$  de la matriz GLCM para un voxel con un nivel de gris que denota un elemento de la fila  $(i)$  en relación a otro voxel en otro nivel de gris que denota un elemento de la columna  $(j)$  en una dirección, se expresa mediante la siguiente relación [52]:

$$GLCM_{\Delta x, \Delta y}(i, j) = \frac{1}{Pares_{VOI}} \sum_{p=1}^{N-\Delta x} \sum_{q=1}^{M-\Delta y} \left\{ \begin{array}{l} 1 \text{ si } (I(p, q) = i, I(p + \Delta x, q + \Delta y) = j) \\ e I(p, q), \quad I(p + \Delta x, q + \Delta y) \in ROI \\ 0 \text{ de otra manera} \end{array} \right\} \quad (20)$$

En donde  $I(p, q)$  corresponde al vóxel  $(p, q)$  en una imagen  $(I)$  de dimensiones  $M * N$ . El vector de dirección  $\vec{d} = (\Delta x, \Delta y)$  abarca las 13 direcciones en 3D  $(D_1, D_2, \dots, D_{13})$  y  $Pares_{VOI}$  corresponde al número de todos los pares de voxeles pertenecientes al VOI [52].

La matriz GLCM describe la distribución de co-ocurrencia correspondiente a los valores de los voxeles para una distancia de Chebyshev  $\delta = 1$ , aunque también es posible trabajar con otras distancias [51].

Existen diversas características de textura que se pueden obtener a partir de una matriz GLCM, algunas de ellas se mencionan a continuación y, todas corresponden al promedio en las 13 direcciones [52].

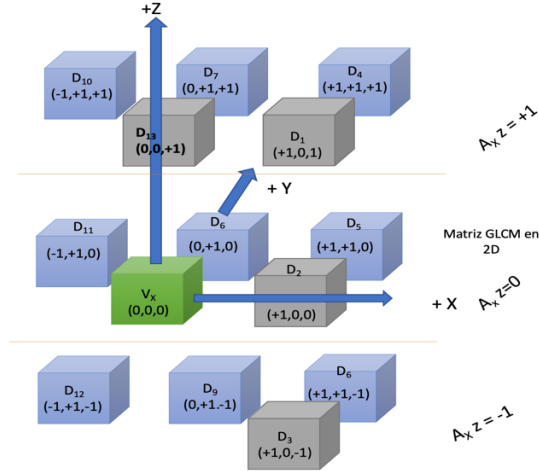


Figura 8: Voxeles dentro de la matriz GLCM en 2D (matriz dentro de las líneas punteadas) y en 3D (todo el arreglo de voxeles). El voxel de color verde se asocia con los voxeles que se encuentran en un arreglo de 13 direcciones en 3D.

### Homogeneidad GLCM

Esta variable representa la homogeneidad en la intensidad de los niveles de gris en los pares de voxeles y se define mediante la siguiente relación [52]:

$$GLCM_{Homogeneidad} = \sum_i \sum_j \frac{GLCM(i, j)}{1 + |i - j|} \quad (21)$$

### Energía GLCM

Esta variable también se conoce como uniformidad porque representa la uniformidad de los niveles de gris en los pares de voxeles y se define de la siguiente manera [52]:

$$GLCM_{Energía} = \sum_i \sum_j GLCM(i, j)^2 \quad (22)$$

### Contraste GLCM

A esta variable también se le conoce como varianza o inercia, representa las variaciones en los niveles de gris en la matriz GLCM, los elementos que presentan diferencias significativas en los niveles de gris tienen un contraste más alto. El contraste se define de la siguiente manera [52]:

$$GLCM_{Contraste} = \sum_i \sum_j (i - j)^2 \cdot GLCM(i, j) \quad (23)$$

### Correlación GLCM

Representa la dependencia lineal de los niveles de gris en la matriz GLCM y se define mediante la siguiente relación [52]:

$$GLCM_{\text{correlación}} = \sum_i \sum_j \frac{(i - \mu_i) \cdot (j - \mu_j) \cdot GLCM(i, j)}{\sigma_i \cdot \sigma_j} \quad (24)$$

En donde  $\mu_i$  y  $\mu_j$  corresponden al promedio en la fila  $i$  y la columna  $j$  respectivamente, y  $\sigma_i, \sigma_j$  corresponden a la varianza en la fila  $i$  y la columna  $j$  respectivamente.

### Entropía\_log10 GLCM

Esta variable es una medida de desorden de los niveles de gris en los pares de voxels y se representa mediante la siguiente relación [52]:

$$GLCM_{\text{Entropía}_{\log_{10}}} = \left( - \sum_i \sum_j GLCM(i, j) \cdot \log_{10}(GLCM(i, j)) + \epsilon \right) \quad (25)$$

En donde  $\epsilon = 2e-16$

### Entropía\_log2 GLCM

Esta variable es una medida del desorden de los niveles de gris en los pares de voxels y se define de la siguiente manera [52]:

$$GLCM_{\text{Entropía}_2} = \left( - \sum_i \sum_j GLCM(i, j) \cdot \log_2(GLCM(i, j)) + \epsilon \right) \quad (26)$$

Donde  $\epsilon = 2e-16$

### Disimilitud GLMC

Esta variable es similar a la variable contraste, expresa la variación de niveles de gris en los pares de voxels y se define a partir de la siguiente relación [52]:

$$GLCM_{\text{disimilitud}} = \sum_i \sum_j |i - j| \cdot GLCM(i, j) \quad (27)$$

### **NGLDM (*neighborhood grey-level difference matrix*)**

La matriz de diferencia de los niveles de gris dentro de un vecindario (NGLDM, por sus siglas en inglés) es una alternativa a la matriz de co-ocurrencia. La matriz NGLDM representa la diferencia en los niveles de gris entre un voxel y sus 26 vecinos en 3D con el propósito de calcular la aspereza a lo largo de toda la textura. Un elemento  $(i, 1)$  corresponde a la probabilidad de co-ocurrencia del nivel  $i$  y un elemento  $(i, 2)$  equivale a [52]:

$$NGLDM(i, 2) = \sum_p \sum_q \begin{cases} |\bar{M}(p, q) - i| & \text{si } I(p, q) = i \\ 0 & \text{de otra manera} \end{cases} \quad (28)$$

En donde  $\bar{M}(p, q)$  es el promedio de intensidades sobre los vóxeles vecinos del vóxel  $(p, q)$ . A partir de esta matriz es posible calcular tres índices:

#### **Rugosidad NGLDM**

Las diferencias en la aspereza de las diferentes texturas suelen ser pequeñas cuando se analizan patrones a larga escala. La suma de las diferencias indica la tasa de cambio en la intensidad en el espacio. Las diferencias en la aspereza se calculan a partir de la siguiente relación [52]:

$$NGLDM_{Rugosidad} = \frac{1}{\sum NGLDM(i, 1) \cdot NGLDM(i, 2)} \quad (29)$$

#### **Contraste NGLDM**

El contraste representa la diferencia en las intensidades en las regiones vecinas y se define de la siguiente manera [52]:

$$NGLDM_{contraste} = \left[ \sum_i \sum_j NGLDM(i, 1) \cdot NGLDM(j, 1) \cdot (i - j)^2 \right] \cdot \frac{\sum_i NGLDM(i, 2)}{E \cdot G \cdot (G - 1)} \quad (30)$$

En donde  $E$  corresponde al número de vóxeles en el volumen de interés y  $G$  al número de niveles de gris.

#### **Ocupación NGLDM**

Las texturas en las cuales se encuentran grandes diferencias de los niveles de gris entre los vóxeles vecinos se conocen como ocupadas (*busy*, en inglés). La variable ocupación es la frecuencia de cambios espaciales en la intensidad y se define de la siguiente manera [52]:

$$NGLDM_{ocupamiento} = \frac{\sum_i NGLDM(i, 1) \cdot NGLDM(i, 2)}{\sum_i \sum_j |(i \cdot NGLDM(i, 1) - j \cdot NGLDM(j, 1))|} \quad (31)$$

Con  $NGLDM(i, 1) \neq 0$  y  $NGLDM(Y, 1) \neq 0$ .

### **GLRLM (grey level run length matrix)**

La matriz de longitud de niveles de gris (GLRLM, por sus siglas en inglés) evalúa la marcha, es decir, longitud de una secuencia consecutiva de voxels con el mismo nivel de gris en una determinada dirección; esta longitud es conocida como longitud de la marcha. La matriz se calcula para 13 direcciones en 3D y para cada uno de los 11 índices de textura que se obtienen de esta. El elemento  $(i, j)$  de la matriz GRLM corresponde al número de corridas homogéneas de  $j$  vóxeles con intensidad  $i$  en una imagen y se llama  $GLRLM(i, j)$ . Todas las variables que se obtienen a partir de esta matriz se promedian en 13 direcciones [52].

### **GLRLM\_SRE, GLRLM\_LRE**

La variable GLRLM con énfasis en marchas cortas (SRE, por sus siglas en inglés) o la variable GLRLM con énfasis en marchas largas (LRE, por sus siglas en inglés) representan la distribución de la marcha corta o larga en una imagen. Ambas definiciones se expresan a continuación [52].

$$GLRLM_{LGRE} = \left( \frac{1}{H} \sum_i \sum_j \frac{GLRLM(i, j)}{i^2} \right) \quad (32)$$

$$GLRLM_{HGRE} = \left( \frac{1}{H} \sum_i \sum_j GLRLM(i, j) \cdot i^2 \right) \quad (33)$$

En donde H corresponde al número de marchas homogéneas en el volumen de interés.

### **GLRLM\_SRLGE, GLRLM\_SRHGE**

La variable GLRLM con énfasis en marcha corta y bajo nivel de gris (SRLGE, por sus siglas en inglés) o la variable GLRLM con énfasis en marcha larga y un alto nivel de gris (SRHGE, por sus siglas en inglés) representan la distribución homogénea de marchas cortas con niveles altos y bajos de gris, respectivamente y se definen a partir de las siguientes relaciones [52]:

$$GLRLM_{SRLE} = \left( \frac{1}{H} \sum_i \sum_j \frac{GLRLM(i,j)}{i^2 \cdot j^2} \right) \quad (34)$$

$$GLRLM_{SRHGE} = \left( \frac{1}{H} \sum_i \sum_j \frac{GLRLM(i,j) \cdot i^2}{j^2} \right) \quad (35)$$

### **GLRLM\_LRLGE, GLRLM\_LRHGE**

La variable GLRM en énfasis en marcha corta y bajo nivel de gris (LRLGE, por sus siglas en inglés) y, la variable GLRM de marcha larga y un alto nivel de gris (LRHGE, por sus siglas en inglés) representan la distribución marchas homogéneas para niveles de gris bajos y altos, respectivamente y se definen de la siguiente manera [52]:

$$GLRLM_{LRLGE} = \left( \frac{1}{H} \sum_i \sum_j \frac{GLRLM(i,j) \cdot j^2}{i^2} \right) \quad (36)$$

$$GLRLM_{LRHGE} = \left( \frac{1}{H} \sum_i \sum_j GLRLM(i,j) \cdot i^2 \cdot j^2 \right) \quad (37)$$

### **GLRLM\_GLNUR, GLRLM\_RLNU**

La variable nivel de gris no uniforme (GLNUR, por sus siglas en inglés) y, la variable longitud de la marcha no uniforme (RLNU, por sus siglas en inglés) se refieren a la desigualdad en los niveles de gris o en la longitud, respectivamente para marchas homogéneas y quedan definidas a partir de las siguientes relaciones [52]:

$$GLRLM_{GLNUR} = \left( \frac{1}{H} \sum_i \left( \sum_j GLRLM(i,j) \cdot j^2 \right)^2 \right) \quad (38)$$

$$GLRLM_{RLNU} = \left( \frac{1}{H} \sum_i \left( \sum_j GLRLM(i,j) \right)^2 \right) \quad (39)$$

## GLRLM\_RP

El porcentaje de la marcha (RP, por sus siglas en inglés) mide la homogeneidad para marchas homogéneas y se define de la siguiente manera [52]:

$$GLRLM_{RP} = \left( \frac{H}{\sum_i \sum_j (j \cdot GLRLM(i \cdot j))} \right) \quad (40)$$

## GLZLM (Grey-level zone length matrix)

La matriz de longitud de la zona de niveles de gris (GLZLM, por sus siglas en inglés) aporta información respecto al tamaño de las zonas homogéneas de cada nivel de gris. Las zonas homogéneas son conjuntos de voxeles con el mismo nivel de gris. A partir de esta matriz es posible calcular 11 índices de textura. El elemento  $(i, j)$  de la matriz GLZLM corresponde al número de zonas homogéneas con  $j$  vóxeles de intensidad  $i$  en una imagen y se representa por  $GLZLM(i, j)$  [52].

## GLZLM\_SZE, GLZLM\_LZE

La variable con énfasis en la zona corta (SZE, por sus siglas en ingles) y la variable con énfasis en la zona larga representan la distribución en zonas cortas y largas de una imagen como se expresa mediante las siguientes relaciones [52]:

$$GLZLM_{SZE} = \frac{1}{H} \sum_i \sum_j \frac{GLZLM(i, j)}{j^2} \quad (41)$$

$$GLZLM_{LZE} = \frac{1}{H} \sum_i \sum_j GLZLM(i, j) \cdot j^2 \quad (42)$$

En donde H corresponde al número de zonas homogéneas en el volumen de interés.

## GLZLM\_LGZE, GLZLM\_HGZE

La variable con énfasis en zonas de niveles bajos de gris (LGZE, por sus siglas en inglés) y la variable con énfasis en zonas de niveles altos de gris (HGZE, por sus siglas en inglés) representan la distribución en las zonas con bajos y altos niveles de gris, respectivamente y se definen de la siguiente manera [52]:

$$GLZLM_{LGZE} = \frac{1}{H} \sum_i \sum_j \frac{GLZLM(i, j)}{i^2} \quad (43)$$

$$GLZLM_{HGZE} = \frac{1}{H} \sum_i \sum_j GLZLM(i, j) \cdot i^2 \quad (44)$$

### GLZLM\_SZLGE, GLZLM\_SZHGE

La variable con énfasis en niveles bajos de gris para zonas cortas (SZLGE, por sus siglas en inglés) y la variable con énfasis en niveles altos de para zonas cortas (SZHGE, por sus siglas en inglés) muestran la distribución en una zona homogénea corta para niveles de gris altos y bajos, respectivamente y se definen de la siguiente manera [52]:

$$GLZLM_{SZLGE} = \frac{1}{H} \sum_i \sum_j \frac{GLZLM(i, j)}{i^2 \cdot j^2} \quad (45)$$

$$GLZLM_{SZHGE} = \frac{1}{H} \sum_i \sum_j \frac{GLZLM(i, j) \cdot i^2}{j^2} \quad (46)$$

### GLZLM\_LZLGE, GLZLM\_LZHGE

La variable con énfasis en niveles bajos de gris para zonas largas (LZLGE, por sus siglas en inglés) y la variable con énfasis en niveles altos de gris para zonas largas (LZHGE, por sus siglas en inglés) representan la distribución de niveles de gris, tanto altos como bajos, para zonas homogéneas largas. Estas variables se definen de la siguiente manera [52]:

$$GLZLM_{LZLGE} = \frac{1}{H} \sum_i \sum_j \frac{GLZLM(i, j) \cdot j^2}{i^2} \quad (47)$$

$$GLZLM_{LZHGE} = \frac{1}{H} \sum_i \sum_j GLZLM(i, j) \cdot i^2 \cdot j^2 \quad (48)$$

### GLZLM\_GLNUz, GLZLM\_ZLNU

La variable no-uniformidad de nivel de gris por zona (GLNUz, por sus siglas en inglés), y la variable no-uniformidad de la longitud de la zona representan las irregularidades en los niveles de gris o en la longitud de las zonas homogéneas, respectivamente [52]:

$$GLZLM_{GLNUz} = \frac{1}{H} \sum_i \left( \sum_j GLZLM(i, j) \right)^2 \quad (49)$$



$$GLZLM_{ZLNU} = \frac{1}{H} \sum_j (\sum_i GLZLM(i, j))^2 \quad (50)$$

### **GLZLM\_ZP**

El porcentaje de la zona mide la homogeneidad de las zonas homogéneas y se define de la siguiente manera [52]:

$$GLZLM_{ZP} = \frac{H}{\sum_i \sum_j (j \cdot GLZLM(i, j))} \quad (51)$$

## **-CAPÍTULO II-**

---

### **Justificación**

El diagnóstico de la PD y los demás trastornos de movimiento se realiza, principalmente, mediante la evaluación clínica de los síntomas del paciente. Realizar un diagnóstico preciso resulta difícil debido a la similitud entre los síntomas que se presentan durante los primeros estadios de la enfermedad de Párkinson (PD), atrofia de sistemas múltiples (MSA), parálisis supranuclear progresiva (PSP), degeneración corticobasal (CBD), otros trastornos de movimiento y ciertas enfermedades neurodegenerativas [28]. En el caso de algunos trastornos de movimiento, los síntomas característicos de la enfermedad no se presentan hasta que el paciente se encuentra en etapas más avanzadas y pudo haber sido diagnosticado incorrectamente.

Existe una necesidad crítica de establecer métodos de diagnóstico, que utilicen medidas cuantitativas, robustas y objetivas, que funcionen como biomarcadores, y faciliten al médico especialista establecer diagnósticos diferenciados y precisos tanto de la enfermedad, como de del estadio en el que se encuentra el paciente. Contar con parámetros cuantitativos, que permitan evaluar la progresión de la enfermedad podría a ayudar a evaluar la respuesta del paciente al tratamiento y, de esta manera, ayudar a garantizar que el paciente reciba el tratamiento adecuado a su condición además de, apoyar en el desarrollo de nuevos tratamientos [28].

### **Hipótesis**

Las características de textura y de forma obtenidas a partir de la cuantificación de imágenes PET/CT, adquiridas de participantes diagnosticados con trastornos de movimiento, pueden correlacionarse con datos obtenidos de las escalas clínicas UPDRS y Hoehn y Yahr para apoyar la diferenciación entre diferentes trastornos de movimiento.

### **Objetivo general**

Realizar un análisis cuantitativo de imágenes PET/CT, adquiridas en participantes diagnosticados con trastornos de movimiento, utilizando el método de radiómica, para obtener medidas cuantitativas de textura y de forma, si a partir de los valores obtenidos mediante el análisis de radiómica es posible establecer correlaciones con valores correspondientes a escalas clínicas utilizadas para ayudar a determinar el estadio y el diagnóstico del participante.

### **Objetivos específicos**

- Realizar un análisis retrospectivo de imágenes PET/CT, adquiridas de participantes diagnosticados con trastornos de movimiento, obtenidas utilizando diferentes radiofármacos. El análisis de imágenes se llevará a cabo utilizando los métodos de radiómica y análisis por cocientes, para obtener medidas cuantitativas de textura y de forma.
- Evaluar si los valores obtenidos mediante el análisis de imágenes, muestran correlaciones estadísticamente significativas, con los valores correspondientes a las escalas clínicas UPDRS y Hoehn y Yahr.
- Determinar si los valores obtenidos, a partir de alguno de los métodos de cuantificación, permiten encontrar más correlaciones estadísticamente significativas con las escalas clínicas UPDRS y Hoehn y Yahr.
- Evaluar si los valores cuantitativos, obtenidos a partir del análisis de imágenes, permiten encontrar diferencias estadísticamente significativas entre participantes diagnosticados con diferentes trastornos de movimiento, y si es posible encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes diagnosticados con diferentes trastornos de movimiento y sujetos control.

## -CAPÍTULO III-

### Metodología

#### Muestra y obtención de imágenes PET/CT

Para la realización del presente proyecto, se llevó a cabo un análisis retrospectivo de imágenes PET/CT de cuarenta y tres participantes, cuarenta de ellos fueron diagnosticados con algún tipo de parkinsonismo y los otros tres son participantes controles.

Los cuarenta participantes diagnosticados con algún parkinsonismo fueron evaluados y diagnosticados por un médico neurólogo, especialista en trastornos de movimiento, mediante las escalas clínicas UPDRS y Hoehn y Yahr. El estadio clínico de los cuarenta y tres participantes se encontraba entre los valores 1- 3 en la escala Hoehn y Yahr.

Las dosis de radiofármaco administradas en cada uno de los estudios PET/CT, se encuentran dentro del rango de dosis de radiación aceptable para un procedimiento clínico, de acuerdo a las recomendaciones de la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP, por sus siglas en inglés) [55] y con las regulaciones del Comité de Investigación de Fármacos Radiológicos (RDRC) [56].

Veinticuatro de los cuarenta y tres estudios PET/CT se realizaron con el radiofármaco [<sup>11</sup>C]Raclopride. Las imágenes fueron adquiridas en la unidad PET/CT de la Facultad de Medicina de la UNAM, con un equipo PET/CT Biograph TruePoint de Siemens. Todas las imágenes fueron reconstruidas con el método de reconstrucción OSEM2D y fueron corregidas por atenuación, decaimiento, dispersión, tiempo muerto, eventos aleatorios, y normalización del detector. En la tabla 1 se describen las características físicas, la dosis inyectada, el tiempo de duración del estudio, y el diagnóstico final de los veintiún participantes y de los tres controles de las imágenes adquiridas con [<sup>11</sup>C]Raclopride.

**Tabla 1: Demografía de los participantes con trastornos de movimiento y de los participantes controles estudiados con el radiofármaco [<sup>11</sup>C]Raclopride**

Participante	Diagnóstico	Sexo	Edad [años]	Actividad Inyectada [mCi]	Intervalo de adquisición [min]
1	MSA-P	F	71	11.5	20 -30
2	MSA-P	F	63	3	20 -30
3	PD	M	68	10	20 -30
4	PD	F	60	3.8	20 -30
5	MSA-C	F	54	10.2	20 -30
6	CBD	F	78	10	20 -39
7	MSA-P	F	70	2.4	21 - 31
8	PD	M	79	12.3	20 - 30
9	CBS	M	71	10.8	30 - 45

10	LBD	M	70	5.8	20 -30
11	PD	M	80	5.5	21 - 31
12	PD	M	67	10.1	20 - 34
13	PD	M	82	3.5	15 - 30
14	PD	M	60	10.3	20 -30
15	PD	M	47	10.2	20 -30
16	PD	F	69	12.4	20 - 27
17	MSA-P	F	53	9.1	20 - 50
18	PD	F	55	11.2	20 - 30
19	MSA-P	F	72	10.7	20 - 30
20	PSP	F	75	10.4	40 - 50
21	LBD	F	70	9.5	28 - 43

Participante control	Diagnóstico	Sexo	Edad [años]	Actividad Inyectada [mCi]	Intervalo de adquisición [min]
1	Control	M	30	11.9	21 - 51
2	Control	M	29	4.2	0 - 40
3	Control	F	34	5.6	0-90

Tabla 1: Demografía de los participantes con trastornos de movimiento y de los controles analizados con el radiofármaco [<sup>11</sup>C]Raclopride.

Las diecinueve imágenes restantes fueron adquiridas con el radiofármaco [<sup>18</sup>F]FDOPA, todos los participantes presentaban síntomas característicos de algún tipo de parkinsonismo. Las imágenes fueron adquiridas en la Unidad de Imagen Molecular PET/CT del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velazco Suárez”, con un equipo PET/CT Biograph mCT de Simens. Todas las imágenes fueron reconstruidas con el método de reconstrucción PSF + TOF 5i21s y fueron corregidas por decaimiento, atenuación dispersión, tiempo muerto, normalización del detector y eventos aleatorios. En la tabla 2 se realiza una descripción de las características físicas, la dosis inyectada, el tiempo de duración del estudio, y el diagnóstico final de los diecinueve participantes estudiados con [<sup>18</sup>F]FDOPA.

**Tabla 2: Demografía de los participantes estudiados con el radiofármaco [<sup>18</sup>F]FDOPA**

Participante	Diagnóstico	Sexo	Edad [años]	Actividad Inyectada [mCi]	Intervalo de adquisición [min]
22	PD	F	68	8.7	36 - 51
23	Parkinsonismo	F	55	9	31 - 46
24	PSP	F	77	6.5	32 - 47
25	PD	F	60	7.9	34 - 49
26	PD	F	57	7	30 - 45

27	Parkinsonismo	M	79	9	31 - 46
28	PD	F	27	10	59 - 74
29	PD	M	64	9	33 - 48
30	PD	F	55	9	55 - 70
31	PD	F	77	9	34 - 49
32	PD	M	63	8	34 - 49
33	Parkinsonismo	F	54	9.5	32 - 47
34	Parkinsonismo	M	67	9	31 - 46
35	PD	M	51	10	37 - 52
36	PD	M	54	8	31 - 46
37	Parkinsonismo	M	65	9	35 - 50
38	LBD	F	78	9.9	35 - 50
39	PD	M	66	9	39 - 54
40	PD	M	65	10	34 - 49

Tabla 2: Demografía de los participantes estudiados con el radiofármaco [<sup>18</sup>F]FDOPA

### Normalización de imágenes

Las imágenes fueron adquiridas utilizando diferentes parámetros de adquisición, es decir, se inyectaron diferentes dosis del radiofármaco, además, los estudios fueron realizados a diferentes tiempos de biodistribución y durante diferentes intervalos de tiempo, razón por la cual, las imágenes fueron normalizadas de acuerdo a una región de referencia. Para estudios de receptores específicos, realizados con [<sup>11</sup>C]Raclopride, se utiliza el cerebelo como región de referencia [57], [58] mientras que, para estudios realizados con [<sup>18</sup>F]FDOPA se utiliza la corteza occipital como región de referencia [59].

La normalización se llevó a cabo utilizando el software de procesamiento de imágenes Pmod 3.7. El valor de la concentración de actividad en las regiones de referencia se obtuvo utilizando el atlas paramétrico AAL-VOIs del Instituto Neurológico de Montreal. Este atlas funciona como una plantilla que se fusiona con la imagen PET/CT, para obtener el valor de la concentración de actividad en las diferentes regiones del cerebro. Los voxels de toda la imagen fueron divididos entre el valor promedio de la concentración de actividad en la región de referencia y al resultado se le restó 1, como se describe en la ecuación (6).

### Análisis por cocientes

El análisis por cocientes se realizó utilizando el software Pmod. 3.7, se trazaron tres VOIs en forma de esferas, de 6 mm de radio, en tres regiones diferentes del cuerpo estriado: una en el núcleo caudado, una en el putamen anterior y otra en el putamen posterior como se muestra en la figura 9.

Se registró la concentración de actividad en cada uno de los volúmenes de interés, de esta manera, se obtuvieron tres valores diferentes con el propósito de evaluar si el cociente obtenido a partir de alguna de las regiones permite establecer mejores correlaciones con las variables clínicas.

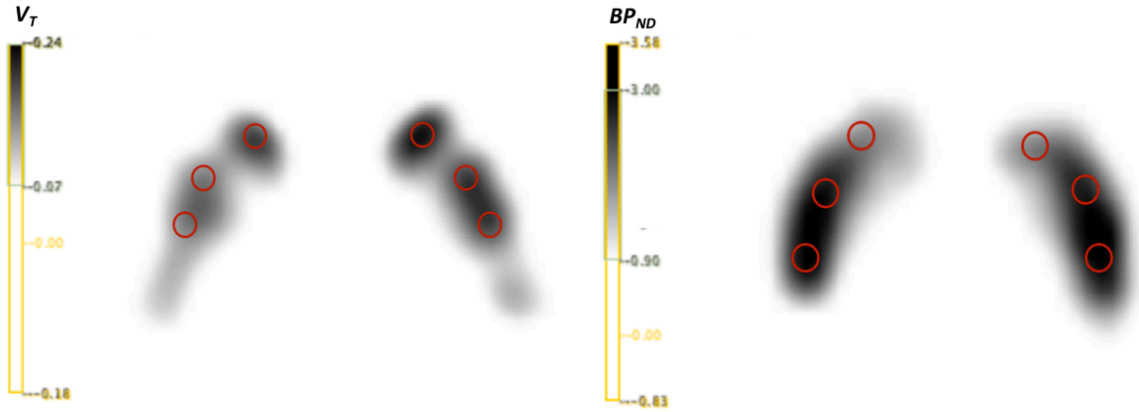


Figura 9: Volúmenes de interés en el núcleo caudado, putamen anterior y putamen posterior en imágenes adquiridas con  $[^{11}\text{C}]\text{Raclopride}$  (derecha),  $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$  (izquierda).

### Análisis mediante radiómica

Para llevar a cabo el proceso del análisis de radiómica primero se realiza la adquisición de imágenes médicas, después se identifican y los segmentan VOIs, en las imágenes adquiridas, de la región segmentada se extraen los valores cuantitativos, es decir, las variables radiómicas [60]. El proceso del análisis de radiómica, y las diferentes familias de datos, que es posible extraer del mismo, se puede visualizar con la figura 10.

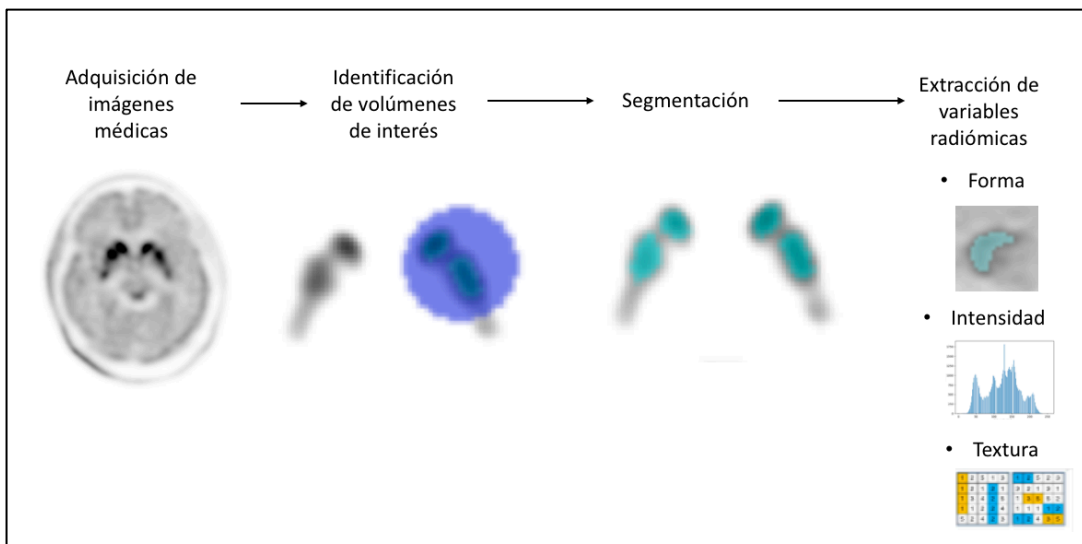


Figura 10: Proceso del análisis de radiómica: Primero se adquieren las imágenes médicas, en la imagen se identifica visualmente el volumen de interés, sobre el volumen se realiza la segmentación para, finalmente extraer las variables radiómicas de la región segmentadas.

El cuerpo estriado de cada paciente se segmentó de manera semi-automática con el software LIFEx, versión 6.30 [100]. Para conservar la textura, la delimitación se realizó buscando un umbral que delinea, con la mayor precisión posible, el volumen del cuerpo estriado sin salirse de la estructura. El umbral se encontró utilizando la relación  $Umbral = Promedio \cdot n$ , en donde el promedio, es el promedio de los valores obtenidos a partir del análisis por cocientes de la muestra, es decir, el promedio de las tres esferas que se muestran en la figura 9, y  $n$  es una constante que varía de acuerdo con cada muestra. Para las imágenes de los participantes adquiridas con  $[^{11}\text{C}]\text{Raclopride}$  se utilizó  $n = 13.7$ , para las imágenes de los controles adquiridas con  $[^{11}\text{C}]\text{Raclopride}$  se utilizó  $n = 20$ , y para las imágenes adquiridas con  $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$  se utilizó  $n = 65$ . Al sustituir estos valores en la relación anterior, se obtuvo un umbral de 40% para las imágenes de los participantes adquiridas con  $[^{11}\text{C}]\text{Raclopride}$ , un umbral del 60% para las imágenes de los controles adquiridas con  $[^{11}\text{C}]\text{Raclopride}$ , y las imágenes adquiridas con  $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$  fueron segmentadas con un umbral del 65%, véase figura 11.

Primero se trazó el VOI de manera que abarcara por completo al cuerpo estriado (véase figura 11 a) y c)), sobre ese VOI se aplicó el umbral (véase figura 11 b) y d)). El propósito de la segmentación de radiómica no fue lograr una segmentación totalmente fiel a la morfología, porque lo que se está evaluando son las diferencias de captación en la estructura, esto quiere decir que se trata de un análisis funcional y no de un análisis anatómico. La segmentación de las imágenes para el análisis estadístico y para el análisis de radiómica fue supervisada por un especialista en neuroimagen.

Después de realizar la segmentación, se extrajeron 67 parámetros cuantitativos de las imágenes obtenidas con  $[^{11}\text{C}]\text{Raclopride}$  y de las imágenes obtenidas con  $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ . De los 67 parámetros, 25 fueron índices convencionales, derivados de la concentración de la captación del radiofármaco normalizada por un factor que se obtiene dividiendo el peso entre la concentración de actividad; estos parámetros no se tomaron en cuenta, porque los estudios de densidad de receptores, no se normalizan utilizando el peso del participante ni su índice de masa corporal, se normalizan de acuerdo a una región de referencia. Entonces, la búsqueda de correlaciones con los datos clínicos se enfocó en las 42 características de intensidad, forma y textura del VOI que son propias de la radiómica.

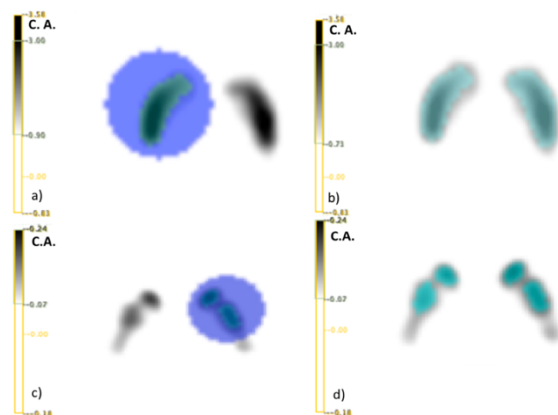


Figura 11: Volumen de interés para la segmentación de imágenes PET/CT (a) y c)) para el análisis de radiómica en imágenes PET/CT adquiridas con  $[^{11}\text{C}]\text{Raclopride}$  (a) y b)) con un umbral del 40% y  $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$  (c) y d)) con un umbral del 60%.



## Análisis estadístico

Para evaluar las correlaciones entre los datos obtenidos a partir del análisis de radiómica y las variables clínicas, y las correlaciones entre las variables obtenidas del análisis por cocientes y las variables clínicas, se realizaron pruebas de correlación de Spearman, debido a que las variables no cumplieron con los criterios de normalidad de acuerdo con la prueba de normalidad Shapiro-Wilk. Las correlaciones fueron consideradas estadísticamente significativas si  $p < \alpha$ , con un nivel de significancia estadística  $\alpha = 0.05$ . El coeficiente de correlación de Spearman  $\rho$  tiene valores que van de  $-1$  a  $1$ . Si  $\rho = 1$ , se trata de una correlación perfecta positiva, es decir, que ambas variables se mueven en la misma dirección, por ejemplo, si una de ellas aumenta, la otra también aumenta; si  $\rho = -1$  se trata de una correlación perfecta negativa, esto ocurre cuando una variable disminuye conforme la otra aumenta, y si  $\rho = 0$  no existe correlación entre las variables. Si  $\rho < \pm 0.5$  se trata de una correlación débil, si  $\rho = \pm 0.5$  la correlación se considera moderada, y si  $\rho > \pm 0.5$  la correlación entre las variables es considerada fuerte [61].

Para determinar si los valores cuantitativos permiten diferenciar entre diagnósticos, se formaron tres grupos de acuerdo a los diagnósticos, con los cuales se tenía mayor número de pacientes. El primer grupo estaba formado por los participantes diagnosticados con la PD, el segundo grupo estaba formado por los participantes diagnosticados con MSA, y el tercer grupo estaba formado por todos los parkinsonismos excepto la PD.

Debido a que el tamaño de las muestras estadísticas es considerado pequeño, y a que no se cumplieron los criterios de normalidad, se realizaron pruebas de Mann-Whitney, un tipo de prueba de *t de Student* no paramétrica, que permite comparar dos muestras independientes. Dos muestras se consideran significativamente diferentes cuando  $p < \alpha$  con el nivel de significancia estadística  $\alpha = 0.05$  [62].

Se realizaron pruebas Mann-Whitney con los datos obtenidos mediante el análisis de radiómica, y los datos obtenidos a partir del análisis por cocientes, para evaluar la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de participantes que fueron diagnosticados con la PD, y el grupo de participantes que fueron diagnosticados con MSA, y de esta manera, determinar si alguno de los métodos de cuantificación de imágenes PET/CT permite distinguir entre los trastornos de movimiento. También, se utilizaron pruebas de Mann-Whitney con los datos obtenidos mediante el análisis de radiómica, y los datos obtenidos a partir del análisis por cocientes, para buscar la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de los participantes diagnosticados con la PD y el grupo de participantes diagnosticados con los demás trastornos de movimiento, y así, determinar si mediante alguno de los métodos de cuantificación de imágenes es posible distinguir entre los participantes diagnosticados con la PD y los pacientes diagnosticados con trastornos de movimiento que comparten síntomas con la enfermedad de Parkinson.

# -CAPÍTULO IV-

## Resultados

La utilidad de la radiómica, como método de análisis de imágenes PET/CT de pacientes diagnosticados con trastornos de movimiento, se evalúa de acuerdo con las correlaciones que se encuentren entre las variables radiómicas y las variables clínicas y, de acuerdo con las diferencias estadísticamente significativas que se puedan encontrar entre los parámetros de participantes con diferentes diagnósticos. Todos los resultados se comparan con los datos obtenidos de las mismas pruebas estadísticas realizadas con el análisis por cocientes que es el método de análisis cuantitativo estandar en la práctica clínica.

### Correlaciones entre los datos de las escalas clínicas y los datos obtenidos a partir del análisis cuantitativo de imágenes

#### [<sup>11</sup>C] Raclopride

Los resultados de las correlaciones de Spearman entre el total de las escalas clínicas UPDRS 1, UPDRS 2 y UPDRS 3 y ambos métodos de análisis cuantitativo de imágenes (radiómica y análisis por cocientes) se pueden apreciar en la matriz de correlaciones de la figura 12. En donde entre más claro o más fuerte esté coloreada la cuadrícula, más fuerte será la correlación, mientras que las cuadrículas coloreadas de rojo indican un valor de  $\rho$  cercano al cero, es decir, no existe correlación entre ambas variables.

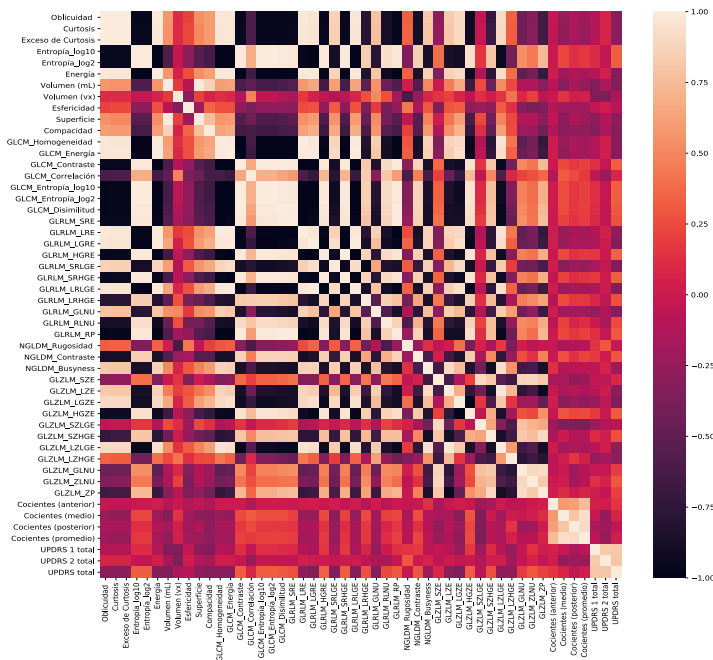


Figura 12: Matriz de correlación de Spearman entre las variables radiómicas, los resultados del análisis por cocientes y las escalas clínicas UPDRS 1 total, UPDRS 2 total y UPDRS total.

Los resultados de la prueba de correlación de Spearman entre los datos obtenidos a partir del análisis por cocientes realizado a las imágenes adquiridas con [<sup>11</sup>C]Raclopride, y las variables clínicas de las escalas UPDRS 1 total, UPDRS 2 total, UPDRS 3 total, UPDRS total, y la escala Hoehn Yahr no mostraron correlaciones estadísticamente significativas. Los resultados  $p$  y de  $\rho$  de las correlaciones se muestran en el anexo C.

Los resultados de la prueba de correlación de Spearman, entre los datos obtenidos a partir del análisis de radiómica realizado a las imágenes adquiridas con [<sup>11</sup>C]Raclopride, y las variables clínicas de las escalas UPDRS 1 total y UPDRS 2 total solamente mostraron una correlación estadísticamente significativa con la variable radiómica volumen expresada en vóxeles con valores de  $p = 0.05$  y de  $\rho = -0.35$  para UPDRS 1 total y con valores  $p = 0.04$  y de  $\rho = -0.37$  para UPDRS 2 total. La variable UPDRS total correlacionó con la variable GLZLM\_LGZE con valores de  $p = 0.036$  y de  $\rho = -0.37$ . Aunque estas correlaciones se consideran débiles, son más fuertes que cualesquiera de las correlaciones encontradas con los valores del análisis por cocientes. Los valores de  $p$  y de  $\rho$  obtenidos como resultado de todas las correlaciones se encuentran en el anexo C.

En la matriz de correlaciones de Spearman de la figura 13 se aprecia la existencia varias correlaciones, que pueden ser consideradas como correlaciones fuertes, entre el total de la escala clínica UPDRS 3 y algunas variables radiómicas. Además, se puede observar correlaciones más fuertes entre el total de la escala UPDRS 3 y la escala Hohen y Yahr, con las variables obtenidas a partir del análisis de radiómica, que con los resultados del análisis por cocientes.

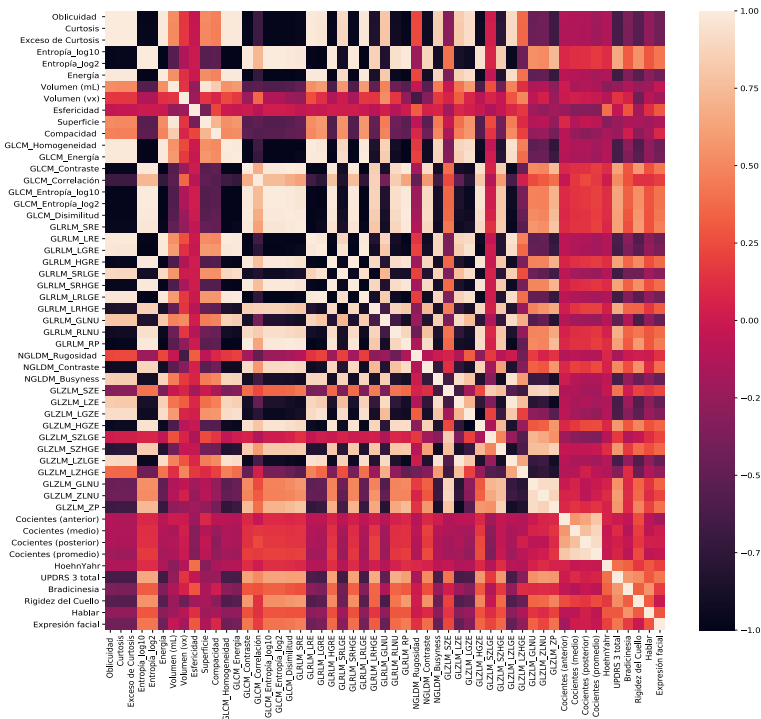


Figura 13: Matriz de correlación de Spearman entre las variables radiómicas, los resultados del análisis por cocientes y las escalas clínicas UPDRS 3 total y la escala clínica Hohen y Yahr.

Los resultados de la prueba de correlación de Spearman entre los datos obtenidos a partir del análisis de radiómica, realizado a las imágenes adquiridas con [<sup>11</sup>C]Raclopride, y las variables clínicas de las escalas UPDRS 3 total mostraron correlaciones estadísticamente significativas con todas las variables radiómicas de las familias GLCM, GLRLM, GLZLM, y con las variables obtenidas a partir del histograma de intensidad discreteado. También, se encontraron correlaciones estadísticamente significativas con las variables radiómicas contraste y *Busyness* de la familia NGLDM. La variable clínica UPDRS total solamente correlacionó con la variable radiómica GLZLM\_LZE. Entre la escala Hoehn Yahr se encontraron correlaciones estadísticamente significativas con las variables esfericidad y superficie. Los valores de  $p$  y de  $\rho$  obtenidos a partir de las correlaciones de Spearman entre las variables clínicas y las variables radiómicas se encuentran en la tabla 3, las correlaciones estadísticamente significativas están subrayadas de gris. Los valores de  $p$  y de  $\rho$  obtenidos como resultado de todas las correlaciones se encuentran en el anexo C.

**Tabla 3: Correlaciones de Spearman entre las variables radiómicas y la variable clínica UPDRS 3 total y la escala clínica Hoehn Yahr.**

Variables radiómicas	HoehnYahr $\rho$	HoehnYahr $p$	UPDRS 3 total $\rho$	UPDRS 3 total $p$
Oblicuidad	-0.14	0.3797	-0.62	< 0.0001
Curtosis	-0.13	0.4072	-0.62	< 0.0001
Exceso de Curtosis	-0.13	0.4072	-0.62	< 0.0001
Entropía_log10	0.11	0.4717	0.65	< 0.0001
Entropía_log2	0.11	0.4717	0.65	< 0.0001
Energía	-0.12	0.4296	-0.66	< 0.0001
Esfericidad	0.39	0.0090	-0.04	0.7764
Superficie	-0.31	0.0416	-0.24	0.1240
GLCM_Homogeneidad	-0.12	0.4500	-0.62	< 0.0001
GLCM_Energía	-0.11	0.4837	-0.63	< 0.0001
GLCM_Contraste	0.11	0.4709	0.63	< 0.0001
GLCM_Correlación	0.01	0.9493	0.52	< 0.0001
GLCM_Entropía_log10	0.12	0.4303	0.64	< 0.0001
GLCM_Entropía_log2	0.12	0.4303	0.64	< 0.0001
GLCM_Disimilitud	0.11	0.4837	0.62	< 0.0001
GLRLM_SRE	0.08	0.6081	0.62	< 0.0001
GLRLM_LRE	-0.11	0.4681	-0.60	< 0.0001
GLRLM_LGRE	-0.12	0.4494	-0.63	< 0.0001
GLRLM_HGRE	0.12	0.4494	0.63	< 0.0001
GLRLM_SRLGE	-0.10	0.5180	-0.65	< 0.0001
GLRLM_SRHGE	0.11	0.4974	0.63	< 0.0001
GLRLM_LRLGE	-0.13	0.4072	-0.64	< 0.0001
GLRLM_LRHGE	0.03	0.8345	0.66	< 0.0001
GLRLM_GLNU	-0.11	0.4802	-0.50	< 0.0001
GLRLM_RLNU	0.05	0.7600	0.69	< 0.0001

GLRLM_RP	0.12	0.4317	0.61	< 0.0001
NGLDM_Contraste	0.06	0.6967	0.51	< 0.0001
NGLDM_Busyness	-0.06	0.7111	-0.61	< 0.0001
GLZLM_SZE	-0.03	0.8381	0.42	< 0.0001
GLZLM_LZE	-0.13	0.4236	-0.62	< 0.0001
GLZLM_LGZE	-0.12	0.4407	-0.60	< 0.0001
GLZLM_HGZE	0.09	0.5583	0.57	< 0.0001
GLZLM_SZHGE	0.11	0.4766	0.58	< 0.0001
GLZLM_LZLGE	-0.09	0.5664	-0.63	< 0.0001
GLZLM_LZHGE	-0.12	0.4583	-0.31	0.0418
GLZLM_GLNU	0.05	0.7253	0.55	< 0.0001
GLZLM_ZLNU	0.10	0.5102	0.59	< 0.0001
GLZLM_ZP	0.06	0.7204	0.57	< 0.0001

Tabla 3: Correlaciones de Spearman entre las variables radiómicas y las variable clínica UPDRS 3 total y la escala clínica Hoehn y Yahr. Las variables subrayadas en gris son las que presentan correlaciones estadísticamente significativas.

En la figura 14 se muestran gráficas que permiten hacer una comparación entre los resultados de las correlaciones obtenidas de los métodos de análisis de imágenes PET/CT y las escalas clínicas UPDRS 3 total, UPDRS total y Hohen y Yahr.

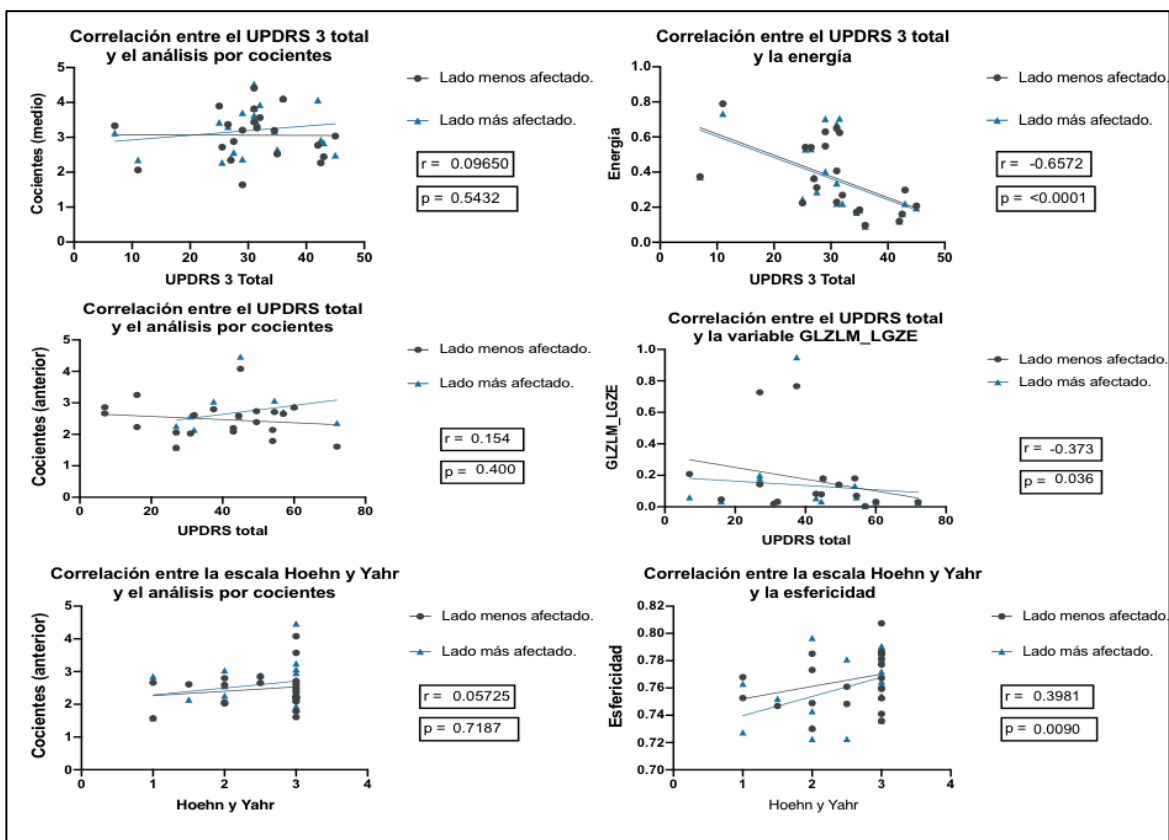


Figura 14: Correlaciones de Spearman entre el total de las escalas clínicas UPDRS 3 total (arriba) y UPDRS total en medio (abajo), la escala Hoehen Yahr (abajo) y el resultado del análisis por cocientes (lado izquierdo) y las variables radiómica (lado derecho). Los círculos representan el lado menos afectado del cuerpo estriado y los triángulos representan el lado más afectado del cuerpo estriado. En ninguna de estas gráficas se puede observar una tendencia que indique que las correlaciones dependen del lado más afectado del cuerpo estriado.

## [<sup>18</sup>F]FDOPA

Para evaluar la existencia de correlaciones entre las variables clínicas y los métodos cuantitativos de imágenes PET/CT, y para comparar la fuerza de las correlaciones entre las variables clínicas y ambos métodos de análisis de imagen se utilizan matrices de correlaciones. En la figura 15 se muestra la correlación entre el análisis cuantitativo de imágenes y las variables clínicas UPDRS 1 total, UPDRS 2 total y UPDRS total. En la matriz de correlación de la figura 16 se muestran las correlaciones entre los parámetros cuantitativos y las variables clínicas del UPDRS 3 y el total de la escala clínica UPDRS 3.

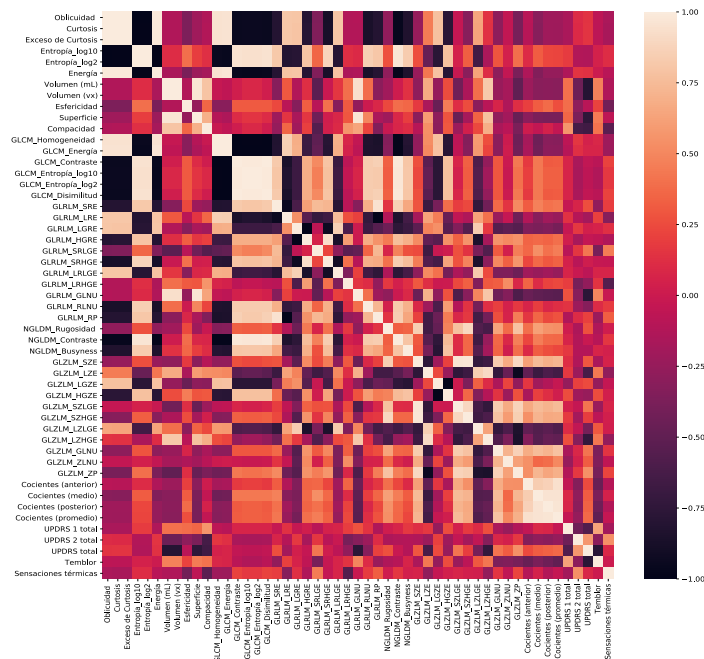


Figura 15: Matriz de correlación entre los valores obtenidos a partir del análisis por cocientes, los valores obtenidos a partir del análisis de radiómica y los valores de las escalas clínicas UPDRS 1 total, UPDRS 2 tota y UPDRS total.



GLCM, con la variable GLRLM\_GLNU y también, con las variables GLZLM\_ZP, GLZLM\_LZHGE, GLRLM\_SRLGE y GLZLM\_LZE (véase tabla 4). Los valores de  $p$  y de  $\rho$  obtenidos como resultado de todas las correlaciones se encuentran en el anexo C. En la tabla 4 se muestran los resultados de  $p$  y de  $\rho$  de las correlaciones entre las variables clínicas UPDRS 3 total y UPDRS total con algunas variables radiómicas.

**Tabla 4: Correlaciones de Spearman entre las variables radiómicas y las variables clínicas UPDRS 3 total y UPDRS total.**

Variables radiómicas	UPDRS 3 total $\rho$	UPDRS 3 total $p$	UPDRS total $\rho$	UPDRS total $p$
Volumen (mL)	-0.40	0.0132	-0.75	0.0001
Volumen (vx)	-0.39	0.0158	-0.75	0.0001
Superficie	-0.44	0.0075	-0.68	0.0005
Compacidad	-0.15	0.3913	-0.66	0.0008
GLCM_Correlación	-0.47	0.0046	-0.49	0.0217
GLRLM_SRLGE	0.26	0.1304	0.42	0.0494
GLRLM_GLNU	-0.46	0.0051	-0.72	0.0001
GLRLM_RLNU	-0.33	0.0470	-0.32	0.1443
GLZLM_LZHGE	-0.29	0.0773	-0.72	0.0001
GLZLM_ZP	0.17	0.3054	0.54	0.0086

Tabla 4: Correlaciones de Spearman entre las variables radiómicas y las variables clínicas UPDRS 3 total y UPDRS total. Los recuadros sombreados de gris son las correlaciones que se consideran estadísticamente significativas

En la figura 17 se muestran gráficas que permiten hacer una comparación entre los resultados de las correlaciones obtenidas de los métodos de análisis de imágenes PET/CT, y el total de las escalas clínicas UPDRS, UPDRS 2, UPDRS 3 y UPDRS. Estas correlaciones muestran los valores  $p$  que mejor describen una correlación estadísticamente significativa y los valores de  $\rho$  que más se acercan a una correlación considerada fuerte.



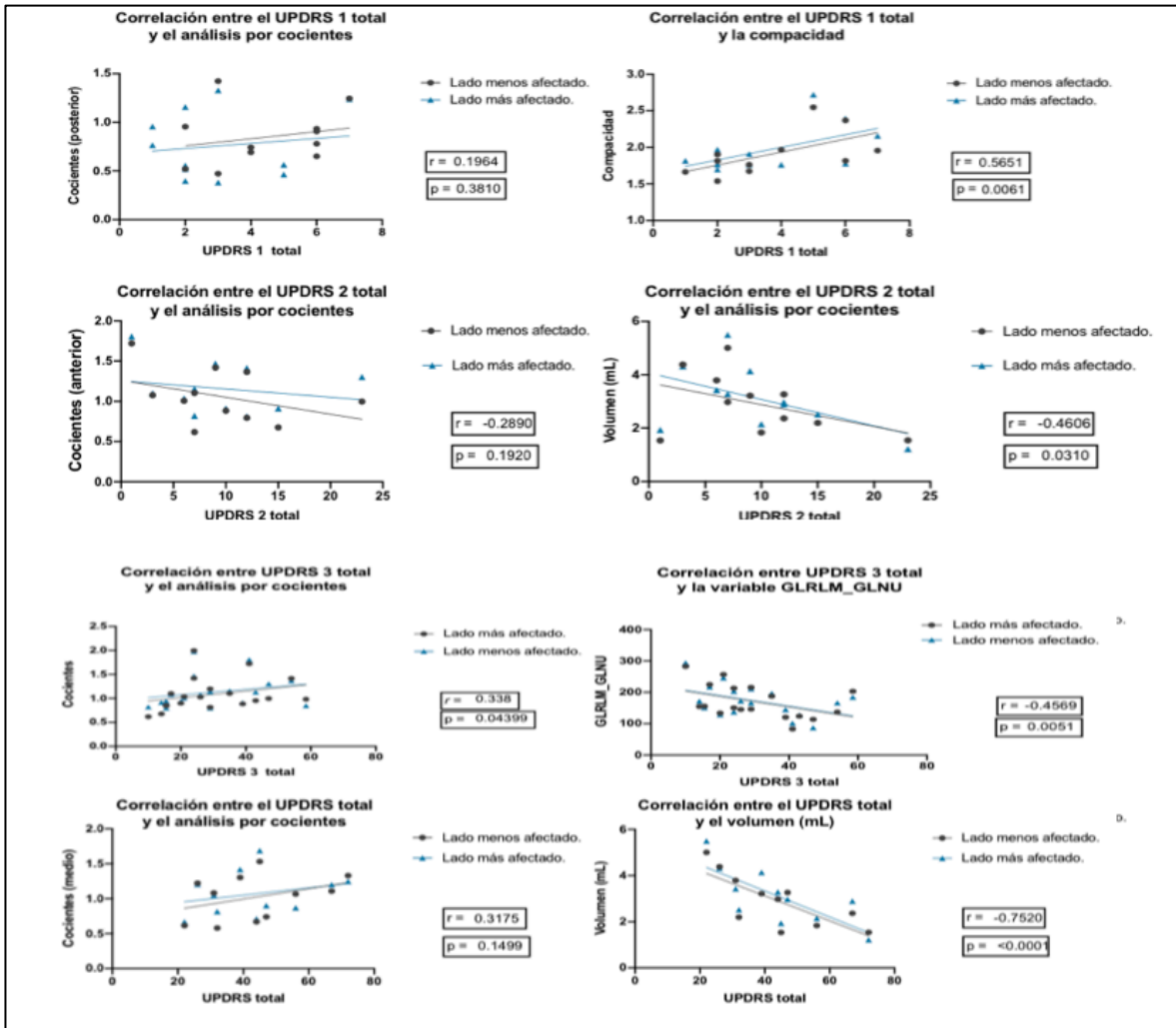


Figura 17: Correlaciones de Spearman entre el total de las escalas clínicas UPDRS 1 total (arriba), UPDRS 2 total (en medio), UPDRS 3 (en medio), UPDRS (abajo) y el resultado del análisis por cocientes (lado izquierdo) y las variables radiométrica (lado derecho). Los círculos representan el lado menos afectado del cuerpo estriado y los triángulos representan el lado más afectado del cuerpo estriado. En ninguna de estas gráficas se puede observar una tendencia que indique que las correlaciones dependen del lado más afectado del cuerpo estriado.

## Distinción entre diagnósticos mediante los datos obtenidos a partir del análisis cuantitativo de imágenes

### [<sup>11</sup>C] Raclopride

Para evaluar la posibilidad de distinguir entre los participantes diagnosticados con diferentes trastornos de movimiento, y entre los participantes diagnosticados con trastornos de movimiento y sujetos controles se realizaron pruebas de Mann-Whitney, pruebas de *t-student* no paramétricas, entre seis grupos diferentes de pacientes. Las pruebas se realizaron con los datos obtenidos a partir del análisis de radiómica y con los datos obtenidos a partir del análisis por cocientes. En las tablas 5 y 6 se muestran los valores de las medias de los

grupos que se están comparando, la diferencia entre ambas medias y el valor de p para los resultados del análisis por cocientes y del análisis de radiómica respectivamente.

**Tabla 5: Pruebas de Mann-Whitney entre los valores del análisis por cocientes de participantes diagnosticados con diferentes trastornos de movimiento y controles.**

Núcleo Caudado				
Grupos	Media del 1º grupo	Media del 2º grupo	Diferencia entre las medias	Valor de p
PD vs trastornos	2.636, n=18	2.249, n=24	-0.3875	0.0729
PD vs MSA	2.636, n=18	2.201, n=6	-0.4349	0.0118
Trastornos vs controles	2.522, n=42	2.969, n=6	0.447	0.0422
PD vs controles	2.636, n=18	2.969, n=6	0.333	0.1365
MSA vs controles	2.201, n=6	2.969, n=6	0.7679	0.0087
MSA vs trastornos	2.201, n=6	2.596, n=36	0.3946	0.0578
Estriado medio				
Grupos	Media del 1º grupo	Media del 2º grupo	Diferencia entre las medias	Valor de p
PD vs trastornos	3.256, n=18	2.781, n=24	-0.4751	0.1452
PD vs MSA	3.256, n=18	2.588, n=6	-0.6682	0.0019
Trastornos vs controles	3.186, n=42	3.200, n=6	0.01467	0.4184
PD vs controles	3.256, n=18	3.200, n=6	-0.05548	0.9741
MSA vs controles	2.588, n=6	3.200, n=6	0.6127	0.026
MSA vs trastornos	2.588, n=6	3.286, n=36	0.6988	0.0329
Estriado posterior				
Grupos	Media del 1º grupo	Media del 2º grupo	Diferencia entre las medias	Valor de p
PD vs trastornos	3.603, n=18	2.926, n=24	-0.677	0.025
PD vs MSA	3.603, n=18	2.632, n=6	-0.9709	0.001
Trastornos vs controles	3.414, n=42	2.665, n=6	-0.7497	0.1417
PD vs controles	3.603, n=18	2.665, n=6	-0.9387	0.0118
MSA vs controles	2.632, n=6	2.665, n=6	0.0322	0.9372
MSA vs trastornos	3.414, n=6	2.665, n=36	-0.7497	0.1417
Promedio				
Grupos	Media del 1º grupo	Media del 2º grupo	Diferencia entre las medias	Valor de p
PD vs trastornos	3.146, n=18	2.598, n=24	-0.5473	0.0373

PD vs MSA	3.146, n=18	2.483, n=6	-0.6622	<0.0001
Trastornos vs controles	3.071, n=42	2.945, n=6	-0.1265	0.9153
PD vs controles	3.146, n=18	2.945, n=6	-0.2009	0.3781
MSA vs controles	2.483, n=6	2.945, n=6	0.4613	0.132
MSA vs trastornos	2.483, n=6	3.118, n=36	0.6346	0.0139

Tabla 5 Pruebas de Mann-Whitney entre los valores del análisis por cocientes de participantes diagnosticados con la enfermedad de Parkinson (PD) y otros parkinsonismos, entre PD y atrofia de sistemas múltiples (MSA), entre los diferentes tipos de parkinsonismos y sujetos controles, entre PD y sujetos controles, entre MSA y sujetos controles y entre MSA y los diferentes tipos de parkinsonismos. Las diferencias entre ambos grupos se consideran estadísticamente significativas si  $p < 0.05$ , estos recuadros están subrayados de gris.

**Tabla 6: Pruebas de Mann-Whitney entre los valores del análisis de radiómica de participantes diagnosticados con diferentes trastornos de movimiento y controles.**

Grupos	Oblicuidad		Diferencia entre las medias	Valor de p
	Media del 1º grupo	Media del 2º grupo		
PD vs trastornos	4.295, n=18	5.155, n=24	0.8598	0.4129
PD vs MSA	4.295, n=18	3.572, n=6	-0.722	0.1365
Trastornos vs controles	4.738, n=42	5.661, n=6	0.923	0.0837
PD vs controles	4.295, n=18	5.661, n=6	1.366	0.0273
MSA vs controles	3.572, n=6	5.661, n=6	2.089	0.0022
MSA vs trastornos	3.572, n=6	5.043, n=36	1.471	0.0486

Grupos	Curtosis		Diferencia entre las medias	Valor de p
	Media del 1º grupo	Media del 2º grupo		
PD vs trastornos	21.72, n=18	12.95, n=42	-8.775	0.0385
PD vs MSA	21.72, n=18	15.51, n=6	-6.212	0.1365
Trastornos vs controles	24.84, n=42	36.14, n=6	11.29	0.0674
PD vs controles	21.72, n=18	36.14, n=6	14.41	0.0224
MSA vs controles	15.51, n=6	36.14, n=6	20.62	0.0022
MSA vs trastornos	15.51, n=6	29.22, n=36	13.71	0.0269

Grupos	Entropía log10		Diferencia entre las medias	Valor de p
	Media del 1º grupo	Media del 2º grupo		
PD vs trastornos	0.6569, n=18	0.4845, n=24	-0.172	0.1927
PD vs MSA	0.6569, n=18	0.7769, n=6	0.1201	0.1192

Trastornos vs controles	0.5810, n=42	0.4358, n=6	-0.145	0.0897
PD vs controles	0.6569, n=18	0.4358, n=6	-0.221	0.0183
MSA vs controles	0.7769, n=6	0.4358, n=6	-0.341	0.0022
MSA vs trastornos	0.7769, n=6	0.4877, n=36	-0.289	0.0195

#### Energía

Grupos	Media del 1º grupo	Media del 2º grupo	Diferencia entre las medias	Valor de p
PD vs trastornos	0.2490, n=18	0.4158, n=36	0.1668	0.0347
PD vs MSA	0.2490, n=18	0.1849, n=6	-0.064	0.1192
Trastornos vs controles	0.3052, n=42	0.4075, n=6	0.1023	0.0897
PD vs controles	0.2490, n=18	0.4075, n=6	0.1584	0.0224
MSA vs controles	0.1849, n=6	0.4075, n=6	0.2225	0.0022
MSA vs trastornos	0.1849, n=6	0.3664, n=36	0.1815	0.0195

#### Volumen (mL)

Grupos	Media del 1º grupo	Media 2º grupo	Diferencia entre las medias	Valor de p
PD vs trastornos	8.666, n=18	7.622, n=36	-1.043	0.0165
PD vs MSA	8.666, n=18	7.908, n=6	-0.757	0.4149
Trastornos vs controles	8.692, n=42	5.536, n=6	-3.156	<0.0001
PD vs controles	8.666, n=18	5.536, n=6	-3.13	<0.0001
MSA vs controles	7.908, n=6	5.536, n=6	-2.372	0.0022
MSA vs trastornos	7.908, n=6	8.966, n=36	1.058	0.2498

#### Volumen (vx)

Grupos	Media del 1º grupo	Media del 2º grupo	Diferencia entre las medias	Valor de p
PD vs trastornos	751.0, n=18	691.5, n=24	-59.5	0.9699
PD vs MSA	751.0, n=18	932.0, n=6	181	0.2509
Trastornos vs controles	727.5, n=42	692.0, n=6	-35.5	0.5123
PD vs controles	751.0, n=18	692.0, n=6	-59	0.4149
MSA vs controles	932.0, n=6	692.0, n=6	-240	0.3939
MSA vs trastornos	932.0, n=6	708.5, n=36	-223.5	0.3318

#### Esfericidad

Grupos	Media del 1º grupo	Media del 2º grupo	Diferencia entre las medias	Valor de p
PD vs trastornos	0.7523, n=18	0.7746, n=24	0.0223	0.0038
PD vs MSA	0.7523, n=18	0.7884, n=6	0.0361	0.001

Trastornos vs controles	0.7630, n=42	0.7031, n=6	-0.06	<0.0001
PD vs controles	0.7523, n=18	0.7031, n=6	-0.049	<0.0001
MSA vs controles	0.7884, n=6	0.7031, n=6	-0.085	0.0022
MSA vs trastornos	0.7884, n=6	0.7601, n=36	-0.028	0.0024
Superficie				
Grupos	Media del 1º grupo	Media del 2º grupo	Diferencia entre las medias	Valor de p
PD vs trastornos	2714, n=18	2640, n=24	-73.87	0.2505
PD vs MSA	2714, n=18	2406, n=6	-307.9	0.1036
Trastornos vs controles	2640, n=42	2.551, n=6	-2638	<0.0001
PD vs controles	2714, n=18	2142, n=6	-572.5	0.0003
MSA vs controles	2406, n=6	2142, n=6	-264.6	0.0152
MSA vs trastornos	2406, n=6	2678, n=36	271.9	0.0953
Compacidad				
Grupos	Media del 1º grupo	Media del 2º grupo	Diferencia entre las medias	Valor de p
PD vs trastornos	3.254, n=18	3.265, n=24	0.0112	0.5047
PD vs MSA	3.254, n=18	3.218, n=6	-0.036	0.8204
Trastornos vs controles	3.254, n=42	2.551, n=6	-0.702	<0.0001
PD vs controles	3.254, n=18	2.551, n=6	-0.702	<0.0001
MSA vs controles	3.218, n=6	2.551, n=6	-0.667	0.0022
MSA vs trastornos	3.218, n=6	3.258, n=36	0.04	0.8472
GLCM_Correlación				
Grupos	Media del 1º grupo	Media del 2º grupo	Diferencia entre las medias	Valor de p
PD vs trastornos	0.5356, n=18	0.5706, n=36	0.0351	0.3116
PD vs MSA	0.5356, n=18	0.6202, n=6	0.0847	0.1556
Trastornos vs controles	0.5086, n=42	0.3842, n=6	-0.124	0.0025
PD vs controles	0.5356, n=18	0.3842, n=6	-0.151	0.0034
MSA vs controles	0.5356, n=18	0.6202, n=6	0.0847	0.1556
MSA vs trastornos	0.5356, n=18	0.4994, n=36	-0.036	0.1775

Tabla 6: Pruebas de Mann-Whitney entre los valores del análisis de radiómica de participantes diagnosticados con la enfermedad de Parkinson (PD) y otros parkinsonismos, entre PD y atrofia de sistemas múltiples (MSA), entre los diferentes tipos de parkinsonismos y sujetos controles, entre PD y sujetos controles, entre MSA y sujetos controles y entre MSA y los diferentes tipos de parkinsonismos. Las diferencias entre ambos grupos se consideran estadísticamente significativas si  $p < 0.05$ , estos recuadros están subrayados de gris.

La figura 18 es un conjunto de gráficas de caja y bigote de algunos de los resultados que muestran diferencias estadísticamente significativas entre las pruebas de Mann Whitney

para evaluar diferencias entre diagnósticos, y entre participantes y controles con ambos métodos de análisis cuantitativo de imágenes.

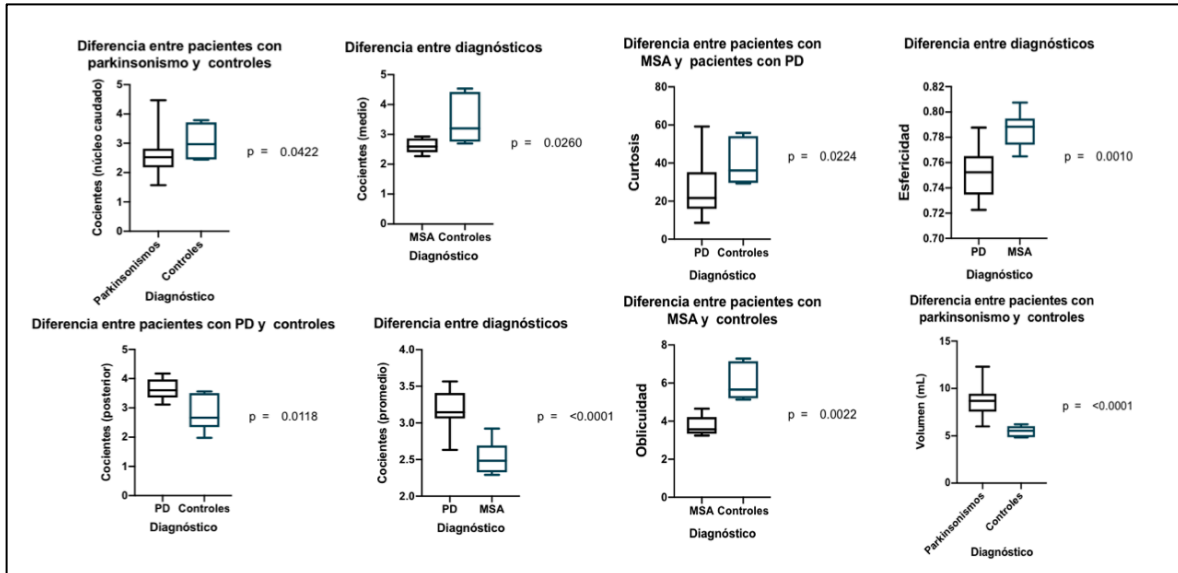


Figura 18: Pruebas de Mann Whitenney para diferenciar los valores obtenidos del análisis de radiómica realizado a imágenes adquiridas con  $[^{11}\text{C}]$  Raclopride de participantes diagnosticados con la enfermedad de Parkinson (PD), atrofia de sistemas múltiples (MSA), un grupo formado por diferentes parkinsonismos, y controles. La diferencia entre las muestras es considerada estadísticamente significativa si  $p < 0.05$ .

## **-CAPÍTULO V-**

### **Discusión**

---

La evaluación de imágenes PET/CT permite examinar la integridad del sistema dopaminérgico, cuando se observa una captación irregular o asimétrica del radiofármaco empleado en el estudio, esta evaluación apoya el diagnóstico y puede ayudar a la diferenciación entre la PD y parkinsonismos en los cuales no ocurre una pérdida de neuronas dopaminérgicas [63]. En la práctica clínica las imágenes PET/CT se interpretan, principalmente, mediante un análisis cualitativo, el cual, depende completamente de la interpretación del especialista, por lo que no se considera un método objetivo. Las imágenes PET/CT también se interpretan mediante métodos de cuantificación, los cuales brindan medidas más precisas, objetivas e independientes del observador [64]. Uno de los métodos cuantitativos que se utiliza para diagnosticar y estadificar la PD es el análisis por cocientes, este método se ha empleado para el estudio de receptores de dopamina D<sub>2</sub> a partir de imágenes PET/CT obtenidas con [<sup>11</sup>C]Raclopride [41],[65], y en estudios PET/CT realizados con [<sup>18</sup>F]FDOPA. El análisis por cocientes ha demostrado ser un método confiable para cuantificar la función dopaminérgica, para distinguir entre pacientes que padecen de la PD y controles [40], [42], [78] y para distinguir entre pacientes diagnosticados con la PD y pacientes que padecen algún otro parkinsonismo [78].

Los valores obtenidos a partir del análisis cuantitativo de imágenes, y los valores de las escalas clínicas, UPDRS y Hoehn y Yahr, pueden utilizarse para buscar correlaciones entre la concentración de actividad y el estadio clínico del paciente y, de esta manera, evaluar la efectividad de los radiofármacos para estudiar trastornos de movimiento, y para identificar los parámetros clínicos que reflejan mejor la pérdida de neuronas dopaminérgicas. Estos estudios se han llevado a cabo con diversos radiofármacos, y en su mayoría se realizan con pacientes que han sido diagnosticados clínicamente con la PD. Los resultados de algunos de estos estudios [66], [67], se sintetizan en la tabla 7.

**Tabla 7: Antecedentes en el estudio de cuantificación de imágenes PET/CT adquiridas en pacientes diagnosticados con P.D.**

Autores	Tamaño De la muestra (n)	Radiofármacos empleados	Objetivo del estudio	Resultado de las correlaciones
[68]	20 Pacientes Diagnosticados con PD	[ <sup>18</sup> F]FDOPA	Buscar correlaciones entre la captación de los radiofármacos y los valores de las escalas clínicas UPDRS y Hoehn y Yahr	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los valores de captación de [<sup>18</sup>F]FDOPA en el putamen correlacionaban con la escala Hoehn y Yahr y con la puntuación de las variables clínicas bradicinesia (<math>r = -0.573</math>; <math>p &lt; 0.001</math>) y rigidez (<math>r = -0.573</math>; <math>p &lt; 0.01</math>) de la escala UPDRS.</li> <li>Los valores de captación de [<sup>18</sup>F]FDOPA en el núcleo caudado correlacionaron con la escala Hoehn y Yahr (<math>r = -0.566</math>; <math>p &lt; 0.02</math>) y con la puntuación de las variables clínicas bradicinesia (<math>r = -0.573</math>; <math>p &lt; 0.01</math>) y rigidez (<math>r = -0.473</math>; <math>p &lt; 0.04</math>) de la escala UPDRS.</li> <li>El lado más afectado, de acuerdo a la evaluación clínica correlacionó con la asimetría en el consumo de [<sup>18</sup>F]FDOPA en el putamen.</li> <li>El índice de captación de [<sup>11</sup>C]Raclopride en el núcleo caudado y en el putamen correlacionó con el estadio de acuerdo con la escala de Hoehn y Yahr (<math>\rho = -0.566</math>; <math>p &lt; 0.02</math> en el núcleo caudado y <math>r = -0.768</math>; <math>p &lt; 0.001</math> en el putamen) y con los valores de la variable rigidez de la escala UPDRS (<math>r = -0.473</math>; <math>p &lt; 0.04</math> en el núcleo caudado y <math>r = -0.616</math>; <math>p &lt; 0.008</math> en el putamen).</li> <li>El índice de captación de [<sup>11</sup>C]Raclopride en el núcleo caudado también, mostró una fuerte correlación negativa con la escala Hoehn y Yahr (<math>r = -0.768</math>; <math>p &lt; 0.001</math>) y con los valores rigidez de la escala UPDRS (<math>\rho = -0.566</math>; <math>p &lt; 0.02</math> en el núcleo caudado y <math>\rho = -0.609</math>; <math>p &lt; 0.008</math> en el putamen).</li> </ul>
[68]	20 Pacientes Diagnosticados con PD	[ <sup>11</sup> C]Raclopride	Buscar correlaciones entre la captación de los radiofármacos y los valores de las escalas clínicas UPDRS y Hoehn y Yahr	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se encontró una fuerte correlación inversa entre el consumo de [<sup>18</sup>F]FDOPA y la escala Hoehn y Yahr tanto en el putamen (<math>\rho = -0.53</math>; <math>p &lt; 0.02</math>), como en el núcleo caudado (<math>\rho = -0.51</math>; <math>p &lt; 0.02</math>).</li> </ul>
[67]	20 Pacientes Diagnosticados con PD	[ <sup>18</sup> F]FDOPA	Estudiar las correlaciones de todas las variables clínicas con la captación de [ <sup>18</sup> F]FDOPA en el putamen y en el núcleo caudado.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se encontró que la parte III de la escala UPDRS correlacionaba con la captación de [<sup>18</sup>F]FDOPA en el putamen (<math>\rho = -0.47</math>; <math>p &lt; 0.05</math>), lo que indica que la parte III de la escala UPDRS es útil para cuantificar la discapacidad de los pacientes con PD.</li> </ul>

Tabla 7: Antecedentes en el estudio de cuantificación de imágenes PET/CT adquiridas en pacientes diagnosticados con P.D.

La cuantificación de imágenes PET/CT adquiridas con [<sup>11</sup>C]Raclopride, también ha demostrado ser útil para valorar la respuesta al tratamiento de pacientes con PD. En un estudio, realizado con [<sup>11</sup>C]Raclopride, que buscaba evaluar la relación entre la mejoría clínica, que se experimentaba después de tomar una sola dosis de levodopa, y el aumento de niveles de dopamina para observar la mejoría de los síntomas de 16 pacientes diagnosticados con la PD, se encontró que la mejoría en los valores de la escala UPDRS presentaba una fuerte correlación con una reducción en los valores del BP en el putamen lo cual, es un indicador de un aumento en los niveles de dopamina. También, se encontró una correlación



entre la reducción en la captación de [<sup>11</sup>C]Raclopride en el putamen y una mejoría de los síntomas bradicinesia y rigidez [57].

Como se había mencionado anteriormente, la radiómica tiene el potencial de ser utilizada para estudiar diferentes condiciones, sin embargo, se ha utilizado principalmente para realizar investigación en el área de la oncología y, por lo tanto, no existen muchos estudios donde se utilice la técnica para el estudio de trastornos de movimiento.

En un estudio en el cual se utilizó radiómica para analizar imágenes SPECT de pacientes diagnosticados con la PD, se encontró que los datos obtenidos de las variables radiómicas aumentaban la exactitud de la predicción por lo que, las variables obtenidas fueron consideradas como biomarcadores efectivos para el pronóstico de la PD [69]. A partir del análisis de radiómica de imágenes obtenidas de un estudio MRI, fue posible estudiar anomalías en la sustancia *nigra pars compacta* lo que permitió discriminar entre pacientes con PD y pacientes con un parkinsonismo atípico [70]. Otro estudio de MRI, realizado en la sustancia *nigra*, demostró que un análisis de radiómica puede asistir el diagnóstico de la PD y ayudar a diferenciar entre pacientes con PD y controles sanos [71]. De un estudio realizado con imágenes de MRI en el cual, se utilizó aprendizaje automatizado incorporando la actividad funcional de todo el cerebro y la estructura de la materia gris, se concluyó que la técnica de radiómica tiene el potencial de apoyar el diagnóstico radiológico, y que permite lograr una alta exactitud para crear sistemas diagnósticos que se encarguen de clasificar pacientes con la PD [72]. El potencial que tiene el análisis de radiómica para aportar biomarcadores que asistan en el diagnóstico y diferenciación de la PD ha sido demostrado anteriormente con imágenes SPECT [69] y con imágenes MRI, en las cuales se realizó el análisis sobre la sustancia *nigra pars compacta* [73], [71], y para evaluar la actividad funcional en todo el cerebro [72].

Los resultados de la presente investigación demuestran el potencial que tiene el análisis de radiómica, realizado en imágenes PET/CT sobre el cuerpo estriado, para asistir la estratificación, la diferenciación y el diagnóstico de la PD y de otros tipos de parkinsonismos. De el análisis estadístico realizado con los datos obtenidos de las imágenes adquiridas con [<sup>11</sup>C]Raclopride solamente se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre las variables clínicas UPDRS 1 total, UPDRS 2 total y la variable radiómica volumen expresado en vóxeles; las correlaciones se consideran débiles con valores de  $\rho = -0.35$  y  $p = 0.049$ , y de  $\rho = -0.37$  y  $p = 0.39$ , respectivamente. Sin embargo, se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre la escala clínica UPDRS 3 total y variables de todas las familias de radiómica. La mayoría de las variables de radiómica que resultaron tener correlaciones estadísticamente significativas con las variables de UPDRS 3 total, mostraron correlaciones que pueden ser consideradas fuertes con valores  $\rho \sim \pm 0.6$ . El total de la escala clínica UPDRS, solamente, mostró una correlación estadísticamente significativa con la variable radiómica GLZLM\_LGZE ( $\rho = -0.37$  y  $p = 0.36$ ). La escala clínica Hoehn Yahr mostró correlaciones estadísticamente significativas con las variables radiómicas superficie y esfericidad.

Los valores de radiómica obtenidos a partir de las imágenes adquiridas con [<sup>18</sup>F]FDOPA, mostraron correlaciones estadísticamente significativas entre la variable clínica UPDRS 1 total y la variable compacidad ( $\rho = 0.57$  y  $p = 0.006$ ), la variable compacidad también mostró tener correlaciones estadísticamente significativas con la variable clínica UPDRS 2 total ( $\rho = -0.63$  y  $p = 0.001$ ), la cual, también correlacionó con la variable volumen expresada en mililitros ( $\rho = -0.46$  y  $p = 0.03$ ) y en vóxeles ( $\rho =$

-0.46 y  $p = 0.03$ ). Con la escala UPDRS 3 no se encontraron tantas correlaciones con las variables radiómicas como con los datos del análisis con [ $^{11}\text{C}$ ]Raclopride; con el radiofármaco [ $^{18}\text{F}$ ]FDOPA solamente se encontraron correlaciones estadísticamente significativas con seis variables radiómicas: el volumen en mililitros y en voxels, la superficie, la correlación de la familia GLCM y las variables GLNU y RLNU de la familia GLRLM. Estas correlaciones se consideran débiles de acuerdo con los valores de  $\rho \sim \pm 0.4$ . Las mismas variables radiómicas que mostraron correlaciones estadísticamente significativas con la variable clínica UPDRS 3 total resultaron tener correlaciones estadísticamente significativas con la variable UPDRS total, pero con correlaciones mucho más fuertes con valores de  $\rho \sim \pm 0.75$ .

Los datos del análisis estadístico, con las variables radiómicas de ambos radiofármacos, mostraron una mayor cantidad de correlaciones estadísticamente significativas, con el total de la parte 3 de la escala clínica UPDRS, que con el total de las partes 1 y 2 de la misma escala, además, las correlaciones encontradas con el total de la escala UPDRS 3 se consideran más fuertes que las correlaciones encontradas con el total de las escalas UPDRS 1 y UPDRS 2. Esto probablemente se deba a que el total de la escala clínica UPDRS 3, representa el puntaje asignado por el médico neurólogo a diferentes partes de la exploración motora, en donde se evalúan los síntomas más representativos de los parkinsonismos, a diferencia del total de la parte 1 de la escala UPDRS que evalúa síntomas no motores, los cuales son más difíciles de cuantificar porque dependen de la valoración del paciente, y el total de la escala UPDRS 2 que valora los aspectos motores de la vida diaria los cuales, suelen presentarse en estadios más avanzados de las enfermedades.

Los resultados del análisis estadístico con [ $^{11}\text{C}$ ]Raclopride mostraron más correlacionales con el total de la escala UPDRS 3, que los resultados obtenidos a partir del análisis estadístico con [ $^{18}\text{F}$ ]FDOPA, el cual, mostró correlaciones consideradas fuertes con las escalas clínicas UPDRS 1 y 2 total y con el total de la escala clínica UPDRS. Esto sugiere que el análisis con [ $^{18}\text{F}$ ]FDOPA podría estar reflejando, de manera más completa, la sintomatología de los pacientes con PD, que no necesariamente describe la sintomatología de los diferentes tipos de parkinsonismos. Estos resultados señalan que un análisis de radiómica con [ $^{11}\text{C}$ ]Raclopride, podría ser más conveniente en pacientes que presenten síntomas motores que no estén tan avanzados para interferir con las actividades que realizan de manera cotidiana. Mientras que, un estudio con [ $^{18}\text{F}$ ]FDOPA podría ser adecuado en pacientes que presenten, principalmente síntomas no motores, por ejemplo, pacientes que se encuentren en los primeros estadios de la enfermedad, o pacientes cuyos síntomas motores estén tan avanzados que interfieran con sus actividades cotidianas.

Las correlaciones entre las variables radiómicas del análisis realizado con [ $^{18}\text{F}$ ]FDOPA y la escala clínica UPDRS 1 se consideran relevantes porque esta parte de la escala evalúa los síntomas no motores de la PD. Se estima que el proceso patogénico que causa la PD ocurre durante la fase premotora cuando existe una ventana de tiempo en la cual, se podrían administrar terapias que puedan prever o retrasar el desarrollo de la enfermedad [5] [74], [75]. Por ello, se considera indispensable desarrollar métodos diagnósticos que permitan identificar a los individuos que se encuentran en riesgo de desarrollar la PD e identificar las principales manifestaciones que precedan el inicio de los síntomas motores [9].

La heterogeneidad en los parámetros de adquisición utilizados al momento de realizar los estudios PET/CT realizados con [ $^{11}\text{C}$ ]Raclopride, y el reducido tamaño de las muestras de participantes, constituyen las principales limitaciones de este proyecto. Los parámetros de adquisición de los estudios realizados con [ $^{18}\text{F}$ ]FDOPA estaban estandarizados,

desafortunadamente, las imágenes fueron adquiridas entre los minutos 30 y 45; en este tiempo aún no se ha alcanzado la biodistribución adecuada del radiofármaco, esta ocurre alrededor del minuto 90 [76]. Además de haber utilizado imágenes PET/CT adquiridas en tiempos de biodistribución poco óptimos, el proyecto tiene otras limitaciones como el reducido tamaño de la muestra, la heterogeneidad en el protocolo de adquisición de imágenes y la segmentación de las imágenes que no se realizó utilizando una imagen de MRI porque no se contaba con las imágenes de MRI para todos los pacientes.

A pesar de las limitaciones del proyecto, se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre las variables clínicas y las variables radiómicas, a diferencia de las variables obtenidas a partir del análisis por cocientes con las cuales, no se encontraron correlaciones estadísticamente significativas como lo señala la literatura [66]-[57]. El análisis con [ $^{11}\text{C}$ ]Raclopride mostró correlaciones débiles entre la escala clínica Hoehn y Yahr y el resultado del análisis por cocientes en el núcleo caudado ( $\rho = 0.057$  y  $p = 0.719$ ) y en el putamen ( $\rho = -0.018$  y  $p = 0.911$ ) y entre el total de la escala clínica UPDRS en el núcleo caudado ( $\rho = 0.15393$  y  $p = 0.400$ ) y en el putamen ( $\rho = -0.028$  y  $p = 0.879$ ). Los resultados del análisis estadístico con [ $^{18}\text{F}$ ]FDOPA tampoco mostraron correlaciones estadísticamente significativas entre los resultados del total de la escala clínica UPDRS y los valores obtenidos a partir del análisis por cocientes ( $\rho = 0.290$ ;  $p = 0.189$  en el núcleo caudado y  $\rho = 0.304$ ;  $p = 0.168$  en el cuerpo estriado). Esto posiblemente se deba, además de las deficiencias en los protocolos de adquisición de las imágenes, a que el presente proyecto de investigación fue realizado con imágenes de participantes diagnosticados con diferentes trastornos de movimiento, y los estudios reportados en la literatura se realizaron solamente utilizando participantes diagnosticados con la PD.

Entre las ventajas que tiene el análisis de radiómica sobre el análisis por cocientes se puede destacar que el análisis de radiómica se realiza utilizando el mismo umbral para segmentar la ROI y, por lo tanto, es un método reproducible e usuario independiente a diferencia del análisis por cocientes, uno de los métodos de cuantificación más utilizados en la práctica clínica, que es un método usuario dependiente. Además, los datos que se obtienen de las diferentes variables radiómicas, en correlación con la información clínica, podrían aportar información valiosa que tiene el potencial de ampliar el conocimiento que se tiene sobre los diferentes trastornos de movimiento, sobre la respuesta a los diferentes tratamientos, y sobre la progresión de los diferentes trastornos de movimiento en pacientes que han recibido diferentes, tratamientos.

Los resultados de las pruebas de t mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con PD, MSA y demás diagnósticos, esto sugiere que tanto los resultados del análisis por cocientes como los resultados de las variables de radiómica varían de acuerdo al diagnóstico y sería conveniente buscar correlaciones con los parámetros clínicos con una muestra de participantes diagnosticados con el mismo padecimiento.

Los resultados de las pruebas de t muestran el potencial que tiene el análisis de radiómica para apoyar en la diferenciación entre trastornos de movimiento.

En el análisis realizado se encontró que las variables radiómicas que mejor ayudan a distinguir entre los grupos con diferentes diagnósticos son las que pertenecen a las familias de intensidad y de forma. Esto sugiere que existen diferencias importantes en la forma que toma el radiofármaco dentro del cuerpo estriado, y en la intensidad, de acuerdo con el tipo de parkinsonismo. Lo anterior sería relevante no solamente por la posibilidad que este tipo de análisis brinda para ayudar a realizar diagnósticos diferenciados, porque con el análisis

por cocientes también se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diagnósticos, sin embargo el análisis de radiómica podría aportar información complementaria para ayudar a estudiar las diferencias y similitudes entre los parkinsonismos.

El estudio de los trastornos de movimiento mediante la cuantificación de imágenes PET/CT de pacientes diagnosticados con trastornos de movimiento se basa, principalmente, en la concentración de actividad del radiofármaco [40]-[42], [65]-[57]. Las diferentes familias de radiómica aportan información de la textura, la intensidad, el área y el volumen del radiofármaco en el VOI. Esto hace que la radiómica sea un método de análisis cuantitativo que aporta información más completa para complementar el estudio de los trastornos de movimiento y para apoyar el desarrollo de tratamientos.

## **-CAPÍTULO VI-**

### **Conclusiones y trabajo a futuro**

---

Aún con el uso de herramientas de imagenología, el diagnóstico y la diferenciación de los trastornos de movimiento continúa siendo un reto para los médicos neurólogos. No siempre resulta fácil realizar un análisis visual de las imágenes PET/CT, porque es difícil diferenciar entre los diferentes tipos de parkinsonismos. Aunque no se pretende que el análisis cuantitativo de imágenes PET/CT sustituya al diagnóstico clínico, es necesario encontrar parámetros cuantitativos que apoyen el diagnóstico y faciliten la estratificación del paciente.

A pesar de que las limitaciones del proyecto no permiten formular conclusiones concretas de los resultados obtenidos, el proyecto sí puede funcionar como una prueba de principio. Los resultados obtenidos a partir de todas las correlaciones estadísticamente significativas entre las variables clínicas y las variables radiómicas que se encontraron, y las pruebas de  $t$ , que mostraron diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes variables radiómicas, sugieren que el análisis de radiómica podría ser una herramienta útil para el estudio de los diferentes trastornos de movimiento. De los diferentes tipos de análisis se encontraron resultados estadísticamente significativos con diferentes variables radiómicas, sin embargo, una variable que resalta es la variable volumen con la cual se encontraron resultados estadísticamente significativos en la mayoría de los análisis realizados.

Una de las ventajas principales del análisis de radiómica es que la segmentación se puede realizar de manera semi-automática, lo que la convierten en una técnica de análisis usuario independiente y reproducible, a diferencia del análisis por cocientes, que requiere del trazado manual de las regiones de interés en el cuerpo estriado. Otra de las ventajas del análisis de radiómica es toda la información que se puede obtener a partir de las diferentes variables de intensidad, forma y textura. La técnica de radiómica tiene el potencial de estudiar los trastornos de movimiento para diferenciar entre ellos, para comprenderlos mejor, para correlacionarse con otras disciplinas y para evaluar la respuesta del paciente a los tratamientos que se desarrollen.

Como trabajo a futuro sería interesante realizar un proyecto con una muestra más grande, formada por participantes diagnosticados con diferentes tipos de parkinsonismos, y en diferentes estadios clínicos, para poder realizar un análisis en el cual se creen diferentes categorías de acuerdo al diagnóstico, estadio clínico y, además, sea posible tomar la edad como un factor que influye en la pérdida de neuronas dopaminérgicas. También sería necesario realizar los estudios PET/CT utilizando los parámetros de adquisición adecuados para cada radiofármaco y, de esta manera, obtener datos que permitan encontrar biomarcadores de cada padecimiento para apoyar el diagnóstico y evaluar el significado de cada correlación entre los parámetros clínicos y las variables radiómicas, y las diferencias entre las correlaciones entre las variables clínicas que se presenten de acuerdo a cada diagnóstico. Finalmente, se propone realizar el mismo análisis segmentando por separado el núcleo caudado del putamen, este análisis no se realizó, debido a que no fue posible realizar la segmentación por serado, el programa Life X no lo permitía porque el tamaño de la VOI era menor a 64 Vx.

## -Anexo A-

Las variables radiómicas obtenidas a partir de la forma describen las características geométricas de la ROI, estas características se basan en dos definiciones diferentes de volumen [51].

Volumen representado como malla

El volumen de la ROI, o volumen expresado en mL, se puede calcular utilizando una malla ( $N_{fc}$ ) formada por tetraedros, cada uno de ellos con el origen situado en (0,0,0), el volumen ( $V$ ) de cada tetraedro  $k$  se calcula, a partir del producto mixto de tres vectores, de la siguiente manera [51]:

$$V_k = \frac{\vec{a} \cdot |\vec{b} \times \vec{c}|}{6}$$

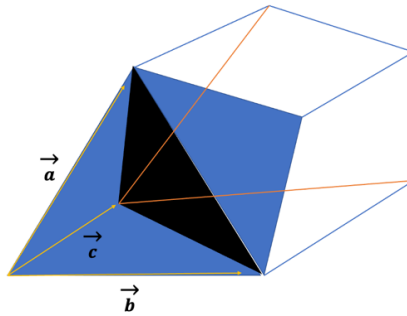


Figura 19: Volumen del tetraedro a partir del producto mixto de los vectores  $\vec{a}$ ,  $\vec{b}$  y  $\vec{c}$ .

En donde  $\vec{a}$ ,  $\vec{b}$  y  $\vec{c}$ , son los vértices de la cara  $k$ . El volumen puede ser positivo o negativo, según la orientación del vector esto quiere decir que, los vectores normales deben tener la misma orientación [51].

El volumen total de la ROI se obtiene al calcular el valor absoluto de la suma de los volúmenes de las caras  $V_k$  [51]:

$$V = \left| \sum_{k=1}^{N_{fc}} V_k \right|$$

Volumen aproximado

En la práctica clínica, el volumen ( $V_a$ ), es decir, el volumen expresado en voxeles, de una ROI normalmente, se calcula sumando los voxeles en la máscara morfológica  $N_v$  [51]:

$$V_a = \sum_{k=1}^{N_v} V_k$$

Para ROIs con un número de voxeles considerado grande (del orden de 1000), la diferencia entre el volumen aproximado y el volumen obtenido a partir de la representación de una malla suele ser despreciable, sin embargo, para volúmenes con un número reducido de voxeles (del orden de ente 10 a 100 voxeles) el valor suele ser sobre estimado, por lo tanto, el volumen aproximado se utiliza como referencia [51].

## -Anexo B-

---

### Protección radiológica

La exposición de radiación ionizante del público en general, de los pacientes, y de los trabajadores ocupacionalmente expuestos se debe limitar para reducir el riesgo de efectos biológicos adversos [78].

El tipo de respuesta biológicas ante la radiación se suele clasificar en dos categorías:

1. La respuesta del tejido cuando es expuesto a radiación: estos efectos están relacionados a la dosis de radiación recibida. Existe un umbral de dosis, debajo del umbral no se presenta ninguna respuesta biológica, al exceder el límite la severidad de los daños biológicos aumenta a medida que la dosis de radiación aumenta. Los efectos adversos del tejido se pueden presentar como: irritación, pérdida de cabello, síndromes gastrointestinales o cerebro vasculares, atrofia de órganos, reducción de fertilidad, entre otros [78].
2. Los efectos estocásticos, o probabilísticos: se presentan como cambios biológicos espontáneos, son independientes de un límite de dosis y la probabilidad de que se presenten aumenta con la exposición a la radiación. Los efectos estocásticos se pueden manifestar como cáncer o alteraciones genéticas [78].

Para limitar la dosis de radiación que podría resultar en lesiones corporales o daños hereditarios se han establecido límites de dosis efectiva.

La dosis efectiva es una medida que representa de manera cuantitativa el riesgo de la exposición a la radiación tomado en cuenta la dosis absorbida que recibe el humano, el tipo de radiación que se utiliza y los órganos o sistemas irradiados. La dosis efectiva se mide en millisievert ( $mSv$ ), una subunidad del sievert ( $Sv$ ) que equivale a  $\frac{1}{1000} Sv$  [79].

La ICRP había propuesto que el límite de dosis efectiva para personal ocupacionalmente expuesto sea de 50  $mSv$  por año, sin embargo, desde 1991 se propuso que el límite anual se reduzca a 20  $mSv$  [55], [78].

La ICRP recomienda que el límite de exposición para el público en general sea de 1 mSV para exposición continua o frecuente de fuentes artificiales que no tengan que ver con irradiación médica y de 5 mSv para eventos infrecuentes [55].

## -Anexo C-

### [<sup>11</sup>C] Raclopride

Los resultados de la prueba de correlación de Spearman, entre los datos obtenidos a partir del análisis por cocientes realizado a las imágenes adquiridas con [<sup>11</sup>C]Raclopride, y las variables clínicas de las escalas UPDRS 1 total, UPDRS 2 total, UPDRS 3 total, UPDRS total y la escala Hoehn Yahr no mostraron correlaciones estadísticamente significativas. Los resultados  $p$  y de  $\rho$  se encuentran en la tabla 8.

**Tabla 8: Correlaciones de Spearman entre el total de la escala clínica UPDRS 1, 2 y 3, la escala clínica Hoehn Yahr y los resultados del análisis por cocientes**

Cocientes	UPDRS 1 total $\rho$	UPDRS 1 total p	UPDRS 2 total $\rho$	UPDRS 2 total p
Núcleo caudado	0.04	0.8035	0.02	0.8925
Estriado medio	-0.02	0.9068	-0.25	0.1612
Estriado posterior	-0.17	0.3609	-0.21	0.2496
Promedio	-0.07	0.7018	-0.24	0.1935
Cocientes	UPDRS 3 total $\rho$	UPDRS 3 total p	UPDRS total $\rho$	UPDRS total p
Núcleo caudado	0.01	0.9723	0.15	0.4002
Estriado medio	0.09	0.5432	0.07	0.7147
Estriado posterior	0.03	0.8286	-0.05	0.7767
Promedio	0.06	0.6917	0.03	0.8794
Cocientes	HoehnYahr $\rho$	HoehnYahr p		
Núcleo caudado	0.06	0.7187		
Estriado medio	-0.02	0.8799		
Estriado posterior	-0.01	0.9484		
Promedio	-0.02	0.9114		

Tabla 8: Correlaciones de Spearman entre el total de la escala clínica UPDRS 1, 2 y 3, la escala clínica Hoehn Yahr y los resultados del análisis por cocientes

En las tablas 9, 10, 11 y 12 se presentan los resultados completos de las correlaciones de Spearman entre las variables radiómicas y el total de las variables clínicas UPDRS 1, UPDRS 2 y UPDRS3, bradicinecia, expresión facial y la escala Hohen y Yahr, respectivamente. Las correlaciones fueron realizadas con los datos obtenidos de analizar las imágenes adquiridas con [<sup>11</sup>C] Raclopride.



**Tabla 9: Correlaciones de Spearman entre las variables radiómicas y el total de Las variables clínicas UPDRS 1 y UPDRS 2.**

Variables radiómicas	UPDRS1 total $\rho$	UPDRS1total p	UPDRS 2 total $\rho$	UPDRS2 total p
Oblicuidad	-0.12	0.5558	0.06	0.7306
Curtosis	-0.11	0.5502	0.07	0.7122
Exceso de Curtosis	-0.11	0.5502	0.07	0.7122
Entropía_log10	0.10	0.5758	-0.04	0.8233
Entropía_log2	0.10	0.5758	-0.04	0.8233
Energía	-0.11	0.5587	0.04	0.8425
Volumen (mL)	-0.34	0.0539	-0.16	0.3880
Volumen (vx)	-0.35	0.0492	-0.37	0.0389
Esfericidad	-0.04	0.8132	0.03	0.8763
Superficie	-0.29	0.1068	-0.11	0.5501
Compacidad	-0.33	0.0617	-0.17	0.3566
GLCM_Homogeneidad	-0.11	0.5293	0.03	0.8683
GLCM_Energía	-0.13	0.4807	0.03	0.8795
GLCM_Contraste	0.12	0.5087	-0.03	0.8860
GLCM_Correlación	-0.05	0.7825	-0.23	0.2002
GLCM_Entropía_log10	0.12	0.5155	-0.03	0.8731
GLCM_Entropía_log2	0.12	0.5155	-0.03	0.8731
GLCM_Disimilitud	0.10	0.5801	-0.05	0.7947
GLRLM_SRE	0.09	0.6152	-0.05	0.7916
GLRLM_LRE	-0.11	0.5460	0.04	0.8281
GLRLM_LGRE	-0.17	0.3769	0.01	0.9951
GLRLM_HGRE	0.17	0.3769	-0.01	0.9951
GLRLM_SRLGE	-0.17	0.3554	-0.02	0.9201
GLRLM_SRHGE	0.17	0.3543	0.01	0.9706
GLRLM_LRLGE	-0.15	0.3991	0.01	0.9788
GLRLM_LRHGE	0.08	0.6755	-0.06	0.7368
GLRLM_GLNU	-0.26	0.1486	-0.14	0.4452
GLRLM_RLNU	-0.01	0.9883	-0.18	0.3310
GLRLM_RP	0.13	0.4860	-0.02	0.8893
NGLDM_Rugosidad	0.15	0.4184	0.29	0.1052
NGLDM_Contraste	0.17	0.3368	0.01	0.9984
NGLDM_Busyness	-0.08	0.6955	0.06	0.7461
GLZLM_SZE	-0.04	0.8148	-0.06	0.7430
GLZLM_LZE	-0.09	0.6034	0.01	0.9804
GLZLM_LGZE	-0.24	0.1902	-0.05	0.7740

GLZLM_HGZE	0.18	0.3255	-0.01	0.9640
GLZLM_SZLGE	-0.22	0.2204	-0.10	0.5794
GLZLM_SZHGE	0.09	0.5976	0.02	0.9152
GLZLM_LZLGE	-0.09	0.5976	0.03	0.8731
GLZLM_LZHGE	-0.24	0.1908	-0.18	0.3227
GLZLM_GLNU	-0.04	0.8433	-0.04	0.8416
GLZLM_ZLNU	0.13	0.4645	0.06	0.7472
GLZLM_ZP	0.01	0.9350	-0.05	0.7995

Tabla 9: Correlaciones de Spearman entre las variables radiómicas y el total de las variables clínicas UPDRS 1 y UPDRS 2. Los recuadros remarcados de gris corresponden a las variables que muestran correlaciones estadísticamente significativas.

En la figura 19 se comparan gráficas de las correlaciones entre el total de las variables clínicas UPDRS 1 y UPDRS 2, la variable volumen y el resultado del análisis por cocientes en la parte posterior del cuerpo estriado.

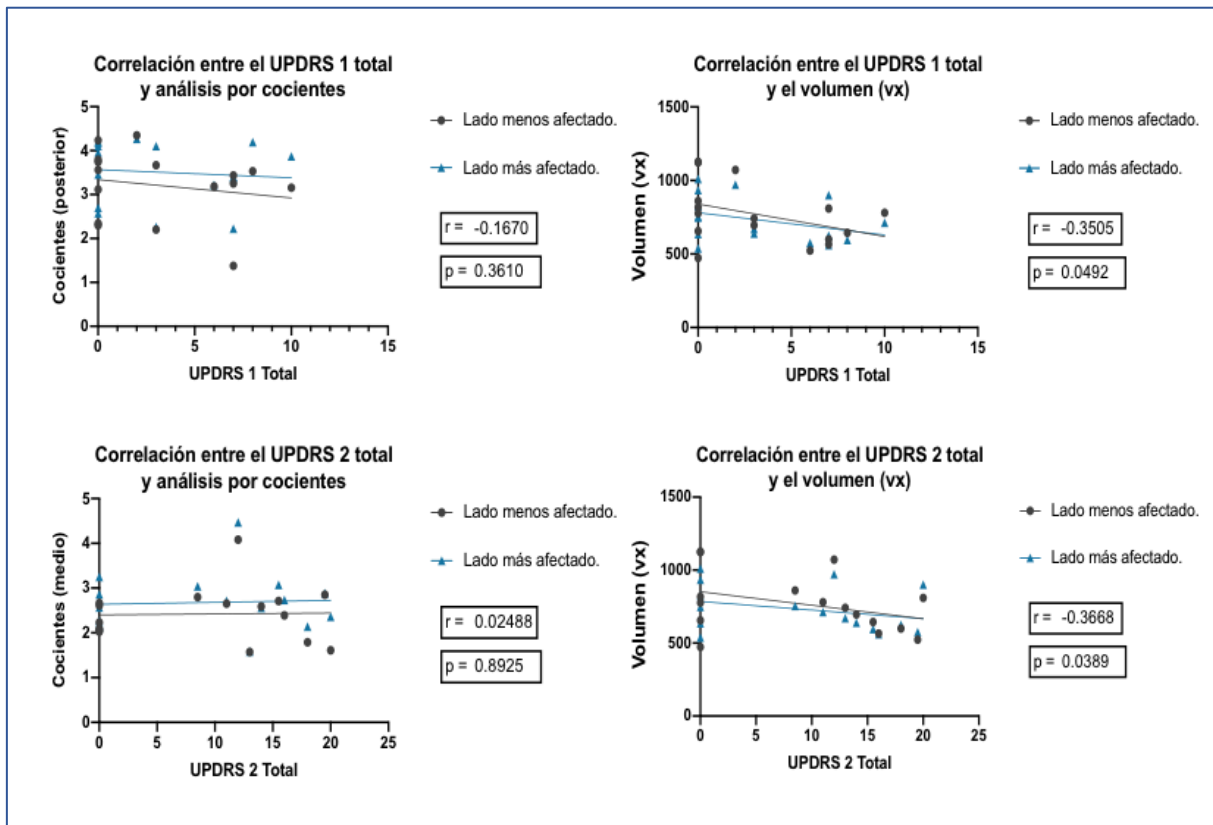


Figura 19: Correlaciones de Spearman entre el total de las escalas clínicas UPDRS 1 total (arriba) y UPDRS 2 total (abajo) y el resultado del análisis por cocientes en la parte posterior del cuerpo estriado (lado izquierdo) y la variable radiómica volumen (lado derecho). Los círculos representan el lado menos afectado del cuerpo estriado y los triángulos representan el lado más afectado del cuerpo estriado. En ninguna de estas gráficas se puede observar una tendencia que indique que las correlaciones dependen del lado más afectado del cuerpo estriado.

**Tabla 10: Correlaciones de Spearman entre las variables radiómicas y el total de Las variables clínicas UPDRS 3 y UPDRS.**

Variables radiómicas	UPDRS 3 total $\rho$	UPDRS 3 total p	UPDRS total $\rho$	UPDRS total p
Oblicuidad	-0.62	< 0.0001	-0.29	0.0959
Curtosis	-0.62	< 0.0001	-0.29	0.0977
Exceso de Curtosis	-0.62	< 0.0001	-0.29	0.0977
Entropía_log10	0.654	< 0.0001	0.32	0.0698
Entropía_log2	0.65	< 0.0001	0.32	0.0698
Energía	-0.66	< 0.0001	-0.33	0.0633
Volumen (mL)	-0.25	0.1088	-0.33	0.0649
Volumen (vx)	0.15	0.3523	-0.15	0.3969
Esfericidad	-0.04	0.7764	-0.09	0.6313
Superficie	-0.24	0.1240	-0.28	0.1238
Compacidad	-0.23	0.1367	-0.32	0.0735
GLCM_Homogeneidad	-0.62	< 0.0001	-0.32	0.0774
GLCM_Energía	-0.63	< 0.0001	-0.32	0.0767
GLCM_Contraste	0.63	< 0.0001	0.32	0.0710
GLCM_Correlación	0.52	< 0.0001	0.08	0.6762
GLCM_Entropía_log10	0.64	< 0.0001	0.32	0.0711
GLCM_Entropía_log2	0.64	< 0.0001	0.32	0.0711
GLCM_Disimilitud	0.62	< 0.0001	0.30	0.0947
GLRLM_SRE	0.62	< 0.0001	0.27	0.1345
GLRLM_LRE	-0.60	< 0.0001	-0.29	0.1089
GLRLM_LGRE	-0.63	< 0.0001	-0.34	0.0574
GLRLM_HGRE	0.63	< 0.0001	0.34	0.0573
GLRLM_SRLGE	-0.66	< 0.0001	-0.34	0.0570
GLRLM_SRHGE	0.63	< 0.0001	0.33	0.0671
GLRLM_LRLGE	-0.64	< 0.0001	-0.34	0.0588
GLRLM_LRHGE	0.66	< 0.0001	0.27	0.1395
GLRLM_GLNU	-0.50	< 0.0001	-0.33	0.0684
GLRLM_RLNU	0.69	< 0.0001	0.24	0.1839
GLRLM_RP	0.61	< 0.0001	0.30	0.0938
NGLDM_Rugosidad	-0.16	0.2990	-0.02	0.9284
NGLDM_Contraste	0.51	< 0.0001	0.29	0.1052
NGLDM_Busyness	-0.61	< 0.0001	-0.20	0.2648
GLZLM_SZE	0.42	< 0.0001	0.08	0.6616
GLZLM_LZE	-0.62	< 0.0001	-0.29	0.0963
GLZLM_LGZE	-0.60	< 0.0001	-0.37	0.0356
GLZLM_HGZE	0.58	< 0.0001	0.31	0.0867

GLZLM_SZLGE	0.17	0.2718	-0.09	0.6115
GLZLM_SZHGE	0.58	< 0.0001	0.26	0.1535
GLZLM_LZLGE	-0.63	< 0.0001	-0.29	0.1104
GLZLM_LZHGE	-0.31	0.0418	-0.27	0.1269
GLZLM_GLNU	0.55	< 0.0001	0.19	0.3052
GLZLM_ZLNU	0.59	< 0.0001	0.29	0.1063
GLZLM_ZP	0.57	< 0.0001	0.21	0.2408

Tabla 10: Correlaciones de Spearman entre las variables radiómicas y el total de las variables clínicas UPDRS 3 y UPDRS. Los recuadros remarcados de gris corresponden a las variables que muestran correlaciones estadísticamente significativas.

**Tabla 11: Correlaciones de Spearman entre las variables radiómicas y las variables clínicas bradicinesia y expresión facial**

Variables radiómicas	Bradicinesia $\rho$	Bradicinesia p	Expresión facial $\rho$	Expresión facial p
Oblicuidad	0.32	0.0593	-0.21	0.2285
Curtosis	0.32	0.0593	-0.21	0.2285
Exceso de Curtosis	0.32	0.0593	-0.21	0.2285
Entropía_log10	-0.33	0.0454	0.19	0.2598
Entropía_log2	-0.33	0.04543	0.19	0.2598
Energía	0.32	0.0593	-0.21	0.2285
Volumen (mL)	-0.24	0.1498	-0.18	0.2809
Volumen (vx)	-0.23	0.1812	-0.18	0.2972
Esfericidad	-0.03	0.8578	0.06	0.7405
Superficie	-0.28	0.0945	-0.18	0.2972
Compacidad	-0.11	0.5323	-0.12	0.4804
GLCM_Homogeneidad	0.29	0.0906	-0.29	0.0785
GLCM_Energía	0.29	0.0779	-0.28	0.0996
GLCM_Contraste	-0.29	0.0905	0.29	0.0785
GLCM_Entropía_log10	-0.29	0.0815	0.28	0.0996
GLCM_Entropía_log2	-0.29	0.0815	0.28	0.0996
GLCM_Disimilitud	-0.29	0.0906	0.29	0.0785
GLRLM_SRE	-0.10	0.5729	0.26	0.1328
GLRLM_LRE	0.21	0.2279	-0.24	0.1509
GLRLM_LGRE	0.33	0.0517	-0.04	0.8099
GLRLM_HGRE	-0.33	0.0517	0.04	0.8099
GLRLM_SRLGE	0.32	0.0632	0.29	0.0868
GLRLM_SRHGE	-0.37	0.0281	0.14	0.4277
GLRLM_LRLGE	0.32	0.0591	0.01	0.9819
GLRLM_LRHGE	-0.11	0.5313	-0.31	0.0661
GLRLM_GLNU	-0.29	0.0771	-0.13	0.4637
GLRLM_RLNU	-0.38	0.0222	0.13	0.4548

GLRLM_RP	-0.19	0.2502	0.24	0.1521
NGLDM_Rugosidad	-0.10	0.5499	0.25	0.1341
NGLDM_Contraste	-0.26	0.1231	0.23	0.1768
NGLDM_Busyness	-0.29	0.0792	0.31	0.0677
GLZLM_SZE	0.02	0.9225	0.13	0.4548
GLZLM_LZE	-0.04	0.8541	-0.23	0.1694
GLZLM_LGZE	0.52	0.0012	-0.36	0.0322
GLZLM_HGZE	-0.52	0.0012	0.36	0.0322
GLZLM_SZLGE	0.16	0.3605	0.11	0.5052
GLZLM_SZHGE	-0.12	0.5011	0.16	0.3616
GLZLM_LZLGE	0.11	0.5100	-0.14	0.4131
GLZLM_LZHGE	-0.14	0.4276	-0.33	0.0496
GLZLM_GLNU	0.12	0.5166	0.19	0.2743
GLZLM_ZLNU	0.06	0.7320	-0.13	0.45144
GLZLM_ZP	0.04	0.8106	0.24	0.16345

Tabla 11: Correlaciones de Spearman entre las variables radiómicas y las variables clínicas bradicinesia y expresión facial. Los recuadros remarcados de gris corresponden a las variables que muestran correlaciones estadísticamente significativas

**Tabla 12: Correlaciones de Spearman entre las variables radiómicas y la variable clínica Hoehn Yahr**

Variables radiómicas	HoehnYahr $\rho$	HoehnYahr p
Oblicuidad	-0.14	0.3797
Curtosis	-0.13	0.4072
Exceso de Curtosis	-0.13	0.4072
Entropía_log10	0.11	0.4717
Entropía_log2	0.11	0.4717
Energía	-0.13	0.4296
Volumen (mL)	-0.30	0.0513
Esfericidad	0.39	0.0090
Superficie	-0.31	0.0416
Compacidad	-0.17	0.2903
GLCM_Homogeneidad	-0.12	0.4500
GLCM_Energía	-0.11	0.4837
GLCM_Contraste	0.11	0.4709
GLCM_Correlación	0.01	0.9493
GLCM_Entropía_log10	0.12	0.4303
GLCM_Entropía_log2	0.12	0.4303
GLCM_Disimilitud	0.11	0.4837
GLRLM_SRE	0.08	0.6081

GLRLM_LRE	-0.11	0.4681
GLRLM_LGRE	-0.12	0.4494
GLRLM_HGRE	0.12	0.4494
GLRLM_SRLGE	-0.10	0.5180
GLRLM_SRHGE	0.11	0.4974
GLRLM_LRLGE	-0.13	0.4072
GLRLM_LRHGE	0.03	0.8345
GLRLM_GLNU	-0.11	0.4802
GLRLM_RLNU	0.05	0.7600
GLRLM_RP	0.12	0.4317
NGLDM_Rugosidad	0.08	0.5930
NGLDM_Contraste	0.06	0.6967
NGLDM_Busyness	-0.06	0.7111
GLZLM_SZE	-0.03	0.8381
GLZLM_LZE	-0.13	0.4236
GLZLM_LGZE	-0.12	0.4407
GLZLM_HGZE	0.09	0.5583
GLZLM_SZLGE	-0.11	0.5018
GLZLM_SZHGE	0.11	0.4766
GLZLM_LZLGE	-0.09	0.5664
GLZLM_LZHGE	-0.12	0.4583
GLZLM_GLNU	0.06	0.7253
GLZLM_ZLNU	0.10	0.5102
GLZLM_ZP	0.06	0.7204

Tabla 12: Correlaciones de Spearman entre las variables radiómicas y la variable clínica Hoehn Yahr. Los recuadros remarcados de gris corresponden a las variables que muestran correlaciones estadísticamente significativas.

## [<sup>18</sup>F]FDOPA

Los resultados de la prueba de correlación de Spearman entre los datos obtenidos a partir del análisis por cocientes realizado a las imágenes adquiridas con [<sup>18</sup>F]FDOPA, y las variables clínicas de las escalas UPDRS 1 total, UPDRS 2 total y UPDRS total se encuentran en la tabla 13.

**Tabla 13: Correlaciones de Spearman entre el total de la escala clínica UPDRS 1, 2 y 3, y los resultados del análisis por cocientes**

Cocientes	UPDRS 1 total $\rho$	UPDRS 1 total p	UPDRS 2 total $\rho$	UPDRS 2 total p
Núcleo caudado	0.16	0.4941	-0.29	0.1920
Estriado medio	0.13	0.5648	-0.23	0.3091
Estriado posterior	0.19	0.3810	-0.21	0.3590
Promedio	0.12	0.6072	-0.25	0.2641
Cocientes	UPDRS 3 total $\rho$	UPDRS 3 total p	UPDRS total $\rho$	UPDRS total p
Núcleo caudado	0.34	0.0440	0.29	0.1891
Estriado medio	0.19	0.2654	0.32	0.1499
Estriado posterior	0.29	0.0874	0.28	0.2042
Promedio	0.32	0.0593	0.30	0.1685

Tabla 13: Correlaciones de Spearman entre el total de la escala clínica UPDRS 1, 2 y 3, y los resultados del análisis por cocientes.

En las tablas 14 y 15 se presentan los resultados completos de las correlaciones de Spearman entre las variables radiómicas y el total de las variables clínicas UPDRS 1, UPDRS 2, bradicinecia y expresión facial. Las correlaciones fueron realizadas con los datos obtenidos de analizar las imágenes adquiridas con [ $^{18}\text{F}$ ]FDOPA.

**Tabla 14: Correlaciones de Spearman entre las variables radiómicas y el total de Las variables clínicas UPDRS 1 y UPDRS 2.**

Variables radiómicas	UPDRS1 total $\rho$	UPDRS1total p	UPDRS 2 total $\rho$	UPDRS2 total p
Oblicuidad	-0.14	0.5453	0.15	0.5052
Curtosis	-0.14	0.5453	0.15	0.5052
Exceso de Curtosis	-0.14	0.5453	0.15	0.5052
Entropía_log10	0.18	0.4130	-0.12	0.5858
Entropía_log2	0.18	0.4130	-0.12	0.5858
Energía	-0.14	0.5453	0.15	0.5052
Volumen (mL)	0.40	0.0620	-0.46	0.0310
Volumen (vx)	0.40	0.0620	-0.46	0.0310
Esfericidad	0.39	0.0723	-0.19	0.3988
Superficie	0.36	0.1039	-0.38	0.0747
Compacidad	0.56	0.0061	-0.64	0.0015
GLCM_Homogeneidad	-0.07	0.7680	0.16	0.4824
GLCM_Energía	-0.09	0.6756	0.13	0.5593
GLCM_Contraste	0.07	0.7680	-0.16	0.4824
GLCM_Correlación	0.35	0.1118	-0.38	0.0832
GLCM_Entropía_log10	0.09	0.6756	-0.13	0.5593
GLCM_Entropía_log2	0.09	0.6756	-0.13	0.5593
GLCM_Disimilitud	0.07	0.7680	-0.16	0.4824

GLRLM_SRE	-0.02	0.9111	0.06	0.7743
GLRLM_LRE	0.13	0.5510	-0.28	0.2198
GLRLM_LGRE	-0.03	0.8960	0.17	0.4601
GLRLM_HGRE	0.03	0.8960	-0.12	0.4601
GLRLM_SRLGE	-0.09	0.6993	0.16	0.4852
GLRLM_SRHGE	0.06	0.8233	-0.09	0.6982
GLRLM_LRLGE	0.07	0.7606	-0.01	0.9599
GLRLM_LRHGE	0.19	0.3954	-0.39	0.0781
GLRLM_GLNU	0.28	0.2084	-0.33	0.1305
GLRLM_RLNU	0.15	0.5105	-0.22	0.3260
GLRLM_RP	-0.14	0.5407	0.10	0.6429
NGLDM_Rugosidad	0.02	0.9326	-0.15	0.5286
NGLDM_Contraste	0.06	0.7720	-0.12	0.6015
NGLDM_Busyness	0.17	0.4452	-0.11	0.6156
GLZLM_SZE	0.12	0.5858	-0.13	0.5754
GLZLM_LZE	0.17	0.4495	-0.22	0.3133
GLZLM_LGZE	-0.25	0.2539	0.20	0.3616
GLZLM_HGZE	0.25	0.2539	-0.20	0.3616
GLZLM_SZLGE	0.04	0.8590	-0.03	0.8881
GLZLM_SZHGE	0.18	0.4280	-0.18	0.4115
GLZLM_LZLGE	0.11	0.6325	-0.05	0.8092
GLZLM_LZHGE	0.26	0.2434	-0.32	0.1394
GLZLM_GLNU	-0.16	0.4885	0.08	0.7164
GLZLM_ZLNU	-0.25	0.2685	0.04	0.8518
GLZLM_ZP	-0.12	0.6000	0.17	0.4568

Tabla 14: Correlaciones de Spearman entre las variables radiómicas y el total de las variables clínicas UPDRS 1 y UPDRS 2. Los recuadros remarcados de gris corresponden a las variables que muestran correlaciones estadísticamente significativas

**Tabla 15: Correlaciones de Spearman entre las variables radiómicas y Las variables clínicas bradicinesia y expresión facial.**

Variables radiómicas	Bradicinesia $\rho$	Bradicinesia p	Expresión facial $\rho$	Expresión facial p
Oblicuidad	0.32	0.0592	-0.20	0.2284
Curtosis	0.32	0.0592	-0.20	0.2284
Exceso de Curtosis	0.32	0.0592	-0.20	0.2284
Entropía_log10	-0.34	0.0454	0.19	0.2597
Entropía_log2	-0.34	0.0454	0.19	0.2597
Energía	0.32	0.0592	-0.20	0.2284
Volumen (mL)	-0.24	0.1497	-0.18	0.2808
Volumen (vx)	-0.23	0.1811	-0.18	0.2971



Esfericidad	-0.03	0.8577	0.06	0.7404
Superficie	-0.28	0.0945	-0.18	0.2971
Compacidad	-0.11	0.5323	-0.12	0.4803
GLCM_Homogeneidad	0.29	0.0905	-0.29	0.0784
GLCM_Energía	0.29	0.0780	-0.28	0.0995
GLCM_Contraste	-0.29	0.0905	0.29	0.0784
GLCM_Entropía_log10	-0.29	0.0814	0.28	0.0995
GLCM_Entropía_log2	-0.29	0.0814	0.28	0.0995
GLCM_Disimilitud	-0.29	0.0905	0.29	0.0784
GLRLM_SRE	-0.09	0.5729	0.26	0.1327
GLRLM_LRE	0.21	0.2279	-0.24	0.1509
GLRLM_LGRE	0.31	0.0517	-0.04	0.8100
GLRLM_HGRE	-0.33	0.0517	0.05	0.8100
GLRLM_SRLGE	0.31	0.0632	0.29	0.0868
GLRLM_SRHGE	-0.37	0.0280	0.14	0.4276
GLRLM_LRLGE	0.32	0.0590	0.01	0.9820
GLRLM_LRHGE	-0.11	0.5313	-0.30	0.0660
GLRLM_GLNU	-0.29	0.0771	-0.13	0.4637
GLRLM_RLNU	-0.38	0.0222	0.13	0.4548
GLRLM_RP	-0.19	0.2501	0.24	0.1521
NGLDM_Rugosidad	-0.10	0.5498	0.25	0.1341
NGLDM_Contraste	-0.26	0.1230	0.23	0.1768
NGLDM_Busyness	-0.29	0.0792	0.31	0.0677
GLZLM_SZE	0.02	0.9224	0.13	0.4548
GLZLM_LZE	-0.03	0.8541	-0.23	0.1694
GLZLM_LGZE	0.51	0.0013	-0.36	0.0323
GLZLM_HGZE	-0.51	0.0013	0.36	0.0323
GLZLM_SZLGE	0.16	0.3606	0.11	0.5052
GLZLM_SZHGE	-0.11	0.5010	0.16	0.3616
GLZLM_LZLGE	0.11	0.5100	-0.14	0.4132
GLZLM_LZHGE	-0.14	0.4276	-0.33	0.0496
GLZLM_GLNU	0.11	0.5167	0.19	0.2743
GLZLM_ZLNU	0.06	0.7320	-0.13	0.4514
GLZLM_ZP	0.04	0.8106	0.24	0.1635

Tabla 15: Correlaciones de Spearman entre las variables radiómicas y las variables clínicas bradicinesia y expresión facial. Los recuadros remarcados de gris corresponden a las variables que muestran correlaciones estadísticamente significativa

**Tabla 16: Correlaciones de Spearman entre las variables radiómicas y las variables clínicas UPDRS 3 total y UPDRS total.**

Variables radiómicas	UPDRS 3 total $\rho$	UPDRS 3 total p	UPDRS total $\rho$	UPDRS total p
Oblicuidad	0.19	0.2610	0.13	0.5526
Curtosis	0.19	0.2610	0.13	0.5526
Exceso de Curtosis	0.19	0.2610	0.13	0.5526
Entropía_log10	-0.18	0.2802	-0.13	0.5599
Entropía_log2	-0.18	0.2802	-0.13	0.5599
Energía	0.19	0.2610	0.13	0.5526
Volumen (mL)	-0.40	0.0132	-0.75	0.0001
Volumen (vx)	-0.39	0.0158	-0.75	0.0001
Esfericidad	0.09	0.6047	-0.05	0.8011
Superficie	-0.44	0.0075	-0.68	0.0005
Compacidad	-0.15	0.3913	-0.66	0.0008
GLCM_Homogeneidad	0.13	0.4600	0.05	0.8279
GLCM_Energía	0.16	0.3572	0.06	0.7808
GLCM_Contraste	-0.13	0.4600	-0.05	0.8279
GLCM_Correlación	-0.47	0.0046	-0.49	0.0217
GLCM_Entropía_log10	-0.16	0.3644	-0.06	0.7808
GLCM_Entropía_log2	-0.16	0.3644	-0.06	0.7808
GLCM_Disimilitud	-0.13	0.4600	-0.05	0.8279
GLRLM_SRE	0.06	0.7469	0.26	0.2416
GLRLM_LRE	0.03	0.8683	-0.18	0.4195
GLRLM_LGRE	0.17	0.3275	0.04	0.8675
GLRLM_HGRE	-0.17	0.3275	-0.03	0.8675
GLRLM_SRLGE	0.26	0.1304	0.42	0.0494
GLRLM_SRHGE	-0.14	0.4040	0.02	0.9203
GLRLM_LRLGE	0.15	0.3846	-0.07	0.7485
GLRLM_LRHGE	-0.09	0.5746	-0.27	0.2209
GLRLM_GLNU	-0.46	0.0051	-0.72	0.0001
GLRLM_RLNU	-0.33	0.0470	-0.32	0.1443
GLRLM_RP	-0.02	0.9096	0.24	0.2891
NGLDM_Rugosidad	0.03	0.8555	0.27	0.2222
NGLDM_Contraste	-0.12	0.4674	-0.01	0.9637
NGLDM_Busyness	-0.20	0.2338	-0.11	0.6172
GLZLM_SZE	0.12	0.4897	0.29	0.1869
GLZLM_LGZE	0.29	0.0880	0.24	0.2652
GLZLM_HGZE	-0.29	0.0880	-0.25	0.2652
GLZLM_SZLGE	0.20	0.2260	0.42	0.0508
GLZLM_SZHGE	0.03	0.8425	0.19	0.4020

GLZLM_LZLGE	-0.08	0.6290	-0.39	0.0695
GLZLM_LZHGE	-0.29	0.0773	-0.72	0.0001
GLZLM_GLNU	0.12	0.4805	0.41	0.0549
GLZLM_ZLNU	0.10	0.5528	0.32	0.1468
GLZLM_ZP	0.17	0.3054	0.54	0.0086

Tabla 16: Correlaciones de Spearman entre las variables radiómicas y las variables clínicas UPDRS 3 total y UPDRS total. Los recuadros sombreados de gris son las correlaciones que se consideran estadísticamente significativas

En la tabla 17 se encuentran los valores de las medias de los grupos que se están comparando, la diferencia entre ambas medias, el valor de  $p$  y el valor de  $U$  para los resultados del análisis de las variables de radiómica no mencionados en la sección de resultados.

**Tabla 17: Pruebas de Mann-Whitney entre los valores del análisis por cocientes de participantes diagnosticados con diferentes trastornos de movimiento y controles.**

GLCM_Homogeneidad				
Grupos	Media del 1º grupo	Media del 2º grupo	Diferencia entre las medias	Valor de p
PD vs trastornos	0.6364, n=18	0.6991, n=42	0.06269	0.4256
PD vs MSA	0.6364, n=18	0.5741, n=6	-0.06232	0.2796
Trastornos vs controles	0.6991, n=42	0.7742, n=6	0.07509	0.0961
PD vs controles	0.6364, n=18	0.7742, n=6	0.1378	0.0273
MSA vs controles	0.5741, n=6	0.7742, n=6	0.2001	0.0022
MSA vs trastornos	0.5741, n=6	0.6991, n=42	0.125	0.0882
GLCM_Energía				
Grupos	Media del 1º grupo	Media del 2º grupo	Diferencia entre las medias	Valor de p
PD vs trastornos	0.06709, n=18	0.1023, n=42	0.03522	0.435
PD vs MSA	0.06709, n=18	0.03877, n=6	-0.02832	0.2796
Trastornos vs controles	0.1023, n=42	0.2000, n=6	0.09767	0.0625
PD vs controles	0.06709, n=18	0.2000, n=6	0.1329	0.0183
MSA vs controles	0.03877, n=6	0.2000, n=6	0.1612	0.0022
MSA vs trastornos	0.03877, n=6	0.1579, n=36	0.1191	0.044
GLCM_Entropía_log10				
Grupos	Media del 1º grupo	Media del 2º grupo	Diferencia entre las medias	Valor de p

PD vs trastornos	1.259, n=18	0.8852, n=24	-0.3737	0.2203
PD vs MSA	1.259, n=18	4.940, n=6	3.682	<0.0001
Trastornos vs controles	1.101, n=42	0.7994, n=6	-0.3012	0.0625
PD vs controles	1.259, n=18	0.7994, n=6	-0.4595	0.0224
MSA vs controles	1.487, n=6	0.7994, n=6	-0.6879	0.0022
MSA vs trastornos	1.487, n=6	0.9080, n=36	-0.5792	0.0298

GLRLM\_SRE

Grupos	Media del 1º grupo	Media del 2º grupo	Diferencia entre las medias	Valor de p
PD vs trastornos	0.7843, n=18	0.6840, n=24	-0.1003	0.2108
PD vs MSA	0.7843, n=18	0.8415, n=6	0.05719	0.2796
Trastornos vs controles	0.7354, n=42	0.6609, n=6	-0.07446	0.2625
PD vs controles	0.7843, n=18	0.6609, n=6	-0.1234	0.0559
MSA vs controles	0.8415, n=6	0.6609, n=6	-0.1806	0.0022
MSA vs trastornos	0.8415, n=6	0.6840, n=36	-0.1575	0.0529

GLRLM\_RLNU

Grupos	Media del 1º grupo	Media del 2º grupo	Diferencia entre las medias	Valor de p
PD vs trastornos	321.3, n=18	248.4, n=42	-72.87	0.3632
PD vs MSA	321.3, n=18	394.3, n=6	73.04	0.0769
Trastornos vs controles	248.4, n=42	156.3, n=6	-92.1	0.0897
PD vs controles	321.3, n=18	156.3, n=6	-165	0.0118
MSA vs controles	394.3, n=6	156.3, n=6	-238	0.0022
MSA vs trastornos	394.3, n=6	248.4, n=42	-145.9	0.0295

GLZLM\_SZE

Grupos	Media del 1º grupo	Media del 2º grupo	Diferencia entre las medias	Valor de p
PD vs trastornos	0.3047, n=18	0.2073, n=42	-0.09741	0.9522
PD vs MSA	0.3047, n=18	0.4172, n=6	0.1125	0.0396
Trastornos vs controles	0.2073, n=42	0.3620, n=6	0.1547	0.1099
PD vs controles	0.3047, n=18	0.3620, n=6	0.05731	0.1765

MSA vs controles	0.4172, n=6	0.3620, n=6	-0.05521	0.5887
MSA vs trastornos	0.4172, n=6	0.2073, n=42	-0.2099	0.0295
<b>GLZLM_SZHGE</b>				
Grupos	Media del 1º grupo	Media del 2º grupo	Diferencia entre las medias	Valor de p
PD vs trastornos	1.168, n=18	0.8304, n=42	-0.338	0.716
PD vs MSA	1.168, n=18	9.785, n=6	8.616	0.0658
Trastornos vs controles	0.8304, n=42	7.410, n=6	6.58	0.4735
PD vs controles	1.168, n=18	7.410, n=6	6.242	0.7703
MSA vs controles	9.785, n=6	7.410, n=6	-2.375	0.3939
MSA vs trastornos	0.02737, n=6	0.01024, n=36	0.01713	0.0784
<b>GLZLM_ZLNU</b>				
Grupos	Media del 1º grupo	Media del 2º grupo	Diferencia entre las medias	Valor de p
PD vs trastornos	1.604, n=18	1.533, n=42	-0.07106	0.9374
PD vs MSA	1.604, n=18	5.533, n=6	3.929	0.0855
Trastornos vs controles	1.533, n=42	2.623, n=6	1.09	0.3088
PD vs controles	1.604, n=18	2.623, n=6	1.019	0.4478
MSA vs controles	5.533, n=6	2.623, n=6	-2.91	0.1039
MSA vs trastornos	5.533, n=6	1.533, n=42	-4	0.049
<b>GLZLM_ZP</b>				
Grupos	Media del 1º grupo	Media del 2º grupo	Diferencia entre las medias	Valor de p
PD vs trastornos	0.01124, n=18	0.01124, n=42	0	0.5674
PD vs MSA	0.01124, n=18	0.02737, n=6	0.01613	0.1994
Trastornos vs controles	0.01124, n=42	0.01782, n=6	0.006576	0.4184
PD vs controles	0.01124, n=18	0.01782, n=6	0.006576	0.5366
MSA vs controles	0.02737, n=6	0.01782, n=6	-0.00955	0.1797
MSA vs trastornos	0.02737, n=6	0.01024, n=36	-0.01713	0.0748

Tabla 17: Pruebas de Mann-Whitney entre los valores del análisis de radiómica de participantes diagnosticados con la enfermedad de Parkinson (P.D) y otros parkinsonismos, entre PD y atrofia de sistemas múltiples (MSA), entre los diferentes tipos de parkinsonismos y sujetos controles, entre PD y sujetos controles, entre MSA y sujetos controles y entre MSA y los diferentes tipos de parkinsonismos. Las diferencias entre ambos grupos se consideran estadísticamente significativas si  $p < 0.05$ , estos recuadros están subrayados de gris.

## Referencias bibliográficas

- [1] G. K. Wenning *et al.*, «Prevalence of movement disorders in men and women aged 50–89 years (Bruneck Study cohort): a population-based study», *Lancet Neurol.*, vol. 4, n.º 12, pp. 815-820, dic. 2005, doi: 10.1016/S1474-4422(05)70226-X.
- [2] «Front Matter», en *Principles and Practice of Movement Disorders*, Elsevier, 2011, pp. i-iii. doi: 10.1016/B978-1-4377-2369-4.00026-3.
- [3] T. Simuni y R. Pahwa, *Parkinson's Disease*. Oxford University Press, 2009.
- [4] R. B. Postuma *et al.*, «MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease: MDS-PD Clinical Diagnostic Criteria», *Mov. Disord.*, vol. 30, n.º 12, pp. 1591-1601, oct. 2015, doi: 10.1002/mds.26424.
- [5] L. V. Kalia y A. E. Lang, «Parkinson's disease», *The Lancet*, vol. 386, n.º 9996, pp. 896-912, ago. 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3.
- [6] I. N. de las P. A. Mayores, «Parkinson, segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente en personas mayores de 50 años», *gob.mx*.  
<http://www.gob.mx/inapam/es/articulos/parkinson-segunda-enfermedad-neurodegenerativa-mas-frecuente-en-personas-mayores-de-50-anos?idiom=es> (accedido 4 de enero de 2021).
- [7] J. A. Opara, A. Małeck, E. Małeczka, y T. Socha, «Motor assessment in Parkinson's disease», *Ann. Agric. Environ. Med.*, vol. 24, n.º 3, p. 5, 2017.
- [8] J. Jankovic, «Parkinson's disease: clinical features and diagnosis», *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 79, n.º 4, pp. 368-376, abr. 2008, doi: 10.1136/jnnp.2007.131045.
- [9] W. Poewe *et al.*, «Parkinson disease», *Nat. Rev. Dis. Primer*, vol. 3, n.º 1, p. 17013, dic. 2017, doi: 10.1038/nrdp.2017.13.
- [10] M. J. Armstrong, «Progressive Supranuclear Palsy: an Update», *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, vol. 18, n.º 3, p. 12, mar. 2018, doi: 10.1007/s11910-018-0819-5.
- [11] L. Golbe, «Progressive Supranuclear Palsy», *Semin. Neurol.*, vol. 34, n.º 02, pp. 151-159, jun. 2014, doi: 10.1055/s-0034-1381736.
- [12] M. T. Hayes, «Parkinson's Disease and Parkinsonism», *Am. J. Med.*, vol. 132, n.º 7, pp. 802-807, jul. 2019, doi: 10.1016/j.amjmed.2019.03.001.
- [13] F. Di Stasio *et al.*, «Corticobasal syndrome: neuroimaging and neurophysiological advances», *Eur. J. Neurol.*, vol. 26, n.º 5, p. 701, may 2019, doi: 10.1111/ene.13928.
- [14] B. Laurens *et al.*, «Multiple System Atrophy - State of the Art», *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, vol. 17, n.º 5, p. 41, may 2017, doi: 10.1007/s11910-017-0751-0.
- [15] A. Fanciulli, I. Stankovic, F. Krismer, K. Seppi, J. Levin, y G. K. Wenning, «Multiple system atrophy», en *International Review of Neurobiology*, Elsevier, 2019, pp. 137-192. doi: 10.1016/bs.irm.2019.10.004.
- [16] I. G. McKeith *et al.*, «Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium», *Neurology*, vol. 89, n.º 1, pp. 88-100, jul. 2017, doi: 10.1212/WNL.0000000000004058.
- [17] A. M. Sanford, «Lewy Body Dementia», *Clin. Geriatr. Med.*, vol. 34, n.º 4, pp. 603-615, nov. 2018, doi: 10.1016/j.cger.2018.06.007.
- [18] N. A. Arnaoutoglou, J. T. O'Brien, y B. R. Underwood, «Dementia with Lewy bodies — from scientific knowledge to clinical insights», *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 15, n.º 2, pp. 103-112, feb. 2019, doi: 10.1038/s41582-018-0107-7.
- [19] de J. de, «Persona de Contacto: Christopher G. Goetz, MD Rush University Medical Center 1725 W. Harrison Street, Suite 755 Chicago, IL USA 60612», p. 34.

- [20] S. Tong, A. M. Alessio, y P. E. Kinahan, «Image reconstruction for PET/CT scanners: past achievements and future challenges», *Imaging Med.*, vol. 2, n.º 5, pp. 529-545, oct. 2010, doi: 10.2217/iim.10.49.
- [21] P. E. Valk, Ed., *Positron emission tomography: clinical practice*. London: Springer, 2006.
- [22] W. A. Weber, «Use of PET for Monitoring Cancer Therapy and for Predicting Outcome», p. 13.
- [23] W. A. Weber y R. Figlin, «Monitoring Cancer Treatment with PET/CT: Does It Make a Difference?», p. 9.
- [24] M. E. Phelps, Ed., *PET: physics, instrumentation, and scanners*. New York: Springer, 2006.
- [25] M. L. T. M. Müller y N. I. Bohnen, «In Vivo Positron Emission Tomography of Extrastriatal Non-Dopaminergic Pathology in Parkinson Disease», en *The Neuroimaging of Brain Diseases*, C. Habas, Ed., Cham: Springer International Publishing, 2018, pp. 143-170. doi: 10.1007/978-3-319-78926-2\_7.
- [26] J. J. D. Lima, *Nuclear Medicine Physics*. CRC Press, 2016.
- [27] A. Granov, L. Tiutin, y T. Schwarz, Eds., *Positron Emission Tomography*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2013. doi: 10.1007/978-3-642-21120-1.
- [28] S. Peng, D. J. Doudet, V. Dhawan, y Y. Ma, «Dopamine», *PET Clin.*, vol. 8, n.º 4, pp. 469-485, oct. 2013, doi: 10.1016/j.cpet.2013.08.003.
- [29] X. Wu, H. Cai, R. Ge, L. Li, y Z. Jia, «Recent Progress of Imaging Agents for Parkinson's Disease», p. 13.
- [30] W. Li *et al.*, «<sup>11</sup>C-PE2I and <sup>18</sup>F-Dopa PET for assessing progression rate in Parkinson's: A longitudinal study: Comparison of <sup>18</sup>F-dopa and <sup>11</sup>C-PE2I PET», *Mov. Disord.*, vol. 33, n.º 1, pp. 117-127, ene. 2018, doi: 10.1002/mds.27183.
- [31] N. Abbasi Gharibkandi y S. J. Hosseinimehr, «Radiotracers for imaging of Parkinson's disease», *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 166, pp. 75-89, mar. 2019, doi: 10.1016/j.ejmech.2019.01.029.
- [32] K. Ishiwata *et al.*, «Development of PET radiopharmaceuticals and their clinical applications at the Positron Medical Center: PET tracers and clinical applications», *Geriatr. Gerontol. Int.*, vol. 10, pp. S180-S196, jul. 2010, doi: 10.1111/j.1447-0594.2010.00594.x.
- [33] K. Van Laere, K. Clerinx, E. D'Hondt, T. de Groot, y W. Vandenberghe, «Combined Striatal Binding and Cerebral Influx Analysis of Dynamic <sup>11</sup>C-Raclopride PET Improves Early Differentiation Between Multiple-System Atrophy and Parkinson Disease», *J. Nucl. Med.*, vol. 51, n.º 4, pp. 588-595, abr. 2010, doi: 10.2967/jnumed.109.070144.
- [34] M. Veronese, G. Rizzo, A. Bertoldo, y F. E. Turkheimer, «Spectral Analysis of Dynamic PET Studies: A Review of 20 Years of Method Developments and Applications», *Comput. Math. Methods Med.*, vol. 2016, pp. 1-15, 2016, doi: 10.1155/2016/7187541.
- [35] G. Tomasi, F. Turkheimer, y E. Aboagye, «Importance of Quantification for the Analysis of PET Data in Oncology: Review of Current Methods and Trends for the Future», *Mol. Imaging Biol.*, vol. 14, n.º 2, pp. 131-146, abr. 2012, doi: 10.1007/s11307-011-0514-2.
- [36] E. D. Morris, C. J. Endres, K. C. Schmidt, B. T. Christian, R. F. M. Jr, y R. E. Fisher, «Kinetic Modeling in Positron Emission Tomography», p. 42.
- [37] M. R. Kilbourn, «<sup>11</sup>C- and <sup>18</sup>F-Radiotracers for In Vivo Imaging of the Dopamine System: Past, Present and Future», *Biomedicines*, vol. 9, n.º 2, p. 108, ene. 2021, doi: 10.3390/biomedicines9020108.

- [38] C. S. Patlak, R. G. Blasberg, y J. D. Fenstermacher, «Graphical Evaluation of Blood-to-Brain Transfer Constants from Multiple-Time Uptake Data», *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 3, n.º 1, pp. 1-7, mar. 1983, doi: 10.1038/jcbfm.1983.1.
- [39] A. A. Lammertsma y S. P. Hume, «Simplified Reference Tissue Model for PET Receptor Studies», *NeuroImage*, vol. 4, n.º 3, pp. 153-158, dic. 1996, doi: 10.1006/nimg.1996.0066.
- [40] P. Jokinen, H. Helenius, E. Rauhala, A. Bruck, O. Eskola, y J. O. Rinne, «Simple Ratio Analysis of 18F-Fluorodopa Uptake in Striatal Subregions Separates Patients with Early Parkinson Disease from Healthy Controls», *J. Nucl. Med.*, vol. 50, n.º 6, pp. 893-899, jun. 2009, doi: 10.2967/jnumed.108.061572.
- [41] L. Farde, H. Hall, E. Ehrin, y Goa. Sedvall, «Quantitative Analysis of D2 Dopamine Receptor Binding in the Living Human Brain by PET», p. 4.
- [42] V. Dhawan *et al.*, «Comparative Analysis of Striatal FDOPA Uptake in Parkinson's Disease: Ratio Method Versus Graphical Approach», p. 8.
- [43] M. A. Mintun, M. E. Raichle, M. R. Kilbourn, G. F. Wooten, y M. J. Welch, «A quantitative model for the *in vivo* assessment of drug binding sites with positron emission tomography», *Ann. Neurol.*, vol. 15, n.º 3, pp. 217-227, mar. 1984, doi: 10.1002/ana.410150302.
- [44] M. Slifstein y M. Laruelle, «Models and methods for derivation of *in vivo* neuroreceptor parameters with PET and SPECT reversible radiotracers», *Nucl. Med. Biol.*, vol. 28, n.º 5, pp. 595-608, jul. 2001, doi: 10.1016/S0969-8051(01)00214-1.
- [45] R. B. Innis *et al.*, «Consensus Nomenclature for *in vivo* Imaging of Reversibly Binding Radioligands», *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 27, n.º 9, pp. 1533-1539, sep. 2007, doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600493.
- [46] Q. Guo, D. R. Owen, E. A. Rabiner, F. E. Turkheimer, y R. N. Gunn, «A Graphical Method to Compare the *in vivo* Binding Potential of PET Radioligands in the Absence of a Reference Region: Application to [<sup>11</sup>C]PBR28 and [<sup>18</sup>F]PBR111 for TSPO Imaging», *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 34, n.º 7, pp. 1162-1168, jul. 2014, doi: 10.1038/jcbfm.2014.65.
- [47] «BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource», p. 55.
- [48] R. A. Gatenby, O. Grove, y R. J. Gillies, «Quantitative Imaging in Cancer Evolution and Ecology», *Radiology*, vol. 269, n.º 1, pp. 8-14, oct. 2013, doi: 10.1148/radiol.13122697.
- [49] R. J. Gillies, P. E. Kinahan, y H. Hricak, «Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data», *Radiology*, vol. 278, n.º 2, pp. 563-577, feb. 2016, doi: 10.1148/radiol.2015151169.
- [50] G. J. R. Cook, M. Siddique, B. P. Taylor, C. Yip, S. Chicklore, y V. Goh, «Radiomics in PET: principles and applications», *Clin. Transl. Imaging*, vol. 2, n.º 3, pp. 269-276, jun. 2014, doi: 10.1007/s40336-014-0064-0.
- [51] A. Zwanenburg, S. Leger, M. Vallières, y S. Löck, «Image biomarker standardisation initiative», *Radiology*, vol. 295, n.º 2, pp. 328-338, may 2020, doi: 10.1148/radiol.2020191145.
- [52] C. Nioche, F. Orlhac, y I. Buvat, «Local Image Features Extraction — LIFEx —», p. 59.
- [53] R. M. Haralick, K. Shanmugam, y I. Dinstein, «Textural Features for Image Classification», *IEEE Trans. Syst. Man Cybern.*, vol. SMC-3, n.º 6, pp. 610-621, nov. 1973, doi: 10.1109/TSMC.1973.4309314.



- [54] V. Parekh y M. A. Jacobs, «Radiomics: a new application from established techniques», *Expert Rev. Precis. Med. Drug Dev.*, vol. 1, n.º 2, pp. 207-226, mar. 2016, doi: 10.1080/23808993.2016.1164013.
- [55] H. Smith, «Published on behalf of the International Commission on Radiological Protection», p. 211.
- [56] «Food and Drug Administration. Title 21 CFR 361.1, Radioactive Drugs for Certain Research Uses. 4-1-01 ed. Washington, DC: National Archives and Records Administration; 2001:300–305.»
- [57] N. Pavese *et al.*, «Clinical correlates of levodopa-induced dopamine release in Parkinson disease: A PET study», *Neurology*, vol. 67, n.º 9, pp. 1612-1617, nov. 2006, doi: 10.1212/01.wnl.0000242888.30755.5d.
- [58] R. N. Gunn, A. A. Lammertsma, S. P. Hume, y V. J. Cunningham, «Parametric Imaging of Ligand-Receptor Binding in PET Using a Simplified Reference Region Model», *NeuroImage*, vol. 6, n.º 4, pp. 279-287, nov. 1997, doi: 10.1006/nimg.1997.0303.
- [59] P. K. Morrish, J. S. Rakshi, D. L. Bailey, G. V. Sawle, y D. J. Brooks, «Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18F]dopa PET», p. 7.
- [60] P. Lambin, «Data from: Radiomics Digital Phantom», 2016, doi: 10.17195/CANDAT.2016.08.1.
- [61] R. Artusi, P. Verderio, y E. Marubini, «Bravais-Pearson and Spearman Correlation Coefficients: Meaning, Test of Hypothesis and Confidence Interval», p. 4.
- [62] D. J. Rumsey, *Statistics essentials for dummies*. en For dummies. Indianapolis, IN: Wiley Pub., Inc, 2010.
- [63] R. Balestrino y A. H. V. Schapira, «Parkinson disease», *Eur. J. Neurol.*, vol. 27, n.º 1, pp. 27-42, ene. 2020, doi: 10.1111/ene.14108.
- [64] R. Boellaard, «Standards for PET Image Acquisition and Quantitative Data Analysis», *J. Nucl. Med.*, vol. 50, n.º Suppl\_1, pp. 11S-20S, may 2009, doi: 10.2967/jnumed.108.057182.
- [65] L. Parde, «Kinetic Analysis of Central [11C]Raclopride Binding to D2-Dopamine Receptors Studied by PET-A Comparison to the Equilibrium Analysis», *J Cereb Blood Flow Metab*, vol. 9, p. 13, 1989.
- [66] A. Antonini *et al.*, «Complementary Positron Emission Tomographic Studies of the Striatal Dopaminergic System in Parkinson's Disease», *Arch. Neurol.*, vol. 52, n.º 12, pp. 1183-1190, dic. 1995, doi: 10.1001/archneur.1995.00540360061017.
- [67] E. Broussolle *et al.*, «The relation of putamen and caudate nucleus 18F-Dopa uptake to motor and cognitive performances in Parkinson's disease», *J. Neurol. Sci.*, vol. 166, n.º 2, pp. 141-151, jul. 1999, doi: 10.1016/S0022-510X(99)00127-6.
- [68] A. Antonini *et al.*, «Complementary Positron Emission Tomographic Studies of the Striatal Dopaminergic System in Parkinson's Disease», *Arch. Neurol.*, vol. 52, n.º 12, pp. 1183-1190, dic. 1995, doi: 10.1001/archneur.1995.00540360061017.
- [69] A. Rahmim *et al.*, «Improved prediction of outcome in Parkinson's disease using radiomics analysis of longitudinal DAT SPECT images», *NeuroImage Clin.*, vol. 16, pp. 539-544, 2017, doi: 10.1016/j.nicl.2017.08.021.
- [70] S. Shinde *et al.*, «Predictive markers for Parkinson's disease using deep neural nets on neuromelanin sensitive MRI», *NeuroImage Clin.*, vol. 22, p. 101748, 2019, doi: 10.1016/j.nicl.2019.101748.
- [71] Z. Cheng *et al.*, «Radiomic Features of the Nigrosome-1 Region of the Substantia

- Nigra: Using Quantitative Susceptibility Mapping to Assist the Diagnosis of Idiopathic Parkinson's Disease», *Front. Aging Neurosci.*, vol. 11, p. 167, jul. 2019, doi: 10.3389/fnagi.2019.00167.
- [72] X. Cao, X. Wang, C. Xue, S. Zhang, Q. Huang, y W. Liu, «A Radiomics Approach to Predicting Parkinson's Disease by Incorporating Whole-Brain Functional Activity and Gray Matter Structure», *Front. Neurosci.*, vol. 14, p. 751, jul. 2020, doi: 10.3389/fnins.2020.00751.
- [73] G. N. Stormezand *et al.*, «Intrastriatal gradient analyses of 18F-FDOPA PET scans for differentiation of Parkinsonian disorders», *NeuroImage Clin.*, vol. 25, p. 102161, 2020, doi: 10.1016/j.nicl.2019.102161.
- [74] A. A. Dijkstra *et al.*, «Stage-dependent nigral neuronal loss in incidental Lewy body and Parkinson's disease: NIGRAL CELL LOSS DURING PARKINSON'S DISEASE», *Mov. Disord.*, vol. 29, n.º 10, pp. 1244-1251, sep. 2014, doi: 10.1002/mds.25952.
- [75] D. Iacono *et al.*, «Parkinson disease and incidental Lewy body disease: Just a question of time?», *Neurology*, vol. 85, n.º 19, pp. 1670-1679, nov. 2015, doi: 10.1212/WNL.0000000000002102.
- [76] F. J. Vingerhoets, M. Schulzer, T. J. Ruth, J. E. Holden, y B. J. Snow, «Reproducibility and discriminating ability of fluorine-18-6-fluoro-L-Dopa PET in Parkinson's disease», *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.*, vol. 37, n.º 3, pp. 421-426, mar. 1996.
- [77] A. Zwanenburg, S. Leger, M. Vallières, y S. Löck, «Image biomarker standardisation initiative», *Radiology*, vol. 295, n.º 2, pp. 328-338, may 2020, doi: 10.1148/radiol.2020191145.
- [78] M. A. Statkiewicz Sherer, *Radiation protection in medical radiography*, 9.<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, Inc, 2021.
- [79] D. R. Fisher y F. H. Fahey, «Appropriate Use of Effective Dose in Radiation Protection and Risk Assessment», *Health Phys.*, vol. 113, n.º 2, pp. 102-109, ago. 2017, doi: 10.1097/HP.0000000000000674.



Casa abierta al tiempo  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

## ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00149  
Matrícula: 2191800523

Análisis de textura e intensidad de imágenes PET/CT de pacientes diagnosticados con trastornos de movimiento.

En la Ciudad de México, se presentaron a las 11:30 horas del día 12 del mes de enero del año 2024 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DR. ARTURO AVENDAÑO ESTRADA  
DRA. MERCEDES JATZIRI GAITAN GONZALEZ  
DR. ALEJANDRO GUZMAN DE LEON

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretario el último, se reunieron para proceder al Examen de Grado cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

MAESTRA EN CIENCIAS (INGENIERÍA BIOMÉDICA)

DE: ANA MONTSERRAT ALARID GUTIERREZ

y de acuerdo con el artículo 78 fracción III del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

*Aprobar*

Acto continuo, el presidente del jurado comunicó a la interesada el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.



REVISÓ  
*[Signature]*  
MTRA. ROSALBA SERRANO DE LA PAZ  
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI  
*Roman Linares Romero*  
DR. ROMAN LINARES ROMERO

PRESIDENTE  
*[Signature]*  
DR. ARTURO AVENDAÑO ESTRADA

VOCAL  
*[Signature]*  
DRA. MERCEDES JATZIRI GAITAN GONZALEZ

SECRETARIO  
*[Signature]*  
DR. ALEJANDRO GUZMAN DE LEON